

Editorial

Aspectos endocrinos de las enfermedades mentales

Dr. J. L. González de Rivera

Psiquis, 1980; 4: 94-97

El interés para las relaciones entre Psiquiatría y Endocrinología es muy antiguo, siendo de recomendar la excelente revisión de Cleghorn (1), para quienes estén interesados en los aspectos históricos del problema. Las secreciones endocrinas juegan un papel fundamental en el mantenimiento del equilibrio del medio interno, y los trastornos metabólicos, secundarios a diversas endocrinopatías, pueden influir en el funcionamiento del sistema nervioso central, hasta el punto de originar cuadros psicóticos. Además de esta acción indirecta, las hormonas, (especialmente gonadotropinas, ACTH, ADH y cortisol) ejercen una acción directa sobre el funcionamiento cerebral (2). Sin embargo, el reciente interés en los estudios psicoendocrinos tiene su origen en el descubrimiento del doble papel central que las monoaminas cerebrales juegan, tanto en la regulación de la secreción endocrina, como en la del comportamiento. El establecimiento de correlaciones entre alteraciones psicológicas y parámetros endocrinos, permite inferir el estado funcional del sistema nervioso central, presumiblemente responsable de ambos tipos de manifestación (3). Los estudios de Brambilla sobre disfunción endocrina en la esquizofrenia crónica constituyen un modelo de esta nueva conceptualización, llena de implicaciones clínicas y terapéuticas. Otros estudios endocrinos sobre la esquizofrenia arrojan resultados contradictorios, quizá por el error, tan común, de considerar a esta enfermedad como unitaria. En realidad, como hace Bleuler, debiéramos siempre hablar del grupo de las esquizofrenias, o del síndrome esquizofrénico, conscientes de que, muy probablemente, son varios los mecanismos

etiopatogenéticos capaces de producir el cuadro clínico característico. Solamente con un refinamiento progresivo de nuestros métodos de investigación biológica, y, sobre todo, de nuestro ingenio clasificador, conseguiremos deslindar estas formas morbosas, de manera análoga a lo que se logró en el pasado con las fiebres o con las anemias, por ejemplo. Así, parece darse un tipo agudo de esquizofrenia caracterizado por inhibición del incremento normal de la secreción de prolactina ante el stress (4), de la misma manera que parece existir una modalidad de esquizofrenia crónica caracterizado por respuesta exagerada de la secreción de prolactina a la estimulación con TRH (5).

El descubrimiento de las endorfinas ha despertado un particular interés por sus implicaciones en la investigación, endocrina de las enfermedades mentales. La betaendorfina es un péptido localizado en la 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, dos clases de encefalinas han sido identificadas: La metionina-encefalina, y la leucina-encefalina. Según todos los indicios, la beta-endorfina parece cumplir una función endocrina a nivel sistémico, mientras que las encefalinas parecen actuar como neurotransmisores y moduladores de la función sináptica. Aparte del interés que estas sustancias parecen tener para la comprensión de las toxicomanías, descubrimientos recientes, todavía no bien confirmados, indican que pueden también jugar un destacado papel en la

patogénesis de la esquizofrenia, sobre todo en las formas anhedónicas. Palmour y Ervin (6) con su descubrimiento de un tipo especial de beta-endorfina en algunos esquizofrénicos, son los principales impulsores de esta hipótesis. De confirmarse, este descubrimiento puede tener un gran impacto terapéutico, puesto que, aparentemente, es posible eliminar la beta-endorfina anómala por hemodiálisis, con la consiguiente mejoría temporal del cuadro clínico.

DEPRESION. Numerosos son los estudios endocrinos en las depresiones, síndrome clínico bajo el que, sin duda, se engloban procesos patológicos diferentes. Las pruebas funcionales endocrinas pueden aportar un instrumento valioso para la progresiva clasificación objetiva de las depresiones (7). Algunos de los parámetros endocrinos de mayor interés en la depresión son los siguientes:

A) 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-hipofiso-adrenal, similar a la propia del 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 por dexametasona: Este test fue introducido para el despistaje de la enfermedad de Cushing, y para este fin resulta suficiente la medida de cortisol por la mañana, tras una dosis nocturna de dexametasona. En sujetos depresivos, la respuesta al test clásico de dexametasona puede ser normal, pero si se estudian los niveles de cortisol durante 24 horas después de la administración de la 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 sistemáticas que acompañan a otras condiciones, el test 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-hipofiso-adrenal puede clasificarse en 5 grados de intensidad:

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

Grado 2: Elevación de la secreción diurna y nocturna del 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) ocurre entre las 8 y 16 horas post-dexametasona.

B) Hormona Tiroidea

A pesar de los diversos estudios en este campo, no parece haber una relación clara entre las hormonas y pre-hormonas tiroideas y la depresión. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el hipotiroidismo puede presentarse clínicamente con una depresión psíquica. Aunque tradicionalmente se ha mantenido que en el hipertiroidismo el efecto es, por el contrario, ansioso, con irritabilidad e hiperactividad, puede presentarse también como un síndrome depresivo, sobre todo en el anciano, acompañado o no de síntomas delirantes. Cuando esto es así, la supuesta «depresión psicótica» cede con tratamiento de la endocrinopatía, y no con tratamiento antidepressivo. (9).

C) Prolactina

La reactividad prolactínica al stress parece estar conservada en el depresivo, y no hay anomalías consistentes de utilidad diagnóstica (10).

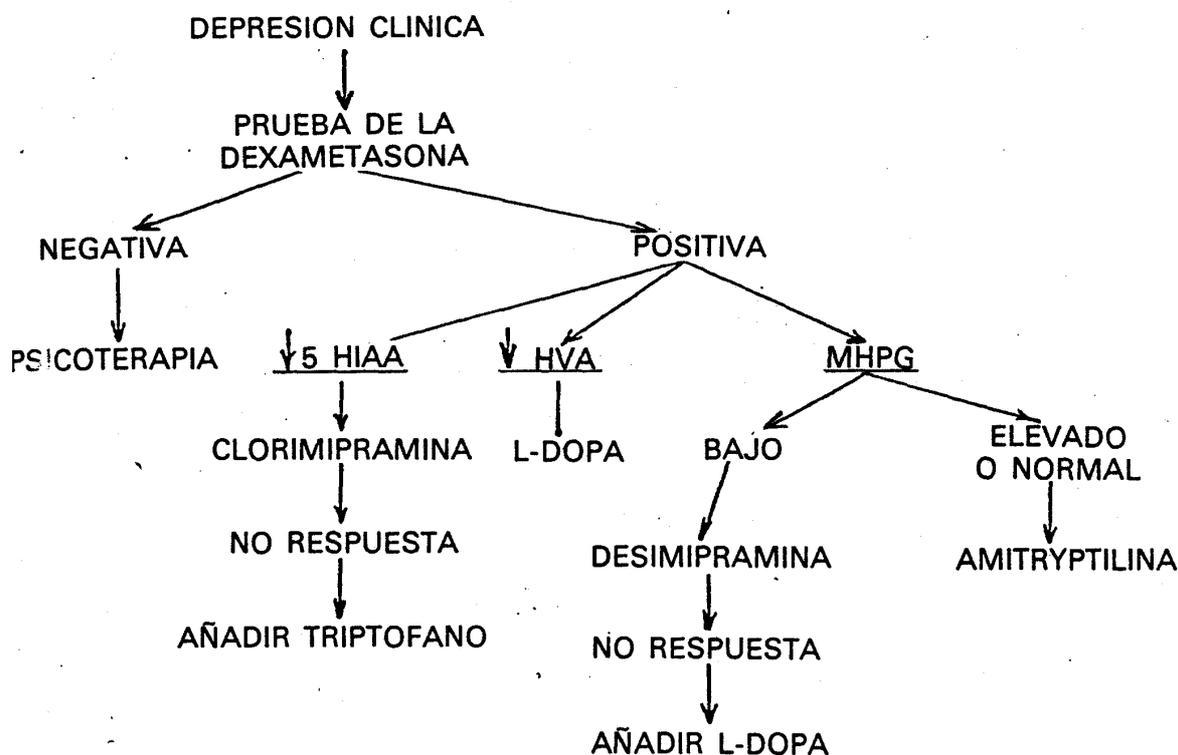
D) Hormona del crecimiento

Característicamente baja en la depresión endógena, con pobre respuesta a la estimulación por el stress o la hipoglucemia. Puede ser índice de utilidad en el diagnóstico diferencial entre depresión severa y anorexia nerviosa, donde la GH está consistentemente elevada (11).

E) Monoaminas cerebrales

Una insuficiencia en la neurotransmisión monoaminérgica a nivel central ha sido considerada como el defecto bioquímico esencial en la depresión endógena (12) y las anomalías endocrinas hasta aquí descritas serían consecuencia de esta disfunción de los neurotransmisores. La evaluación directa de la actividad catecolaminérgica e indoleaminérgica, centrales son sumamente difíciles, pues las mediciones a nivel plasmático o excretorio renal están totalmente opacadas por la secreción periférica. Una posible excepción la constituye la excreción urinaria de -metoxi, 4-hidroxfenilglicol (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 medición puede dar una idea del turnover cerebral de noradrenalina. Sin embargo, este cálculo no es exacto, pues en determinadas circunstancias hasta un 50% del MHPG urinario se origina en la periferia. Como problema adicional, el MHPG es 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 amitriptilina (13).

Líquido cefalorraquídeo.— 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

CUADRO II

Esquema de decisiones terapéuticas basadas en resultados de pruebas funcionales endocrinas en la depresión.

se logra mediante el llamado TEST DE PROBENECID (probenecid o probenecida es un antígeno que inhibe la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a los catabolitos ácidos de las catecolaminas y de las indoleaminas).

ANOREXIA NERVOSA. Desde hace tiempo se sospecha que este síndrome psiquiátrico, independientemente de todo proceso psicodinámico subyacente, se caracteriza por insuficiencia parcial reversible de la hipófisis anterior. La conceptualización de este trastorno como un equivalente depresivo, invita a la suposición de que el ayuno constituye un suicidio encubierto. Sin embargo, el estudio detenido de pacientes anoréxicos genuinos permite observar como la restricción alimenticia constituye un esfuerzo desesperado para lograr el control de su propio cuerpo. El desinterés por la comida que presentan estos pacientes no es genuino, como puede ocurrir en las anorexias depresivas, sino más bien el resultado de la negación o falta de percepción del apetito, sacrificado en la persecución de una imagen física estilizada. La hiperactividad y la ausencia de comportamientos e intereses sexuales, indica que la negación o falta de percepción no se limita a la sensación de hambre, sino también a la espera sexual y a las necesidades de descanso (14).

Durante cierto tiempo, se han publicado estudios endocrinos contradictorios, seguramente a causa del común error de diagnosticar como anorexia nervosa toda pérdida severa de apetito. Con

criterios diagnósticos más estrictos, ha sido posible identificar una serie de anomalías características (7):

Gonadotropinas: Aunque los niveles diurnos de FSH y LH están en el límite de la normalidad, se observa una alteración en las pautas rítmicas de secreción de LH, consistente en insuficiente elevación de la secreción nocturna de LH y en el caso relieve de los picos pulsátiles de secreción. El grado de esta anomalía se distribuye en continuum 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 del 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 ug/100ml. (normal=4-6 ug/100ml). Curiosamente la secreción urinaria de corticosteroides suele ser normal e incluso baja, lo cual se explica por la vida media anormalmente larga del cortisol en estos pacientes (87 minutos; normal, 60 minutos). No es seguro si esta reducción en el catabolismo del cortisol plasmático es una anomalía primaria del

CUADRO I

MONOAMINA	CATABOLITO EN S. NERVIOSO CENTRAL
NORADRENALINA	3-metoxi, 4-hidroxifenilglicol. (MHPG)
DOPAMINA	Acido homovanílico. (HVA)
SEROTONINA	Acido 5-hidroxi-indolacético (5- HIAA)

Catabolitos de las monoaminas en el Sistema Nervioso Central.

síndrome, o secundaria al estado hipometabólico malnutricional. Una tercera anomalía se pone de manifiesto en la determinación del ritmo secretorio, 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 ug/100 ml. al levantarse (normal, 10-15 ug/ml.).

BIBLIOGRAFIA

1. Cleghorn R.A.: *History of Endocrine Psychobiology*. En: *Perspectives in Endocrine Psychobiology*. F. Brambilla, P.K. Bridges, E. Endrocz G. Heuser, (Eds.). John Wiley & Sons London, 1978.
2. González de Rivera J.L.: *Comunicación Neuroendocrina y Esquizofrenia*. *Gaceta Médica de Bilbao*. 74: 523-535 (1977).
3. González de Rivera J.L.: *Catecolaminas: Revisión Crítica de su metabolismo y funciones generales, con estudio de su acción en la secreción neuroendocrina y el comportamiento*. *Anales de la Real Acade-*

4. González de Rivera, J.L.: *Catecolaminas y estrés*. En: *Catecolaminas*. Servicio Científico Roche. Madrid, 1979. Pags. 63-71.
5. Brambilla, F., Guastalla, A., Guerrini, A., Royere, C. y Riggi, F.: *Prolactin Secretion in Chronic Schizophrenia*. *Acta Psychiat. Scand* 54: 275 (1976).
6. Palmour, R.M., Ervin, F.R., Wagemaker, H.: *Characterization of a peptide derived from the serum of psychiatric patients*. *Society for neuroscience abstracts*, 3: 320 (1977).
7. González de Rivera J.L.: *Diagnóstico Psiconeuroendocrino*. En: *Pruebas funcionales Endocrinas*. A. Charro (Ed.). Toray Barcelona 1979. Pags. 1t 3200.
8. Carrol B.J., Curtis, G.C., Mendels, J.: *Neuroendocrine regulation in depression*. *Arch. Gen. Psychiat.* 33: 1039-1058 (1976).
9. Ronnov-Jessen, V., Kirkegaards C.: *Hyperthyroidism a disease of old age?* *British Medical Journal*, 1973, 1: 41-43.
10. Arana, G., Boyd, A.E., Reichlin, S., Lipsit D.: *Prolactin levels in mild depression*. *Psychosomatic Medicine*, 39: 193-197, 1977.
11. Brown, G.M., Reichlin, S.: *Psychologic and neural regulation of Growth hormone secretion*. *Psychosom. Med.* 34: 45-61 (1972).
12. Schildkraut, J.J.: *The catecholamine Hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence*. *Amer. J. Psychiat.* 122: 509-522 (1965).
13. Klerman, G.L.: *Drug therapy of clinical depressions: Current status and implications for research on neuropharmacology of the affective disorders*. En: *Progress in Psychiatric drug treatment*. F. Klein y Gittelman-Klein (Eds.), Brunner/Mazel New York, 1975. Pags. 7-27.
14. González de Rivera J.L.: *Psicosomática* En: *El manual de Psiquiatría* J.L. de Rivera, A. Vela, J. Arana (Eds.). Karpos Madrid, 1980. Pags. 765-854.