

Diagnóstico Psiconeuroendocrino.
En "Pruebas funcionales endocrinas", Capítulo 20; págs. 189-200.
Ed.: A. Charro.
Toray, Barcelona, (1979).

CAPÍTULO 20

Diagnóstico psiconeuroendocrino

J. L. GONZÁLEZ DE RIVERA Y REVUELTA

INTRODUCCIÓN

El reciente interés en los estudios psiconeuroendocrinos tiene su origen en el descubrimiento del doble papel central que desempeñan las monoaminas cerebrales, tanto en la regulación de la secreción endocrina como del comportamiento (1). En el presente capítulo nos proponemos la exposición de aquellas pruebas funcionales endocrinas de posible interés para la evaluación de trastornos psíquicos, sin entrar en temas controvertidos o de utilidad práctica menos evidente.

Reactividad individual al stress

Ciertos estados psicológicos condicionan la respuesta del individuo a factores que producen stress. La valoración objetiva de la respuesta al stress mediante parámetros hormonales proporciona información sobre dichos estados, de posible implicación clínica.

Catecolaminas. El futuro de las investigaciones sobre las respuestas al stress está en la medición directa de la secreción de catecolaminas en distintas situaciones. Sin embargo, en el estado actual de la tecnología resulta difícil evaluar directamente la actividad catecolaminérgica, y no podemos recomendar ninguna prueba práctica en este sentido. Como veremos más adelante, la actividad catecolaminérgica ha de medirse indirectamente, bien mediante estudios de catabolitos, bien por determinación de hormonas directamente reguladas por una u otra catecolamina.

Cortisol. La secreción de cortisol proporciona una idea bastante precisa de la intensidad de la excitación emocional. La respuesta adrenocortical al stress emocional depende de los llamados «mecanismos psicológicos de defensa», que protegen al indivi-

duo de la experiencia de ansiedad consciente. La abolición o insuficiencia relativa de estos mecanismos se corresponde con una secreción exagerada de cortisol en circunstancias de stress. Cuando se restablece el buen funcionamiento de los mecanismos de defensa, se obtiene una normalización de la secreción de cortisol, independientemente de que el mecanismo de defensa en sí sea normal o no (2). Un mecanismo de defensa patológico es el de negación, que consiste en la pretensión inconsciente de que una desgracia o peligro no existe en realidad. Sujetos con este mecanismo no presentan elevación de cortisol ante situaciones de-stress tan importantes como la muerte de un hijo o la perspectiva de cirugía (3). Varios estudios coinciden en señalar una mayor incidencia de complicaciones posquirúrgicas en sujetos cuya reactividad al stress es mucho mayor o mucho menor de lo normal.

PROLACTINA. La secreción de prolactina aumenta en sujetos normales por la influencia de las situaciones de stress, aunque raramente por encima de los 50 µg/ml (véase capítulo 9). Esta elevación parece efectuarse a expensas de la fracción pesada obtenida por fraccionamiento de prolactina en columna de sephadex, manteniéndose la fracción ligera relativamente estable a pesar del stress (4). En sujetos esquizofrénicos agudos, sin medicación, los niveles de prolactina tienden a ser bajos, del orden de 10-15 µg/ml, a pesar de la situación de stress a la que indudablemente se hallan sometidos. Esta reactividad anormal del esquizofrénico puede estar en relación con la excesiva actividad dopaminérgica cerebral, que se postula como un factor patogénico de la enfermedad (5).

HORMONA DEL CRECIMIENTO. Como la prolactina, la hormona del crecimiento (GH) está sometida a los efectos tónicos de factores liberadores e inhibidores, a su vez regulados por las monoaminas cerebrales. El stress emocional provoca un rápido aumento de la secreción de GH en el sujeto normal, mientras que la falta de estimulación y la privación afectiva crónica reduce la secreción de GH. En niños desatendidos y maltratados se ha descrito un síndrome, caracterizado por retraso del desarrollo y baja producción de GH, denominado «enanismo psicosocial». En estos niños, la secreción de GH recupera su característica elevación en la primera fase del sueño, y su respuesta normal a la estimulación con arginina e hipoglucemia tan pronto como mejora su situación afectiva (6). En algunos casos de depresión endógena se pierde la respuesta al stress de este sistema, con características similares a las del enanismo psicosocial (7). Sin embargo, la anomalía no es lo bastante consistente como para darle la categoría de prueba útil en la evaluación diagnóstica.

Depresión

Son numerosos los estudios endocrinos en esta entidad psiquiátrica, en la que se engloban sin duda formas morbosas distintas, aunque la clínica pueda ser muy similar. Como veremos, las pruebas endocrinas ofrecen los primeros datos para una diferenciación objetiva de las depresiones.

CORTISOL. Es bien conocida la frecuencia de síntomas depresivos en la enfermedad de Cushing, y, en contrapartida, es posible identificar una forma de depresión caracterizada por disfunción del eje hipotálamo-hipófisis suprarrenal, similar a la propia del

síndrome de Cushing diencefálico (8).

Las anomalías hormonales características de este tipo de depresión son:

1. Excesiva secreción de cortisol, mantenida las 24 horas del día.
2. Secreción anormalmente elevada durante el sueño, con desaparición de la inhibición de secreción característica entre las 20 y 24 horas, y numerosos picos nocturnos de secreción, sin relación con la fase REM del sueño.

3. Supresión inadecuada con dexametasona: esta prueba fue introducida para detectar la enfermedad de Cushing, para lo cual resulta suficiente la determinación de cortisol por la mañana, tras una dosis nocturna de dexametasona (véase capítulo 11). En sujetos depresivos, la respuesta a la prueba clásica de la dexametasona puede ser normal, pero si se estudian los niveles de cortisol durante 24 horas después de la administración de dexametasona, se observan anomalías características en un grupo definido de pacientes. Un sujeto normal mantiene la supresión de su secreción de cortisol durante 24-28 horas después de la administración de la dexametasona, mientras que, en casos de depresión endógena, se observa elevación del cortisol plasmático en un plazo inferior. En las neurosis depresivas, y en las depresiones sintomáticas que acompañan a otros procesos, la prueba de la dexametasona es normal.

No todas las anomalías descritas se encuentran igualmente presentes en todos los casos de depresión endógena, y la desinhibición del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal puede clasificarse en cinco grados de intensidad:

Grado 1: Elevación de la secreción diurna de cortisol, con marginal elevación de la secreción nocturna. Supresión con dexametasona normal.

Grado 2: Elevación de la secreción diurna y nocturna de cortisol. Prueba de la dexametasona normal (supresión mantenida más de 24 horas).

Grado 3: Cortisol elevado las 24 horas. Desaparición del efecto supresivo entre 16 y 24 horas después de administrar la dexametasona.

Grado 4: La desaparición del efecto supresivo (elevación del cortisol plasmático) se produce entre 8 y 16 horas después de la dexametasona.

Grado 5: La desaparición del efecto supresivo de la dexametasona se presenta en las 8 primeras horas después de la administración.

HORMONA TIROIDEA. A pesar de los diversos estudios en este campo, no parece haber una relación clara entre las hormonas y prehormonas tiroideas y la depresión. Sin embargo, es importante tener en cuenta que un hipotiroidismo puede presentarse clínicamente como una depresión psíquica. Tradicionalmente se ha mantenido que en el hipertiroidismo el afecto es ansioso, con irritabilidad e hiperactividad, pero, sin embargo, puede presentarse en clínica como un síndrome depresivo, sobre todo en el anciano, acompañado o no de síntomas delirantes, que ceden con el tratamiento de la endocrinopatía y no con antidepresivos.

PROLACTINA. La reactividad prolactínica al stress parece estar conservada en el sujeto depresivo, sin que existan anomalías consistentes de utilidad diagnóstica.

HORMONA DEL CRECIMIENTO. Característicamente baja en la depresión endógena, con pobre respuesta a la estimulación por el stress o la hipoglucemia. Puede ser un índice de utilidad para el diagnóstico diferencial entre depresión grave y anorexia nerviosa, donde la GH está notablemente elevada.

TABLA 20-1. *Catabolitos de las monoaminas en el sistema nervioso central*

<i>Monoamina</i>	<i>Catabolito en sistema nervioso central</i>
Noradrenalina	3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG)
Dopamina	Ácido homovanílico (HVA)
Serotonina	Ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA)

MONOAMINAS CEREBRALES. Una insuficiencia en la neurotransmisión monoaminérgica a nivel central ha sido considerada como el defecto bioquímico esencial en la depresión endógena (5). Las anomalías endocrinas hasta aquí descritas serían consecuencia de esta disfunción de los neurotransmisores. La evaluación directa de la actividad catecolaminérgica e indolaminérgica centrales es sumamente difícil, pues las determinaciones a nivel plasmático o urinario-están totalmente encubiertas por la secreción periférica. Una posible excepción la constituye la excreción urinaria de 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG), catabolito de la noradrenalina. Mientras que el principal catabolito de la noradrenalina en los tejidos periféricos es el ácido vanililmandélico (VMA), el MHPG es su principal catabolito en el sistema nervioso central, y su determinación puede dar una idea del *turnover* cerebral de noradrenalina (tabla 20-1). Sin embargo, este cálculo no es exacto ya que, en determinadas circunstancias, hasta un 50 % del MHPG urinario se origina en la periferia. Como problema adicional, el MHPG resulta todavía difícil de medir de manera fiable. Sin embargo, se ha podido demostrar una categoría bioquímica de depresiones endógenas con valores bajos de MHPG urinario, que responden mejor al tratamiento con imipramina, y otro grupo con valores normales, que responden mejor al tratamiento con amitriptilina (9).

La valoración del *turnover* cerebral de monoaminas es más aproximada si las mediciones de los catabolitos respectivos se efectúan en líquido *cefalorraquídeo*, particularmente si se inhibe el transporte de estos catabolitos hacia el torrente sanguíneo. Esto se logra mediante la llamada *prueba del probenecid* (probenecid o probenecida es un antigotoso que inhibe la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a los catabolitos ácidos de las catecolaminas y de las indolaminas (10).

La pauta de realización de esta prueba, descrita por Van Praag (10), es la siguiente: Con el paciente ingresado en el hospital, se efectúa una primera punción lumbar para obtener los valores basales de los catabolitos de las monoaminas. Al día siguiente, se inicia la administración fraccionada de 5 g de probenecid, administrando el primer gramo disuelto en 150 ml de suero salino fisiológico, por vía intravenosa en 20 minutos. A la hora de iniciado el goteo, se continúa con la administración oral de un gramo de probenecid cada hora, hasta completar la dosis total. Cuatro horas más tarde, se efectúa la segunda punción lumbar, de donde se obtendrá la acumulación de metabolitos monoaminérgicos durante ese tiempo. Esta pauta de administración del probenecid tiene el inconveniente de que aproximadamente el 30 % de los pacientes presentan síntomas digestivos desagradables y/o cefaleas. Sin embargo, crisis de vómitos o diarrea que obli-

TABLA 20-2. Catabolitos de las monoaminas en líquido cefalorraquídeo en sujetos normales y depresivos. (Valores expresados en ng/ml.)

	5-HIAA		HVA		MHPG	
	Basal	Probenecid	Basal	Probenecid	Basal	Probenecid
Control	29	110	35	170	18	20
Depresión	25	76	37	123	10	-

güen a suspender la prueba son raras. Por desgracia, pautas de administración más lentas, o dosis menores de probenecid, no inhiben el transporte a través de la barrera hematoencefálica con intensidad suficiente para que la prueba sea fiable. En la tabla 20-2 se presentan los valores medios de los metabolitos d., las monoaminas antes y después de la prueba del probenecid, en sujetos normales y depresivos. Obsérvese que los valores de MHPG resultan mínimamente afectados por el probenecid, que no inhibe el transporte de esta sustancia.

Mediante la aplicación de pruebas funcionales puede llegarse a una clasificación patogenética del síndrome depresivo, con la consiguiente mejoría en el tratamiento. En la figura 20-1 se presenta un esquema de decisiones terapéuticas basadas en los resultados de las pruebas funcionales.

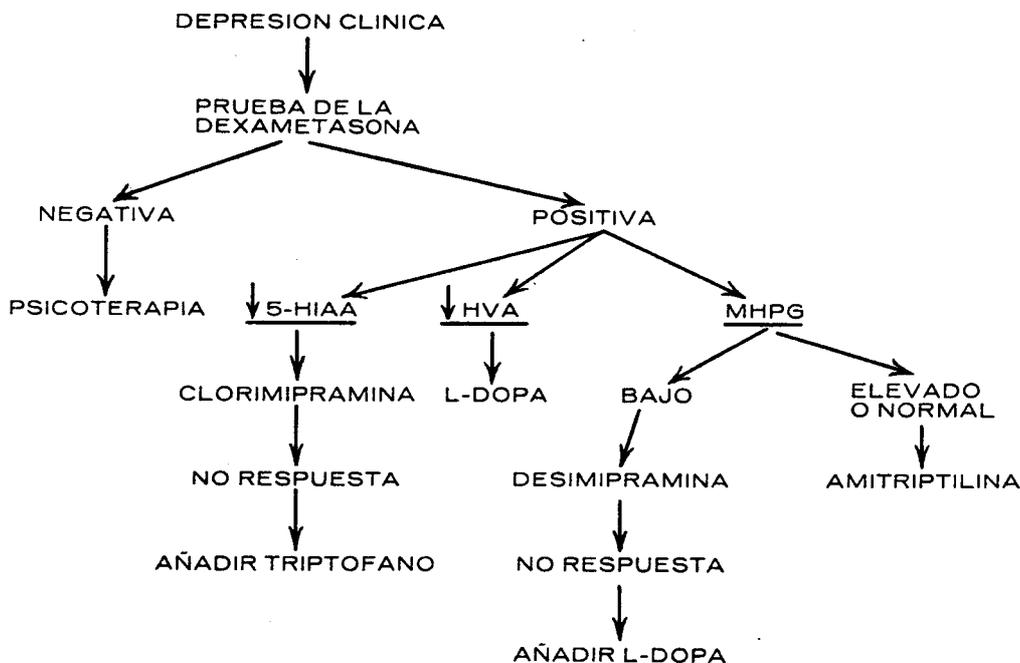


FIG. 20-1. Esquema de decisiones terapéuticas basadas en resultados de pruebas funcionales endocrinas en la depresión.

Esquizofrenia

A pesar de ser una de las condiciones psiquiátricas más estudiadas desde el punto de vista endocrino, los resultados han sido escasos, y con frecuencia confusos. Sin duda, son varios los mecanismos etiopatogenéticos capaces de provocar este síndrome, y, como en el caso de las depresiones, es muy posible que con la denominación común de esquizofrenia se engloben entidades muy distintas. Solamente con un refinamiento progresivo de nuestros métodos de investigación biológica, y, sobre todo, de nuestro ingenio clasificador, conseguiremos en un futuro próximo deslindar entre sí estas formas morbosas, de manera análoga a lo que se logró en el pasado con el síndrome febril o con las anemias, por ejemplo.

PROLACTINA. Existe un tipo de esquizofrenia caracterizado por inhibición de la respuesta prolactínica al stress, fenómeno explicable por hiperactividad dopaminérgica a nivel limbocortical e hipotalámico (5). El valor potencial de este descubrimiento no ha sido aún explotado, puesto que es difícil estandarizar una situación de stress y, además, las diferencias con las pautas normales de secreción no son excesivamente pronunciadas. La separación en columna de sephadex de una fracción ligera de prolactina y otra pesada es prometedora en este campo, pero resulta todavía una prueba demasiado compleja y engorrosa para ser recomendable (4).

Las pruebas de estimulación con neurolepticos no diferencian claramente entre sujetos normales y esquizofrénicos, y las pruebas de estimulación con TRH están insuficientemente estudiadas. Sin embargo, es posible que exista un tipo de esquizofrenia caracterizado por respuesta exagerada a la THR (11).

GONADOTROFINAS. En líneas generales, la hiposecreción de FSH, LH y testosterona, descrita en algunos esquizofrénicos, parece ser función más del deterioro por cronicación que del proceso patológico en sí. No obstante, la determinación de FSH y LH puede ser valiosa para la planificación terapéutica, ya que en caso de insuficiencia del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, las fenotiacinas pueden estar contraindicadas, debiendo utilizarse haloperidol, solo o con gonadotrofina asociada (12).

ENDORFINAS. La beta-endorfina es un péptido localizado en hipófisis e hipotálamo, con afinidad por los mismos receptores neuronales sobre los que actúa la morfina. En diversas regiones cerebrales se encuentran fracciones de su cadena, que han sido denominadas encefalinas. Hasta la fecha, se han identificado dos clases de encefalinas: la metionina-encefalina, y la leucina-encefalina. Según todos los indicios, la betaendorfina parece cumplir una función endocrina a nivel sistémico, en tanto que las encefalinas parecen actuar como neurotransmisores y moduladores de la función sináptica.

Estos descubrimientos son demasiado recientes para poder evaluar toda su repercusión en las neurociencias y en las ciencias de la conducta, pero no cabe duda de que estos serán de "gran importancia. Siendo sustancias mediadoras de la respuesta emocional, sobre todo la relacionada con el placer y el dolor, cabe especular una posible alteración teórica de las mismas en la esquizofrenia, sobre todo en las formas anhedónicas. Confirmación provisional de esta hipótesis parece haber sido lograda por Palmour y Ervin (13), quienes han identificado un tipo especial de beta-endorfina, diferente del normal, en algunos esquizofrénicos. Este descubrimiento puede tener una gran repercusión terapéutica, puesto que, al parecer, es posible eliminar la betaendorfina anómala

por hemodiálisis, con mejoría del cuadro clínico.

Anorexia nerviosa

Desde hace tiempo se sospecha que este síndrome psiquiátrico, independientemente de toda interpretación psicoanalítica, se caracteriza por insuficiencia parcial reversible de la hipófisis anterior. Contrariamente a la creencia popular, estos pacientes no desean ayunar hasta morir, como equivalente depresivo, sino que utilizan la restricción alimentaria como un esfuerzo desesperado para lograr el control de su propio cuerpo. A pesar de la pérdida de peso, en ocasiones increíble, el desinterés por la comida que presentan estos pacientes no es genuino, sino más bien el resultado de la negación o falta de percepción de sus apetitos, incluyendo el deseo sexual y la necesidad de descanso.

Durante cierto tiempo se han publicado estudios endocrinos contradictorios, seguramente a causa del común error de diagnosticar como anorexia nerviosa toda pérdida intensa de apetito. Con criterios diagnósticos más estrictos, ha sido posible identificar una serie de anomalías características:

GONADOTROFINAS. Los niveles diurnos de FSH y LH se hallan en el límite de la normalidad, pero se observa una alteración en las pautas rítmicas de secreción de LH, con insuficiente elevación de la secreción nocturna y escaso relieve de los picos de secreción. El grado de esta anormalidad varía de forma muy amplia, desde la ausencia total de elevación nocturna, con una curva de 24 horas totalmente plana, hasta un discreto aumento de la secreción nocturna con respecto a la diurna y una curva de perfil normaloide, pero más aplanada que la que correspondería a la edad de la paciente.

La hormona del crecimiento y la prolactina, al igual que la FSH, no muestran anomalías consistentes, ni aportan ninguna información de valor para la identificación de este síndrome.

CORTISOL. Los niveles plasmáticos de cortisol están característicamente elevados, con una concentración media en 24 horas de 9-10 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ (normal, 4-6 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$). Curiosamente, la secreción urinaria de corticosteroides suele ser normal e incluso baja, lo cual se explica por la anormalmente larga vida media del cortisol en estos pacientes (87 min.) en comparación con los normales (60 min.). No es seguro si esta reducción en el catabolismo del cortisol plasmático es una anomalía primaria del síndrome, o secundaria al estado hipometabólico malnutricional. Una tercera anormalidad se pone de manifiesto en la determinación del ritmo secretor, que, a diferencia de lo normal, no baja a cero entre medianoche y las dos de la mañana, y alcanza un máximo de hasta 20 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ al levantarse (normal, 10-15 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$).

Conclusión

A pesar de los indudables avances logrados en las dos últimas décadas, la psiquiatría no dispone de la riqueza en métodos auxiliares de diagnóstico con que cuentan las demás especialidades médicas. Las razones de este atraso hay que buscarlas, por un lado, en la propia naturaleza de la enfermedad mental, esquiva y multiforme, pero también, y quizá sobre todo, en el distanciamiento entre biólogos y psicólogos, fruto de la

desdichada dicotomía cartesiana. Los conceptos de alma y cuerpo, seguramente de gran valor filosófico-religioso, no son en absoluto científicos, ni pueden aportar el más mínimo avance a nuestros conocimientos sobre los mecanismos que regulan el comportamiento humano y sus trastornos. Este capítulo ha sido escrito con el propósito de reducir este distanciamiento, mostrando a los que tienen los instrumentos de la investigación endocrina en sus manos, el filón casi inexplorado de las pruebas funcionales diagnósticas en psiquiatría.

BIBLIOGRAFIA

1. De Rivera, J. L. G.: Revisión crítica del metabolismo y funciones de las catecolaminas, con estudio de sus efectos en la secreción neuroendocrina y el comportamiento. Memoria-accésit al Premio de la Real Academia de Medicina, 1977 (en prensa). Anales de la Real Academia de Medicina. Madrid.
2. Sachar, E. J.; Hellman, L., y Fukushima, D.: Psychoendocrinology of ego desintegration. *Am. J. Psychiat.*, 126:1067, 1970.
3. Mason, J.: Organization of psychoendocrine responses. *Psychosom. Med.*, 30:565, 1968.
4. López del Campo, J. G., Bordiu, E., y Charro, A. L.: Heterogeneidad molecular de la prolactina: estudios cromatográficos en situaciones de stress. Revista de Medicina de la Universidad de Navarra, pág. 114, 22 junio 1978.
5. De Rivera, J. L. G.: Comunicación neuroendocrina y esquizofrenia. Academia de Ciencias Médicas de Bilbao, 74:523, 1977.
6. Money, J.; Anecillo, C., y Werlwas, J.: Hormonal and behavioral reversals in hyposomatotropic dwarfism. En: Hormones, Behavior and Psychopathology, pág. 243. E. J. Sachar, ed. Raven Press. Nueva York, 1976.
7. Brown, G. M., y Reichlin, S.: Psychologic and neural regulation of growth hormone secretion. *Psychosom. Med.*, 34:45, 1972.
8. Carroll, B. J.; Curtis, G. C., y Mendels, J.: Neuroendocrine regulation in depression. *Arch. Gen. Psychiat.*, 33:1039, 1976.
9. Ban, T. A.: Depression and the tricyclic antidepressants. Rolands Federated Graphics. Montreal, 1974.
10. Van Praag: Depression and schizophrenia. Spectrum publications. Nueva York, 1977.
11. Brambilla, F.; Guastalla, A.; Guerrini, A.; Royere, C., y Riggi, F.: Prolactin secretion in chronic schizophrenia. *Acta Psychiat. Scand.*, 54:275, 1976.
12. Brambilla, F.: Endocrinology of chronic schizophrenia. En: Psiconeuroendocrinología, J. L. G. de Rivera, ed. Karpos, Madrid, 1978.
13. Palmour, R. M.; Ervin, F. R., y Wagemaker, H.: Characterization of a peptide derived from the serum of psychiatric patients. *Society for Neuroscience Abstracts*, 3:320, 1977.
14. Vigersky, R. A.: Anorexia Nervosa. Raven Press. Nueva York, 1977.