

Avances en endocrinología*

PEDRO SERRANO †

Por limitaciones del tiempo y espacio, este ensayo debe calificarse como el "esbozo de un esbozo". La endocrinología, esta joven especialidad, ha dado a las ciencias de la vida, si no el máximo, sí un importante número de aportaciones, tanto de conocimiento básico como de aplicación clínica. Se iniciará esta presentación con breves datos del campo de las catecolaminas y se mencionarán las más sobresalientes de las publicaciones internacionales que han participado y siguen haciéndolo, en el desarrollo de la especialidad.

El auge de la endocrinología tiene como fundamento el gran desarrollo de las ciencias básicas, principalmente de la física, la química y la biología. A escala mundial, estas ciencias avanzaron aceleradamente, gracias a su gran independencia y autonomía; durante mucho tiempo, las ciencias básicas consideraron como no deseada la colaboración de la investigación clínica. Sin embargo, ya que el objetivo principal es el hombre y la vida, los avances logrados por ellas, han mostrado que sólo una verdadera interrelación puede hacerlas progresar. Todavía más que otras especialidades, la endocrinología ayudó a modular estos progresos, dando lugar a los sistemas computados y a los de radioinmunoanálisis; así nació la cibernética, ciencia en cuya concepción participó activamente nuestro país, con el doctor Arturo Rosenblueth; así nació también la cronobiología. Colateralmente, favoreció avances importantes en ginecoobstetricia y neuropsiquiatría y empiezan a obtenerse frutos en el sistema cardiovascular.

Aunque la influencia positiva de la relación interdisciplinaria era conocida desde el año de 1600

por Sanctorus de Padua, una verdadera comunicación entre ciencias básicas y clínicas sólo se ha establecido en la actualidad; lo que ha originado un firme impacto en las ciencias aplicadas tal como lo han hecho notar Cleghorn¹ y Carlsson².

Entre los antecedentes que dieron lugar a este auge, el propio Cleghorn menciona la participación de expertos en muy diferentes ramas,¹ desde Pende, quien acuñó el término "endocrinología", englobando en él, las experiencias anteriores de fisiólogos y farmacólogos. A partir de entonces, en el avance de la endocrinología se observa la participación de bioquímicos que han sido galardonados con el premio Nobel y los hay como Mirsky, descubridor de las insulinasas, quien fuera a la vez bioquímico y neuropsiquiatra; a los esposos Tait, quienes aislaron la aldosterona, ella zoóloga y él, físico.

En el campo de las catecolaminas, la tendencia actual es hacia el estudio de receptores. El eritrocito fantasma o eritrocito revertido ha permitido estudiar las propiedades de la membrana por uno y otro lado, demostrando como el isoproterenol, se liga al receptor beta adrenérgico, estimulando la metilación de los fosfolípidos de membrana, concretamente de la fosfodietanolamina.³ El estudio de agonistas y antagonistas monoaminérgicos, cuenta con una larga lista de compuestos, muchos de ellos marcados, que permiten estudiar la participación de distintos receptores.⁴ La colaboración internacional, como la llevada al cabo entre Goldstein y Fuxe,⁵ uno en los Estados Unidos de Norteamérica y el otro en Suecia, ha logrado estudios inmunofluorescentes que permiten distinguir las vías monoaminérgicas cerebrales.

Otros autores se han abocado al estudio del conductismo, empleando como modelo a la rata que aprende a evitar agresiones y a recibir recompensa; así, se ha observado que los corticosteroides se retienen selectivamente en los núcleos de

* Presentado en la sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, celebrada el 18 de julio de 1979.

† Académico numerario.- Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

las estructuras límbicas, permitiendo acercarse al conocimiento de los fenómenos psicobiológicos y a su relación con la pituitaria.⁶ No sólo las catecolaminas, sino también las indolaminas, se encuentran íntimamente involucradas en la regulación neuroendocrina; a la serotonina se le ha atribuído un papel rector del eje hipofiso-suprarrenal en la respuesta al *stress*.⁷ Existen informes de cómo agentes antiserotonínicos como la ciproheptadina, pueden tener cierta acción sintomática en el síndrome de Cushing.⁸ La acción espectacular que la opoterapia tiroidea ejerce en casos de psicopatía mixedematosa, permitió suponer un posible papel de las hormonas sobre las enfermedades mentales.⁹

El campo de las monoaminas y su relación con la esquizofrenia y psicopatías ha sido y sigue siendo extensamente analizado; de ahí deriva todo el armamentario farmacológico que el psiquiatra utiliza hoy día, muchas veces sin conocer a fondo su verdadero mecanismo de acción.

Desde la década de los '50, con la aplicación de clorpromazina e imipramina, hasta la actualidad, con el empleo de tricíclicos, litio, y muchos más, las posibilidades de detención, mejoría y aún de curación de estos padecimientos, muestran un horizonte amplio, lleno de esperanza. Por un lado, siguen investigándose los trastornos metabólicos de las monoaminas presentes en estos casos y por otro, se realizan ensayos farmacológicos que puedan orientar hacia uno u otro terreno. Se ha postulado la posibilidad de cambios en receptores dopaminérgicos y por consecuencia su interrelación con las acciones de acetilcolina, endorfinas y ácido gammaaminobutírico (GABA). Estas alteraciones en los receptores han sido propuestas también como una de las participaciones etiológicas de la enfermedad de Parkinson.¹⁰ El estudio de metabolitos de monoaminas en líquido cefalorraquídeo, intenta buscar el reflejo de una alteración de dichos neurotransmisores en la intimidad del cerebro; así, se ha observado aumento del ácido 5-hidroxiindolacético, DOPAC y metoxi-hidroxi-fenilglicol, principales metabolitos de la serotonina, dopamina y noradrenalina respectivamente, en varios casos de esquizofrenia y otras enfermedades mentales.¹¹

Varias alteraciones en el metabolismo íntimo de las monoaminas han sido postuladas como responsables de la etiopatogenia de la enfermedad mental. Entre ellas se encuentra la teoría del aumento de dopamina a nivel de la sinapsis; el aumento de sensibilidad de dopamina; la disminución en la actividad de otros neurotransmisores como GABA, que a su vez potenciarían la acción de la dopamina. Finalmente, se ha propuesto el posible papel de la producción de metabolitos

anormales, entre los cuales se encontraría la 3,4-dimetoxifeniletanolamina, identificada por Friedhoff,¹² como fundamento para la hipótesis de una transmetilación anormal.

Recientemente se publicó la observación de un caso de feocromocitoma tratado con disulfiram, en el que simultáneamente se presentó una acción hipotensiva y se desarrolló un cuadro psicopático que pudo haber sido catalogado como esquizoide, lo que permite pensar en la producción de un metabolito anormal de la dopamina, que sería el responsable de la psicopatía. En ensayos farmacológicos se ha observado que en la esquizofrenia, podrían obtenerse cambios favorables con el empleo de la alfametil-paratirosina, bromoergocriptina y litio. En cambio, se ha observado deterioro mediante la administración de L-dopa, anfetaminas y disulfiram.¹³

En depresión, demencia senil y en el alcoholismo se ha observado disminución de la concentración tisular de dopamina y serotonina a nivel del putamen, en tanto que hay aumento de metabolitos de la noradrenalina. También se observaron cambios en los metabolitos de estas aminas, fundamentalmente disminución de ácido 5-hidroxiindolacético, DOPAC y metoxi-hidroxi-fenilglicol, medidos en el líquido cefalorraquídeo de estos pacientes.¹¹

La evolución y la conducta sexual también están reguladas, en parte importante por neurosecreciones y principalmente por monoaminas. Aquí, parece ser la dopamina uno de los factores reguladores principales, tal como se predijo hace años al hablar de la "dopamina como la tercera amina endógena".¹⁴ Se supone que las hormonas hipotalámicas se encuentran reguladas por el equilibrio de las funciones monoaminérgicas hipotalámicas. Empiezan a encontrarse aplicaciones clínicas favorables a estos conocimientos; el empleo de la bromoergocriptina en casos de hiperprolactinemia del síndrome amenorrea-galactorrea, es ya de dominio común.¹⁵ La conducta copuladora del animal, puede manipularse alterando el sistema aminérgico; Kimura¹⁶ habla de un cerebro sexuado. La interrelación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, es probable que involucre también al sistema límbico y al mesencéfalo.¹

En el campo de la hipertensión arterial, se ha trabajado más extensamente a nivel experimental que en la clínica; en el animal experimental, tanto en la rata hipertensa genética como en la hipertensa producida por denervación seno-aórtica, se ha observado aumento en la concentración plasmática de adrenalina y noradrenalina, el cual se considera transitorio. Paralelamente hay incremento en los niveles plasmáticos tisulares de

dopamina-beta-hidroxilasa (DBH), esto en la rata hipertensa por denervación senoaórtica, modelo experimental en el que también se encontró aumento de la actividad de la monoaminoxidasa (MAO) en el corazón y el mesenterio.¹⁷ En la rata hecha hipertensa mediante acetato de desoxicorticosterona, se confirma el aumento de adrenalina y DBH plasmáticas y han despertado interés las observaciones de Saavedra sobre cambios cerebrales en la concentración de adrenalina y de la enzima sintetizadora de esta, la PNMT.¹⁸

La tendencia actual se encamina al conocimiento de los cambios metabólicos de las monoaminas a nivel de las estructuras cerebrales. Phillippu, uno de los investigadores principales de este enfoque, utilizando el método de perfusión *in vivo*, (*push-wash*), demuestra la acción hipertensiva del hipotálamo sobre el cual, logra incrementar la acción hipertensora de la estimulación eléctrica mediante el empleo de agonistas alfa y beta 1, en tanto que ésta es anulada por los antagonistas beta 1. La estimulación del *locus caeruleus* se acompaña de la liberación de catecolaminas de esta región hipotalámica; por primera vez se localiza un receptor beta en cerebro y este es beta 1; además, se confirma neuroquímicamente, la conexión fisiológica y farmacológica sugerida entre el *locus caeruleus* y el hipotálamo posterior.¹⁹ Esta tesis se ve apoyada por las observaciones de Kopin, localizando en el hipotálamo anterior al centro hipotensor, lo que en nuestro medio, ha dado origen a nuevas líneas de investigación.²⁰

En humanos, el enfoque ha sido separar los diferentes tipos de hipertensión; en la de tipo estable, se ha encontrado aumento de noradrenalina principalmente, en tanto que en la hipertensión lábil, aumenta la adrenalina.²¹ En la renino-dependiente, De Quattro observó incremento plasmático en noradrenalina y adrenalina, en tanto que en la hipertensión con renina baja, no hay cambios.²² En los ensayos farmacológicos en el paciente hipertenso, se comienza a utilizar la secreción de prolactina como un índice de respuestas y aquí Stumpe²³ encuentra que la hipertensión renino dependiente, se caracteriza por disminución de prolactina después de la administración de bromoergocriptina, mostrando que estos pacientes lograron descensos tensionales más significativos con dosis menores de esta droga. Se sigue investigando el mecanismo de acción de la alfa-metildopa; observaciones recientes parecen demostrar que la acción hipotensora se debe a la formación de compuestos metilados, como la alfa-metildopamina y la alfa-metilnoradrenalina.²⁴

En el campo de la endocrinología general, son múltiples las aportaciones recientemente logradas; entre las más significativas pueden men-

cionarse las que se mencionan a continuación.

En hipófisis, la microcirugía transesfenoidal ha permitido un manejo correcto de estos casos, con reducción de la mortalidad y morbilidad respecto a las de las vías anteriormente utilizadas.²⁵ Entre las principales revisiones publicadas acerca de la glándula pituitaria, se encuentran por un lado el estudio de la prolactina en casos de tumores hipofisarios,²⁶ y por otro, el campo abierto que significa el estudio de la somatostatina como inhibidor de la función de aquella.²⁷

En la corteza suprarrenal, ha sido aislada la angiotensina III, que es más potente que sus antecesores.²⁸ Buscando nuevos isótopos que substituyan al colesterol para delinear la corteza suprarrenal y sus neoplasias, se ha ensayado el compuesto NP-59,²⁹ lo que complementa los estudios metodológicos representados por la tomografía computarizada y la sonografía. En el terreno de la farmacología clínica, los inhibidores de la enzima convertidora parecen tener papel eficaz en el tratamiento de la hipertensión, al interferir, en el mecanismo de acción del sistema renina-angiotensina;³⁰ en México se principia a tener alguna experiencia con esta clase de inhibidores.³¹

En paratiroides, la calcitonina puede ser medida y utilizada en la identificación de casos con carcinoma sólido de tiroides.³² El descubrimiento del 1, 25-dihidroxicolecalciferol, de gran importancia en los trastornos metabólicos relacionados a paratiroides y a problemas renales, ha llevado a algunos autores a interpretarla como una verdadera hormona renal,³³ tema de vigente actualidad.

En relación a gonadas, las relaciones entre hormonas y padecimientos neoplásicos sigue siendo un reto que implica la colaboración de campos multidisciplinarios, buscando objetivos comunes de enormes promesas.³⁴ Las prostaglandinas tienen un papel terapéutico definido en la inducción del parto, en el tratamiento de la dismenorrea y posiblemente de la toxemia.³⁵

En diabetes, como en otras ramas, estudios dirigidos entre receptores y anticuerpos han recibido atención especial.³⁶ La búsqueda de una insulina para ser usada por vía bucal, mediante su protección en la intimidad del liposoma, sigue siendo realizada por un grupo de investigadores ingleses.³⁷ Un ejemplo de investigación fructífera, es la demostración del origen viral de la diabetes juvenil,³⁸ como fruto de la colaboración entre inmunólogos, bioquímicos y clínicos, pero catalizados por la inquietud espiritual de los autores del descubrimiento. El trasplante del páncreas como solución para el tratamiento adecuado de este padecimiento, es revisado frecuentemente, tanto en

su base experimental como en su aplicación clínica.³⁹

En cuanto a la tiroides, la aplicación de hormonas hipotalámicas ha permitido definir la lesión original, sea a nivel de estructuras hipotalámicas, hipofisarias o tiroideas; puede considerarse que las técnicas actuales permiten la curación de un número importante de carcinoma tiroideo, sobre todo del tipo papilar, como lo muestra la casuística realizada por Mazzaferri.⁴⁰

Agradecimientos

Como en muchos de nuestros trabajos, dejo constancia de mi gratitud a mis compañeros y amigos, está vez en especial al doctor Héctor M. Zaldívar y a nuestra secretaria, Sra. Lydia Arriaga.

REFERENCIAS

1. Cleghorn, R.A.: *History of endocrine psychobiology*. En: *Perspectives in endocrine psychobiology*. Brambilla, F.; Bridges, P.K.; Endröckzi, E. y Heuser, G. (Eds.) Londres, John Wiley & Sons, 1978, p. 9.
2. Carlsson, A.: *The impact of catecholamine research on medical science and practice*. 4th International Catecholamine Symposium. Pacific Grove, Calif. 1978.
3. Hirata, F.; Strittmater, W. y Axelrod, J.: *Phospholipid methylation, membrane fluidity and coupling of the beta-adrenergic receptor*. En *Op. cit.* en².
4. Snyder, S.H.: *Catecholamine receptors*. En *Op. cit.* en².
5. Goldstein, M.; Sauter, A.; Stone, E.A.; Bava, Y.; Lew, J.Y. y Hata, F.: *Characterization and function of epinephrine containing neurons*. En *Op. cit.* en².
6. Endröckzi, E.: *Subcellular distribution and binding of steroids hormones in mammalian tissues*. En *Op. cit.* en¹, p. 19.
7. Lissák, K. y Telegdy, G.: *The role of monoamines in neuroendocrine regulation*. En *Op. cit.* en¹, p. 157.
8. Krieger, D.T.; Amorosa, L. y Linik, F.: *Cyproheptadine induced remission of Cushing disease*. *New Engl. J. Med.* 293: 893, 1975.
9. Zaldívar, H.M. y Serrano, P.A.: *Manifestaciones neurológicas y psiquiátricas de las enfermedades endocrinas*. México, Dirección General de Publicaciones, U.N.A.M., 1976.
10. Calne, D.B.; Williams, A.; Nutt, J. y Eisler, T.: *Current approaches to antiparkinson therapy*. En *Op. cit.* en².
11. Berger, P.A.; Faull, K. Y Davis, K.L.: *Amine metabolites y CSF in psychiatric disorders*. En *Op. cit.* en².
12. Schweitzer, J.W.; Meller, E. y Friedhoff, A.J.: *Neurotransmitters and psychosis*. En *Op. cit.* en².
13. Bunney, W.E., Jr.: *An overview of the role catecholamines in mental illness*. En *Op. cit.* en².
14. Serrano, P.A.; Chávez Domínguez, R.; Chávez-Lara, B. y Lerdo de Tejada, A.: *Dopamina: La tercera amina endógena*. *GAC. MÉD. MÉX.* 103: 13, 1972.
15. Lachelin, G.C.L.; Abu-Fadil, S. y Yen, S.S.C.: *Functional delineation of hyperprolactinemic amenorrhea*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 6: 44: 1163, 1977.
16. Kawakami, M. y Kimura, F.: *The limbic forebrain structures and reproduction*. En *Op. cit.* en¹, p. 101.
17. Alexander, N.: *Indices of sympathetic activity in hypertensive rats*. En *Op. cit.* en².
18. Grobecker, H.; Saavedra, J.M.; Mc Carthy, R.; Weise, V.K. y Kopin, I.J.: *Role of noradrenergic nerves and adrenal medulla in the development of genetic and experimental hypertension*. En *Op. cit.* en².
19. Philippu, A.; Diel, H. y Strohl, U.: *Adrenoreceptors of the hypothalamus: their importance for the regulation of the blood pressure*. En *Op. cit.* en².
20. Zaldívar, H.M.: *Sistema adrenérgico central e hipertensión arterial*. *Arch. Inst. Cardiol. (Méx.)* 49: 692, 1979.
21. De Champlain, J.; Cousineau, D. y Lapointe, L.: *The significance of circulating catecholamines in human hypertension*. En *Op. cit.* en².
22. De Quattro, V.; Mentser, M. y Lieberman, E.: *Sympathetic nerve dysfunction in young patients with primary hypertension and blunted renin responses*. En *Op. cit.* en².
23. Stumpe, K.O.; Kolloch, R.; Higuchi, M.; Kruck, F. y Vetter, H.: *Hyperprolactinemia and antihypertensive effect of bromocriptine in essential hypertension*. *Lancet* 2: 211, 1977.
24. Conway, E.L.; Jarrott, B. y Louis, W.J.: *Formation of Alphamethylamines in rat brain after alpha-methyl dopa*. En *Op. cit.* en².
25. Wilson, C.B. y Dempsey, L.C.: *Transphenoidal microsurgical removal of 250 pituitary adenomas*. *J. Neurosurg.* 48: 13, 1978.
26. Frantz, A.G.: *Prolactin*. *New Engl. J. Med.* 298: 201, 1978.
27. Guillemin, R. y Gerich, J.E.: *Somatostatin: physiological and clinical significance*. *Ann. Rev. Med.* 27: 379, 1976.
28. Goodfriend, T.L. y Peach, M.J.: *Specific functions of angiotensins I, II and III*. En: *Hypertension*. Genest, J.; Koiv, E. y Kuchel, O. (Eds.) Nueva York, Mc Graw-Hill Book Co. 1978, p. 168.
29. Miles, J.H.; Wahner, H.W.; Carpenter, P.C.; Salasza, R.M. y Northcutt, R.C.: *Adrenal scintiscanning with NP-59, a new radioiodinated cholesterol agent*. *Mayo Clin. Proc.* 54: 321, 1978.
30. Gavras, H.; Brunner, H.R.; Turini, G.A.; Kershaw, G.R.; Tift, C.P.; Cuttler, S.; Gavras, I.; Jukovich, R.A. y Mc Kinstry, N.D.: *Antihypertensive effect of the oral angiotensin converting-enzyme inhibitor, SQ-14, 225 in man*. *New Engl. J. Med.* 298: 991, 1978.
31. Boyer, J.L.; Posadas, C.; Sánchez Torres, G.; Guzmán, J.; Delmar, M. y Serrano, P.A.: *Efecto antihipertensivo de la inhibición de la enzima convertidora comparado con un diurético*. *Res. XI Congreso Nacional de Cardiología*. México, 1979.
32. Defos, L.J.: *Calcitonin in clinical medicine*. *Adv. Intern. Med.* Stollerman, G.H. (Ed.). Nueva York, Year Book Med. Publ. 23: 159, 1978.
33. Kodicek, E.: *Recent advances in vitamin D metabolism*. *Clin. Endocrinol. Metab.* 1: 305, 1972.
34. Miller, W.R.; McDonald, D. y Forrest, A.P.M.: *Metabolism of androgens by human breast tissue*. *Lancet* 1: 912, 1973.
35. Russell, P.T. y Barden, T.P.: *Prostaglandins*. En: *Reproductive endocrinology, pathophysiology and clinical management*, y en, S.S.C. y Jaffe, R.B. (Eds.). Filadelfia. W.B. Saunders Co., 1978, p. 93.
36. Drash, A.L.: *The etiology of diabetes mellitus*. *New Engl. J. Med.* 301: 1211, 1979.
37. Papergolas, G. y Gregoriades, G.: *Hypoglycemic effect of liposome-trapped insulin administered intragastrically into rats*. *Lancet* 2: 824, 1976.
38. Yoon, J.W.; Marshall, A.; Takashi, O. y Abner, L.N.: *Virus induced diabetes mellitus*. *New Engl. J. Med.* 301: 1173, 1979.
39. Miller, J. y Kyriakides, E.: *Pancreas transplant, islet implant, beta cell explants*. 30ava. Reunión de Postgrado. Soc. Amer. Endoc. Miami, 1978, p. 103.
40. Mazzaferri, E.L.; Young, R.L. y Dertel, J.E.; Kemerer, W.T. y Page, C.P.: *Papillary thyroid carcinoma: the impact of therapy in 576 patients*. *Medicine* 56: 171, 1977.