

# ACTUALIZACION POR TEMAS

## Neurotransmisores, neurohormonas y neuromoduladores. Sus relaciones topográficas y funcionales con el hipotálamo

Dr. Guillermo Enríquez-Coronel\*  
Dr. Alfonso Escobar\*\*

No fue sino hasta 1930 cuando se descubrió que el sistema nervioso central era un órgano de secreción interna. Esto ocurrió cuando las investigaciones de Berta y Ernest Scharer demostraron que existía una función neuroendócrina en los cerebros de los vertebrados y de los invertebrados (26). La demostración de la existencia de péptidos en el cerebro dio como resultado un mayor desarrollo de la neuroendocrinología y de las neurociencias (18). Los estudios acerca de las hormonas hipotalámicas de liberación que se localizan en sitios extrahipotalámicos y los de la presencia de hormonas gastrointestinales e hipofisiarias en el cerebro, han hecho posible probar y determinar el papel que juega cada péptido en el sistema nervioso central (18).

En suma, a estos péptidos, que originalmente se les llamaba "hormonas hipotalámicas de liberación", se han añadido todos los otros péptidos ya identificados dentro del sistema nervioso central (SNC), y aquéllos de los que ya se conocía su situación dentro del tracto gastrointestinal —el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), la colecisto-kinina (CCK), la insulina y el glucagón— y dentro de la pituitaria, como lo es la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y otros péptidos derivados de su precursor, la proopiomelanocortina (POMC), y, posiblemente, la prolactina, la hormona estimulante de la tirotrópina (TSH) y la hormona luteinizante (HL). Todos ellos han sido descritos durante los últimos 10 años (20).

Estos estudios de distribución topográfica fueron de gran valor para delinear la localización de los cuerpos celulares que contienen péptidos, y en los cuales podría ocurrir la síntesis, así como para delinear la manera de investigar sus posibles funciones (20).

La demostración de la síntesis es muy importante, ya que teóricamente el mecanismo de acción de un péptido detectado en el SNC se diferencia si el péptido se sintetiza localmente o si ha sido transportado hasta allí desde otra fuente. La regulación del péptido que se sintetiza en una neurona depende tanto de los impulsos "neurales" como de los "metabólicos" que actúan sobre dicha neurona (20).

El material así sintetizado actuará como un neu-

rotransmisor a nivel de las sinapsis. En el caso de un péptido que se ha sintetizado periféricamente y que logra entrar al SNC, su síntesis depende de factores múltiples que se sabe que actúan sobre su tejido original e indudablemente sus acciones sobre el SNC serán mediadas por receptores peptidérgicos en las neuronas o en sus terminales axónicas (20).

Hasta hace poco se pensaba que las monoaminas (norepinefrina, epinefrina, dopamina y serotonina), la acetilcolina y los aminoácidos (tales como la glicina, la glutamina y el GABA) eran solamente neurotransmisores que se creía mediaban la comunicación sináptica (20).

Antes de la última década, el único péptido caracterizado químicamente dentro del cerebro era la sustancia P, previamente identificada en ese sitio y en el tracto gastrointestinal (20).

CUADRO 1

Año	Trasmisor	% de Sinapsis Cerebral
1920	Acetilcolina	5 - 10
1930	Epinefrina	
1940	Norepinefrina	0.5
1950	Gaba	25 - 40
	Acido Glutámico	
	Acido Aspártico	
1960	Dopamina	0.5
1970	Sustancia P	
	Serotonina	0.5
1974	Hormonas de Liberación Hipotalámicas (TRH, LHRH, SRIF*)	
1975	Encefalinas	
1976	VIP, CCK*	
1977	ACTH*	
1978	Otras Hormonas Pituitarias	
	Insulina	
	Vasopresina, Oxitocina	
	Angiotensina	
1979	Glucagón	
1980		
1981	Hormona de Liberación de Corticotropina	
1982	Hormona de Liberación de la Hormona de Crecimiento	

Ref: Krieger D T: Science 222: 975, 1983

\* Abreviaturas: TRH = Hormona Liberadora de Tirotrófina  
LHRH = Hormona Liberadora de Hormona Luteinizante  
SRIF = Factor Inhibidor de la Liberación de Somatostatina  
VIP = Péptido Intestinal Vasoactivo  
CCK = Colecistoquinina  
ACTH = Hormona Adrenocorticotropa

\* Departamento de Patología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, SSA.

\*\* Departamento de Neurobiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. Departamento de Patología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, SSA.

Se ha discutido mucho si los péptidos deben ser clasificados como NEUROTRANSMISORES o NEUROMODULADORES (20). Habrá que tomar en consideración lo siguiente: Los elementos nerviosos, específicamente

las neuronas, aparte de poseer la capacidad de generar estímulos y conducirlos a través de su prolongación axónica, son capaces de transmitirlos a otras neuronas o a órganos tisulares conocidos como efectores; por ejemplo: a los músculos y a las glándulas exócrinas. La transmisión del impulso nervioso ocurre en el sitio que Sherrington denominó *sinapsis*, que está formado por las terminaciones abultadas —botones sinápticos del axón o estructura presináptica— y por la zona receptora del órgano efector o de la neurona que recibe el estímulo nervioso. Se denomina receptora o área postsináptica, y puede hallarse en la superficie o en las espinas de las dendritas o bien en el soma neuronal. De esta manera se establecen los circuitos neuronales en el sistema nervioso central a través de unidades independientes y conectadas por medio de la sinapsis, tal y como Ramón y Cajal lo había demostrado (3, 6, 7, 10).

En un principio se supuso que la transmisión de los impulsos nerviosos constituía un fenómeno eléctrico; sin embargo, al principio de este siglo se aisló la adrenalina, y de los estudios de Elliot germinó el concepto de la transmisión neurohumoral de los impulsos nerviosos, lo que fue demostrado en 1921 por Otto Lowi, en el corazón de la rana. Un poco más tarde, Sir Henry Dale identificó la acetilcolina, y Ulf Von Euler, en 1946, aisló la noradrenalina en los nervios del sistema simpático (10).

Desde entonces se habla de neurotransmisores en las conexiones entre las células nerviosas y sus efectores. Los efectos se manifiestan en la función de las vísceras, las glándulas exócrinas o endócrinas, en el movimiento, en la conducta, en los cambios del talante, incluso en algunas psicosis y también en el mecanismo del sueño y en el de los ensueños (6, 7, 8, 9, 10, 14).

Para que un compuesto químico sea clasificado como neurotransmisor, debe satisfacer ciertos criterios tanto químicos como fisiológicos (3, 10, 17):

#### Criterios bioquímicos

1. Que se halle en la estructura presináptica.
2. Que se identifiquen las enzimas para su síntesis y su degradación.
3. Que haya una afinidad marcada de captación del compuesto o de sus precursores.
4. Que haya liberación selectiva *in vitro* durante la despolarización.
5. Que existan sitios receptores o aceptores.

#### Criterios fisiológicos

1. Que exista liberación del compuesto en la hendidura sináptica subsecuentemente a la estimulación presináptica.
2. Que la aplicación en la estructura postsináptica reproduzca la respuesta electrofisiológica que se observa por la estimulación presináptica.

Hasta ahora sólo dos compuestos satisfacen estos requerimientos y pueden denominarse propiamente como neurotransmisores: la *acetilcolina* y la *noradrenalina*. Ambos son bien conocidos en el sistema nervioso autónomo, al que dividen en nervios colinérgicos y noradrenérgicos. Hay otros compuestos químicos que

han sido bien identificados y que satisfacen muchos de los criterios requeridos: estos compuestos o neurotransmisores "putativos", son la dopamina, la serotonina, el GABA, la adrenalina, la histamina, la octopamina, el ácido glutámico, el ácido aspártico, la glicina y la carnosina (10).

El término "neuromodulador" parece implicar la capacidad para influir en la excitabilidad neuronal de un modo menos directo al que lo hacen las sustancias enumeradas previamente, quizá interactuando o modificando los efectos de estos neurotransmisores tradicionalmente aceptados y que duran desde unos segundos a varios días. Los neuromoduladores podrían ejercer sus efectos presinápticamente, modificando la síntesis o liberación de los transmisores a otros niveles (es decir, al margen de la sinapsis axoaxónicas) o postsinápticamente (quizá al nivel del receptor) (4, 6, 15, 16, 20, 25).

## CUADRO 2

### NEUROMODULADOR

Los neuromoduladores son sustancias de peso molecular alto, tales como los péptidos. Su influencia sobre la actividad neuronal es menos directa que la de los neurotransmisores, y tienen una vida media más larga que dura de segundos a días. Ejercen sus efectos presinápticamente por modificación de la síntesis por liberación o por la actividad del neurotransmisor, o postsinápticamente, por efectos sobre los sitios receptores.

*Ignelz R J: Neurosurgery 6: 584, 1980.*

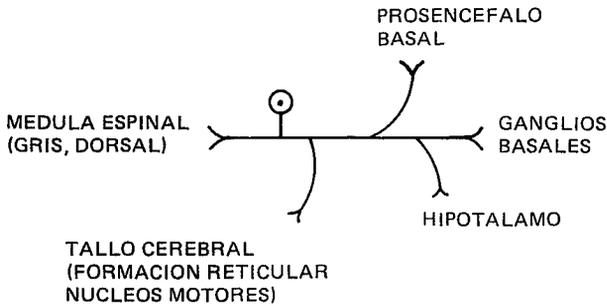
La noradrenalina y la dopamina son catecolaminas que se hallan en ciertos circuitos neuronales en el SNC, que se conocen como circuitos noradrenérgicos y dopaminérgicos, respectivamente. Ambos compuestos se hallan íntimamente relacionados y forman parte de un fenómeno químico en el que comparten algunas de las enzimas que las sintetizan a partir del aminoácido tirosina. La mayor parte de los núcleos neuronales que sintetizan noradrenalina se hallan en la formación reticular del tallo cerebral y en el *locus coeruleus*, de donde parten 2 haces bien definidos, uno ventral y otro dorsal, para distribuirse prácticamente en todas las estructuras cerebrales (10).

Las neuronas noradrenérgicas del bulbo y del puente pueden dividirse en dos sistemas, basándose en la localización de los cuerpos celulares y en sus patrones de proyección. El grupo más grande de neuronas noradrenérgicas está localizado en un sólo núcleo, el *locus coeruleus*. Este núcleo es un elemento distintivo de la formación reticular ístmica; en los seres humanos constituye uno de los núcleos pigmentados del tallo cerebral, con neuronas que poseen neuromelanina así como noradrenalina. El resto de las neuronas noradrenérgicas del tallo cerebral está localizado principalmente en grupos esparcidos en el tegmento lateral del bulbo caudal y del puente rostral. El grupo celular más grande está en el bulbo, adyacente al núcleo reticular lateral del bulbo rostral, cerca de las fibras que forman parte del nervio facial, y en el puente rostral, al nivel del *locus coeruleus*. Otro grupo de neuronas noradrenérgicas está presente en el tegmento bulbar dorsal adya-

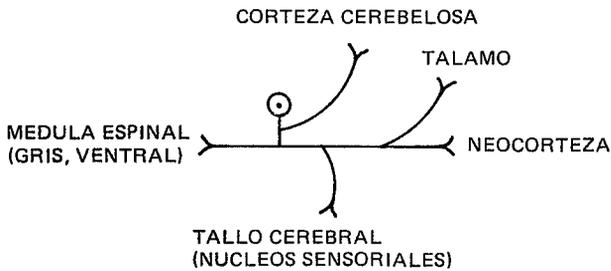
cente al núcleo motor dorsal del vago y del hipogloso, y en el puente rostral, adyacente al núcleo del lemnisco lateral (11, 12, 23).

**CUADRO 3**

ESQUEMA DE LAS PROYECCIONES DEL SISTEMA DE NEURONAS NORADRENERGICAS TEGMENTO LATERAL



ESQUEMA DE LAS PROYECCIONES DEL SISTEMA DE NEURONAS NORADRENERGICAS LOCUS COERULEUS



Moore R Y: *Ann Neurol.* 12: 321, 1982

Un rasgo característico de las neuronas del sistema tegmental lateral y de las del *locus coeruleus*, es que dan origen a axones con ramas ascendentes y descendentes que emiten colaterales ampliamente y proveen innervación sobre amplias áreas del neuroeje. Las proyecciones del sistema noradrenérgico tegmental lateral van dirigidas principalmente a la médula espinal, al tallo cerebral y al hipotálamo, con proyecciones menores a los ganglios basales y al telencefalo basal. Las proyecciones dirigidas a la médula espinal aparecen principalmente en el asta dorsal. Las proyecciones dirigidas al tallo cerebral son más densas cuando van dirigidas a los núcleos motores y a los núcleos de la formación reticular. El hipotálamo está ampliamente innervado, particularmente en la región del hipotálamo tuberal, el más directamente comprometido en la regulación pituitaria, la llamada área hipofisiotrópica. Esta innervación es importante en la regulación de las funciones hipotálamo-pituitarias (22, 23).

El patrón de distribución axónica del sistema noradrenérgico tegmental lateral contrasta marcadamente con el sistema noradrenérgico del *locus coeruleus* (23).

El *locus coeruleus* está compuesto casi enteramente de neuronas noradrenérgicas, principalmente con pro-

**CUADRO 4**

SISTEMA NEURONAL NORADRENERGICO		
SISTEMA	NUCLEO DE ORIGEN	SITIO DE TERMINACION
Tegmento Lateral	Formación Reticular Lateral, Formación Reticular Bulbar-Dorsal	Hipotálamo, Tallo Cerebral (Médula Espinal (Asta Posterior), Ganglios Basales, Telencefalo Basal)
<i>Locus Coeruleus</i>	<i>Locus Coeruleus</i>	Neocorteza Cerebelosa, Tálamo, Médula Espinal (Asta Anterior), Tallo Cerebral, Hipotálamo, Telencefalo Basal (Áreas Restringidas)

yecciones a la corteza cerebral y cerebelosa. Hay, en suma, una mayor proyección al tálamo dorsal y al asta ventral de la médula espinal, y proyecciones menores a núcleos sensoriales del tallo cerebral, a unos pocos núcleos hipotalámicos y a áreas del prosencefalo; pero en conjunto, éstas son pequeñas en comparación a la innervación de estructuras corticales suprasegmentarias (23).

La distribución de las proyecciones aferentes del *locus coeruleus* es de interés para las consideraciones de índole fisiológica. Proviene de la médula espinal, del cerebelo, de algunos núcleos del tallo cerebral, que incluyen grupos celulares catecolaminérgicos y neuronas serotoninérgicas del rafé (1); del hipotálamo, abarcando a los núcleos lateral, paraventricular y dorsomedial, las áreas del procencefalo basal y la corteza. La distribución de las proyecciones eferentes difiere marcadamente de esas neuronas noradrenérgicas de origen tegmental lateral, e implican funciones especializadas para cada uno de los 2 sistemas (23).

### Sistema dopaminérgico

El sistema dopaminérgico está constituido por 4 subdivisiones:

1) Nigroestriada, 2) mesolímbica, 3) mesocortical y 4) tuberoinfundibular.

La sustancia nigra tiene dos principales componentes: (a) La *pars compacta*, que contiene altas concentraciones de dopamina, que da origen a sinapsis eferentes dopaminérgicas nigrales (grupo celular A-9 en la clasificación de Dahlstrom y Fuxe) a nivel estriatal y que entran en contacto con neuronas colinérgicas, y (b) la *pars reticulata*, caracterizada por el GABA y que da origen a sinapsis aferentes (10, 21, 23).

Próximos a estos componentes, y en medio de ellos, están 2 vías que forman un lazo de retroalimentación entre la *substantia nigra* y el cuerpo estriado. Las fibras nigroestriadas son vías eferentes que llevan dopamina y se proyectan de la *pars compacta* al estriado. Las fibras estriadonigrales son aferentes que transmiten GABA por la vía del núcleo caudado y del putamen a la *pars reticulata* (21, 23).

### Vía mesocortical-mesolímbica

Un segundo mecanismo dopaminérgico implicado en las funciones del SNC, es el sistema mesocortical-mesolímbico de Ungerstedt (grupo celular A-8 y A-10 de Dahlstrom y Fuxe). Stevens describió el sistema dopa-

CUADRO 5

SISTEMA NEURONAL DOPAMINERGICO

SISTEMA	NUCLEO DE ORIGEN	SITIOS DE TERMINACION
Periventricular	Bulbo (S. Gris Dorsal) S. Gris Peri Acueductual y Periventricular del Tallo	Formación Reticular, Sustancia Gris Periacueductal y Periventricular, Diencefalo (Limitado) Sustancia Gris Médula Espinal
Diencefalo Espinal	Tálamo, Zona Incierta	Sustancia Gris Médula Espinal
Túbulo Hipofisiario	Nucleos Hipotalámicos Periventricular y Arciforme	Lóbulo Intermedio y Neurohipófisis, Eminencia Media
Retiniano	Células Interplexiformes de la Capa Nuclear Interna de la Retina	Capas Plexiforme Externa e Interna de la Retina
Bulbo Olfatorio	Celular Peri Glomerulares	Glomérulos Olfatorios (Dendritas de las Células Mitrates)
Zona Incierta Hipotalámica	Zona Incierta Hipotalámo- Posterior	Hipotálamo
Mesotelencefálico	Sustancia Negra (Pars Compacta) Núcleo Tegmental Ventral	Neo Estriado (Caudado Putamen) Globo Pálido
Mesocortical	Núcleo Tegmental Ventral Sustancia Negra (Pars Compacta)	Isocorteza-Frontal- Medial Cíngulo-Entorrinal Alocorteza (Bulbo Olfatorio) Núcleo Olfatorio Anterior, Tubérculo Olfatorio, Corteza Piriforme, Area Septal Núcleo Amigdalino

minérgico como una vía menos conocida que se origina cerca del área interpeduncular en el núcleo tegmental ventral que termina justamente por delante de la cabeza del caudado en el núcleo *accumbens septi*, en el fondo del núcleo de la estría *terminalis* y la porción profunda del tubérculo olfatorio. Hay evidencia que sugiere que mientras el sistema dopaminérgico nigroestriado es inhibido por fibras GABAérgicas estriado-nigrales descendentes, el sistema dopaminérgico mesolímbico está probablemente bajo el control inhibitorio de neuronas GABAérgicas locales (21, 23).

**Vía tuberoinfundibular**

La disposición de las neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares (grupo celular A-12) está anatómicamente asociada con la vascularización portal hipotalámica en la región de la eminencia media, y provee una ruta de información hormonal y nerviosa de cambio en ausencia de conexiones neuronales directas entre el cerebro y la adenohipófisis. En los seres humanos, los mecanismos dopaminérgicos pueden modular la secreción de las hormonas de crecimiento y de la prolactina (21, 23).

**Péptidos (5, 15, 16, 18-20, 24, 25, 27, 28)**

El primer grupo de péptidos que se descubrió fue el de las sustancias que actúan sobre el músculo liso de los vasos sanguíneos y las vísceras. El segundo grupo fue el de los péptidos o factores de liberación hipotalámica. El tercer grupo fue el de las encefalinas y las endorfinas que se encontraron al buscar sustancias presentes en el cerebro, probablemente relacionadas con el dolor, y que se unen a receptores opiáceos cerebrales.

**Sustancia P**

El péptido de la sustancia P (p de polvo) fue detec-

tado por Von Euler y Gaddum en extractos de cerebro e intestino. Puede actuar como neuromodulador en la percepción del dolor. Este undecapéptido fue aislado hace cerca de 50 años (24, 27).

La sustancia P se localiza en la sustancia *nigra* en el hipotálamo, el asta dorsal de la médula espinal, las fibras no mielinizadas y en las neuronas sensoriales primarias (24).

La met-enkefalina, los cuerpos celulares y las terminales nerviosas que contienen sustancia P, coexisten en la sustancia gris periacueductal, en el núcleo magnus del rafé, en las regiones del núcleo trigémino espinal y en el asta dorsal de la médula espinal (24).

El papel de la sustancia P parece estar relacionado según su dosificación en la modulación del dolor y puede depender de la interacción con las encefalinas. Una dosis alta excita a las neuronas sensitivas frente a estímulos nociceptivos en la médula espinal y en el cerebro, mientras que una dosis baja libera las endorfinas e inhibe el estímulo doloroso. La sustancia P yugula el síndrome de abstinencia a los narcóticos en los ratones dependientes a la morfina, y disminuye la agresividad de los ratones. La sustancia P inyectada en el núcleo dorsal del rafé mesencefálico produce analgesia reversible por la naloxona. La unión de la encefalina o de los receptores opioides a la morfina en la lámina superficial del asta dorsal, inhibe la liberación de la sustancia P y previene la trasmisión sináptica de impulsos nociceptivos. En contraste, las vías descendentes de la sustancia P han sido identificadas y parecen ser activadas por la estimulación eléctrica de las áreas cerebrales mesencefálicas, que activan las neuronas en el asta dorsal para liberar endorfinas (15, 16, 24).

**Sistema neurohipofisiario magnocelular: Vasopresina y oxitocina**

La vasopresina y la oxitocina, contenidas en las neuronas neurosecretoras de los núcleos supraóptico y paraventricular, y secretadas a la circulación periférica a partir de las terminaciones neurohipofisarias, han sido consideradas también como sustancias que actúan sobre el SNC. La prueba más llamativa que avala esta suposición surgió de los estudios que mostraron modificaciones en la excitabilidad de las neuronas magnocelulares de los núcleos supraóptico y paraventricular de los vertebrados, tras la estimulación eléctrica de sus terminaciones neurosecretoras en la hipófisis posterior\* (2, 13, 22).

Sigue siendo válido el argumento de que la vasopresina puede influir en la excitabilidad neuronal. De hecho, la vasopresina ha sido asociada recientemente con funciones mnésicas y conductuales que constituyen pruebas suplementarias que apoyan su papel en los procesos neurales (20, 24).

**Factores hipotalámicos de liberación**

Las sustancias originalmente descritas como factores

\*GARCIA CUEVAS E, ESCOBAR A: *El hipotálamo y las funciones gonadales. Comentario de la Sesión Clínica Patológica No. 2, 1983, pág. 6 INNN.*

hipotalámicos de liberación para las hormonas, en los lóbulos hipofisarios anterior y medio, primero fueron purificados de extractos hipotalámicos. La secuencia de aminoácidos se ha establecido para 3 de los reguladores hipotalámicos de la función pituitaria, y parece apropiado el designarlos como hormonas (22).

Estos son: la hormona liberadora de tirotrópina (TRH); la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) (ambas liberan la hormona estimulante del folículo y la hormona luteinizante), y la somatostatina (SOM), que actúa suprimiendo la liberación de somatotropina, la hormona pituitaria de crecimiento (GH); otro es el estimulante de la secreción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), el corticotropín (CRF); un inhibidor de la secreción de prolactina (PRL) o un factor inhibidor de la liberación de prolactina (PRIF); y el factor liberador de prolactina (PRRF) (18-20, 22).

Se considera que la regulación hipotalámica de la secreción adenohipofisaria está mediada por la liberación de un péptido o de factores inhibidores de la liberación (u hormonas), secretadas en el plexo portal hipofisario a partir de las terminaciones nerviosas en la eminencia media, que proceden de las neuronas tuberoinfundibulares parvicelulares. Estas neuronas están localizadas en las inmediaciones del área "hipofisotrópica" hipotalámica basomedial (2, 27).

En la actualidad existen pruebas sustanciales en diversos laboratorios de que estos péptidos hipotalámicos pueden influir en la conducta humana. En este último caso, la acción de los péptidos parece ser independiente del eje hipofisio-endocrino, a través de un efecto directo sobre el sistema nervioso (2, 20).

Además, el TRH, el más simple de los 3 péptidos, tiene una amplia distribución filogenética. Está presente en el sistema nervioso de mamíferos, reptiles, anfibios, peces y gastrópodos, en donde quizá desempeñe otro papel, al margen de la regulación tiroidea. En consecuencia, se ha propuesto que la TRH, así como otros péptidos, puede servir de neuromodulador o de agente trasmisor neural (20).

Moss demostró que el TRH, el LHRH y la somatostatina pueden alterar selectivamente la excitabilidad neuronal central, deprimiéndola o potenciándola. Aunque estas acciones son aparentemente directas y están mediadas postsinápticamente, algunos datos recientes indican que el TRH y la somatostatina pueden interactuar con otros neurotransmisores y funcionar como neuromoduladores. Por lo tanto, el TRH puede potenciar la excitación de las neuronas corticales sensitivas, inducida por acetilcolina; y la somatostatina puede modificar o disminuir la liberación de la acetilcolina a nivel de la placa neuromuscular en el plexo mientérico. Por lo tanto, hay datos que indican algún papel neural para estos péptidos aunque este papel no está aún claramente definido.

**Sustancias ligadas a receptores opiáceos: Encefalinas y endorfinas (20, 24, 27)**

Hughes y Kosterlitz lograron identificar y aislar péptidos opiáceos. Obtuvieron dos sustancias del encéfalo

del cerdo y de extractos que tenían actividad muy similar a la morfina o a los analgésicos narcóticos en sistemas *in vitro*, como el íleo aislado del cobayo o el *vas deferens* del ratón. La morfina, por ejemplo, es capaz de inhibir las contracciones provocadas eléctricamente en el íleo aislado del cobayo. Estas dos sustancias mostraron ejercer la misma acción en el sistema, y por haberlas aislado del encéfalo, se les denominó ENCEFALINAS (24).

En 1965, Li y cols. descubrieron una sustancia a la que por su capacidad de acción en los lípidos se le denominó B-lipotropina; sin embargo, su función no fue determinada. Varios grupos de investigadores identificaron péptidos largos, tipo morfina, de extractos de hipofisis; al purificarlos se observó que eran fragmentos, por lo que se les denominó alfa . . . , beta . . . y gama . . . endorfinas, ya que desde un año antes Simon había acuñado el término de "ENDORFINA" para este grupo de sustancias cerebrales (24).

#### A) Química

Estos péptidos consisten básicamente en una secuencia ordenada de aminoácidos. Si se establecen secuencias más cortas o se cambia algún aminoácido, se determina una sustancia, específicamente la B-lipotropina, que contiene una secuencia de 91 aminoácidos; la parte más interesante se encuentra entre los aminoácidos 61-78 (tirosina y fenilalanina), debido a que muchos de los otros péptidos contienen fragmentos de esta sección. Así, la met-enkefalina consiste básicamente en Tyr-Gly-Gly-Phe-Met (posición 61-65 de BLPH). Se le dio este nombre debido a que el último aminoácido es la metionina. La beta-endorfina corresponde a una secuencia de 30 aminoácidos (61-90) de BLPH. Se ha denominado también como fragmento C. Es más afín y potente que las encefalinas y la morfina. La gama-endorfina tiene una secuencia de 16 aminoácidos (66-77 B-LPH) y la secuencia de la alfa endorfina es de 61-76 de la B-LPH. En el caso de la leu-enkefalina, los 4 primeros aminoácidos son idénticos a la met-enkefalina, pero el último cambia; es la leucina (24).

Gracias a estos conocimientos, en la actualidad se han descrito diferentes compuestos. Se identificó un péptido llamado dinorfina, del cual se conoce sólo parte de su secuencia, y se postula que puede ser precursor de sustancias como las leu-enkefalinas y otras; también se han descrito la alfa-endorfina y la beta-neoendorfina. Incluso se han reportado grupos de sustancias llamadas "exorfinas", entre las que se cuentan las casio-morfina (presentes en la leche, como la B-casio-morfina) y las epidermomorfina (identificadas en la piel de los sapos). Se ha reportado la presencia en el cerebro de un péptido denominado kyotorfina (1-tirosina-L-arginina) con potente actividad analgésica (24).

#### B) Biogénesis

En cuanto al origen embriológico de estas sustancias, todos coinciden en que estos péptidos proceden de un sitio común: la cresta neural ectodérmica, que origina el sistema APUD (de donde también derivan la sustancia P, la somatostatina, la gastrina y el péptido vaso-

activo intestinal). Estructuralmente, parece ser que existen dos fuentes de origen (24):

a) Un derivado común llamado pre-pro-opiocortina, que parece sintetizarse en las células de la *pars anterior*, precursora de la pro-opiocortina que, a su vez, origina la ACTH y la B-LPH. Esta última es precursora de las endorfinas.

b) Otro precursor común, que al parecer es la dinorfina (la secuencia de aminoácidos no está totalmente aclarada), que da origen a la alfa y a la beta-neo-endorfinas y, quizá, a la leu y met-enkefalina.

El primer sistema parece confirmarse debido a que existe una distribución paralela de ACTH y de B-LPH; ambos son péptidos y parecen estar presentes en los mismos gránulos secretorios. Los estímulos como el stress y el factor liberador de la corticotropina, liberan concomitantemente estas dos hormonas (20, 24).

En el segundo sistema, Yang detectó en el núcleo caudado dos péptidos que pueden ser los precursores de las encefalinas. Kankawa reporta parte de la secuencia de la dinorfina en relación con las leu-enkefalinas y las neo-endorfinas. Sin embargo, esta fuente no está totalmente aclarada y, por lo tanto, está sujeta a comprobación.

Por otra parte, al añadir inhibidores de proteínas, los datos experimentales indicaron que la síntesis de estos péptidos ocurría al nivel de los ribosomas. Se ha detectado la liberación del péptido biológicamente activo, de su precursor, por enzimas intracelulares que pueden ser semejantes a la tripsina. Estas actúan específicamente sobre residuos básicos y fraccionan la molécula del precursor.

### Distribución

El sistema endorrfnico (considerado como B-LPH-B endorfina ACTH) localiza sus cuerpos celulares principalmente en los núcleos arciformes del hipotálamo; en la hipófisis; y distribuye sus fibras hacia la región talámica periventricular (20, 24, 27).

Al parecer, el sistema endorrfnico se encuentra localizado en las áreas hipofisarias e hipotalámicas, y se restringe a ellas.

En general, puede decirse que existen algunos puntos importantes en la distribución de estos péptidos. Se han detectado concentraciones importantes en el *globus pallidus* (posible control extrapiramidal de la actividad motora). En el mesencéfalo también se han reportado concentraciones importantes en las zonas de transmisión y de percepción del dolor. Debido a su localización, la estimulación eléctrica de estas áreas cerebrales produce analgesia similar a la producida por los analgésicos narcóticos. Esto se debe a que este tipo de analgesia depende de la integridad de las vías serotoninérgicas y noradrenérgicas, a que existe tolerancia cruzada entre los analgésicos narcóticos y la producida por estimulación eléctrica, y a que esta analgesia es parcial o totalmente revertida por la naloxona. Se ha observado que cuando se hacen mediciones de estos péptidos en el LCR hay un aumento en sus niveles posteriormente a la estimulación eléctrica.

Otra área en donde es posible efectuar una corre-

cción anatomofuncional es en el sistema límbico. Allí se puede especular acerca de la participación de estas sustancias en el control de los estados afectivos y en la génesis y/o desarrollo de algunas enfermedades mentales.

La concentración de estas sustancias en el eje hipotálamo-hipofisario ha dado pie a la especulación acerca de la importancia del control de los sistemas neuroendócrinos. Al igual que la morfina, los péptidos opiáceos alteran la liberación de una serie de hormonas.

También en algunos núcleos se han localizado agrupamientos cerebrales y terminales nerviosas de estos péptidos. Estos regulan una serie de actividades vegetativas, como son: la temperatura, la respiración, la presión arterial, los reflejos de la tos, el vómito y parte de la actividad gastrointestinal, así como otros fenómenos, como el bostezo y el parpadeo.

Fuera del SNC se han encontrado encefalinas distribuidas en el sistema nervioso autónomo, principalmente en el sistema nervioso entérico. Al parecer, los plexos nerviosos de este sistema contienen una de las concentraciones más altas por gramo de tejidos de todo el organismo (recuérdese el efecto antidiarreico de la morfina). Esto nos explica el por qué el íleo de cobayo es un excelente modelo para el estudio del narcótico, en el que, además, últimamente se ha podido lograr evidencia de liberación de encefalinas.

La médula suprarrenal es otra localización importante. Al parecer, ciertos estímulos son capaces de liberar monoaminas y encefalinas de este sitio.

En las localizaciones periféricas, la evidencia indica que estos péptidos se encuentran en las terminaciones presinápticas de las neuronas preganglionares, lo que nos hace pensar que actúan en la liberación de neurotransmisores como la acetilcolina, entre otros.

### Implicaciones clínicas y fisiológicas de los péptidos (15, 16, 20, 24)

1. Ya se ha hablado en este trabajo acerca de su relación con el dolor.

2. En psiquiatría, ambos tipos de péptidos han sido involucrados en la génesis, el desarrollo y el tratamiento de algunas enfermedades psiquiátricas.

#### a) Esquizofrenia

En algunos pacientes esquizofrénicos existen anomalías en las fracciones de las endorfinas. La fracción II de estos péptidos se encuentra elevada y el alivio de los síntomas se asoció con la disminución de las concentraciones de esta fracción.

Se ha observado que la diálisis peritoneal mejora los síntomas de la esquizofrenia. En el fluido de la diálisis se encontró leu-enkefalina en gran cantidad, la cual disminuyó en las diálisis subsecuentes. Al interrumpir éstas, esas sustancias aumentaron su concentración y reaparecieron los síntomas. La administración de b-endorfina a tres pacientes esquizofrénicos empeoró su sintomatología.

#### b) Psicosis afectivas

En la psicosis maníacodepresiva y en los estados de

depresión se ha reportado:

- Aumento de la fracción 1 en los pacientes en fase maniaca.
- Elevación de las uniones a opiáceos en el LCR de pacientes con enfermedad maniaco-depresiva.
- Que en los estados depresivos la fracción 1 era baja o normal.
- Que la administración de b-endorfina a tres pacientes deprimidos provocó mejoría.
- El efecto antimaniaco de la naloxona.

### c) Procesos conductuales y aprendizaje

Las dosis bajas facilitan la conducta pasiva. En las ratas, la b-endorfina provoca una conducta sexual anormal; excesivo acicalamiento; estimulación del apetito; sacudidas de "perro mojado" y disminución de la actividad locomotora. Todas estas acciones son bloqueadas por la naloxona. También se menciona que afecta, en general, la motivación, la memoria, y las funciones cognitivas.

El sistema opioide endógeno puede estar implicado en la regulación del talante y en los procesos adaptativos conductuales, donde se observa la capacidad de producir catatonía cuando se administran en ciertas áreas cerebrales; en la anticoncepción y en la disrupción de patrones conductuales aprendidos o genéticamente determinados.

### 3. Efectos endocrinológicos (20, 24)

La observación de altas concentraciones de estos péptidos en la pituitaria y en el hipotálamo sugirió su

función endócrina (20, 24). Estos péptidos, en general, aumentan los niveles de prolactina. Este efecto es bloqueado por la naloxona.

Se supone que estas aminas biogénicas influyen en la secreción de hormonas pituitarias y regulan la liberación de hormonas hipofisiotrópicas dentro del sistema.

Así, la met-enkefalina disminuye la disponibilidad de dopamina en la eminencia y, por lo tanto, quita el efecto inhibitorio de esta última sobre la prolactina. El resultado final es un incremento en la liberación de prolactina.

Los péptidos opiáceos endógenos inhiben la secreción de hormona luteinizante; la naloxona incrementa las hormonas luteinizante y foliculo estimulante. En este efecto está implicada la serotonina ya que puede regular la liberación de gonadotropinas.

La met-enkefalina disminuye los niveles de TSH y aumenta los de la hormona antidiurética.

La b-endorfina aumenta la hormona de crecimiento. En estos efectos también es posible que se encuentre involucrada la serotonina.

### 4. Efectos varios

En 1976 se postuló que probablemente los opiáceos jugaban un papel regulatorio en el sueño. Se supone que estos péptidos opioides están involucrados en la regulación de la temperatura (dosis bajas, hipotermia; dosis altas, hipertermia) y en la presión arterial (hipotensión, estado de choque, etc.); además de que pueden desempeñar un papel en la etiología y en el desarrollo de la epilepsia (20).

## REFERENCIAS

1. AGHAJANIAN G K: Fisiología y farmacología de las neuronas serotoninérgicas centrales. En: M A Lipton, A Di Mascio, K F Killam (Eds.) *Psicofarmacología a los 30 Años de Progreso*. Espaxs Cap 15, 211-224, Barcelona, 1982.
2. AUDIBERT A, LANCRAJAN: *The Anatomical and Physiological Basis of Neuroendocrine Transmission*. Sandoz, Basilea.
3. AXELROD J: Neurotransmitters. *Sci Amer* 230: 59-71, 1974.
4. BROOKS W H y cols: Neuroimmunomodulation: neural anatomical basis for impairment and facilitation. *Ann Neurol* 12: 56-61, 1982.
5. BROWNSTEIN M J: Péptidos en el tejido neural de los mamíferos. En: M A Lipton, A Di Mascio, K F Killam (Eds.) *Psicofarmacología a los 30 Años de Progreso*. Espaxs, Cap. 35, 461-465, Barcelona, 1982.
6. CALNE D B: Neurotransmitters, neuromodulators and neurohormones. *Neurology* 29: 1517-1521, Minneap, 1979.
7. CARPENTER B M: En: El hipotálamo. *Neuroanatomía Humana*. El Ateneo, Buenos Aires, Cap 16, 448-460, 1978.
8. CONLAY L A, ZEISEL S H: Neurotransmitter precursors and brain function. *Neurosurgery* 10: 524-528, 1982.
9. CURLER R W P, SPERTELL R B: Cerebrospinal fluid: A selective review. *Ann Neurol* 11: 1-10, 1982.
10. ESCOBAR A: Ontogenia de los neurotransmisores. En: M V Suárez, F Escobedo (Eds.) *Neurobiología (Simposium Internacional)*. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, 31-40, México, 1979.
- 11 y 12. FLUCKIGER E, VIGOURET J M: *The dopaminergic system*. Sandoz, Basilea.
13. HAYMAKER W, ANDERSON E: Disorders of the hypothalamus and pituitary gland. En: B Baker, L A Baker (Eds.) *Clinical Neurology*. Harper and Row, Vol. 2, Cap 28, 1-78, Philadelphia, 1981.
14. HORNYKIEWICZ O: Neurotransmitter substitution in neuropharmacology and psychiatry. En: L Stjarne, P Hedquist, H Lagercrantz, A Wenmalm (Eds.) *Chemical Neurotransmission 75 Years*. Academic Press, Cap 45, 513-525, Londres, 1981.
15. IGNELZI R J, ATKINSON J H: Pain and its modulation. Parte 1. Afferent mechanisms. *Neurosurgery* 6: 577-582, 1980.

16. IGNELZI R J, ATKINSON J H: Pain and its modulation. Parte 2. Efferent mechanisms. *Neurosurgery* 6: 684-690, 1980.
17. IVERSEN L L: Psicofarmacología bioquímica del GABA. En: M A Lipton, A Di Mascio, K F Killam (Eds.) *Psicofarmacología a los 30 Años de Progreso*. Espaxs, Cap 6, 57-71, Barcelona, 1982.
18. KRIEGER D T, MARTIN J B: Brain peptides. Parte I. *N E J M* 304: 876-885, 1981.
19. KRIEGER D T, MARTIN J B: Brain peptides. Parte II. *N E J M* 944-951, 1981.
20. KRIEGER D T: Brain peptides: What, Where, and Why? *Science* 222: 975-985, 1983.
21. MAJOVSKI L V y cols: Dopaminergic (DA) systems: third role in pathological neurobehavioral symptoms. *Neurosurgery* 9: 751-757, 1981.
22. MARTIN J B, REICHLIN S, BROWN G M (Eds.) Hypothalamic control of anterior pituitary secretions. En: *Clinical Neuroendocrinology*. Davis Cap 2, 13-14, Philadelphia, 1978.
23. MOORE R Y: Catecholamine neuron systems in brain. *Ann Neurol* 12: 321-327, 1982.
24. MOSQUEDA-GARCIA A R: Encefalinas y endorfinas. *Rev Fac Med Méx.* 25: 452-471, 1982.
25. RENAUD L P: Los péptidos como neurotransmisores o neuromoduladores. En: M A Lipton, A Di Mascio, K F Killam (Eds.) *Psicofarmacología a los 30 Años de Progreso*. Espaxs, Barcelona, 1982.
26. SARNAT H B: The discovery, proof and reproof of neurosecretion (Speidel, 1917; Scharrer and Scharrer, 1934). *Can J Neurol Sci* 10: 208-212, 1983.
27. SWEET W H: The neuropeptides. *Neurosurgery* 1: 311-315, 1977.
28. WALSH F X y cols: Dopamine and homovanillic acid concentrations in striatal and limbic regions of human brain. *Ann Neurol* 12: 52-55, 1982.