

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

EL HIPOTALAMO COMO GLANDULA DE SECRECION INTERNA

ARTURO ZÁRATE,* † JORGE SORIA, † ELÍAS S. CANALES ‡ y GERARDO FORSBACH ‡

Se describen los pasos que la moderna investigación fisiológica y clínica han dado recientemente para afirmar el concepto de la función del hipotálamo como glándula de secreción interna, el reconocimiento de los factores y hormonas de naturaleza proteica que, a través de una circulación de tipo portal, llegan a la hipófisis y liberan o inhiben la secreción de las conocidas hormonas pituitarias: tirotrofina, gonadales, hormona del crecimiento, corticotrofina, hormona estimulante de los melanocitos y prolactin.

Como varias de esas sustancias hipotalámicas han sido identificadas en su fórmula química y han podido ser sintetizadas, se reserva el nombre de hormonas para ellas, y se guarda para las otras el nombre de factor. Su empleo en clínica, tanto en procedimientos de diagnóstico como de terapéutica, es ya suficientemente amplio con algunas de ellas, lo que ha permitido diferenciar algunos cuadros, asignándoles el sitio de origen del trastorno, la hipófisis o el hipotálamo, y proporcionar a los enfermos el tratamiento adecuado.

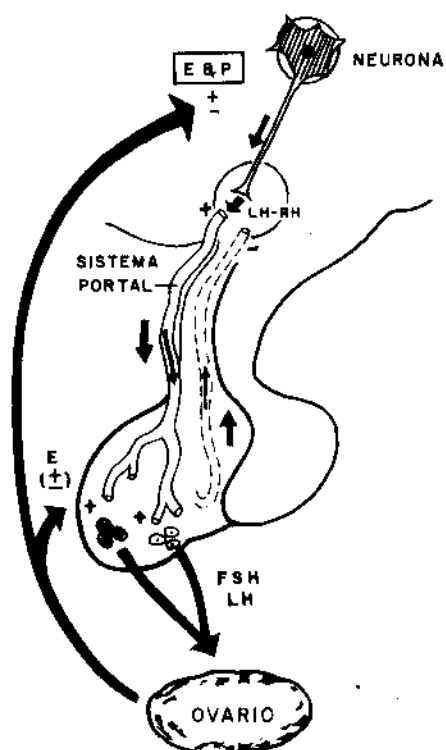
Se ha podido en esta forma establecer la base estructural de las relaciones neuroendocrinas, lo que constituye un adelanto muy importante, y se considera que la neurofarmacología, que se ocupa de los neuro-

transmisores, logrará en los próximos años un enfoque más racional con nuevos agentes que se sintetizen en el laboratorio.

El hipotálamo es un área del diencefalo localizada en la base del cerebro, limitada por arriba por el tálamo y el tercer ventrículo, por delante por el quiasma óptico, por atrás por los cuerpos mamilares y por abajo se continúa con el tallo hipofisario. Desde el punto de vista funcional, el hipotálamo desempeña dos tipos de actividades: una no endocrina y otra endocrina. La no endocrina se ejerce a través de núcleos nerviosos distribuidos en forma dispersa en su seno; son los centros del sueño, de la sed, de la actividad sexual, de la temperatura y del apetito. La función endocrina tiene su localización en dos áreas, una constituida por los núcleos supraóptico y paraventricular, que sintetizan respectivamente la vasopresina u hormona antidiurética (ADH) y la oxitocina; las neuronas de estos núcleos envían sus axones al lóbulo posterior de la hipófisis (fig. 1). La otra área está formada por neuronas dispersas en una región, la eminencia media, que se denomina hipofisiotrófica porque es la fuente de una familia de hormonas proteínicas que, a través de una circulación portal, alcanzan selectivamente las células secretoras de la adenohipófisis. Esta relación entre el hipotálamo y el

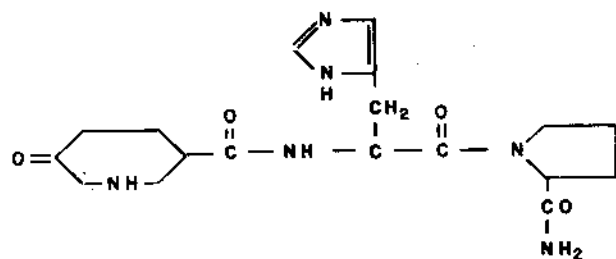
* Académico numerario.

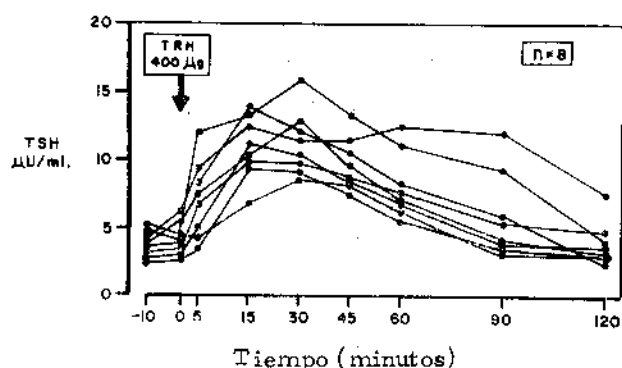
† Hospital de Gineco-Obstetricia No. 1. Instituto Mexicano del Seguro Social.



1 Representación esquemática de la interrelación hipotálamo-hipofisaria.

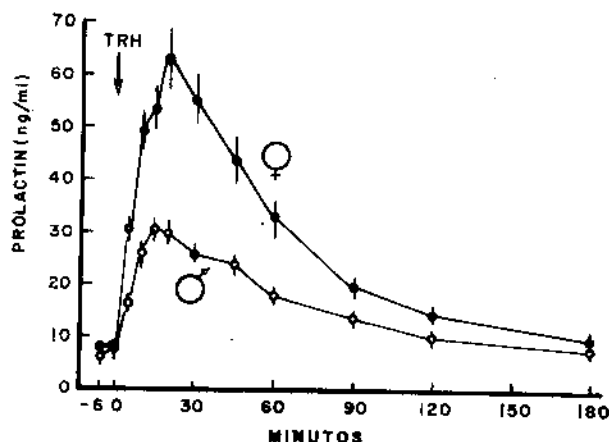
lóbulo anterior de la hipófisis por medio de factores u hormonas, constituye uno de los conocimientos más importantes que se han aportado a la endocrinología, ya que permitió demostrar una conexión entre los sistemas nervioso y endocrino. Desde hace mucho tiempo se sospechaba que el sistema nervioso central, a través del hipotálamo, estaba conectado con el sistema endocrino y para demostrarlo fue necesario recorrer un largo camino de experimentación.¹⁻³ Primeramente se observó que la estimulación eléctrica del hipotálamo, en algunas especies de animales, desencadena la ovulación; esta misma observación sugería que el hipotálamo requería de un intermediario para ejercer su acción sobre las glándulas periféricas. El





3 La administración intravenosa de TRH produce un aumento en la concentración sanguínea de TSH.

aunque también produce secreción de prolactina (PRL) (fig. 4). Parece ser que la acción hipofisaria de la TRH se modula por la concentración de hormonas tiroideas circulantes; así en presencia de un exceso de triyodotironina o de tiroxina, la adenohipófisis es refractaria al estímulo hipotalámico. En la clínica, la TRH se ha utilizado como prueba diagnóstica, pero también se han explorado algunos efectos terapéuticos. En ciertos casos la prueba de TRH permite diferenciar al hipotiroidismo hipofisario del hipotalámico; así mismo se encuentra que una hipersecreción de TSH después de TRH puede sugerir un hipotiroidismo crónico por daño tiroideo. En casos de hipertiroidismo, clínicamente no claros, la administración de TRH no se acompaña de un incremento en la concentración sanguínea de TSH.⁴⁻⁶ También se ha explorado la aplicación del efecto hiperprolactinéxico de la TRH con fines anticonceptivos⁶⁻⁷ y para incrementar la producción de leche⁸⁻⁹ en la lactancia. Los trastornos en la secreción de TRH pueden traducirse clínicamente, y paulatinamente se han ido reconociendo más casos en los que el hipotiroidismo puede ser atribuido a una deficiente secreción hipotalámica de

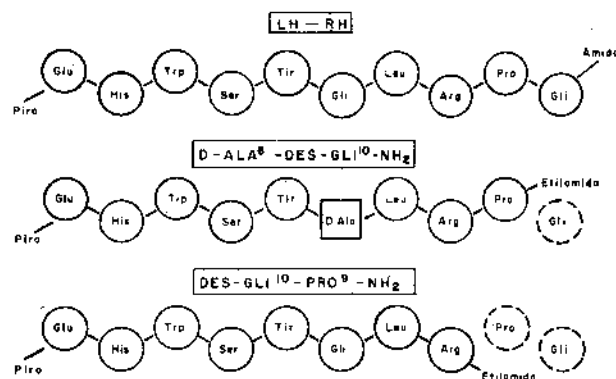


4 La administración de TRH produce una mayor secreción de prolactina en la mujer que en el hombre.

TRH; a esto se le denomina hipotiroidismo "terciario"; sin embargo aún no se han identificado casos de hipertiroidismo por exceso en la secreción de TRH.

LH-RH

La LH-RH es un decapeptido capaz de producir una secreción de LH y en menor cuantía de FSH, por lo que se ha supuesto que tal vez exista otra hormona similar (FSH-RH) con mayor actividad secretora de FSH¹⁰⁻¹² (fig. 5). Para conciliar la teoría de que sólo existe una hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas se sugiere que los esteroides sexuales circulantes son los responsables de determinar la magnitud de la secreción de cada una de las gonadotropinas.



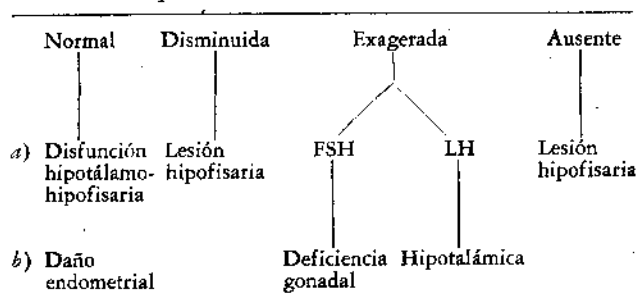
5 Estructura química de LH-RH.

Desde el punto de vista clínico se ha ideado una prueba diagnóstica utilizando la administración de LH-RH sintética, pero hasta ahora no ha sido posible diferenciar, en todos los casos de hipogonadismo, al de origen hipofisario del hipotalámico (cuadros 2 y 3) y por lo tanto la prueba ha tenido su mayor utilidad en el estudio de los procesos fisiológicos. Desde el punto de vista terapéutico, se ha utilizado tanto la LH-RH sintética como sus análogos,¹³⁻¹⁶ provistos de una actividad biológica más potente y sostenida, en la inducción de la ovulación y de la espermatogénesis.¹⁵⁻¹⁷ Los resultados han sido muy variables en vista de que

Cuadro 2 Respuesta a LH-RH en amenorrea primaria

Normal	Ausente	Disminuida	Exagerada
a) Disfunción hipotálamo-hipofisaria	Lesión hipofisaria	Lesión hipotalámica	Disgenesia gonadal
b) Ausencia congénita de útero			

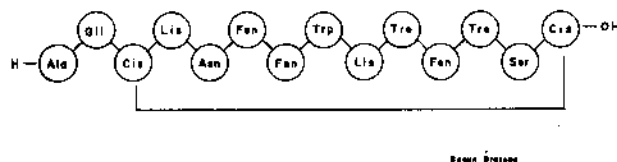
Cuadro 3 Respuesta a LH-RH en amenorrea secundaria



aún no se determina el esquema terapéutico óptimo. También se han sintetizado análogos de LH-RH desprovistos de actividad biológica pero capaces de competir en los sitios receptores de LH-RH de la adenohipófisis. Hasta ahora no se ha logrado obtener un análogo lo suficientemente potente para inhibir la secreción de gonadotropinas. En los casos de deficiente secreción de LH-RH por un trastorno congénito o cuando hay una lesión destructiva del hipotálamo, se puede presentar un cuadro clínico de hipogonadismo hipogonadotrópico. Ejemplos de este tipo de patología lo constituyen los casos de síndrome de Kailman,¹⁸ y de Prader-Willi.¹⁹ En la *anorexia nervosa*, la pseudocirosis y en algunas neoplasias, existe un trastorno de tipo "funcional".²⁰⁻²¹ Así mismo se cree que un exceso en la producción de LH-RH pudiera ser responsable de ciertos casos de pubertad temprana.²²⁻²³

GH-RIH

La GH-RIH conocida también como somatostatina, se sintetizó en 1973²⁴ y su estructura corresponde a un tetradecapéptido (fig. 6). Se encontró que esta hormona impide la liberación de hormona de crecimiento (GH) tanto en condiciones basales como provocadas; además inhibe la liberación de TSH inducida por TRH, pero no modifica la secreción de prolactina.²⁵⁻²⁶ Un aspecto sobresaliente es que la GH-RIH posee una acción extrahipofisaria sobre la mucosa gástrica y sobre el páncreas, inhibiendo la liberación de gastrina, insulina y glucagón; secundariamente disminuye la concentración de glucosa en sangre (cuadro 4). La



6 Secuencia de aminoácidos del factor inhibidor de hormona de crecimiento (somatostatina).

GH-RIH sólo es activa por vía parenteral y su máximo efecto se obtiene a los 20 minutos, desapareciendo totalmente a los 30 minutos, lo cual ha limitado su uso en la clínica, aunque se ha pensado que al encontrar un vehículo que prolongue su acción o al poder sintetizar un análogo químico de acción más sostenida, se podrá emplear en casos de diabetes juvenil, en el tratamiento de cuadros de hiperinsulinismo y de hiper-glucagonemia.²⁷

PIF

La secreción de prolactina se regula esencialmente a través de un mecanismo inhibitorio: la secreción del tallo hipofisario y las lesiones en la eminencia media originan una secreción persistente de prolactina. Hasta ahora no se ha logrado aislar esta hormona inhibidora (PIF) pero se cree que puede relacionarse con los neurotransmisores dopaminérgicos. En base a ciertos hallazgos experimentales también se ha sospechado la existencia de un liberador hipotalámico de prolactina.²⁸ En la clínica la presencia de galactorrea por exceso de PRF puede ser en ocasiones la primera manifestación de un trastorno tanto funcional como orgánico del hipotálamo.²⁹⁻³¹ Así, se conocen los casos de galactorrea ocasionados por la administración de drogas que alteran la concentración de las catecolaminas hipotalámicas, así como los resultantes de un proceso tumoral de la base del cerebro (cuadro 5).

Cuadro 4 Somatostatina

- Acción adenohipofisaria
 - Inhibe secreción de hormona de crecimiento
 - Inhibe secreción de tirotrofina inducida por TRH
 - Inhibe prolactina en acromegalia
- Acción extrahipofisaria
 - Inhibe secreción de insulina
 - Inhibe secreción de glucagón (secundariamente disminuye la glucosa circulante)
 - Inhibe secreción de gastrina
 - Inhibe secreción de secretina

MIH

La MIH y MRH son las hormonas que regulan la secreción de la MSH; pero no obstante que se han logrado sintetizar, el conocimiento que se tiene de ellas se basa en experimentos en animales inferiores, y en el humano no ha podido establecerse su función en condiciones fisiológicas ni su participación en estados patológicos.³²

CRF

Aunque la CRF fue la primera hormona hipotalámica investigada, su inestabilidad biológica ha impedido conocer su estructura química. La alteración en la secreción de CRF pudiera ser responsable de algunos casos de síndrome de Cushing.

Neurohipófisis

La neurohipófisis corresponde al lóbulo posterior de la hipófisis y es el componente distal del sistema neurosecretor, integrado por los núcleos supraópticos y paraventriculares que sintetizan respectivamente ADH y oxitocina, que transportadas a través de sus axones, llegan a la hipófisis posterior. Las dos neurohormonas son de naturaleza proteínica, constituidas por ocho aminoácidos y con una estructura química muy similar. La ADH permite conservar agua a través de una acción antidiurética directa sobre el riñón. Los núcleos osmorreceptores del hipotálamo registran los cambios en la presión osmótica del plasma y cuando ésta se eleva, se libera ADH; en la aurícula derecha del corazón existen otros núcleos, barorreceptores, que se activan por los cambios del volumen sanguíneo y estimulan la secreción de ADH. La liberación de ADH se puede inhibir con la administración de alcohol o mediante sobrehidratación. La vasopresina actúa en los tubos colectores del nefrón a través del AMP cíclico activando la pared celular y haciéndola más permeable al paso del agua. En la clínica se reconocen trastornos en la secreción de vasopresina; así puede existir una deficiencia que se manifiesta por diabetes insípida, pero también puede existir una hipersecreción de ADH por un tumor no endocrino y a esto se le llama síndrome de "secreción inadecuada de ADH".³³ Durante el periodo de lactancia, el estímulo directo sobre el pezón y los estímulos sensoriales son capaces de iniciar un reflejo medular que termina en el hipotálamo; al liberarse oxitocina, alcanza las células mioepiteliales del alveolo mamario y produce eyaculación de la leche; ésta es la acción fisiológica indudable de la oxitocina, ya que el efecto sobre la musculatura uterina es más bien de tipo farmacológico, puesto que mujeres que han sufrido hipofisectomía o que tienen diabetes insípida pueden tener un trabajo de parto normal.³⁴⁻³⁵ Una secreción fisiológica de oxitocina posiblemente ayude en el trabajo de parto pero no es la determinante; por ello se utiliza en la clínica en la inducción del parto y en casos de atonía uterina postparto. En el hombre no se ha podido establecer su función.

Recientemente se demostró la existencia de una proteína, la neurofisina, que aparentemente sirve co-

Cuadro 5 Etiología de la galactorrea

Yatrogénica (farmacológica)
Hipotalámica (disfuncional)
Mecánica
Neoplásica

mo un vehículo de transporte a la vasopresina; no se conoce otra función de esta sustancia.³⁶

Neurofarmacología

La neurofarmacología puede considerarse como una disciplina teórica basada en la hipótesis, ya demostrada, de los "quimiotransmisores" o "neurotransmisores".³⁷ Aunque existen múltiples neurotransmisores, son tres los que más se han estudiado en conexión con el funcionamiento de las células hipotalámicas peptidérgicas. Ellos son la dopamina (DA) y la norepinefrina (NE), ambas catecolaminas; además, la serotonina (SER), que es una indolamina. La neurofarmacología permite, mediante una manipulación "farmacológica", investigar el estado funcional del hipotálamo. Para entender el mecanismo de acción de las drogas que modifican los neurotransmisores, se deben tener en cuenta los principales pasos metabólicos de las aminas biogénicas: síntesis, liberación, metabolismo y recaptura. Al modificarse la concentración de neurotransmisores en el cerebro, cambia secundariamente la secreción de hormonas hipotalámicas y consecuentemente la síntesis y liberación de las hormonas trópicas adenohipofisarias. Al aceptarse que una disfunción en los neurotransmisores puede ser causante de trastornos neuroendocrinos específicos, se abre la puerta para la neurofarmacología. Si estudios adicionales pueden confirmar el papel de los neurotransmisores en la patogenia de estos trastornos, se logrará un enfoque racional para la terapéutica farmacológica con nuevos agentes. En la actualidad la mayor experiencia se ha obtenido con agonistas dopaminérgicos como L-dopa, la bromoergocriptina y la apomorfina, que son utilizados en el tratamiento del síndrome de amenorrea y galactorrea, algunos casos de acromegalia y de síndrome de Cushing, así como el hipogonadismo masculino.³⁸⁻⁴⁰

REFERENCIAS

1. Green, J. D. y Harris, D. W.: *The neurovascular link between the neurohypophysis and adenohypophysis*. J. Endocrinol. 5:136, 1947.
2. Harris, G. W.: *Humors and hormones*. J. Endocrinol. 53: 2, 1972.
3. Schally, A. V.; Arimura, A.; Bowers, C. V.; Kastin, A. J.; Sawano, S. y Redding, T. W.: *Hypothalamic neurohormones*

- regulating anterior pituitary function. *Recent Prog. Horm. Res.* 24:497, 1968.
4. Herzman, J. M. y Pittman, J. A.: *Response to synthetic thyrotropin releasing hormone in man.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 31:457, 1970.
5. Wilber, J. F.: *Thyrotropin releasing hormone: secretion and actions.* *Ann. Rev. Medicine.* 24:353, 1973.
6. Zárate, A.; Schally, A. V.; Soria, J.; Jacobs, L. S. y Canales, E. S.: *Effect of thyrotropin releasing hormone (TRH) on the menstrual cycle in women.* *Obstet. Gynecol.* 43:487, 1974.
7. Lasso, P.; Zárate, A.; Soria, J. y Canales, E. S.: *Long term administration of TRH and its effect on gonadotropin secretion in eumenorrheic women.* *Fertil Steril.* (En prensa.)
8. Zárate, A.; Canales, E. S.; Villalobos, H.; Soria, J.; Arcove-do, F. y MacGregor, C.: *The effect of oral administration of thyrotropin releasing hormone (TRH) on lactation.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (En prensa.)
9. Tyson, J. E.; Khojandi, M.; Huth, J.; Smith, B. y Thomas, P.: *The inhibition of cyclic gonadotropin secretion by endogenous human prolactin.* *Am. J. Obstet. Gynecol.* 12:375, 1975.
10. Schally, A. V.; Arimura, A.; Baba, Y. y col.: *Isolation and properties of the FSH and LH releasing hormone.* *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 43:393, 1971.
11. Peterson, R. E. y Guillemin, R.: *The hormones of the hypothalamus.* *Am. J. Med.* 57:591, 1974.
12. Besser, G. M.: *Hypothalamus as an endocrine organ.* *Br. Med. J.* 3:560, 1974.
13. Zárate, A.; Canales, E. S.; Schally, A. V.; Ayala, L. y Kastin, A. J.: *Successful induction of ovulation with synthetic luteinizing hormone releasing-hormone in anovulatory infertile.* *Fertil Steril.* 23:672, 1972.
14. Zárate, A.; Canales, E. S.; Soria, J.; Kastin, A. J.; Schally, A. V. y González, A.: *Further observations on the therapy of anovulatory sterility with synthetic luteinizing hormone-releasing hormone.* *Fertil Steril.* 25:3, 1974.
15. Zárate, A.; Canales, E. S.; Soria, J.; Schally, A. V.; Kastin, A. J. y Coy, D.: *The use of LH-RH analogs with high LH-RH/FSH-RH activity in induction of ovulation.* *Proc. 8th World Congress in Fertility and Sterility.* Buenos Aires, Noviembre 3-9, 1974, A No. 84.
16. Forsbach, G.; Ayala, A.; Zárate, A.; Canales, E. S. y Soria, J.: *Long acting luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) analogs in the treatment of female infertility.* *Arch. Invest. Med. (Méx.).* 7:43, 1976.
17. Zárate, A.; Canales, E. S.; Soria, J.; Pérez Ubierna, C. y Valdez la Vallina, F.: *Tratamiento de la azoospermia y oligospermia idiopática con la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (LH-RH).* *Ginecol. Obstet. Méx.* 34:635, 1973.
18. Zárate, A.; Kastin, A. J.; Soria, J.; Canales, E. S. y Schally, A. V.: *Effect of synthetic luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) in two brothers with hypogonadotropic hypogonadism and anosmia.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36: 612, 1973.
19. Zárate, A.; Soria, J.; Canales, E. S.; Kastin, A. J.; Schally, A. V. y Guzmán-Toledano, R.: *Pituitary response to synthetic luteinizing hormone-releasing hormone in Prader Willi syndrome, prepubertal and pubertal children.* *Neuroendocrinology* 13:321, 1973/1974.
20. Boyar, R. M.; Katz, J.; Finkelstein, J. W.; Weiner, H.; Kapen, S.; Weitzman, E. D. y Hellman, L.: *Anorexia nervosa. Immaturity of the 24 hour luteinizing hormone secretory pattern.* *New Engl. J. Med.* 291:861, 1974.
21. Zárate, A.; Canales, E. S.; Soria, J.; Jacobs, L. S.; Daughday, W. H.; Kastin, A. J. y Schally, A. V.: *Gonadotropic and prolactin secretion in human pseudocyesis: Effect of synthetic hormone-releasing hormone (LH-RH) and thyro-tropin releasing hormone (TRH).* *Ann. Endocrinol. (Paris).* 35:445, 1974.
22. Soria, J.; Zárate, A.; Canales, E. S.; Velázquez, N. y Carballo, O.: *Activación prematura del sistema hipotalámico-hipofisario en la pubertad temprana. Efecto de la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (LH-RH) y del clomifén sobre la secreción de FSH y LH.* *Rev. Invest. Clin.* 26:35, 1974.
23. Reiter, E. O.; Kaplan, S. L.; Conte, F. A. y Grumbach, M. M.: *Responsivity of pituitary gonadotropes to luteinizing hormone releasing factor in idiopathic precocious puberty, precocious thelarche, precocious adrenarche and in patients treated with medroxyprogesterone.* *Pediatr. Res.* 9:111, 1975.
24. Brazeau, P.; Vale, W.; Burgus, R.; Ling, N.; Butcher, M.; Rivier, J. y Guillemin, R.: *Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone.* *Science* 179:77, 1973.
25. Vale, W.; Rivier, C.; Brazeau, P. y Guillemin, R.: *Effects of somatostatin on the secretion of thyrotropin and prolactin.* *Endocrinology* 95:968, 1974.
26. Carr, D.; Gómez-Pan, A.; Weightman, D. R.; Roy, V. C. M.; Hall, R.; Besser, G. M.; Thorner, M. O.; McNeilly, A. S.; Schally, A. V.; Kastin, A. J. y Coy, D. H.: *Growth hormone release inhibiting hormone: actions on thyrotropin and prolactin secretion after thyrotropin releasing hormone.* *Br. Med. J.* 3:67, 1975.
27. Ed. *Somatostatin and diabetes.* *Lancet* 1:1323, 1975.
28. Valverde, C.; Chieffo, V. y Reichlin, S.: *Prolactin releasing factor in porcine and rat hypothalamic tissue.* *Endocrinology* 91:982, 1972.
29. Boyar, R. M.; Kapen, S.; Finkelstein, J. W.; Perlow, M.; Sassin, J. F.; Fukushima, D. K.; Weitzman, E. D. y Hellman, L.: *Hypothalamic pituitary function in diverse hyperprolactinemic states.* *J. Clin. Invest.* 53:1588, 1974.
30. Zárate, A.; Canales, E. S.; Soria, J.; Garrido, J.; Jacobs, L. S. y Schally, A. V.: *Pituitary secretory reserve in patients with amenorrhea associated with galactorrhea.* *Ann. Endocrinol. (Paris).* 35:535, 1974.
31. Zárate, A.; Canales, E. S.; Villalobos, H.; Soria, J.; Jacobs, L. S.; Kastin, A. J. y Schally, A. V.: *Pituitary hormonal reserve in patients presenting hyperprolactinemia, intrasellar masses and amenorrhea without galactorrhea.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 40:1034, 1975.
32. Nair, R. M. G.; Kastin, A. J. y Schally, A. V.: *Isolation and structure of hypothalamic MSH release-inhibiting hormone.* *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 43:1376, 1971.
33. Goldberg, M.: *Hyponatremia and the inappropriate secretion of antidiuretic hormone.* *Am. J. Med.* 35:293, 1963.
34. Linquette, M.; Fossati, P.; Dupont-Lecomte, J.; Gasnault, J. P. y Montois, R.: *Adenomes hypophysaires et gravidité puerpérale.* *Rev. Fr. Endocrinol. Clin.* 11:223, 1970.
35. Jorgensen, P. I.; Sele, V.; Buus, O. y Damkjær, M.: *Detailed hormonal studies during and after pregnancy in a previously hypophysectomized patient.* *Acta Endocrinol. (Kbh).* 73:117, 1973.
36. Ginsburg, M. y Ireland, M.: *The preparation of bovine neurophysin and the estimation of its maximum capacity to bind oxytocin and arginine vasopressin.* *J. Endocrinol.* 32: 187, 1965.
37. Axelrod, J.: *Neurotransmitters.* *Sci. Am.* 230:58, 1974.
38. González, A.; Canales, E. S.; Zárate, A. y Soria, J.: *Efectividad terapéutica de la bromocriptina (CB-154, Sandoz) en pacientes con galactorrea.* *Rev. Invest. Clin.* 37:135, 1975.
39. Frohman, L. A. y Stachura, M. E.: *Neuropharmacologic control of neuroendocrine function in man.* *Metabolism* 24: 211, 1975.
40. Thorner, M. O.; Chait, A.; Aitken, M. y col.: *Bromocriptine treatment of acromegaly.* *Br. Med. J.* 1:299, 1975.