

Estudia todos los procesos por los cuales el sistema nervioso se relaciona con el sistema endocrino. En un principio se basaba en la regulación por los neurotransmisores de la función hipotalámica y cómo las hormonas secretadas por esta estructura neuroendocrina afectaban la función de la adenohipófisis. De allí es que se establecen los ejes de regulación sistema nervioso central-hipotálamo-hipófisis-glándula blanco.

En la actualidad se acepta que el sistema endocrino también tiene un rol regulador de las funciones cerebrales. Entre ellas los mecanismos que regulan la ingesta de alimentos, la sed, el sueño, la conducta sexual, la conducta de agresión, y el estado de ánimo, entre otros.

El conocimiento de la neuroendocrinología será posible mediante el estudio de las bases neuroanatómicas del control central del sistema endocrino, donde el hipotálamo juega un rol preponderante. El hipotálamo, a través de sus vías aferentes y eferentes, va a regular la función del sistema nervioso central; lo cual se realiza mediante los neurotransmisores o neurohormonas.

El hipotálamo

El hipotálamo es la región ventral del diencefalo que rodea a la cavidad del tercer ventrículo. A este sector embrionariamente diencefálico se añade el área preóptica que es de origen telencefálico.

El hipotálamo está constituido por células neuroendocrinas, y representa el nexo entre el sistema nervioso central (neurotransmisores) y el sistema endocrino (hormonas).

El límite anterior del hipotálamo es un plano vertical que pasa por delante del quiasma óptico. El límite posterior está dado por un plano vertical que pasa inmediatamente por detrás de los cuerpos mamilares. El límite lateral del hipotálamo está representado por el plano imaginario o anteroposterior que pasa por fuera de los pilares anteriores del fórnix. Ventralmente está delimitado por una delgada pared en forma de embudo, el tuber cinereum, que se prolonga hacia abajo en el tallo hipofisiario y el proceso infundibular de la neurohipófisis. Entre el infundíbulo y el tallo hipofisiario existe una pequeña zona abultada hacia abajo que se denomina eminencia media del tuber cinereum (Gonzales, 1986).

El hipotálamo puede dividirse en:

Hipotálamo anterior:

Área preóptica medial y lateral

Área hipotalámica anterior

Núcleo supraóptico

Núcleo paraventricular

Núcleo supraquiasmático

Núcleo parvocelular periventricular

Hipotálamo medio:

Núcleo dorsomedial

Núcleo ventromedial

Núcleo infundibular o arcuato

Área hipotalámica lateral

Área hipotalámica dorsal

Hipotálamo posterior:

Cuerpos mamilares

Núcleo premamilar

Núcleo intercalado

Área hipotalámica posterior

Fig 1. Hipotálamo: 1: área preóptica; 2: área hipotalámica; 3: Núcleo paraventricular; 4: núcleo supraóptico; 5: área hipotalámica; 6: núcleo dorso-medial; 7: núcleo ventromedial; 8: núcleo arcuato; 9: núcleo supraquiasmático; 10: área hipotalámica posterior; 11: cuerpos mamilares; 12: área hipotalámica lateral.

2.2 Eminencia media

Constituye el piso del tercer ventrículo, situándose entre el quiasma óptico por delante y el tallo hipofisiario por detrás, con el que se continúa. Es una delgada banda de tejido nervioso, que en un corte transversal se observa constituida por dos zonas, una dorsal o subependimaria, que se localiza inmediatamente por debajo del epéndimo que tapiza el receso infundibular del tercer ventrículo. A esta subdivisión de la eminencia media se le denomina también zona interna. Ventralmente con respecto a la anterior se encuentra la zona externa o fibrosa, que es la que contacta con los capilares primarios del sistema portahipofisiario.

Por la zona interna transcurren los axones amielínicos neurosecretorios de los núcleos supraóptico y paraventricular. En la zona externa terminan los axones del núcleo arcuato directamente en los capilares portahipofisiarios. A este tracto de fibras se le conoce también como haz túbero-hipofisiario.

2.3 Irrigación del hipotálamo

La irrigación arterial del hipotálamo está extremadamente protegida por medio de las anastomosis. El principal representante arterial corresponde al círculo de Willis, pero además hay un plexo anastomótico arterial circuninfundibular y un plexo anastomótico arteriolo-capilar prequiasmático. La sangre venosa hipotalámica drena en la gran vena cerebral de Galeno, vía las venas cerebral anterior, basal y cerebral interna.

Dentro del hipotálamo hay una rica irrigación sanguínea cerca de los núcleos neuronales. En muchos núcleos, los capilares, varían en calibre y forman una red en los intersticios del cual salen las neuronas. Este arreglo vascular está altamente desarrollado en los núcleos supraóptico y paraventricular, los cuales tendrían relación con los mecanismos de regulación de la osmolaridad.

2.4 Conexiones hipotalámicas

El hipotálamo recibe fibras aferentes de diferentes partes del cerebro. Estas fibras pueden ser dopaminérgicas (incerto-hipotalámica), noradrenérgicas (área tegmental), serotoninérgicas (Raphé dorsal), de galanina (tallo cerebral), glutamatoérgicas, y GABA-érgicas entre otros.

El hipotálamo envía fibras eferentes a diferentes partes del cerebro así como también a la eminencia media y a la neurohipófisis. En las Figuras 2 y 3 se presentan las principales conexiones aferentes y eferentes del hipotálamo. Fig. 2 Diagrama de las conexiones aferentes hacia el hipotálamo.

Fig 3. Diagrama de las conexiones eferentes del hipotálamo

2.5 Funciones hipotalámicas

FISIOLOGÍA DE LA OSMORREGULACIÓN

Una función celular normal depende de una constancia en la tonicidad del fluido extracelular. El agua se pierde constantemente a través de los riñones, pulmones, piel y tracto digestivo, aun en condiciones de antidiuresis, por lo que se hace necesario reemplazar la pérdida de líquidos manteniendo una adecuada ingesta de agua. En el hombre sano, la homeostasis del agua está tan finamente controlada que la osmolalidad plasmática se mantiene dentro de un rango estrecho de 282-298 mosm/kg. Este exquisito control se realiza por la estrecha integración de la acción antidiurética de la vasopresina, y la sensación de sed, que gobierna la ingesta de agua. La acción antidiurética está bajo el control del sistema endocrino hormonal, en tanto que la sensación de sed es una función del sistema nervioso, constituyéndose éste en un perfecto modelo de integración entre el sistema endocrino y el sistema nervioso.

Regulación de la secreción de vasopresina

La vasopresina es liberada por la neurohipófisis en respuesta a una variedad de estímulos como el aumento de la osmolalidad plasmática, la hipovolemia, la hipotensión y la hipoglicemia. La vasopresina tiene un poderoso efecto antidiurético, efecto vasoconstrictor, y en los procesos de aprendizaje y memoria: más recientemente se ha descrito un rol en el stress.

La vasopresina es una de las hormonas que juega un rol importante en la osmorregulación. La osmolalidad plasmática es la determinante fisiológica más importante de la secreción de vasopresina.

Los cambios en la osmolalidad plasmática son detectadas por las neuronas magnocelulares localizadas en los órganos circunventriculares en el hipotálamo anterior, donde se piensa que las fenestraciones en la barrera hematoencefálica permite el acceso de los solutos del plasma a los tejidos neurales osmosensitivos. Estudios más recientes han enfrentado esta teoría con una nueva hipótesis, basada en la identificación de canales de agua (acuaporinas). Se especula que las acuaporinas en la membrana celular sería el mecanismo por el cual las neuronas osmoreceptoras obtienen su información acerca de la tonicidad extracelular (McKenna yThompson, 1998). Estudios de hibridización in situ han identificado a las acuaporinas en los núcleos supraóptico y paraventricular, que son los que sintetizan la vasopresina. La concentración de canales de agua en estos núcleos puede indicar que ellos tienen propiedades de osmoreceptores independiente de aquellos de los órganos circunventriculares. A partir de estos hallazgos se hace necesario realizar nuevas investigaciones para definir el rol de las acuaporinas en la osmoregulación.

Entre los órganos circunventriculares, el órgano subfornical, y el órgano vasculoso de la lámina terminalis (OVLT) son los sitios de los osmoreceptores de vasopresina. Estudios en humanos han demostrado la existencia de osmoreceptores separados para la sed y para la liberación de vasopresina.

Las señales neurales de los osmoreceptores son transmitidas a los núcleos supraóptico y paraventricular, donde se sintetiza la vasopresina, y cuyos axones terminan en la hipófisis posterior, desde donde se secretan a la circulación. Se piensa que hay impulsos neurales similares de los osmoreceptores que gobiernan la sensación de sed, que terminan en la corteza cerebral de donde se inicia la orden de beber.

Cuando se incrementa la osmolalidad plasmática, se produce un aumento en la concentración de vasopresina plasmática. En el hombre una osmolalidad de 284,3 mosm/kg es el umbral osmótico a partir del cual empieza la secreción de vasopresina en el plasma. La relación entre la osmolalidad plasmática y la concentración de vasopresina desaparece durante el acto de beber, en que ocurre una rápida supresión en la secreción de vasopresina antes de que cambie la osmolalidad del plasma. Se ha sugerido que el acto de deglutir puede inhibir la secreción de vasopresina. Se ha propuesto que el mecanismo que inhibe la secreción de vasopresina durante la deglución es la activación de los receptores de estiramiento en la faringe que envían señales inhibitorias al hipotálamo a través de una aún no identificada vía neural.

Regulación de la sed

La sed ha sido definida como la sensación consciente de una necesidad por agua y un deseo de beber (Robertson, 1991). El umbral osmótico definido por Robertson (1984) para la sed es de 294 mosm/kg, que es aproximadamente 10 mosm/kg por encima del umbral osmótico para la secreción de vasopresina. Esto sugiere que la sed raramente ocurriría en situaciones donde la osmolalidad plasmática se encuentra en el rango normal (282-298 mosm/Kg). Esto es contrario a la experiencia clínica, pues en situaciones fisiológicas (282-298 mosm/kg), existe sed pero su control no depende de llegar al umbral osmótico (294 mosm/kg) sino de otros mecanismos.

Es difícil tener una medición de la sed, por lo que se usan escalas subjetivas. En la actualidad se usan una serie de preguntas para reflejar el estado de sed. La pregunta más usada es ¿cuán sediento está usted? Diversos grupos han usado esta técnica y han encontrado que la apreciación de sed cambia dentro del rango fisiológico de osmolalidades plasmáticas. Los puntajes de sed obtenidos con esta pregunta relaciona directamente con la osmolalidad plasmática y con el subsecuente volumen de agua ingerida.

Utilizando la escala anterior de evaluación de la sed se ha encontrado que el umbral osmótico para el inicio de la sed es menor que el identificado por Robertson, y es similar al requerido para la liberación de vasopresina (Thompson y col., 1986). Con estos datos se ha propuesto un nuevo concepto de sed. Según el nuevo modelo, la sed ocurre cuando la osmolalidad del plasma aumenta por encima de un umbral osmótico que es similar al de la liberación de vasopresina, y que la intensidad de la sed varía de acuerdo al ambiente de la osmolalidad plasmática. En otras palabras, dentro del rango fisiológico de osmolalidades plasmáticas, la sensación de sed es leve y se inicia la ingesta de líquido, lo suficiente para reemplazar la pérdida insensible de agua, mientras que la sensación más intensa de sed es generada por altas osmolalidades plasmáticas que impulsa a una gran ingesta de líquido requerido para reponer el déficit de balance de líquidos.

Al igual que con la vasopresina existe una regulación no-osmótica, donde inmediatamente de ingerir líquidos hay una disminución de la sensación de sed, antes de que ocurran cambios en la osmolalidad plasmática, sugiriendo de nuevo, que la distensión faríngea causa activación de los impulsos neurales al hipotálamo produciendo supresión de la sensación de sed. Esto es un sofisticado mecanismo de defensa para proteger al organismo de una sobrehidratación.

Los osmoreceptores para la sed son solutos específicos. La elevación aguda de glucosa sanguínea no es dipsogénica (productora de sed) ni en sujetos sanos ni en pacientes con diabetes mellitus insulino

dependiente (Tipo I), en tanto que la úrea tiene una débil propiedad dipsogénica. La sed puede también ser estimulada por la hipotensión y por la hipovolemia, aunque los mecanismos que la regulan no están bien establecidos. La sed en la diabetes mellitus es debida a compensación por la poliuria más que a efectos osmóticos de la hiperglicemia.

Desórdenes primarios de la sed

La polidipsia primaria es un espectro complicado de enfermedades en que la anormalidad primaria de sed causa un acto excesivo de beber y poliuria. Las causas de esta situación se encuentran en la Tabla 1. Tabla 1.

Causas de polidipsia primaria 1. Ingesta compulsiva de agua: Diabetes insípida dipsogénica. 2. Polidipsia psicogénica: Asociada con esquizofrenia 3. Miscelánea: Sarcoidosis, tumores intracraneales (particularmente cráneo-faringiomas), injuria en la cabeza, meningitis tuberculosa, idiopática.

REGULACIÓN DE LA TEMPERATURA

El mantenimiento de la temperatura corporal depende del balance entre la producción y pérdida de calor. Este balance es regulado en el hipotálamo por dos grupos neuronales. La activación de los núcleos del hipotálamo anterior disminuye la temperatura corporal favoreciendo la pérdida de calor. Cuando la temperatura de la sangre se eleva, las células de este centro descargan impulsos sobre los eferentes hipotalámicos descendentes hacia los centros respiratorio y cardiovascular del tallo cerebral y la médula espinal. Estos centros responden iniciando la vasodilatación y la perspiración. La progesterona favorece una actividad termogénica disminuyendo la actividad del hipotálamo anterior (área preóptica).

Las neuronas localizadas en la porción caudal (posterior) del hipotálamo lateral constituyen el centro de producción de calor. Cuando la temperatura en la sangre disminuye, estas neuronas envían impulsos sobre el tallo cerebral y médula, produciendo vasoconstricción, piloerección, aumento de la frecuencia cardíaca, y elevación del metabolismo basal. El tiritar es parte de este proceso, ya que la contracción rápida e involuntaria de la musculatura somática produce calor.

REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Si bien los centros de regulación de la presión arterial se encuentran en el tallo cerebral, el hipotálamo también participa en dicha regulación, particularmente cuando intervienen factores emocionales. Al ser activado el hipotálamo, a través de sus vías eferentes descendentes, ejerce influencia sobre los centros vasopresores y depresores de la formación reticular del bulbo. Esta a su vez, por medio de los haces reticuloespinales, aumenta la actividad cardíaca y produce vasoconstricción periférica. La activación del hipotálamo anterior disminuye la presión arterial. La activación de los núcleos del hipotálamo posterior (mamilares) aumenta la presión arterial.

Recientemente se ha demostrado en humanos, que el hipotálamo produce una sustancia, que se incrementa en concentración cuando se ingiere sal. La concentración plasmática de esta sustancia se encuentra incrementada en la hipertensión esencial. Este factor es un inhibidor de la óxido nítrico sintetasa (Morris y col., 1997). La mayoría de la óxido nítrico sintetasa se encuentra en el núcleo paraventricular (hipotálamo anterior) (Bernstein y col., 1998), por lo que el óxido nítrico podría ser el mediador que favorece la reducción en la presión arterial.

Se ha demostrado la presencia de un inhibidor de la ATPasa sodio-potasio (ouabaína endógena) tanto en el hipotálamo como en la médula espinal, que media las respuestas simpático-excitatorias y presoras ante un aumento agudo y crónico de sodio en el líquido céfalo raquídeo (Budzikowski y col., 1998).

REGULACIÓN DE LA INGESTA DE ALIMENTOS

El hipotálamo regula la ingesta de alimentos a través de dos grupos neuronales conocidos como centro de la saciedad y centro de hambre. El centro de la saciedad se ha localizado en el núcleo ventromedial, y sus neuronas a diferencia de otras del sistema nervioso central poseen receptores para la insulina. El centro del hambre se encuentra localizado en el hipotálamo lateral (Bernardis y Bellinger, 1993). El centro del hambre se encuentra constantemente activado, por lo que es un hecho natural el sentir hambre.

El centro de la saciedad envía fibras inhibitorias al centro del hambre, de tal forma que cuando se estimula el centro de la saciedad se inhibe el hambre.

Las neuronas del hipotálamo lateral son las más grandes del hipotálamo y se conecta con la mayor parte de estructuras del cerebro, y los núcleos hipotalámicos mayores. Las neuronas del hipotálamo lateral pertenecen al área parasimpática del hipotálamo, y regulan la ingesta de alimentos (Bernardis y Bellinger, 1993). El hipotálamo lateral promueve la utilización de glucosa y la liberación de insulina. La estimulación del núcleo ventromedial tiene efecto opuesto a la estimulación del hipotálamo lateral.

El centro de la saciedad es regulada por la glucosa intracelular. Al aumentar la glucosa intracelular se activa el centro y se inhibe el hambre.

En los últimos años se han estudiado diversas sustancias que tienen una función en la regulación del consumo de los carbohidratos y de las grasas. Entre estas tenemos a la serotonina (5-HT), la galanina y el neuropéptido Y.

La activación serotoninérgica suprime la ingesta de alimentos. La administración directa de fluoxetina (un inhibidor de la recaptura de serotonina) o de 5-HT en el núcleo paraventricular del hipotálamo suprime selectivamente la ingesta de carbohidratos, pero no la ingesta de proteínas o de grasas. El tratamiento con fluoxetina reduce el tamaño del alimento sin un efecto sobre la frecuencia alimenticia. La serotonina también disminuye la ingesta de alcohol. La deficiencia de serotonina, o la disminución de la actividad serotoninérgica cerebral se asocia a depresión, desórdenes obsesivo-compulsivos, bulimia nervosa, pánico y obesidad.

El uso de inhibidores de la captura de serotonina incluye el tratamiento de una serie de desórdenes psiquiátricos como la depresión, y el síndrome obsesivo-compulsivo, la bulimia; igualmente ha sido utilizado para el tratamiento del síndrome premenstrual; alcoholismo; depresión inducida por el uso de anabólicos esteroidales; ataques de angustia en la depresión unipolar; stress postraumático; fobia social; desorden leve de la personalidad. La efectividad o potencial efectividad de la fluoxetina, un inhibidor selectivo de la captura de serotonina, en esta variedad de desórdenes, reliva el rol que juega la serotonina en muchos aspectos de la vida como la ingesta de alimentos, el sueño, la conducta sexual y el estado de ánimo (Wong, Bymaster y Engleman, 1995).

La galanina, un polipéptido de 29 aminoácidos (Cuerda y col., 1998), se distribuye en el cerebro principalmente en el hipotálamo y en el hipocampo (Xu y col., 1998). Las neuronas que inervan el hipocampo se originan en el sistema noradrenérgico del [locus cerúleo](#). En el hipotálamo la galanina es sintetizada en el núcleo arcuato, y el neuropéptido Y en interneuronas del núcleo arcuato (Bluet Pajot, 1998). Se han descrito dos receptores para galanina (1 y 2) que pertenecen a la familia de las proteínas G (Fathi y col., 1998).

La galanina y el neuropéptido aumentan la ingesta calórica y la preferencia por las grasas (Leibowitz y col., 1998), reducen el gasto de energía y afectan la liberación de hormonas metabólicas (Wang y col., 1998).

La galanina (GAL) regula la ingesta de grasas, la memoria (Deecher y col., 1998), la regeneración neuronal, y la función hormonal (Kinney y col., 1998), y reproductiva (Leibowitz y col., 1998). GAL estimula la secreción de hormona del crecimiento (Cuerda y col., 1998). La galanina hipotalámica está relacionada a la preferencia por una dieta grasa, por lo que la galanina favorece la obesidad (Leibowitz, Akabayashi y Wang, 1998). La galanina tiene acción pre-sináptica en el núcleo arcuato e inhibe la liberación de glutamato (Kinney y col., 1998).

La galanina inicia la conducta de alimentación, en parte activando la dopamina (DA) mesolímbica y suprimiendo la actividad colinérgica intrínseca en el núcleo accumbens, en tanto que el neuropéptido Y favorece la ingesta sin cambios en el sistema DA/acetil colina (Rada y col., 1998).

Se ha observado que la galanina tiene un efecto inhibitorio sobre las neuronas serotoninérgicas (Xu y col., 1998). Esto puede explicar los efectos antagónicos de ambas sustancias sobre la ingesta de alimentos.

Las hormonas metabólicas y la ingesta de alimentos regulan la secreción de galanina, por lo que se sugiere una relación entre la actividad de galanina en el núcleo paraventricular (parvocelular anterior) y los procesos metabólicos y conductuales del metabolismo e ingesta de grasas (Wang y col., 1998).

3. HORMONAS Y FUNCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Las hormonas, particularmente aquellas que atraviesan la barrera hemato-encefálica (BHE) tienen una acción sobre la función del sistema nervioso central. La mayoría de estas acciones, sino todas, son mediadas por modificaciones en la disponibilidad de los neurotransmisores. Los esteroides tanto gonadales como adrenales y las hormonas tiroideas por su fácil pasaje a través de la BHE, así como la prolactina que asciende por vía retrógrada de la hipófisis al hipotálamo cumplen un rol en la función del sistema nervioso central. En los últimos años se ha identificado que el SNC sintetiza esteroides con función en el SNC, los cuales se les ha denominado neuroesteroides.

3.1 Esteroides y función del sistema nervioso

El sistema nervioso central es órgano blanco para las hormonas sexuales esteroidales, que tienen efectos sobre el crecimiento, maduración, diferenciación y funcionamiento de las células cerebrales. Estos esteroides por lo general son sintetizados en las gónadas, sin embargo, en la actualidad se sabe, que algunos esteroides denominados "neuroesteroides" son sintetizados dentro del cerebro por las células gliales (Jung-Testas y Baulieu, 1998). El término neuroesteroides designa al sitio de síntesis, esto es, el sistema nervioso central, ya sea de novo, a partir del colesterol o de hormonas esteroidales precursoras.

Los efectos biológicos de las hormonas esteroidales son mediadas por receptores intracelulares específicos de alta afinidad, que después de ligarse a la hormona, funcionan como factores de transcripción activados.

En cambio, los neuroesteroides actúan directamente en receptores de membrana para neurotransmisores. Por ejemplo, la progesterona inhibe al receptor nicotínico de acetil colina, mientras que la tetrahydroprogesterona activa al receptor GABA A (Baulieu y Schumacher, 1997).

En el cerebro hay actividad 5- α reductasa que favorece la transformación de la testosterona en dihidrotestosterona (DHT) y la progesterona en dihidroprogesterona (DHP). En el organismo hay dos tipos de 5- α reductasa, la tipo 1 y la tipo 2. En las estructuras andrógeno-dependientes, la DHT es casi exclusivamente formada por la tipo 2; la 5- α reductasa tipo 1 se encuentra ampliamente distribuida en el organismo, donde los más altos niveles se observan en el hígado, donde participa en el catabolismo de los esteroides (Poletti y col., 1998).

Se han identificado receptores específicos para esteroides gonadales en la amígdala, hipocampo, corteza basal del cerebro anterior, cerebelo, [locus cerúleo](#), núcleos del rafe del cerebro medio, células gliales, pituitaria, hipotálamo y la sustancia gris central (Stomati y col., 1998).

3.2 Neuroesteroides

El término neuroesteroides se aplica a aquellos esteroides que se sintetizan en el sistema nervioso central y periférico (Baulieu, 1997), de novo a partir del colesterol o de precursores de hormonas esteroides, y que se acumulan en el SN de manera independiente de las tasas de secreción de las glándulas endocrinas periféricas. Las células gliales participan de manera importante en la formación y metabolismo de los neuroesteroides (Robel y Baulieu, 1995). Los neuroesteroides pueden incrementar la supervivencia y diferenciación de las neuronas y de las células gliales y pueden participar en los procesos de regeneración del sistema nervioso (Schumacher y col., 1996). Los esteroides tienen un importante rol citoprotector inhibiendo la muerte celular (Waters y col., 1997).

El colesterol se transforma en pregnenolona catalizado por la citocromo P450scc localizado en la membrana interna mitocondrial (Warner y Gustafsson, 1995; Costa y col., 1994), y ésta en dihidroepiandrosterona en los oligodendrocitos. Ellos pueden tener acciones en el SNC o pueden también servir como precursores de progesterona y testosterona en el SNC (Baulieu y Robel, 1990). En las células gliales se han encontrado receptores para progesterona, cuya activación puede servir para la síntesis de neuroesteroides (Akwa y col., 1991). La pregnenolona también puede ser sintetizada en las células de Schwann del sistema nervioso periférico (Morfin y col., 1992). Los neuroesteroides se acumulan en el sistema nervioso central independiente de las glándulas endocrinas periféricas (Baulieu, 1991; Steiger y col., 1993).

Los neuroesteroides a diferencia del modelo clásico de esteroides actúan en la membrana y activan señales intracelulares que incluyen a la fosfolipasa C, el metabolismo del fosfatidilinositol bifosfato, el pH intracelular, el calcio, la proteína kinasa C, y la tirosina kinasa (Wehling, 1997). Los neuroesteroides estimulan o inhiben a los receptores GABA A (Paul y Purdy, 1992; Lambert y col., 1996). La acción es mediada a través de receptores ligados a la proteína G (Ffrench-Mullen y col., 1994).

Los neuroesteroides, dihidroprogesterona (DHP) y tetrahidroprogesterona (THP), allotetrahidrodeoxicorticosterona, se unen a receptores de membrana GABA A activando canales de cloro (Puia y col., 1990; Akwa y col., 1991). La modulación del receptor GABA A por los neuroesteroides puede servir de base para los fenómenos psicofisiológicos tales como la memoria, stress, ansiedad, sueño, depresión, y convulsión entre otros. La alteración en la síntesis de neuroesteroides puede conducir a defectos en la neurotransmisión, resultando en una variedad de desórdenes neurales y afectivos (Majewska 1992). La acción de los neuroesteroides como la DHP ocurre también en la médula espinal, y parece tener una acción sobre la regulación de la presión arterial, lo cual podría explicar las alteraciones de la presión arterial durante el embarazo (Garrett y col., 1997).

La dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) actúa de manera antagónica en los receptores GABA A inhibiéndola (Paul y Purdy, 1992; Puia y col., 1993; Sousa y Ticku, 1997). La unión es de manera no competitiva (Demirgoren y col., 1991). La DHEAS inhibe la respuesta a GABA. Los estudios con DHEA indican que este neuroesteroide no interactúa con el receptor GABA A (Sousa y Ticku, 1997).

El sulfato de pregnenolona mejora los canales iónicos del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), mientras que inhibe los receptores para glicina, GABA A y receptores de glutamato no-NMDA (Wu y col., 1991; Puia y col., 1993).

La DHP y THP tienen propiedades sedativas y anticonvulsivantes (Paul y Purdy, 1992). El efecto ansiolítico que tenía la progesterona se sabe ahora que es debido a su metabolito 3-alfa-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona (allopregnenolona) (Bitran y col., 1995; Brot y col., 1997). La administración de fluoxetina (inhibidor de la recaptura de serotonina) aumenta los niveles de allopregnenolona en pacientes deprimidos, lo cual puede explicar el efecto ansiolítico y anti-disfórico de la fluoxetina (Uzunova y col., 1998). La allopregnenolona suprime la ovulación y la conducta sexual al inhibir la secreción de la GnRH hipotalámica (Calogero y col., 1998).

La dehidroepiandrosterona (DHEA) inhibe la conducta agresiva ante la presencia de un intruso (Akwa y col., 1991), en tanto que favorece las convulsiones (proconvulsivantes) (Paul y Purdy, 1992). La DHEAS actúa sobre la memoria en el hipocampo inhibiendo el receptor GABA A (Steffensen, 1995). DHEA sulfato (DHEAS) facilita la potenciación a largo plazo en el gyrus dentado, lo que favorece una mejor performance en tareas que requieren de la memoria (Yoo y col., 1996). En el hipocampo, la DHEAS mejora la memoria facilitando la inducción de plasticidad neural (Diamond y col., 1996), favoreciendo la liberación de acetilcolina (Rhodes y col., 1996). El uso de inhibidores de la sulfatasa potencia las propiedades de la DHEAS sobre la memoria (Li y col., 1997), y la función cognitiva (Johnson y col., 1997). La DHEAS actúa también en las neuronas del núcleo vestibular medio suprimiendo la actividad GABAérgica a través de receptores GABA A y GABA B, lo que favorecería el desarrollo del vértigo (Yamamoto y col., 1998).

El sulfato de pregnenolona (PS) participa en el aprendizaje y el daño neuronal asociado con el accidente cerebrovascular y la epilepsia (Wu y col., 1991; Bowlby, 1993). El sulfato de pregnenolona regula el balance entre la excitación e inhibición en el SNC (Wu y col., 1991). Recientemente se ha demostrado que el sulfato de pregnenolona puede tener un efecto también a nivel presináptico inhibiendo la transmisión GABAérgica (Teschmacher y col., 1997). La disminución en los niveles de pregnenolona sulfato con la edad se asocia a disminución en las habilidades cognitivas. La administración de PS mejora estas habilidades vía una acción sobre la liberación de acetilcolina. PS inhibe el receptor GABA y activa el receptor NMDA (Vallee y col., 1997). La PS excita de manera diferencial las neuronas tipo I y II del núcleo vestibular medial, alterando la armonía del reflejo vestibulo-ocular y favoreciendo el desarrollo del vértigo. La PS exacerba la muerte celular inducida por NMDA en las neuronas del hipocampo, y puede participar en la muerte celular focal producida por hipoxia/isquemia (Weaver y col., 1998). PS inhibe la respuesta al Kainato y a la AMPA, pero potencia la respuesta a NMDA (Yaghoubi y col., 1998).

La pregnenolona favorece el sueño (Schultz y col., 1996) por aumento de la duración del sueño de ondas lentas e inhibe el aumento con el sueño de la secreción de cortisol y de la hormona del crecimiento (Steiger y col., 1993).

La 3 alfa androstanediol, y la 4-pregnen-3,20-diona (progesterona) tienen efectos analgésicos actuando a nivel de receptores de membrana en el hipotálamo medio basal y el área preóptica anterior (Frye y col., 1996). La progesterona participa también en la formación de mielina por lo que debe ser considerada como neuroesteroide, y puede ser útil en la regeneración axonal (Baulieu y col., 1996). La 3 alfa androstanediol inhibe la conducta sexual femenina en el hipotálamo medio basal y área preóptica (Frye y col., 1996; 1996a). Esta acción es mediada por receptores de membrana. La 3 alfa androstanediol, metabolito de la testosterona, tiene efecto anticonvulsivante (Freid y Reed, 1998).

3.3 Testosterona y función del sistema nervioso central

Es conocido desde tiempo atrás el rol de la testosterona sobre el sistema nervioso central. La mayoría de acciones son mediadas a través de su conversión a 5 alfa dihidrotestosterona por acción de la enzima 5- α reductasa o por su conversión a estradiol por acción de la enzima aromatasa citocromo

P450.

En el cerebro se encuentra tanto la 5 alfa reductasa 1 como la 2 (Celotti y col., 1997). El tipo 1 se encuentra en todos los estadios del desarrollo cerebral y no es controlado por la testosterona; la expresión genética es similar en machos y hembras. La 5-alfa reductasa tipo 2 se expresa en la fase tardía del desarrollo fetal y en el período postnatal sólo del macho y es controlada por la testosterona (Melcangi y col., 1998). Los astrocitos humanos son también capaces de convertir T a DHT, y progesterona a dihidroprogesterona (Melcangi y col., 1998).

La expresión de la aromatasa varía con el desarrollo. Así, en el hipotálamo medio basal de la rata macho se ha encontrado que la aromatasa llega a su máximo nivel de expresión durante el desarrollo prenatal y declina a niveles moderados en recién nacidos y en animales infantiles, y continúa decreciendo a niveles muy bajos en animales adultos (Lephart, 1997). Este cambio en la expresión durante el período perinatal es producido por un promotor que es similar en humanos y en roedores (Lephart, 1997).

Para la transcripción de la aromatasa es necesario que previamente la testosterona o la dihidrotestosterona se unan al receptor androgénico (Roselli, 1998). La actividad de la aromatasa en el cerebro es mayor en machos que en hembras. Esta diferencia se hace evidente en el período de diferenciación cerebral. La administración neonatal de testosterona a ratas hembras masculiniza la capacidad de aromatización en ratas hembras adultas (Roselli y Klosterman, 1998).

TESTOSTERONA Y DESARROLLO CEREBRAL

Se ha sugerido que la testosterona en una etapa temprana del desarrollo interviene en modular el desarrollo cerebral humano. Así, se ha demostrado en el humano que el tamaño del área del cuerpo calloso disminuye los niveles séricos de testosterona (Moffat y col., 1997). El tamaño del cuerpo calloso disminuye con la edad en los varones pero no en las mujeres (Witelson, 1989).

El movimiento (actividad motora) en parte es función de las vías dopaminérgica y negro-estriada. Ellos intervienen también en la génesis de las convulsiones.

La pars reticulata de la sustancia negra (PRSN) que juega un rol en el control de las convulsiones también parece depender en su desarrollo de la acción de la testosterona. La región anterior de la PRSN es anticonvulsivante y la parte posterior es proconvulsivante. La disminución de la testosterona neonatal por castración de ratas machos acelera el desarrollo de la región anterior de la PRSN, en tanto que no se altera la región posterior. Esto sugiere que la testosterona inhibe el desarrollo de la región anticonvulsivante. Los efectos anticonvulsivantes utilizan el circuito que involucra la participación del núcleo talámico, ventromedial, y la capa profunda del olículo superior (Moshe, 1997).

El ácido retinoico, pero no la testosterona, estradiol y corticosterona, ni las hormonas tiroideas ni la vitamina D3 tuvieron efecto sobre la expresión de los receptores D2 en las neuronas del cuerpo estriado (Valdenaire y col., 1998).

La testosterona en la fase fetal en humanos y en el período perinatal en ratas parece ser la responsable de la diferenciación sexual del cerebro. Esta hormona puede influenciar el metabolismo de los neurotransmisores, los que finalmente tendrían el rol de producir la diferenciación sexual del cerebro. En machos pero no en hembras se ha demostrado en el período neonatal un incremento de dopamina, serotonina y neuropéptido Y en el hipotálamo (Lesage y col., 1996). Más aún, ratas hembras neonatalmente androgenizadas muestran un incremento notable en el recambio de la dopamina en el área preóptica medial y el hipotálamo medio-basal (Reznikov y Nosenko, 1995; Nosenko, 1996), sugiriendo un rol para la Interacción testosterona-dopamina en el proceso de

masculinización del cerebro (Becu-Villnlobos y col., 1997).

Es interesante el hecho de que el receptor de estradiol en el área preóptica medial y en el núcleo ventromedial es mayor en hembras que en machos, lo que quizá refleje la capacidad del estradiol, producido por aromatización en el macho, de inhibir la formación del receptor para estradiol (down-regulation) (Yokosuka y col., 1997). La serotonina estimula la migración de neuronas GnRH en el cerebro en desarrollo en dirección rostral-caudal, efecto que es potenciado por la testosterona (Adamskaia y col, 1998).

También se ha demostrado que los esteroides gonadales tienen un efecto en la formación de contactos neuronales (sinapsis). Esto se ha estudiado extensamente en el núcleo arcuato de la rata, donde se ha podido observar que los esteroides gonadales ejercen efectos organizacionales y de activación sobre la conexión sináptica. La testosterona perinatal induce un patrón dimórfico de los contactos sinápticos. Ya en la etapa adulta, se ha observado, que en la fase preovulatoria y en la ovulatoria del ciclo estral hay una desconexión pasajera de las sinapsis inhibitorias a los somas de las neuronas del arcuato; esta acción es mediada por estradiol, y bloqueado por la progesterona, y se observa a partir del inicio de la pubertad (Fernández-Galaz y col, 1997).

TESTOSTERONA Y FUNCIÓN GLIAL

La proteína ácida fibrilar glial aumenta con la edad, lo cual tiene un efecto negativo sobre las neuronas. La testosterona revierte este efecto en el cerebelo, lo cual implica que la disminución de la testosterona con el envejecimiento contribuye a aumentar los niveles de la proteína ácida fibrilar glial. Estos datos sugieren que la disminución en los niveles de testosterona con la edad puede hacer al cerebro más susceptible a la neurodegeneración (Day y col, 1998).

La astroglia juega un rol importante en el efecto de las hormonas a nivel organizacional y activacional en las conexiones sinápticas, regulando la cantidad de membrana neuronal disponible para la formación de contactos sinápticos y liberando factores solubles como el Factor de Crecimiento Similar a Insulina (IGF-I), que promueve la diferenciación de los procesos neurales (Fernández-Galaz y col, 1997).

TESTOSTERONA Y CONDUCTA SEXUAL

Se sabe que tanto en varones como en mujeres, la testosterona favorece la conducta sexual. Esta acción debe ocurrir a través de la regulación de enzimas, receptores u otras proteínas que afecten la función neurotransmisora. La testosterona actúa favoreciendo la síntesis de óxido nítrico en el área preóptica medial anterior, el cual a su vez mejora la liberación de dopamina (Hull y col, 1997), siendo esta última la que induce la motivación sexual, los reflejos genitales, y la copulación, tanto en machos como en hembras (Agmo y col, 1996; Hull y col, 1995). La disminución de la actividad dopaminérgica por la domperidona, un antidopaminérgico D2, produce hiperprolactinemia y disminución en los niveles de testosterona afectando también por este mecanismo la conducta sexual (Nasello y col., 1997)

La melatonina también regula la conducta sexual, y cuya función depende también de la testosterona. La testosterona modula la secreción de melatonina, a través de receptores específicos en la pineal. La glándula pineal humana tiene receptores para LH, FSH, estradiol y testosterona (Luboshitzky y col, 1997).

TESTOSTERONA Y AGRESIÓN

La testosterona participa en el comportamiento agresivo. Esto se evidencia de la observación de un mayor comportamiento agresivo en varones que en mujeres, y en mujeres hiperandrogénicas

comparadas a mujeres con niveles normales de andrógenos. Se han demostrado dos sustratos neuroanatómicos para la agresión: El septum lateral y el área preóptica medial (Cologer-Clifford y col, 1997). Estas áreas tienen receptores para DHT, estradiol y para serotonina 1A y 1B. La serotonina inhibe la respuesta agresiva a la testosterona en estos núcleos neuronales; sin embargo no inhibe la respuesta agresiva al estradiol en el septum lateral, pero sí en el área preóptica.

Se ha demostrado recientemente que subtipos de receptores de serotonina pueden de manera diferencial mediar la conducta agresiva. La activación del receptor 5-HT_{1A} disminuye la conducta agresiva, en tanto, que la activación del receptor 5-HT_{2A} aumenta la conducta agresiva (Kavoussi y col, 1997).

TESTOSTERONA Y PERSONALIDAD

En varones y en mujeres se ha observado asociación entre los niveles circulantes de testosterona y las dimensiones de la personalidad. Las características de personalidad tales como sociabilidad, masculinidad, dominancia, extroversión, actividad, ambición y espontaneidad correlacionan positivamente con los niveles de testosterona, en tanto que la femineidad y la introversión correlacionan negativamente (Hubert, 1990).

TESTOSTERONA Y FUNCIÓN COGNITIVA

Existen efectos psicotrópicos de la testosterona sobre las funciones cognitivas. Los andrógenos tienen una influencia directa en las estructuras y funciones cerebrales. La función psicomotora, la coordinación y la performance mental en varias pruebas cognitivas mejoran después de la administración de andrógenos (Hubert, 1990)

3.4 Estradiol y función del sistema nervioso central

El estradiol se distribuye ampliamente en el cerebro con una mayor presencia en el hipotálamo, área pre-óptica y la sustancia negra (Bixo y col, 1995). La concentración de estradiol cerebral es mayor en mujeres fértiles que en postmenopáusicas, lo cual sugiere que los niveles séricos de estradiol se reflejan también en el cerebro (Bixo y col, 1995). Debido a su presencia simultánea, es difícil precisar el rol del estradiol de aquel de la progesterona.

Las funciones del estradiol y de la progesterona en el sistema nervioso central son a nivel hipofisiario, hipotalámico, a nivel de actividades termoregulatorias y cardiocirculatorias y en cambios conductuales y del estado de ánimo (Genazzoni y col, 1997).

En general se puede asumir, que el estradiol tiene un efecto neuroprotector en el cerebro. Este efecto puede deberse en parte a la inducción de la producción de Bcl-2, una proteína que modula negativamente la apoptosis (García-Segura y col, 1998).

ESTRADIOL Y FUNCIÓN MOTORA

El movimiento depende en parte de la habilidad del cerebro para producir y usar dopamina, que a través de la vía negro-estriada regula la función de los núcleos basales (Jennings y col, 1998). Los datos conductuales, neuroanatómicos y neurofisiológicos sugieren que los núcleos basales son críticos para la performance del movimiento secuencial.

El estradiol modula los niveles de dopamina tanto a nivel hipotalámico como en el sistema negro-estriado (Bixo y col, 1995), y el tiempo de reacción para un movimiento secuencial está relacionado al nivel de estradiol, pero no al de testosterona (Jennings y col, 1998).

El estradiol también aumenta los niveles de receptores D2 en el cuerpo estriado (Fink y col, 1996), pero disminuye la captura de dopamina reduciendo así, la afinidad del transportador de dopamina. Este mecanismo puede servir para modular los efectos del estradiol en el sistema dopaminérgico negro-estriado (Disshon y col, 1998).

La administración de estradiol, pero no la de testosterona, en animales de experimentación previene los efectos neurotóxicos (Parkinsonismo) de la L-metil-4-fenil-tetrahidropiridina en el sistema negro-estriado (Dluzen, 1996).

ESTRADIOL Y ESTADO DE ÁNIMO

El síndrome pre-menstrual, la depresión post-parto y la depresión post-menopáusica parecen deberse a los bajos niveles de estradiol observados en estos casos (Síndrome de supresión), aunque también puede deberse a la caída de progesterona. Las diferencias intergenéticas en la esquizofrenia también parece deberse a una acción del estradiol (Fink y col, 1996).

El estradiol aumenta los receptores de serotonina 5-HT_{2A} en la corteza frontal anterior, cíngulo, corteza olfatoria primaria y en el núcleo accumbens, áreas del cerebro que participan en el control del estado de ánimo, el estado mental, la cognición, la emoción y la conducta (Fink y col, 1996). Esto explica la eficacia de la terapia estrogénica o de los bloqueadores de la recaptura de la serotonina en el tratamiento de los síntomas depresivos del síndrome pre-menstrual.

Durante el tratamiento con estradiol y progesterona se ha observado una disminución de la libido, que puede deberse a una disminución en los niveles de testosterona y oxitocina o a una pérdida de la fluctuación fisiológica del estradiol (Dej y col, 1997). Los estrógenos pueden aumentar los niveles de la globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG) que a su vez disminuirían los niveles de testosterona libre (van Lunsen y Laan, 1997).

La terapia hormonal de reemplazo con estrógenos en mujeres post-menopáusicas mejora la cognición, previene el desarrollo de la demencia, y mejora la severidad de la demencia.

La cognición puede mejorar a través de una acción de los estrógenos en la actividad colinérgica y serotoninérgica en regiones específicas del cerebro, mantenimiento del circuito neural, cambios favorables en las lipoproteínas y prevención de la isquemia cerebral. Existen algunos estudios que demuestran que los estrógenos pueden prevenir y aún tratar la enfermedad de Alzheimer; sin embargo es aún prematuro el recomendar el uso de estrógenos para el tratamiento del Alzheimer, a menos que se realicen estudios más grandes y controlados (Yaffe y col, 1998).

ESTRADIOL Y FUNCIÓN REPRODUCTIVA

El estradiol en la fase pre-ovulatoria favorece la liberación cíclica de GnRH lo que induce el pico ovulatorio de LH y de FSH (Sagrillo y col, 1996). El estradiol favorece la expresión del RNAm del receptor de GnRH en el hipotálamo medio basal, lo que sugiere que la expresión de este gen regula la sincronización de la actividad neuronal de GnRH, que es crucial para la generación del pico ovulatorio de LH (Seong y col, 1998). La acción de los esteroides sobre la liberación de GnRH parece ser mediada por el glutamato. Los esteroides inhiben la síntesis de ácido glutámico decarboxilasa que convierte glutamato a GABA, y liberan el glutamato en el área pre-óptica y activan receptores NMDA que se co-localizan en neuronas que sintetizan óxido nítrico y que se encuentran alrededor de las neuronas de GnRH (Mahesh y Brann, 1998).

La GnRH en varones y mujeres es liberada en pulsos. Estradiol tiene un efecto inhibitorio sobre el generador del pulso de GnRH en el hipotálamo (Veldhuis, 1990). Este efecto también se ha observado para testosterona y péptidos opioides (Veldhuis, 1990).

La oxitocina cerebral también tiene un rol importante en los procesos reproductivos, participando en la eyección de la leche y en las conductas sexual y materna (Young y col, 1998). Se ha demostrado que la inducción de receptores de oxitocina en el cerebro es una acción del estradiol. En el cerebro existen dos tipos de receptores de estradiol, el receptor alfa y el receptor beta. Estudios recientes han demostrado que la activación del receptor alfa de estradiol es absolutamente necesario para la inducción del receptor de oxitocina (Young y col, 1998).

From:

<https://neurocirugiacontemporanea.es/wiki/> - **Neurocirugía Contemporánea** ISSN
1988-2661

Permanent link:

<https://neurocirugiacontemporanea.es/wiki/doku.php?id=neuroendocrinologia>

Last update: **2025/05/03 23:58**

