

Interacciones hormonales y enfermedad coronaria

Como lo señala la interesante investigación del Dr. López Giovaneli y colaboradores, se atribuyó empíricamente a los estrógenos un rol protector sobre la patología aterogénica coronaria. Pero a poco de universalizarse el uso de los estrógenos como anticonceptivos o de ver las complicaciones de su utilización en el cáncer de próstata, se desechó, por lo menos en parte, aquella presunción. Sin embargo, los trabajos continuaron, determinando ahora el nivel plasmático de los esteroides sexuales en el período del postinfarto y hallando significativas diferencias en los niveles de estradiol, o en la relación estradiol/testosterona¹⁻¹⁰ con los encontrados en hombres sanos de la misma edad. La dificultad estriba en determinar si esta modificación hormonal es secundaria a la enfermedad coronaria o si ella es la que determina la coronariopatía, pues de ser cierta esta última hipótesis, deberíamos explorar en los varones el nivel de estrógenos en forma rutinaria e incluirlo entre los factores de riesgo. El mecanismo por el que los estrógenos influirían es complicado y sujeto a diversas teorías muy bien explicitadas en el trabajo, aunque podemos desde ya decir que las conclusiones no son definitivas.

Atrayente también es la teoría de la hiperprolactinemia como factor de stress o factor de riesgo para la instalación de la enfermedad coronaria. Desde su determinación en el ser humano se intentó correlacionar su modificación con innumerables afecciones endócrinas y no endócrinas en virtud de la presencia de receptores a esta hormona no solamente en la mama, donde su acción y efecto son claros, sino en órganos no endócrinos como el hígado o cerebro.

A pesar de no haberse logrado correlacionar la severidad del daño o la evolución de la enfermedad coronaria con la prolactina, debemos recordar que esta hormona ha sido postulada como "hormona de stress". Pero en lo que todos concordamos es en que se trata de una hormona de stress menos sensible que la de crecimiento o que la ACTH o el cortisol y ello se desprende de su mediana respuesta frente a la hipoglucemia insulínica o ejercicio. Pero sí debemos tener en cuenta su relación con el sueño, pues durante el mismo aumenta y en las primeras horas del desper-

tar todavía pueden permanecer elevados sus niveles circulantes (Parker).¹¹

Otra posibilidad acerca del mecanismo de acción de la prolactina en sujetos con enfermedades agudas sería su impacto adrenal. Es conocido que la 5 α -reductasa adrenal se modifica en ratas hipofisectomizadas y ello se previene con inyecciones de prolactina.¹⁶ Además sabemos que la corteza suprarrenal posee un alto número de receptores a prolactina, pero la importancia fisiológica de este hallazgo y de su rol en la función adrenal en situación de stress hoy no es clara. Del Pozo y colaboradores¹² señalaron que la inhibición de la secreción de prolactina con bromocriptina en mujeres embarazadas no hizo descender los niveles plasmáticos de DHEA-S ni de los estrógenos. Este hecho puede servir como comentario a la acción de la prolactina en la fisiología adrenal.

Lo antedicho no aclara la situación del infartado ni tampoco justifica que la hiperprolactinemia fuera la responsable del desencadenamiento de la obstrucción vascular.

Merece destacarse también el efecto que la bromocriptina, un agonista de la dopamina, ejerce sobre otra hormona adrenal: la aldosterona, ya que ésta modifica el sodio, potasio y volumen circulante. Edwards y Jeffcoate¹⁵ han comunicado una reducción significativa tras la administración de este agonista dopaminérgico, pero suponen que esta acción no está mediada por la prolactina pues la misma no sufre modificaciones. En el mismo sentido hoy sabemos que el nivel de potasio depende de mecanismos dopaminérgicos, y son los mismos que controlan la prolactina. Un incremento en el nivel de la hormona lactogénica desencadena, por un mecanismo de retroregulación, un aumento del *turnover* de dopamina, y ello sería capaz de inducir modificaciones en aldosterona y K.²

En relación con los niveles descendidos de testosterona hallados por los autores de este trabajo y que concuerdan con otros anteriores del mismo grupo y de otros autores, resulta difícil explicarlos y más aún correlacionarlos con la severidad de la lesión. Sin embargo, en algunas investigaciones sobre roedores, monos y huma-

nos fue posible observar que el aumento de los niveles circulantes de prolactina se acompaña de hipogonadismo.¹⁴ A esta situación se llegó por stress mental o físico y el mecanismo sería a nivel hipotalámico o bien por acción directa sobre la gónada.³

Cuando lo que se trata de evaluar son elevaciones de los niveles circulantes de prolactina, no puede omitirse el estado psiquiátrico del paciente. La bibliografía abunda en este aspecto y es justo decir que la misma es aún controversial. Ha sido descripta elevada (Meltzer),⁹ o normal (Brambilla)⁴ y para otros la ruptura de los ritmos cardíacos es lo que caracteriza los síndromes depresivos. Larga sería la lista de condiciones capaces de elevar los niveles de prolactina; sólo agregaremos aquí la obesidad extrema, pues ella constituye un factor de riesgo para la enfermedad coronaria que se señala en todos los trabajos (Kopelman). Las razones por las que la obesidad puede explicar una hiperprolactinemia habría que buscarlas en: a) una producción acíclica de esteroides por el tejido graso, y b) una alteración del control prolactínico del hipotálamo.⁶

La producción acíclica de esteroides por el tejido graso es el mecanismo más aceptado y el incremento de estrógenos tanto en hombres como en mujeres estimularía directamente la hipófisis o bien actuaría a nivel hipotalámico. Pero este último detalle fue excluido del protocolo de investigación del trabajo que estamos comentando, y por lo tanto no merece detallarse más.

También es importante la consideración de la prolactina como hormona prodiabetogénica, como lo pretende Landgraff,⁷ apoyado por otros, que inducen significativos cambios en los carbohidratos en animales hipofisectomizados y tratados luego con prolactina. Este hecho, unido a la observación de McGarry y Beck⁸ de un aumento de los ácidos grasos y triglicéridos como acción invariable de la prolactina, son factores a considerar como concausales a un factor aterogénico previo. Es difícil admitir en forma concluyente este aserto, pero sirve para profundizar este campo de investigación.

Podemos sí puntualizar que hemos visto, en un número apreciable de pacientes hiperprolac-

tinémicos, sueros lechosos con presencia de quilomicrones y aumentos considerables de los lípidos plasmáticos. Actualmente estamos concluyendo con los Dres. R. Smud y J. S. Aszpis un estudio en pacientes hiperlipidémicos, tratando de verificar el rol de la prolactina en su génesis y en otros hiperprolactinémicos, valorando los lípidos (datos no publicados).

A pesar de las contradicciones halladas en la literatura y a nuestras propias observaciones (con el Servicio de Terapia Intensiva del Hospital P. Piñero, Dr. V. H. Catanzaro) (aún no publicadas), creemos que la enfermedad aterogénica y el fenómeno obstructivo coronario difícilmente puedan ser explicados por un solo factor. Es admisible suponer que la etiopatogenia es multifactorial y que las variaciones hormonales constituyen un eslabón ni más ni menos importante que otros en la larga cadena determinante de la afección.

Sería imposible finalizar este comentario editorial sin mencionar las recientes investigaciones en el hombre sobre la regulación prolactínica por los opioides endógenos.¹⁵

Estas sustancias fueron descubiertas evaluando la acción farmacológica de extractos de cerebro. Se los caracterizó como péptidos que reproducían los efectos de la morfina y hoy sabemos que son neurotransmisores que se unen con receptores de membrana de diferentes neuronas distribuidas universalmente en el cerebro, pero en especial en aquellas relacionadas con la acción de la morfina como sistema límbico y zonas interrelacionadas con comportamiento. Se demostró el efecto de la administración endovenosa de 2,5 mg de endorfina sintética sobre los niveles de prolactina.¹³ Esta hormona sufre un rápido incremento y no se halla acompañada de cambios en la frecuencia cardíaca ni presión sanguínea.

Podríamos entender entonces que, en el sujeto con enfermedad aguda con dolor, como sucede en el paciente con infarto, los cambios inducidos en la prolactina reflejaron un aumento de la secreción endógena de encefalinas que determinarían secundariamente el incremento hormonal.

Estos no son más que hechos que abren nuevos campos de investigación en enfermedades

que se acompañan de dolor y que seguramente permitirán extraer conclusiones que ayuden a conocer mejor la etiopatogenia de las mismas.

Abraham Guitelman

Jefe Unidad Endocrinología
Hosp. Municipal Dr. T. Alvarez

BIBLIOGRAFIA

1. Argüelles AE, Poggi UL, Rosner J, Laborde N, Cassini JH, Volmer MC: Plasma testosterone and serum lipids in male survivors of myocardial infarction. *J Steroid Biochem* 7: 229, 1976.
2. Bevilacqua M, Norbiato G, Raggi V, Micossi P, Baggio E, Prandelli M: Dopaminergic control of serum potassium. *Metabolism* 29: 306-310, 1980.
3. Bowman LA, Dilley SR, Keverne EB: Suppression of estrogen induced LH surges by social subordination in talapion monkey. *Nature* 275: 56-58, 1978.
4. Brambilla F, Guastalla A, Rovere C, Legnani G, Sarno M, Riggi F: Prolactin secretion in chronic schizofrenia. *Acta Psychiatrica Scand* 54: 275-286, 1976.
5. Edwards CRW, Jeffcoate WJ: Bromocriptine and adrenal cortex. *In* Bayliss RIS, Turner P, Maclay WP (eds): Pharmacological and clinical aspects of bromocriptine, pp 43-51. Tunbridge Wells, 1976.
6. Kopelman PG, Pilkington TRE, White N, Jeffcoate SL: Impaired hypothalamic control of prolactin secretion in massive obesity. *Lancet* 1: 747-750, 1979.
7. Landgraff R, Leurs M, Weissmann A, Horl R, von Werder K, Scriba PC: Prolactin: a diabetogenic hormone. *Diabetologia* 13: 99-104, 1977.
8. McGarry EE, Beck JC: Biological effects of nonprimate prolactin and human placental lactogen. *In* Wolstenholme GW (ed): Lactogenic hormones, pp 361-383. Ciba Foundation Symposium, London, 1972.
9. Meltzer HY, Sachar EJ, Frantz AG: Serum prolactin levels in newly admitted psychiatric patients. *Psychopharmacol Bull* 10: 14-15, 1974.
10. Nelson DH, Thanney H, Mestman G, Gieschen V, Wilson LD: Potentiation of the biologic effect of administered cortisol by oestrogen treatment. *J Clin Endocrin Metab* 23: 261, 1963.
11. Parker DC, Rossman LG, Vanderlaan EF: Sleep related nycthemeral and brief episode variation in human plas-

- ma prolactin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 36: 1119-1124, 1973.
12. del Pozo E, Bigazzi M, Calaf J: Induced human gestational hyperprolactinemia. Lack of action on fetal androgen synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 51: 936, 1980.
 13. Reid RL, Hoff JD, Yen SSC, Li CH: Effects of exogenous β -endorphin on pituitary hormone secretion and its disappearance rate in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 52: 1179, 1981.
 14. Thorner MO, Rogol AD, Evans WS, MacLeod RM: The effects of prolactin on gonadal function on man. *In* MacLeod RM (ed): pp 271-285. Raven, New York, 1980.
 15. Van Vugt DA, Meites J: Influence of endogenous opiates on anterior pituitary function. *Fed Proc* 39: 2533, 1980.
 16. Witorsch RJ, Kitay JI: Pituitary hormones affecting adrenal 5 α -reductase activity: ACTH growth hormone and prolactin. *Endocrinology* 91: 764-769, 1972.