

ACTUALIDADES CIENTIFICAS

Sección a cargo del
Dr. Juan Ramón de la Fuente Ramírez *

Neuroendocrinología de los estados afectivos

En 1786, en Bath, Inglaterra, Calep Parry protagonizó sin saberlo, el nacimiento de la Psicoendocrinología al reportar el caso de una enferma cuyas perturbaciones mentales se encontraban claramente asociadas con una gran inflamación en el cuello.¹ Más de 40 años después, Robert Graves describió el mismo síndrome, el que desde entonces lleva su nombre.²

La relación entre estados afectivos y funciones hormonales no es del todo nueva. En 1868, Addison³ reportó que algunos enfermos con insuficiencia de las glándulas suprarrenales presentaban a su vez disfunciones cognitivas. Hoy en día sabemos que en la enfermedad de Addison se presentan con frecuencia estados confusionales, psicóticos o depresivos. En 1913, Cushing⁴ hizo mención al hecho de que alteraciones en las glándulas de secreción interna podían ocasionar cuadros psicopatológicos. Se podría continuar con una interminable lista de reportes similares, pues la literatura está repleta de anécdotas y descripciones imprecisas que pretenden explicar cómo el comportamiento humano puede entenderse con base en las funciones endócrinas. Sin embargo, estas ideas, relativamente viejas en la medicina occidental, han evolucionado espectacularmente en los últimos años, al grado que hoy en día los sistemas nervioso y endócrino constituyen un concepto unitario.

La Psicoendocrinología ha permitido el desarrollo de técnicas novedosas y originales que han contribuido de manera importante, no sólo al avance de la investigación psicobiológica y el análisis neuroquímico, sino también al reencuentro de la Psiquiatría Clínica con la Medicina Interna.⁵

En la actualidad, existen cinco líneas de investigación lo suficientemente consistentes como para jus-

tificar su inclusión en el acervo de conocimientos del psiquiatra clínico. El objetivo de este artículo es su revisión crítica.

Diversas investigaciones realizadas en extractos hipotalámicos han permitido entender hasta cierto grado, los mecanismos que regulan la secreción de hormonas de la hipófisis anterior. Algunos de estos factores hipotalámicos han sido aislados y sintetizados.^{5,6} Por otra parte, hay suficientes datos que permiten aceptar que las aminas biogénicas participan activamente en los mecanismos de control y regulación de cada uno de estos factores hipotalámicos.⁷ La hipótesis central consiste en que estos neurotransmisores ejercen sobre el hipotálamo un efecto regulador sobre la liberación de tales factores, los que a su vez estimulan o inhiben la liberación de las hormonas de la hipófisis anterior. Aunque la hipótesis original de Schildkraut⁸ ha sido varias veces modificada, en la actualidad existe una aceptación general en lo que se refiere a la alteración en el funcionamiento de estas monoaminas cerebrales como sustrato fisiopatológico en los desórdenes afectivos.⁹ De ahí la importancia de revisar la tesis que sostiene que la presencia de ciertas anomalías neuroendócrinas en enfermos deprimidos puede ser resultado de otras a nivel de los neurotransmisores.

Cortisol

El cortisol, sus derivados y el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal constituyen el sistema neuroendócrino más extensamente estudiado en enfermos con desórdenes afectivos. Como es sabido, la corteza suprarrenal secreta cortisol en respuesta a la estimulación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), cuya síntesis y liberación parece ser inducida por el factor liberador de corticotropina, el que a su vez es elaborado por el hipotálamo. En condiciones normales, los sistemas adrenérgicos mantienen una inhibición tónica sobre la función de este eje; la falta de este efecto inhibitorio resulta en una elevación en la

* Jefe de Residentes, Departamento de Psiquiatría y Psicología, Clínica Mayo, Universidad de Minnesota.

producción de cortisol, la que a su vez disminuye el factor liberador de corticotropina y la hormona adrenocorticotrópica estableciendo un control de retroalimentación negativo.

En la actualidad, el metabolismo del cortisol puede estudiarse desde diversos ángulos; sin embargo, únicamente habrá de referirse al relacionado con su secreción. Antes de utilizar el concepto de cortisol plasmático, es necesario señalar que éste se refiere tanto a los niveles totales de glucocorticoides circulantes en el plasma como a los niveles totales de 17-hidroxicorticosteroides y que varía de acuerdo con el método seleccionado y que menos del 10 por ciento del cortisol circulante está libre, es decir, no unido a la transcortina.¹⁰ Los niveles del cortisol libre en el plasma no han sido investigados muy detalladamente en los enfermos deprimidos; sin embargo, guardan una íntima relación con los niveles de cortisol en el líquido cefalorraquídeo, los cuales sí han sido motivo de estudio.¹¹ Otro método adecuado y bien estandarizado para determinar los niveles de cortisol plasmático circulante sobre unidad de tiempo, es cuantificando la concentración de cortisol libre en la orina de 24 horas, la cual aumenta en proporción directa a la de su equivalente en plasma.¹²

Los hallazgos fundamentales en relación a la producción de cortisol en enfermos deprimidos, son los siguientes:

1. Niveles aumentados de cortisol total en plasma.
2. Niveles aumentados de cortisol en el líquido cefalorraquídeo.
3. Niveles aumentados de cortisol libre en la orina de 24 horas.
4. Capacidad normal de la transcortina.

Es bien sabido el hecho de que factores no específicos de *stress* pueden causar un aumento en la secreción de cortisol. Aunque estos factores han sido considerados en estudios controlados,¹¹ los hallazgos mencionados resultan insuficientes para documentar su especificidad en estados depresivos. Esta sin embargo, puede sustentarse más sólidamente con base en las consideraciones siguientes:

El eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal del hombre exhibe claramente variaciones circadianas, tanto en estados fisiológicos como en respuesta a ciertas pruebas de sus mecanismos reguladores, tales como la de supresión con dexametasona.^{13, 14} Este programa circadiano es organizado por el Sistema Nervioso Central y está caracterizado por pulsaciones episódicas de liberación de cortisol, las que reflejan a su vez pulsaciones episódicas en la actividad de la hormona adrenocorticotrópica.

En una persona normal que duerme de 11 de la noche a 7 de la mañana, se presentan de 7 a 9 pulsaciones, de manera tal que la mayoría de la secreción diaria de cortisol ocurre durante las primeras horas de la mañana.¹⁵ Ya que este eje no opera continuamente, es decir, los mecanismos de control de retroalimentación no ocurren minuto a minuto, el cortisol plasmático necesita determinarse a intervalos frecuentes en un periodo de 24 horas con el objeto de obtener un perfil de secreción adecuado.

En enfermos deprimidos se ha encontrado que su perfil de secreción es diferente al de sus controles normales —ya que tiene un mayor número de episodios secretorios—, el tiempo-por-día durante el cual ocurre la secreción de cortisol es mayor, secretan cortisol activamente durante la noche, independientemente del estado de sueño o de vigilia, y la hiperse-

creción no responde a la administración de sedantes.^{16, 17, 18} Tales alteraciones no pueden atribuirse exclusivamente a estados de *stress*.

En realidad, todos estos datos apoyan la posibilidad de que en los estados depresivos exista una lesión neuroendócrina consistente en una desinhibición del eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal, la cual probablemente sea secundaria a una depresión hipotalámica de norepinefrina.

Una de las pruebas de funcionamiento neuroendócrino más utilizadas para la evaluación de este eje en enfermos deprimidos, es la de supresión con dexametasona. Consiste en darle al enfermo 2 mg. del esteroide por vía oral durante el "periodo crítico" de organización circadiana, esto es, aproximadamente a media noche y determinar subsecuentemente los niveles de cortisol en plasma y en orina. En sujetos normales, hay una supresión máxima de los niveles plasmáticos de cortisol, por lo menos durante las siguientes 24 horas.¹⁹ Aunque son numerosos los estudios que han reportado que los enfermos deprimidos han perdido esta capacidad supresora, existen en la literatura algunos reportes negativos.²⁰ Esta controversia fue recientemente aclarada por Carroll y sus colaboradores en un elegante estudio publicado recientemente.²¹ Ese mismo grupo ha utilizado muestras continuas de plasma en enfermos cateterizados para obtener perfiles adecuados de secreción de cortisol en plasma y en orina, antes y después de la prueba de supresión con dexametasona; sus hallazgos muestran que en enfermos deprimidos, la llamada "no supresión" es en realidad un "escape" de la supresión. Esto es, que el fenómeno es gradual y no obedece a la ley del todo o nada como se había supuesto con anterioridad. De hecho, ellos mismos han delineado varios patrones, los que al parecer guardan una relación directa con la severidad de la enfermedad.¹⁷ Ocurre que mientras más severa sea la depresión, el "escape" del estado de supresión se presenta más temprano en el día que prosigue a la administración de dexametasona.

En los estados maniacos, los datos son conflictivos e inconsistentes. Hay quienes han encontrado producción normal y supresión adecuada con dexametasona, lo que es concordante con los hallazgos en los estados depresivos y la teoría permisiva de los desórdenes afectivos primarios; sin embargo, otros estudios han demostrado exactamente lo opuesto, y más aún, algunos de los mismos enfermos que tuvieron niveles de cortisol normales en un momento dado, han presentado cuadros hipersecretorios de cortisol en episodios maniacos subsecuentes.²²

Hormona del crecimiento

Este subsistema neuroendócrino también parece alterado en estados depresivos. Como es bien sabido, la secreción de la hormona del crecimiento está sujeta a diversas influencias metabólicas, farmacológicas y neuronales.²³

La secreción de hormona del crecimiento responde generalmente a situaciones de *stress*; sin embargo, en pacientes deprimidos, a pesar del *stress* mismo de la enfermedad, los niveles basales hormonales se han reportado generalmente dentro de límites normales.¹⁷ Enfermos con anorexia nervosa, por ejemplo, sí tienen niveles elevados de hormona del crecimiento. Lo que parece afectado en los enfermos deprimidos es la respuesta de este sistema a las prue-

bas estimulantes, tales como la L-dopa, el L-5-hidroxitriptofano, la apomorfina, la hormona adrenocorticotrópica y la hipoglicemia inducida con insulina; todas estas pruebas elevan los niveles plasmáticos de hormona de crecimiento en sujetos normales.^{24, 25} Diversos estudios han demostrado que los enfermos deprimidos no parecen responder a tales estímulos.²⁶

El procedimiento clínico más frecuentemente utilizado para provocar la liberación de hormona del crecimiento es la hipoglicemia inducida con insulina. Este fue utilizado por primera vez en enfermos deprimidos por Mueller en 1969,²⁷ encontrando en ellos una respuesta mínima, la cual aumentó considerablemente después de haberlos tratado con amitriptilina. Hay por lo menos otros cinco estudios^{21, 28, 29, 30, 31} en los que se han reportado datos similares, pero en los que además se ha demostrado que varios enfermos permanecieron sin responder a la acción hipoglicémica de la insulina a pesar de haberse recuperado del cuadro depresivo, lo que parece indicar que esta respuesta deficiente de hormona del crecimiento persiste durante periodos de remisión. La importancia de este hallazgo radica en que tal deficiencia puede ser un marcador biológico que indique una vulnerabilidad a desarrollar un desorden afectivo. Sin embargo, los datos mencionados no han sido universalmente aceptados. Se sabe que las diferencias en edad y sexo influyen definitivamente en los niveles de la hormona del crecimiento y éstas no fueron consideradas en algunos de los estudios a los que he hecho alusión. Otros autores que los han revisado retrospectivamente y en detalle se percataron de una variable de gran importancia: la pobre respuesta de la hormona a las pruebas estimulantes estaba en relación al alto porcentaje de enfermas postmenopáusicas estudiadas. Por otro lado, se sabe que los estrógenos potencian la respuesta de la hormona del crecimiento a una variedad de estímulos.³² Estos datos ilustran la complejidad de los problemas asociados con este tipo de investigación clínica. Con el objeto de resolver esta controversia, Gruen y sus colaboradores³¹ realizaron un cuidadoso estudio con un grupo de mujeres deprimidas postmenopáusicas y controles que coincidían en cuanto a edad, peso, niveles basales de hormona del crecimiento y respuesta de glucosa a la administración de insulina. Sus resultados confirmaron claramente que la respuesta de la hormona a la hipoglicemia se encuentra significativamente disminuida en las enfermas a las que se les había diagnosticado enfermedad unipolar depresiva.

En dos estudios recientes^{33, 34} se ha reportado que el factor liberador de tirotropina, el cual no afecta los niveles de hormona de crecimiento en personas normales, produce una respuesta anormal, casi acromegálica, en enfermos deprimidos. Estos datos ponen en duda la hipótesis previa que sostenía que un aumento en la actividad hipotalámica de somatostatina (factor inhibidor de la liberación de hormona del crecimiento)³⁵ podría explicar la respuesta disminuida de la hormona del crecimiento a la hipoglicemia inducida con insulina en mujeres postmenopáusicas deprimidas, y la disminución en la respuesta de la hormona estimuladora del tiroides a la prueba de estimulación con factor liberador de tirotropina en grandes poblaciones de enfermos deprimidos, ya que este polipéptido hipotalámico, la somatostatina, inhibe tanto la liberación de hormona del crecimiento

como la liberación de la hormona estimuladora del tiroides.³⁶

De cualquier forma, los datos mencionados en relación al sistema de la hormona del crecimiento apoyan las teorías de las monoaminas cerebrales en los estados depresivos⁹. Tanto la dopamina como la norepinefrina y la serotonina parecen ejercer un efecto positivo en la liberación de hormona del crecimiento, ya que se ha encontrado que la L-dopa, la apomorfina, la clonidina y el 5 hidroxitriptofano estimulan su liberación. Alteraciones en tales monoaminas, sobre todo su disminución, pueden ser la causa de la falta de respuesta de esta hormona a los estímulos, probablemente como resultado de una alteración en la producción del factor liberador de la hormona del crecimiento, o bien de la somatostatina. Más aún, un estudio preliminar demostró que algunos de estos pacientes tenían simultáneamente una disminución en los niveles urinarios de 3-hidroxi-4-metoxifenilglicol, conocido metabolito de la norepinefrina cerebral.³⁸ Sin embargo, debe enfatizarse que el sistema de la hormona del crecimiento es extraordinariamente complejo y que uno debe ser cauto en la interpretación de los hallazgos mencionados.

Hormona luteinizante

La secreción de esta hormona es regulada por el factor hipotalámico de liberación de la hormona luteinizante. La concentración plasmática de la hormona luteinizante en mujeres postmenopáusicas con enfermedad unipolar depresiva se ha encontrado significativamente por debajo de la de sus controles.³⁹ Existen también datos preliminares que sugieren que esta disminución en los niveles de la hormona luteinizante persiste en los periodos de remisión.⁴⁰ Por otro lado, se ha demostrado que la norepinefrina regula la producción de hormona luteinizante en ratas ovariectomizadas;^{41, 42} considerando que la menopausia es un estado de gonadectomía funcional, es razonable suponer que una depleción en los niveles de norepinefrina puede estar implicada en la reducción de los niveles hormonales encontrados en las enfermas deprimidas. Más aún, hay datos suficientes que permiten suponer que una deficiencia de estrógenos puede estimular la producción de catecolaminas, aumentando en consecuencia la liberación del factor liberador de hormona luteinizante y, finalmente, la secreción de la hormona luteinizante.⁴²

El eje hipotalámico-hipofisario-gonadal no ha sido estudiado tan intensamente en los estados depresivos como en los enfermos con anorexia nervosa, por ejemplo; sin embargo, la monoamino-oxidasa, la enzima que regula la concentración de las monoaminas en el Sistema Nervioso Central, y la cual parece ser sensible a los efectos de las hormonas esteroideas gonadales, ha sido detalladamente estudiada en enfermas deprimidas con niveles bajos de estrógenos.⁴³

La literatura relacionada con las hormonas gonadales y los estados afectivos es confusa. La relación entre ambas es un punto de controversia y por el momento no está totalmente entendida. Se ha sugerido que los estrógenos pueden tener un efecto inhibitor de la monoamino-oxidasa.⁴⁴ Más aún, la actividad plasmática de la monoamino-oxidasa se ha encontrado aumentada en la segunda mitad del ciclo menstrual y significativamente elevada en un grupo de mujeres amenorreicas.⁴⁵

Los niveles de actividad plasmática de esta enzima se han encontrado bajos cuando el estradiol alcanza sus niveles más altos.⁴⁶ Kutner⁴⁷ reportó evidencia estadística de que los contraceptivos que contienen mayores dosis de estrógenos estaban asociados con formas menos severas de depresión. Previamente, Grant⁴⁸ señaló que los contraceptivos predominantemente progestogénicos se asociaban a formas de depresión más severa, pero que la administración concomitante de dosis elevadas de estrógenos aminoraba el cuadro depresivo, sugiriendo un "efecto protector de los estrógenos" *versus* un "efecto depresivo de los progestágenos". Por otro lado, los niveles más altos de actividad plasmática de la monoamino-oxidasa se presentan simultáneamente a los de la progesterona.⁴⁹

Los datos anteriores son nuevamente concordantes con la hipótesis de las aminas biogénicas en los desórdenes afectivos y apoyan el concepto de que una disfunción neuroendócrina puede ser importante en ciertas formas de depresión. Si bien es universalmente aceptado que los inhibidores de la monoamino-oxidasa constituyen un grupo de medicamentos efectivos en el tratamiento de los estados afectivos,⁵⁰ es importante señalar el hecho de que los estrógenos se han utilizado con propósitos similares durante más de 4 décadas.^{51, 52}

Sin embargo, el balance de los efectos de los estrógenos en los neurotransmisores, y por lo tanto en los cuadros depresivos, no es tan simple. Aunque los estrógenos tengan propiedades similares a los inhibidores de la monoamino-oxidasa, también pueden contribuir a la inhibición de las síntesis de serotonina en el Sistema Nervioso Central como resultado de una deficiencia funcional de piridoxina. En un grupo de enfermas deprimidas tratadas con imipramina, la adición de 25 microgramos de etinil-estradiol al día produjo efectos altamente positivos, mientras que la administración de 50 microgramos al día produjo efectos adversos.⁵³

El metabolismo del triptofano parece estar afectado por los estrógenos a través de su interferencia con ciertos sistemas enzimáticos dependientes de la vitamina B-6.⁵⁴ Se ha demostrado que los estrógenos inhiben la inducción *in-vitro* de la enzima 5-hidroxi-triptofano Descarboxilasa;^{55, 56} es razonable entonces suponer que una situación similar pueda existir *in-vivo*, lo que reduciría los niveles de la serotonina cerebral. En vista de que la enzima que descarboxila a la dopa es también dependiente de la vitamina B-6, la concentración de catecolaminas podía estar afectada de manera similar.

Finalmente, ha sido demostrado que de 25 a 50 mg de piridoxina al día corrigen este defecto metabólico en mujeres que toman contraceptivos con grandes dosis de estrógenos.⁵⁴ La experiencia clínica sugiere que las mujeres con depresiones premensuales severas e historia de episodios depresivos previos o depresión durante el embarazo, y cuyos síntomas se exacerban después de haber iniciado el uso de contraceptivos orales, son las que probablemente responden a la administración de piridoxina.⁵⁷

Actualmente estamos estudiando un grupo de enfermas deprimidas con hipoestrogenemia, cuyos síntomas son muy similares a los de la esquizofrenia, las que además han desarrollado signos catatónicos con la administración de neurolépticos de alta potencia.⁵⁸ Es posible que el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal pueda contribuir a un mejor entendimiento

de los mal definidos desórdenes esquizoafectivos.

Tiroides

Los estudios sistemáticos de la función tiroidea y los estados depresivos se iniciaron, como muchos otros, con una observación accidental: una enferma con hipertiroidismo iatrogénico desarrolló un cuadro depresivo que fue tratado con dosis convencionales de imipramina y desarrolló una taquicardia auricular paroxística, la cual fue controlada al disminuir la dosis de medicación tiroidea.⁵⁹

Prange y Coppens^{60, 61} han demostrado que pequeñas dosis de triyodotironina (aproximadamente 25 microgramos) potencian significativamente la eficacia terapéutica de los antidepressivos tricíclicos en mujeres deprimidas. Aunque los mecanismos precisos de esta potencialización se desconocen, una hipótesis sugiere que la triyodotironina sintetiza norepinefrina en los receptores cerebrales facilitando la acción noradrenérgica de las drogas antidepressivas. Experimentos similares en hombres, no han demostrado efecto benéfico alguno, pero han servido para demostrar que la imipramina ejerce su acción antidepressiva más rápido en hombres que en mujeres.⁶² Otro estudio demostró que 10 unidades internacionales de hormona estimuladora del tiroides (tirotrópica, TSH), también aceleraba la acción antidepressiva de la imipramina en mujeres deprimidas.⁶³ Estos datos plantearon la posibilidad de una factible alteración tiroidea en las depresiones. No hay por el momento evidencia clara que demuestre que los enfermos deprimidos tienen alteraciones en la función tiroidea, más aún, la literatura al respecto revela que la inmensa mayoría de los enfermos deprimidos que han sido estudiados se encuentran dentro del rango del eutiroidismo de acuerdo a los parámetros aceptados; sin embargo, Prange y su grupo han señalado que por lo menos algunos enfermos deprimidos pueden estar ligeramente hipotiroideos.⁶²

Con el objeto de comprobar esta hipótesis y de evaluar la función hipofisaria y tiroidea en la depresión, Rosenbaum⁶⁴ estudió 17 pacientes con depresión unipolar. Después de 4 semanas de tratamiento con un tetracíclico, encontró que los niveles de tiroxina libre permanecieron igual, mientras que los de hormona estimuladora del tiroides aumentaron en aquellos enfermos que mejoraron clínicamente, pero disminuyeron o permanecieron iguales en aquellos que no respondieron a dicho tratamiento. Aunque la reserva tiroidea parece ser normal en los enfermos deprimidos, hay suficiente evidencia que demuestra que algunos de éstos tienen niveles bajos de hormona estimuladora del tiroides. Además, una respuesta alterada de esta hormona a la prueba de estimulación con la hormona liberadora de tirotrópica (TRH) parece ser un hallazgo definitivo. La cortisona también parece contribuir a esta respuesta disminuida de la misma manera que el cortisol, pues transforman la triyodotironina activa en triyodotironina de reserva, la cual es un compuesto mucho menos activo, quizá como mecanismo compensador durante los estados depresivos. Es posible entonces, que algunas funciones hipofisarias y tiroideas puedan usarse como instrumentos de diagnóstico y/o predicción terapéutica por lo menos en algunos tipos de depresión.

Después de los trabajos en los que se demostró

que la triyodotironina y la hormona estimuladora del tiroides potencializaban los efectos antidepresivos de los medicamentos tricíclicos, se puso en boga la hormona TRH o cualquier otro agente que fuese capaz de estimular la liberación de tiotropina. En 1972, nuevamente Prange⁶⁵ reportó que la hormona TRH era capaz de producir un rápido efecto antidepresivo en un grupo de 10 enfermos eutiroides deprimidos, sin que ocasionara ningún efecto colateral serio. Dos años más tarde Coppen y sus colaboradores demostraron en un estudio doble-ciego que tal factor no tenía efectos terapéuticos, pero confirmaron que en realidad la respuesta de la tiotropina era mucho menor que en los controles normales. Esta falta de respuesta de la tiotropina a su factor liberador en enfermos deprimidos eutiroides, fue considerada entonces como un hallazgo neuroendócrino análogo a la falta de respuesta de la hormona de crecimiento a la hipoglicemia reportada por Sachar.⁶⁶

De 14 estudios en los que participaron 157 pacientes, se observó que en 153 la respuesta de tiotropina a la prueba de excitación con su factor de liberación (TRH) era anormal. El significado clínico de este hallazgo fundamental no es aún del todo claro. Ni la severidad del cuadro depresivo, ni el tipo de depresión (unipolar, bipolar) parecen guardar relación directa con el hecho; la duración de la enfermedad que en un principio se pensó que se correlacionaba positivamente con la respuesta de la tiotropina ha sido cuestionada en un análisis subsecuente.⁶⁷ Kirkegaard y sus colaboradores⁶⁸ demostraron en un grupo de enfermos que cuando la recuperación clínica no se acompañaba de un aumento en los niveles de tiotropina, las depresiones recurrentes eran mucho más frecuentes que en aquellos casos en los que hubo una recuperación "hipofisiaria" simultáneamente a la recuperación clínica. La causa más frecuente de una disminución de hormona estimuladora del tiroides, es el hipertiroidismo. Sin embargo, esta endocrinopatía ha sido cuidadosamente excluida en los trabajos mencionados. Más aún, un estudio demostró que aquellos enfermos con índices bajos de tiroxina libre, "paradójicamente" fueron los que tuvieron una respuesta más baja de tiotropina. Una explicación, al menos en teoría, es la que brevemente se mencionó con anterioridad y que se encuentra basada en los cambios periféricos de otra glándula endócrina: la elevación en los niveles plasmáticos de cortisol.

Endorfinas

Estas sustancias constituyen sin duda, el tema de actualidad en las neurociencias, y entre muchas otras posibilidades se piensa que pueden ser las que permitan el cabal entendimiento de la relación entre el sistema neuroendócrino y otras funciones cerebrales. En 1973 se reportó la presencia de receptores de opioides en el Sistema Nervioso Central de algunos mamíferos y que no correspondían a neurotransmisores conocidos.⁷¹ En 1974, Hughes⁷² demostró en extractos cerebrales la presencia de un compuesto con propiedades similares a las de los opiáceos; en 1975 él mismo y sus colaboradores de la Universidad de Aberdeen⁷³ reportaron en un estudio extraordinario cómo habían podido identificar las estructuras de dos pentapéptidos relacionados (encefalinas) con propiedades agonistas de los opiáceos. Unas semanas más tarde, varios grupos reportaron que en la hipófisis existe gran número de péptidos de mayor

tamaño que también imitan la acción de la morfina. Todos estos péptidos se encuentran químicamente relacionados pero tienen efectos farmacológicos diferentes⁷⁴ y es posible que también lo sean en cuanto a sus efectos fisiológicos. A sugerencia de Simon,⁸⁰ a toda esta familia de opioides endógenos se les ha denominado "endorfinas".

Hay evidencia en la actualidad de que algunas endorfinas son neurotransmisores de sistemas específicos que permiten la integración de la información sensorial en relación a cuadros dolorosos y emocionales, así como de otros aún no identificados.⁷⁵

Un interés particular ha despertado la beta-endorfina que es uno de los péptidos más largos, de mayor duración y posiblemente con actividad hormonal. Esta fue sintetizada recientemente en la Universidad de California y se le administró a un pequeño grupo de esquizofrénicos y enfermos deprimidos en la ciudad de Nueva York.^{76, 77} Los resultados preliminares sugieren que la beta-endorfina tiene actividad farmacológica en el hombre y un gran potencial terapéutico, sin embargo los datos aún no son concluyentes y es necesaria la elaboración de estudios cuidadosamente diseñados y bien controlados para tener una idea más precisa de sus verdaderas posibilidades.

Otro dato interesante en relación a este nuevo campo de la investigación psicobiológica es el que recientemente reportaron Palmour y sus colaboradores.⁷⁸ Su investigación culminó con el aislamiento de una leucina-endorfina en enfermos esquizofrénicos sometidos a hemodíalisis en forma experimental, en vista de que un reporte previo indicaba que tal procedimiento había conducido a una remisión de los síntomas esquizofrénicos en enfermos crónicos.⁷⁹

Independientemente de los resultados finales de estas investigaciones preliminares en relación a las endorfinas, es un hecho que estos opiáceos endógenos tienen efectos poderosos sobre ciertas funciones del Sistema Nervioso Central intimamente relacionadas con diversos cuadros psicopatológicos.

Comentario

La interpretación de los datos revisados no es sencilla. Las hormonas periféricas están influenciadas por las hormonas hipofisarias, las que a su vez están influenciadas por los factores hormonales de liberación hipotalámicos, los que a su vez están influenciados por las aminas biogénicas. La interacción de estos sistemas es compleja, ya que algunas hormonas hipofisarias pueden ser influidas por dos o más hormonas hipotalámicas y cada una de éstas puede influenciar a su vez a una o más hormonas hipofisarias al tiempo que están bajo la influencia en una u otra dirección, de una o más de las monoaminas cerebrales.

Los conocimientos actuales sobre la neuroendocrinología de los estados afectivos no nos permiten llegar a conclusiones muy firmes. Ignoramos, por ejemplo, la naturaleza precisa de las alteraciones en los neurotransmisores que son causa de anomalías neuroendócrinas y la función exacta de las influencias serotoninérgicas que apenas empiezan a estudiarse. Por otro lado, es posible que existan una serie de interacciones colinérgico-adrenérgicas, cuyo significado, aún desconocido, puede ser de gran importancia.

A pesar de todo, el modelo tiene grandes potencia-

lidades y es posible que eventualmente —en un futuro no muy distante— nos permita entender estos sistemas complejos con precisión y sencillez, ya que esto es lo que generalmente ocurre cuando finalmente se comprende un fenómeno. Es entonces cuando la psicoendocrinología podrá ser mejor utilizada por el clínico, quizá a manera de una “ventana fisiológica” con vista al interior del cerebro de los enfermos deprimidos.

BIBLIOGRAFIA

1. PARRY, C. H.: Diseases of the heart. *Med. Classics* 5:8-20, 1940.
2. GRAVES, R. J.: Clinical letters, Lecture XII. *Med. Classics* 5:25-43, 1940.
3. ADDISON, T.: Diseases of the supra-renal capsules. En: *Collection of Published Writings of the Late Thomas Addison*. New Sydenham Society, London, 1868.
4. CUSHING, H.: Psychic disturbances associated with disorders of the ductless glands. *Am. J. Insan.* 69:965, 1913.
5. GUILLEMIN, R. Y BURGUS, R.: The hormones of the hypothalamus. *Sci. Am.* 227:29-33, 1972.
6. SCHALLY, A. V., ARIMURA, A., Y KASTIN, A. J.: Hypothalamic regulatory hormones. *Science* 179:341-350, 1973.
7. FROHMAN, L. A.: Neurotransmitters as regulators of endocrine function. *Hosp. Pract.* 10:59-67, 1975.
8. SCHILDKRAUT, J. J.: The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am. J. Psychiat.* 122:509-522, 1965.
9. SCHILDKRAUT, J. J.: *Neuropsychopharmacology and the Affective Disorders*. Boston, Little Brown & Co., 1970.
10. SLAUNWHITE, W. R. Y SANDBERG, A.A.: Transcortin: a corticosteroid-binding protein of plasma. *J. Clin. Invest.* 38:384-391, 1959.
11. CARROLL, B. J.: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in depression. En: *Depressive Illness: Some Research Studies*. Ed. por B. Davies y cols. Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1972.
12. BEISEL, W. R., COS, J. J., Y COLS.: Physiology of urinary cortisol excretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 24:887-893, 1964.
13. KOBBERLING, J. Y VON ZUR MUHLEN, A.: The circadian rhythm of free cortisol determined by urine sampling of two hour intervals in normal subjects and patients with severe obesity or Cushing's Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38:313-319, 1974.
14. CERESA, F., ANGELI, A., Y COLS.: Once-a-day neurally stimulated and basal ACTH secretion phases in man and their response to corticoid inhibition. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 29:1074-1082, 1969.
15. WIETZMAN, E. D., FUKUSHIMA, D., Y COLS.: Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *J. Clin. Endocrinol.* 33:14-22, 1971.
16. SACHAR, E. J., HELLMAN, L., Y COLS.: Disrupted 24-hour patterns of cortisol secretion in psychotic depression. *Arch. Gen. Psychiat.* 28:19-24, 1973.
17. CARROLL, B. J. Y MENDELS, J.: Neuroendocrine regulation in affective disorder. En: *Hormones, Behavior and Psychopathology*. Ed. por Sachar, E. J., New York, Raven Press, 1976, 193-224.
18. SACHAR, E. J.: Twenty-four hour cortisol secretory patterns in depressed manic patients. En: *Hormones, Homeostasis and the Brain*. Ed. por Gispen, W., y cols. New York, 1975, 93-102.
19. CONNALLY, C. K., GORE, M. B. R., Y COLS.: Single-dose dexamethasone suppression in normal subjects and hospital patients. *Br. Med. J.* 2:665-667, 1978.
20. CARROLL, B. J., CURTIS, G. C. Y MENDELS, J.: Neuroendocrine regulation in depression. I. Lymbic system — adrenocortical dysfunction. *Arch. Gen. Psychiat.* 33:1039-1044, 1976.
21. CARROLL, B. J., CURTIS, G. C. Y MENDELS, J.: Neuroendocrine regulation in depression. II. Discrimination of depressed from nondepressed patients. *Arch. Gen. Psychiat.* 33:1051-1058, 1976.
22. SACHAR, E. J. Y COPPEN, A.J.: Biological aspects of affective psychosis. En: *Biology of Brain Dysfunction*, Vol. 3, Ed. por Gaul, G. E., New York, 215-245, 1975.
23. MARTIN, J. B.: Neural regulation of growth hormone secretion. *N.E.J.M.* 288:1384-1393, 1973.
24. SACHAR, E. J., MUSHRUSH, G., Y COLS.: Growth hormone response to L-dopa in depressed patients. *Science* 197:1304-1305, 1972.
25. LAL, S., DE LA VEGA, C. E., Y COLS.: Effect of apomorphine on human growth hormone secretion. *Lancet* 2:570-572, 1972.
26. GRAVER, D. L., PANDLY, G. N., Y COLS.: Growth hormone and catecholamines in affective disorders. *Am. J. Psychiat.* 132:1149-1154, 1975.
27. MUELLER, P. S., HENINGER, G. R., Y COLS.: Insulin tolerance test in depression. *Arch. Gen. Psychiat.* 21:587-594, 1969.
28. SACHAR, E. J., FINKELSTEIN, J., Y COLS.: Growth hormone response in depressive illness. *Arch. Gen. Psychiat.* 25:263-269, 1971.
29. SACHAR, E. J., FRANTS, A. G., Y COLS.: Growth hormone and prolactin in unipolar and bipolar depressed patients. *Am. J. Psychiat.* 130:1362-1367, 1973.
30. ENDO, M., ENDO, J., Y COLS.: Endocrine studies in depression. En: *Psychoneuroendocrinology*. Ed. por Hatotani W., Karger, Basel, 1974, 122-31.
31. GRUEN, P. H., SACHAR, E. J., Y COLS.: Growth hormone response to hypoglycemia in postmenopausal depressed women. *Arch. Gen. Psychiat.* 32:31-33, 1975.
32. MERINEL, T. J., FINEBERG, S. E.: Studies of the six based variation of GHG secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 33:896-906, 1971.
33. MAEDA, K., KATO, Y., Y COLS.: Growth hormone and prolactin release after injection of TRH in patients with depression. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 40:501-505, 1975.
34. CHAZOT, G., Y COLS.: TRH and depressive states. *Lyon Med.* 231:(9), 831-836, 1974.
35. BRAZEAU, P., VALE, W., Y COLS.: Hypothalamic polipeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 179:77-79, 1973.
36. PRANGE, A. J., Y COLS.: Modification of pentobarbital effects by natural and synthetic polipeptides: dissociation of brain and pituitary effects. *Life Sci.* 16: 1907-1914, 1974.
37. ETTIGI, P. G., BROWN, G. M.: Psychoneuroendocrinology of affective disorders. *Am. J. Psychiat.* 134:493-501, 1977.
38. GARNER, D. L., DAVIS, J. M., Y COLS.: Growth hormone responsiveness to hypoglycemia and urinary MHPG in affective diseases. Preliminary observations. En: *Hormones, Behavior and psychopathology*. Ed. por Sachar, E. J., New York, Raven Press, 1976.
39. ALTMAN, N., SACHAR, E. J., Y COLS.: Reduced plasma LH concentration in postmenopausal depressed women. *Psychosom. Med.* 37(3):274-276, 1975.
40. SACHAR, E. J.: Neuroendocrine abnormalities in depressive illness. En: *Topics in Psychoendocrinology*. Ed. por Sachar, E. J., New York, Grune & Stratton, 1975, 135-156.
41. OJEDA, S. R., McCANN, S. M.: Evidence of participation of a catecholaminergic mechanism in the post-castration rise in plasma gonadotropins. *Neuroendocrinol.* 12:295-315, 1974.
42. ANTON-TAY, F., WURTMAN, R. J.: Norepinephrine: turnover in rat brains after gonadectomy. *Science* 159:1245, 1968.
43. TRYDING, N., TUFVESSON, G., Y COLS.: Ageing, monoamines and monoamine-oxidase levels. (Correspondence.) *Lancet* 1:489, 1972.
44. KLAIBER, E. L., BROVERMAN, D. M., Y COLS.: Effects of estrogen therapy on plasma MAO activity and EEG driving responses of depressed women. *Am. J. Psychiat.* 128:42-48, 1972.
45. KLAIBER, E. L., KOBAYASHI, Y., Y COLS.: Plasma monoamine oxidase activity in regularly menstruating women and in amenorrheic women receiving cyclic treatment with estrogens and a progestin. *J. Clin. Endocrin.* 33:630-638, 1971.
46. HOLZBAUER, M., YODIM, M. B. H.: The oestrus cycle and monoamine oxidase activity. *Br. J. Pharmacol.* 48:600-608, 1973.
47. KUTNER, S.J., BROWN, D. L.: History of depression as a risk factor for depression with oral contraceptives and discontinuance. *J. Nerv. Ment. Dis.* 155:163-169, 1972.
48. GRANT, E. C. Y PRYSE-DAVIS, J.: Effect of oral contraceptives on depressive mood changes and an endometrial MAO and phosphatases. *Brit. Med. J.* 3:777-780, 1968.
49. CARGILLE, C. M., ROSS, G. T., Y COLS.: Daily variation in plasma of follicle stimulating hormone, luteinizing hormone and progesterone in the normal menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol.* 29-12-29, 1969.
50. CRANE, G. E.: Use of monoamine oxidase inhibiting antidepressants. En: *Principles of Psychopharmacology*. Ed. por Clark, W. G. y del Giudice, J., New York, Academic Press, 1970, 643-651.
51. HAWKINSON, L. F.: Menopausal syndrome: 1000 consecutive patients treated with estrogen. *J. A. M. A.* 111:390-393, 1938.
52. SEVRINGHAUS, E. L.: Relief of menopause symptoms by estrogenic preparations. *J. A. M. A.* 104:624-628, 1935.

53. PRANGE, A. J., WILSON, I. C., Y COLS.: The effect of estrogen on imipramine response in depressed women. *J.A.M.A.* 219:143-144, 1972.
54. LUHBY, A. L., DAVIS, P., Y COLS.: Pyridoxine and oral contraceptives. *Lancet* 2:1983, 1970.
55. MASON, M., SCHIRLY, L.: Inhibition of B-6 enzymes by free and conjugated estrogens. *Fed. Proc.* 20:200, 1961.
56. BROWN, R. R., ROSE, D. P., Y COLS.: Tryptophan metabolism as affected by anovulatory agents. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 166:44-56, 1969.
57. WINSTON, F.: Oral contraceptives, pyridoxine and depression. *Am. J. Psychiat.* 130:1217-1221, 1973.
58. DE LA FUENTE, J. R., ROSENBAUM, A. H.: Clinical and neuroendocrine correlates of elevated platelet Mao activity. *Am. J. Psychiat.* 135:294, 1978
59. PRANGE, A.J.: Paroxysmal auricular tachycardia apparently resulting from combined thyroid imipramine treatment. *Am. J. Psychiat.* 119:994-995, 1963.
60. PRANGE, A. J., WILSON, K., Y COLS.: Thyroid-imipramine, clinical and chemical interaction. *Am J. Psychiat.* 127:191-199, 1970.
61. COPPEN, A., WHYBROW, P., Y COLS.: Comparative antidepressant value of L-tryptophan and imipramine with and without attempted potentiation by liothyronine. *Arch. Gen Psychiat.* 26:234-241, 1972.
62. PRANGE, A. J., WILSON, I. C., Y COLS.: Hormonal alteration of imipramine response: a review. En: *Hormones, Behavior and Psychopathology*. Ed. por: Sachar, E. J., New York, Raven Press, 1976, 47-67.
63. PRANGE, A.J., WILSON, I. C., Y COLS.: Enhancement of imipramine by thyroid stimulating hormone: clinical and theoretical implications. *Am. J. Psychiat.* 127:191-199, 1970.
64. ROSENBAUM, A. H.: Endocrine function as a diagnostic aid and predictor of therapeutic response in primary affective disorder. *Trabajo presentado en el VI Congreso Mundial de Psiquiatría* WPA. Honolulu, Hawaii, Septiembre, 1977.
65. PRANGE, A. J., WILSON, I. C., Y COLS.: Effects of thyrotropin-releasing hormone in depression. *Lancet* 2:999-1002, 1972.
66. COPPEN, A., MONTGOMERY, S., Y COLS.: Thyrotropin-releasing hormone in the treatment of depression. *Lancet* 2:433-435, 1974.
67. LOOSEN, P. T., PRANGE, A. J., Y COLS.: Pituitary responses to TRH in depressed patients: a review: the neuropeptides. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. Vol. 5, Supp. 1, 95-101, 1976.
68. KIRKEGAARD, C. N., NORLEM, V. B., Y COLS.: Protinelin stimulation test and thyroid function during treatment of depression: *Arch. Gen. Psychiat.* 32:1115-1118, 1975.
69. TAKAHASHI, S., KONDO, H., Y COLS.: TSH response to TRH in depressive illness: relation to clinical subtypes and prolonged duration of depressive episode. *Folia Psychiat. Neurol. Jap.* 28:335-365, 1974.
70. OTSUKI, M., DAKODA, M., Y COLS.: Influence of glucocorticoids on TRH mediated TSH response in man. *J. Clin. Endocrinol.* 36:95-106, 1973.
71. PERT, C. B. Y SNYDER, S. H.: Opiate agonists and antagonists discriminated by receptor finding in brain. *Science* 179:1011, 1973.
72. HUGHES, J.: Isolation of an endogenous compound from the brain with pharmacological properties similar to morphine. *Brain Res.* 88:295-308, 1975.
73. HUGHES, J., SMITH, T. W., Y COLS.: Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 258:577-579, 1975.
74. KOSTERLITZ, H. W. Y HUGHES, J.: Peptides with morphinelike action in the brain. *Br. J. Psych.* 130:298-304, 1977.
75. SNYDER, S. H.: Opiate receptors in the brain. *N. E. J. M.* 296:266-271, 1977.
76. LI, C. H., YAMASHIRO, D., Y COLS.: Synthesis and analgesic activity of human B-endorphin. *J. Med. Chem.* 20:325-328, 1977.
77. KLINE, N. S., LI, C. H. Y COLS.: B-endorphin-induced changes in schizophrenia and depressed patients. *Arch. Gen. Psychiat.* 34:1111-1113, 1977.
78. PALMOUR, R. M., ERVIN, F. R., Y COLS.: Characterization of a peptide derived from the serum of psychiatric patients. *Abstr. Soc. Neurosci.*, 32, 1977.
79. WAGEMARKER, H. Y CADE, R.: The use of hemodialysis in chronic schizophrenia. *Am. J. Psychiat.* 134:684-685, 1977.
80. BARCHAS, J. D., AKIL, H., Y COLS.: Behavioral neurochemistry: neuro-regulators and behavioral states. *Science* 200:964-972, 1978.