

Academia Nacional de Medicina

HISTORIA DE LAS HORMONAS

Más de un siglo de endocrinología

2007

ALFREDO JÁCOME ROCA

INDICE

1. *Glándulas y humores en la antigüedad*
Los cuatro humores de Hipócrates

Las primeras glándulas
Patologías endocrinas en la edad antigua

2. *Las enigmáticas glándulas sin conducto*

De los anatomistas y otros observadores
Teorías filosóficas, aportes médicos
Pintores de la patología endocrina
Casos y teorías
La hermosa voz de soprano de los castrati

3. *Addison y Gull, precursores ingleses*

La Inglaterra de la Reina Victoria
Addison y la Insuficiencia Suprarrenal
Gull y el Mixedema
Otros investigadores de la tiroides
Aportes del Reino Unido al conocimiento de las glándulas de secreción interna

4. *Enfermedades endocrinas en el siglo diecinueve*

Investigadores teutones
Diabetes por pancreatectomía
Se descubren los islotes pancreáticos
Experimento pionero de Berthold
Alemanes, suizos y austriacos hace aportes
Cuando la medicina habló francés
Francia y los conocimientos endocrinos del ochocientos
Claude Bernard y el medio interno
Brown-Séquard, otro precursor de la endocrinología
Pierre Marie y la acromegalia
Boussingault y el bocio endémico
Contribuciones de otros países

5. *Las primeras hormonas*

Secretina y gastrina
Medula suprarrenal y catecolaminas
Fitohormonas
La opoterapia

6. *La insulina y el enorme reto de la diabetes*

La idea de Banting
Los que –casi- descubren la insulina
Por fin, la insulina
McLeod
Hormonas diabetogénicas
El metabolismo intermediario
Hipoglicemiantes orales

7. *Hormonas de las suprarrenales y de la tiroides*

De la cuasi-ignorancia al hallazgo de la Cortina
Cortina: mezcla de compuestos esteroideos
La tiroxina: aportes de Kendall y Harington
Cortisona, la droga milagrosa
Primeros usos de corticoides en Colombia
Aldosterona y presión arterial

8. *La glándula maestra*

El infantilismo
Albores de la neuroendocrinología
Patología hipofisiaria
Sistema porta hipofisiario
Pituitaria, desarrollo y reproducción
El síndrome general de adaptación
Las hormonas del lóbulo posterior
Hipófisis en el siglo XX
Un Nóbel para la endocrinología moderna

9. *Hormonas gonadales*

Hormonas sexuales
Estrógenos en orina
Los diferentes estrógenos
Los Anales de Endocrinología de París
Progestágenos de las plantas
La anticoncepción hormonal
Endocrinología ginecológica en Colombia
Las hormonas masculinas
El síndrome de Stein-Leventhal

10. *Desarrollo de la endocrinología*

El cirujano que descubrió el origen del hipotiroidismo
La edad heroica de la producción de hormonas esteroides
Primeras pruebas diagnósticas para endocrinopatías
Autoinmunidad y patología endocrina
Isótopos radiactivos en endocrinología
Desarrollo del radioinmunoanálisis

11. *Eunucoïdismo y diferenciación sexual*

Fenotipo y hormonas sexuales
Hermafroditismos y trastornos del cariotipo
Hiperplasia suprarrenal congénita
Hormonas y homosexualidad

12. *El metabolismo óseo*

Paratiroides, tetania y patología ósea antes del siglo XX
Raquitismo y vitamina D
El siglo XX

El padre de la paratiroidología

13. Hormonas: aspectos especiales

Endocrinología pediátrica

Endocrinología ginecológica

La tiroidología

Cirugía endocrina

La diabetes, el síndrome metabólico y las hiperlipidemias

Andrología

Endocrinología y cáncer

Sociedades de endocrinología

Premios de endocrinología

14. Endocrinología molecular

Descubrimiento de los receptores hormonales

Mecanismos de acción hormonal

Neurotransmisores y eicosanoides

Genética y endocrinología

Futuro de la endocrinología

15. Referencias

El autor es un internista-endocrinólogo, miembro de número de la Academia Nacional de Medicina de Colombia y del Colegio Americano de Médicos. Es miembro honorario de la Asociación Colombiana de Endocrinología y miembro de la Sociedad Colombiana de Historia de la Medicina. Otros libros publicados son Fisiología Endocrina (tres ediciones), Historia de los Medicamentos, Diabetes en Colombia, Pruebas funcionales tiroideas, Fisiopatología Paratiroidea y La tiroidología en Colombia, de la cual fue Editor.

1

GLÁNDULAS Y HUMORES EN LA ANTIGÜEDAD

Los cuatro humores de Hipócrates

La humanidad ha conocido por seis mil años datos clínicos sobre una deficiencia hormonal común, la asociada a la castración; existe noticia de que un campesino del neolítico notó que era más fácil domesticar a un animal castrado que a uno entero. En este orden de ideas, como la endocrinología es la ciencia de los efectos humorales, podríamos decir que ya la habían teóricamente imaginado los pensadores clásicos de la antigüedad –Aristóteles, Hipócrates, Celso y Galeno- que se basaron en el concepto de los cuatro humores para explicar la salud y la enfermedad, o en el oriente la teoría del yin y el yang, combinada –claro está- con la astrología, el clima, el estado de ánimo o el tipo de dieta alimenticia. Así que los efectos de la castración cuadraban perfectamente con una **teoría de los humores**. De hecho existía un concepto filosófico –el *consensus partium*- que hablaba de que los órganos debían tener una cooperación armoniosa entre sí. La teoría de los cuatro humores –que se encontraban equilibrados en la salud y desequilibrados en la enfermedad- se originó con *Hipócrates de Cos*, el médico griego que se considera el Padre de la Medicina. Este planteamiento se basó en la idea de los griegos de que el universo está formado por cuatro elementos básicos (agua, aire, fuego y tierra) cada uno con una cualidad específica (humedad, sequedad, calor, frío), y que entre los elementos opuestos debe haber un equilibrio para que se logre la armonía del cosmos y la salud humana en su microcosmos. Los humores vienen a ser los líquidos orgánicos, compuestos en proporción variable por **sangre** (caliente y húmeda), **flema** o pituita (fría y húmeda), **bilis amarilla** (caliente y seca) y **bilis negra** (fría y seca). La eliminación de los humores por el organismo puede observarse durante la enfermedad (sangre, flema o moco de la nariz, vómitos, materias fecales, orina, sudor), que desaparece después de la crisis, en la que hay expulsión de uno de los humores. Según la proporción de cada uno de los cuatro humores en cada persona, se les clasificaba en flemáticos, melancólicos, coléricos o sanguíneos. Aunque la única glándula endocrina que ellos pudieran haber incluido en esta teoría era la pituitaria (la pituita producida allí pasaba a la nariz a través de la criba etmoidal), las demás en realidad hubieran tenido relación con el humor que llamaban sangre, a la que se vierten las hormonas para hacer su efecto a distancia.

Las primeras glándulas

Las glándulas conocidas desde tiempos remotos –aunque de manera muy imperfecta por supuesto- fueron la *hipófisis*, la *pineal*, el *páncreas* y las *gonadas*; en cuanto a las enfermedades, ya se hablaba de la diabetes, del raquitismo, del bocio, del eunucoidismo, de las mujeres que parecían mancebos (pseudo-hermafroditismos femeninos), de la pubertad precoz y de los gigantes, si recordamos por ejemplo a Goliat. La hipófisis (o excrescencia inferior) por ejemplo la conocían los anatomistas griegos con el nombre de **pituitaria** o productora de moco – en inglés también se utiliza ese nombre- cuya pituita o

secreción mucosa descendía del cerebro a la región naso-faríngea a través de la criba etmoidal; Galeno agregó que un trastorno de esa glándula era... la causa de los catarros.



A la epífisis (o excrescencia superior del cerebro) Galeno la llamó *conarium* –por su forma de conífera- y Plinio y Celso le dieron el apelativo de núcleo pineal, también por aquello de los pinos. El médico de los emperadores -nacido en Grecia- dogmatizó que sobre una eventual función como el órgano del pensamiento y de la emoción. El *pan kreas* (todo carne) era según los griegos, un soporte de los órganos vecinos. En cuanto al **testículo**, este se consideraba el testigo de la virilidad, por su cercanía al órgano de la cópula y por el afeminamiento morfológico de los castrados antes de la pubertad; el ovario era simplemente el testículo de las mujeres. Sobre la menstruación, la preñez y el amamantamiento escribieron egipcios, griegos y romanos muchos y extensos

manuscritos con variables y curiosas opiniones como ya lo podremos imaginar. La obstetricia –ayudar por delante- era labor de parteras en las antiguas civilizaciones, así como las cesáreas de las época de la famosa familia Julia en Roma. El conocimiento del útero como estructura anatómica se remonta a Herófilo en el siglo IV a.C., quien describió sus diferentes posiciones. Hay descripciones del **útero** como órgano diferente a la vagina en papiros egipcios y escrituras se la India que datan del año 2500 a.C. Vesalio -en el siglo XVI- fue el primero en revelar en forma adecuada la presencia de la cavidad endometrial.

Los antiguos habían usado la **organoterapia**, mas no con la idea de que hubiera sustancias activas en las vísceras sino en la creencia de que un órgano enfermo podía ser curado por la ingestión del mismo órgano, pero sano (*Similia, similibus...*). Así los egipcios prescribían molido de pene de asno para curar la impotencia y los romanos –tal vez mejor encaminados- testículos del mismo animal para curar la afección. Como los egipcios empleaban hiel y otros componentes del mismo animal para tratar las más disímiles afecciones, el historiador Guthrie afirma que por lo visto “el farmacéutico de aquellos tiempos era también un hábil cazador”. Y fue en esa época cuando se escribió el Papiro de Kahum, que parece ocuparse de los trastornos vaginales y uterinos, como si fuera un texto de ginecología. Pero hasta el siglo XVII, llamaban al ovario “el testículo femenino”, aunque le asignaban una función reproductiva correcta pues debían “regar el útero a la manera de un jardín, para que el suelo sea fértil y el semen masculino pueda germinar”.

Las patologías endocrinas en la edad antigua

La **diabetes** es una enfermedad conocida desde la antigüedad. En el papiro de Ebers se mencionaban los síndromes poliúricos. Un contemporáneo de Cristo, Celso, describe una enfermedad consistente en poliuria indolora con emaciación. Areteo de Capadocia dio su nombre a la diabetes (“pasar a través de un sifón”); esta enfermedad se describe como una licuefacción de la carne y los huesos en la orina. Galeno introdujo el concepto de que estos pacientes tenían un problema de debilidad renal y de que los líquidos se eliminaban sin cambio alguno, concepción errada que persistió por catorce siglos. Los chinos hablaban de sed extrema, forunculosis y orina tan dulce que atraía a los perros. Para los

indios era la “madhummeda”, o enfermedad de la orina de miel: Susruta escribió que había dos tipos de pacientes con orina dulce, aquellos que tienen una tendencia congénita y aquellos en los que la enfermedad se ha adquirido debido a un modo anormal de vida.

El **raquitismo** es tal vez la enfermedad por deficiencia vitamínica más antigua que se conoce. En las momias egipcias se observan enanos acondroplásicos y posiblemente raquíticos, pero es Sorano (78-117) quien primero se refiere a esta patología, cuando afirma que el aprendizaje (de caminar) no debe empezarse demasiado pronto, pues los huesos (del niño) pueden torcerse, ya que todavía no son firmes.

El **bocio** fue descrito por egipcios, chinos y griegos. El papiro de Ebers señala como posibles tratamientos la cirugía (procedimiento que imaginamos causaba severas hemorragias) y la ingestión de unas sales –probablemente ricas en yodo- que se obtenían en el Bajo Egipto. Hipócrates había culpado también al agua –por ejemplo, la proveniente de la licuefacción de la nieve- que o bien tenía a mencionar lo de la ausencia de yodo o presencia de sustancias bociógenas. Un arquitecto de nombre Vitrubio volvió aguas como etiología e hizo una descripción del bocio. Julio César y Juvenal se refirieron al bocio alpino. Celso escribió *De struma*, un libro sobre tumores del cuello e hizo una clasificación intentando diferenciar el bocio de otras masas como lipomas y quistes, se encontraba entre la piel y laringe, hecho sólo de carne, aunque a veces podía tener pequeños huesos y pelos, sugiriendo que allí pudieran existir lo que conocemos hoy como quistes dermoides. Los chinos sugirieron que la calidad del agua, los terrenos montañosos y las emociones eran causantes del bocio, que se podría tratar (o prevenir) con algas marinas y de cenizas de esponja (ricas en yodo) y tiroides desecado de ciervo. Estas ideas orientales llegaron a Europa hacia la edad media y Arnaldo de Vilanova retomó lo de las cenizas de esponja, cambiar de aguas y de... país.

El **eunucoïdismo** –como se describe al cuadro que se desarrolla por la castración- ha sido conocido en todas las épocas y regiones. Eunuco –que quiere decir guardián de lecho- es una palabra mencionada en muchos libros antiguos como la Biblia, y lo que le ocurre al gallo y al hombre capados, lo describe Aristóteles diciendo que la cresta del gallo se vuelve pálida, ya no canta más y abandona sus actividades sexuales, características que nunca aparecen si la castración se realiza antes de su juventud... tal como pasa en el hombre, que –castrado antes de su pubertad- no le aparece vello y su voz se mantiene atiplada... Entre los chinos y orientales el asunto era algo tradicional; un autor de nombre Matignon dice que “en China se es eunuco por la fuerza, por gusto, por pobreza y por pereza”. Las castraciones en muchos casos eran verdaderas emasculaciones –pues se cortaban tanto los testículos como el pene- pero en otros casos eran sólo las gonadas, lo que a veces permitía una actividad sexual limitada.

La **virilización** de una muchacha griega de trece años –que posiblemente padecía un síndrome adrenogenital- es descrita por el poeta Ovidio, a la que se refiere como un mancebo que anteriormente había sido una mujer. La pubertad precoz –entre hechos reales y fantásticos- es mencionada por Séneca y Plinio el Joven que hablan de personas cuyo desarrollo corporal se realizó muy tempranamente.

Historia de las Hormonas

El **gigantismo** se conoce desde que alcanza la memoria, creyéndose inclusive que los primeros hombres eran gigantes. La descripción de dos casos en la Biblia –la del rey de Bashan y la de Goliat- y otras referencias como la de Plinio demuestran que se sabía que podían existir seres humanos de estatura exagerada. Incluso Robert B.Greenblatt en su libro *Search the scriptures* sugiere que Goliat pudo haber tenido un tumor pituitario – causa de su gigantismo- y de alguna hemianopsia que hubiera facilitado el golpe mortal que le propinó David con su guijarro.

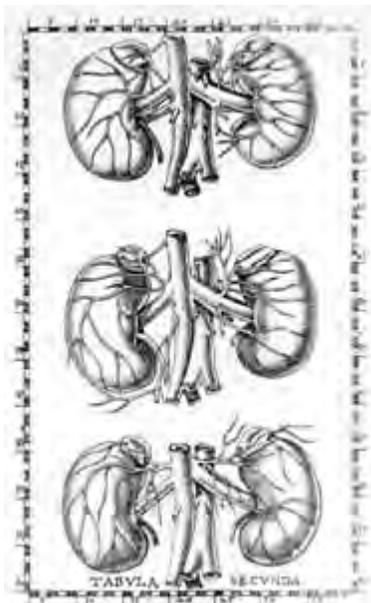
Faltaban aún muchos siglos antes de que la endocrinología se desarrollara para explicar lo que pasaba con estos enfermos, que aquí se ven como pertenecientes a un circo de casos raros.



2

LAS ENIGMÁTICAS GLÁNDULAS SIN CONDUCTO

De los anatomistas y otros observadores



Sabemos que muchos de los conceptos que expresó Galeno – como aquel que describía a la tiroides como un órgano doble cuya función era lubricar la laringe, favoreciendo el habla- se mantuvieron por más de un milenio; este médico del emperador Marco Aurelio encontró las glándulas suprarrenales en sus disecciones de animales pero sólo describió la izquierda como "carne floja" y la vena suprarrenal izquierda conectada con la vena renal izquierda. En la Edad Media no se hicieron muchos aportes en occidente, pero hubo algunos en el otrora desconocido mundo árabe. Avicena describió la gangrena diabética y Abulcasis –para reanimar los humores fatigados- recomendaba testículos de peces y de corderos. Un personaje europeo contemporáneo de Colón fue Teophrastus Bombastus von Hohenheim (1493-1541). Más conocido como **Paracelso**, fue un original personaje: iconoclasta y conflictivo, alcohólico y petulante, era un místico que consideraba imposible ejercer el arte de curar sin tener una fe profunda en el Ser Supremo. No

hizo sino granjearse enemistades por sus actitudes y enseñanzas; en una época en que en las universidades como Basilea era tradicional dar las clases en latín, él las dictaba en el vernáculo alemán. Y por cosas similares había salido antes de Salzburgo, ciudad austriaca donde originalmente se estableció. Aunque su pensamiento es medieval, de allí fue naciendo el estudio de los fármacos pues introdujo el uso de compuestos químicos en el tratamiento de la enfermedad. Muchos en su época lo consideraron un charlatán, pero con el tiempo se empezaron a rescatar cosas importantes, entre ellas varios de sus libros que fueron publicados después de su muerte; dicen sus biógrafos que utilizaba un lenguaje confuso para escribir, por lo que se hacía difícil entender sus obras. Exponente máximo de los iatroquímicos, Paracelso –quien fue un estudioso de los minerales en medicina- observó que ciertas aguas de Transilvania (con alto contenido de yodo) tenían un efecto beneficioso para el tratamiento del coto (o bocio) y atribuyó la causa del crecimiento tiroideo a impurezas minerales en el agua, como el sulfuro de hierro. En sus escritos, Paracelso describe niños hipotiroideos que tienen la razón alterada, la piel cubierta de cosas monstruosas, con el mismo origen que el bocio. El suizo también habló de los riñones sedientos (refiriéndose a la diabetes) pues encontró unos cristales –que creyó eran sales- al evaporar la orina de un paciente con esta enfermedad.

El primer anatomista que dio una descripción detallada de las glándulas suprarrenales humanas -incluyendo ilustraciones exactas- fue **Bartolomé Eustaquio** (1520- 1574), que

recordamos por la trompa que conecta al oído medio con la cavidad naso-faríngea, la que lleva su nombre. Enseñó en el Colegio de la Sabiduría en Roma y pasó mucho tiempo de su vida preparando placas de cobre detalladas de anatomía humana. Eustaquio había seguido con la versión de que la tiroides era una glándula laríngea, cuya representación morfológica la dibujó algo deforme; fue sin embargo quien por primera vez habló de las cápsulas suprarrenales. Las cuarenta y siete placas fueron terminadas en 1522, la segunda presenta un dibujo de los riñones y de las suprarrenales; estas placas fueron guardadas por más de un siglo en la biblioteca papal, quizás porque no se quería mostrar dibujos de disecciones anatómicas, lo que no impidió que el anatomista hiciese en 1563 una descripción escrita de los riñones, incluyendo en ella unas glándulas renales accesorias. El papa Clemente XI le dio las placas de cobre a su médico, quien las publicó en el siglo XVIII. En el intermedio, varios estudiosos negaron la existencia de las cápsulas suprarrenales. Falopio (el de las trompas femeninas) refutó la creencia de que el ovario contenía semen en 1561.



Otro anatomista, el danés **Caspar Bartholin** (1585-1629), describió en 1611 las glándulas suprarrenales como órganos huecos llenos de bilis negra, por lo que las denominó cápsulas atrabiliarias, basado en descripciones erróneas anteriores que probablemente veían en cadáveres más bien la medula, que hace una rápida histólisis y toma un aspecto café oscuro. Lo interesante de los Bartholin –una familia de médicos, anatomistas y filósofos- es que cada descendiente era más hábil y conocido que su padre. Tomás –hijo de Caspar- fue considerado el

más famoso anatomista de la época, describió el canal torácico y el sistema linfático, y aunque lo asoció correctamente con el sistema circulatorio, consideró que estaba separado de este. Pero cuando recordamos la glándula de Bartholin (vestibular mayor) y el conducto sublingual nos estamos refiriendo a Caspar segundo, hijo de Tomás y nieto del primer Caspar. Otros grandes científicos, médicos y anatomistas que mencionaron las glándulas fueron Leonardo, quien dibujó un acromegálico –seguramente sin saber que lo era- y describió correctamente la tiroides como bilobulada y unida a la tráquea. Por esa época Thomas Wharton (1610-1673) estudió las glándulas –casi todas ellas exocrinas- y en su libro titulado *Adenographia* se refirió al órgano del cuello como la tiroides, que quiere decir con forma de escudo oblongo. Aunque muchos conceptos sobre su función estaban lejos de una noción exacta, sí le llamó mucho la atención su rica vascularización. Adicionalmente él y luego su discípulo Francis Glisson –el de la cápsula hepática- asociaron la suprarrenal con el plexo nervioso cercano, demasiado grande para tan pequeña glándula. Seguramente alguna sustancia –que era inútil para dichos nervios- ayudaban en la función adrenal. Fabricio de Acquapendente en 1621 le puso el nombre al ovario.

Juan Bautista Morgagni (1682-1771) fue el iniciador a la anatomía patológica o anatomía mórbida. Discípulo y asistente de Valsalva en la Universidad de Boloña, pasó luego a Padua como anatomista. Fue además patólogo, historiador de la medicina, docente y filósofo, autor del libro *Orígenes y Causas de las Enfermedades, Investigadas por Anatomía*, obra que se publicó en latín en 1779. El describió algunas enfermas con infantilismo sexual,

ya que carecían de ovarios, y otras con la cabeza grande, gordura y masculinización. (Epistola anatomica medica. 1768; XLVII, art.20.) Este italiano describió también algunas partes de la glándula tiroides. También presentó las historias clínicas de unos pacientes que al parecer sufrían de hiperactividad de esta glándula. Vesalio –quien dibujó la hipófisis y la llamó (como Galeno) la glándula cerebral productora de moco o pituitaria- sostuvo al igual que el médico griego que la tiroides era un órgano doble, no uno sólo.

Regnier De Graaf -anatomista holandés- hizo en 1672 una estupenda descripción del folículo ovárico, informó sobre la existencia del cuerpo lúteo y dio una completa descripción del tejido testicular y del trayecto de los canalículos seminales. Malpighi bautizó el cuerpo lúteo, pero creía que era precursor del folículo ovárico. Jean Riolan el viejo, y su hijo el joven (de finales del siglo diecisiete hasta mediados del dieciocho) sostuvieron que las adrenales servían para sostener el plexo nervioso suprarrenal, pues le pesarían mucho a las venas vecinas, teoría que fue correctamente refutada por Molinetti, quien afirmó que dicho plexo estaba tan firmemente adherido a la vértebra que la única forma de liberarlo era con un bisturí. Como podemos ver, aquellos estudiosos del pasado a lo sumo encontraban los órganos, pero en su afán de explicarse la razón de su existencia le asignaban funciones imaginarias o cuando mucho mecánicas. Pero fueron los personajes que hicieron de la anatomía la base de la medicina, que luego con la fisiología de iluminados como William Harvey y Miguel Serveto, servirían de base a la medicina experimental de Claude Bernard.

Teorías filosóficas, aportes médicos



René Descartes (1596-1650) –quien poseía una rica información científica- en el Discurso del Método explica la dinámica circulatoria (basado en los descubrimientos de Harvey), la respiración, la cocción de los alimentos en el estómago. Recuerda en sus elucubraciones anatómo-fisiológicas a las que hace Thomas Mann en su Montaña Mágica, poniendo las frases en boca del médico jefe de aquel sanatorio antituberculoso de los Alpes, donde el tiempo sencillamente no transcurría. En De homine esboza el dualismo alma-cuerpo pues el alma racional, una entidad distinta del cuerpo y puesta en contacto con este por la glándula pineal, puede o no darse cuenta de las emanaciones diferenciales que los espíritus animales traen a su alrededor. La mente (o el diálogo tálamo-cortical del neurofisiólogo Llinás) puede también afectar al cuerpo. La pineal –por la volición de caminar o de moverse- segregaría los espíritus a través de poros, que pasarían a los ventrículos y a la medula espinal, manipulando los movimientos corporales en una especie de sistema hidráulico. En la sexta de las meditaciones metafísicas, el filósofo francés observa que... el espíritu no recibe inmediatamente la impresión de todas las partes del cuerpo sino sólo del cerebro o tal vez de una de sus más pequeñas partes, de aquella en que se ejercita la facultad llamada sentido común... La pineal es pues –según Descartes- el asiento del alma, pues está en el centro del

cerebro y no es un órgano doble; los espíritus que de allí salen son en realidad materiales, cuerpos muy pequeños, que son la génesis de las pasiones del alma. Seguramente Descartes –y quizá Galeno en la antigüedad- estaban intuyendo el concepto de hormona, como medio de organizar al ser vivo, su conducta, su supervivencia y su ethos. **Félix Platter** –del siglo XVII- habló del cretinismo por primera vez en *Praxis Medica* y en *Observationum*; fue profesor de Anatomía y Medicina de Basilea e inició el método de observación con retrasados mentales aplicando medidas precisas. Intentó clasificar todas las enfermedades, considerándose el precursor en tal sentido. La palabra cretino –que algunos decían que provenía de la ridiculización de los originarios de la isla de Creta, otros de la palabra cristianos –de los Alpes, donde la falta de yodo causaba hipotiroidismo infantil- fue utilizada por médicos franceses refiriéndose a un cuadro clínico en el que se asociaban diferentes grados de enanismo con retardo mental a menudo severo. Schneider y Lower hablaron en 1665 de sustancias que la hipófisis destilaba a la circulación.

El suizo **Johann Conrad Brunner** estuvo a punto de descubrir el origen pancreático de la diabetes en su libro *Experimenta Nova circa Pancreas*, publicado en Ámsterdam en 1683. Resulta que –al hacer incisiones en bazo y páncreas de perros de experimentación, manteniéndolos vivos, con su digestión normal- encontró que uno de esos canes desarrolló extrema sed y poliuria; su asistente en dichas investigaciones fue J.C. Peyer, el de las placas linfoides. Infortunadamente no relacionaron este hallazgo fortuito con el desarrollo de la diabetes experimental, por lo que habría que aguardar hasta finales del siglo XIX cuando Minkowski lograra su descubrimiento. Un tiempo después Jacob Winslow –anatomista danés que le dio el nombre al foramen epiploico- empezó a llamar adrenales (o próximas al riñón) a las glándulas descritas por Eustaquio. Pero su función seguía siendo esquiva; cuando el Barón de Montesquieu fuera presidente de la Academia de Ciencias de Burdeos, creó un premio –que debió luego declarar desierto- para el que encontrara qué hacían las suprarrenales en el organismo. Este exponente de la Ilustración escribió sobre muchas cosas, más que todo de política (*Cartas persas*, *El espíritu de las leyes*); la universidad de esta ciudad –también famosa por sus vinos de Bourdeaux- lleva su nombre.

En la segunda parte del siglo XVIII hubo algunos aportes al tema. **Abraham Kästner**, profesor en Göttingen de Gauss –el de la curva- quien disponía de una biblioteca especializada de varios miles de volúmenes, de paso en una feria en Leipzig se topó con una niña de tres años que –por lo deforme- le llamó la atención; era excesivamente gorda, con senos como para una mujer de veinte años, que murió poco después. Su descripción podría corresponder a la de un caso de pubertad precoz, tal vez por un tumor maligno del ovario. El viejo profesor era dado a escribir poesías, por lo que Gauss decía que era un matemático famoso entre los poetas, y un poeta reconocido entre los matemáticos. Von Haller – de quien nos ocuparemos más adelante- también describió otro caso de *Pubertas praecox*.

En cuanto a la diabetes, **Mathew Dobson** (1725-1784) médico de Liverpool informó acerca de un grupo de pacientes que tenían azúcar alta en la sangre y en la orina, describiendo los síntomas de la diabetes; él pensaba que el azúcar se formaba en la sangre por algún defecto de la digestión limitándose los riñones a eliminar el exceso de azúcar. Algunos años más tarde John Rollo publicó sus observaciones sobre dos casos diabéticos, describiendo

muchos de los síntomas y el olor a acetona (que confundió con olor a manzana); propuso una dieta anorexiante –parecida a la actual de Atkins- observando que se reducía la glicemia y obteniendo una mejoría de la sintomatología en algunos casos. También es de esta época la observación de Thomas Cawley en 1788 de que la diabetes mellitus tenía su origen en el páncreas " por ejemplo por la formación de un cálculo".

Pintores de la patología endocrina



Algunos famosos pintores representaron personajes que sugieren patologías endocrinas: Alberto Durero, Rembrandt (Dánae) y particularmente Rubens (María de Médicis, Susanne y Helene Fourment) dibujaron mujeres discretamente bociosas. **Leonardo da Vinci** realizó aportes interesantes merced a sus estudios anatómicos; en el Codici di Anatomia hizo dibujos de la superficie inferior del cerebro que muestra la rete mirabilis que rodea la pituitaria. Se creía que el tercer ventrículo era el sitio aferente, donde se elaboraba el *sensus communis* o las sensaciones físicas periféricas. Una caricatura de Leonardo muestra el rostro de un hombre acromegálico. Velásquez dibuja al enano Sebastián de Mora y a Francisco Lezcano, el Niño de Vallecas (considerado un enano hipotiroideo, es decir, un cretino). En uno de los cuadros más famosos del mundo -las Meninas o la familia de Felipe IV- Velásquez pinta a la Infanta Margarita de Austria, quien fue enfermiza y murió prematuramente; se dice que presentó pubertad precoz, talla corta, bocio y exoftalmos, por lo que se ha especulado que padeciese un síndrome de Albright.



Es famosa la mujer barbuda -cuadro del español **José de Ribera**- que muestra un caso severo de virilización e hirsutismo, correspondiente a Magdalena Ventura de los Abruzos, quien llegó a Nápoles con cincuenta años, procedente de dicha región. El duque de Alcalá -Virrey de Nápoles- encargó al artista pintar a esta mujer, que aparece aquí junto a su marido y con un niño en los brazos y a quien la barba le empezó a crecer a los treinta y siete años. El lienzo –que se encuentra en el Hospital-Museo de Tavera, en Toledo- hace pensar que se trata de un mal relativamente benigno, pues un cáncer de suprarrenales o de ovario no le hubiera permitido vivir todos esos años. Ribera –quien siguió el naturalismo - pintó con crudeza a mendigos, truhanes y seres deformes.

Casos y teorías

Aunque el hipertiroidismo es una enfermedad de descripción más reciente, algunos informaron casos de exoftalmos en el siglo dieciocho, aunque sin mencionar la presencia de bocio (St. Ives –oculista que reportó tres casos- Louis y Gilibert). Nicolás Sauserotte informó en 1772 un primer caso que describe a un acromegálico. En 1750 Anton de Häen

describió un caso de amenorrea asociada a tumor pituitario y el neuro-anatomista y dibujante **Thomas Soemmering** en 1778 acuñó el término hipófisis para denominar la glándula pituitaria. En 1791 Schreger dijo que la tiroides hacía un corto-circuito vascular que impedía la llegada excesiva de sangre al cerebro y Johann Peter Frank (1745-1821) – profesor de Gotingen- (fundador del estudio de la higiene -quien decía que “la miseria es la madre de la enfermedad”- describió con exactitud la diabetes, distinguiendo la sacarina o verdadera de la insípida o falsa; se refirió a la disentería urinaria (la diarrea urinosa de Galeno), como el paso de bebidas no elaboradas a través de los riñones. Diferenció las formas agudas de las crónicas, reconoció una diabetes insidiosa, con orina azucarada pero sin poliuria y otra intermitente. La fermentación alcohólica del azúcar urinario, que obtuvo añadiendo un poco de levadura, sirvió desde entonces como prueba para el diagnóstico de la enfermedad. Su hijo Giuseppe propuso como hipótesis que la diabetes dependería de una debilidad general que podría curarse con fricciones de mercurio y dulce del suero de los diabéticos.

La época en la que se conocería el funcionamiento de las glándulas de secreción interna -a partir de los signos asociados con sus patologías- se demoraría muchas décadas más en llegar. Antes de los informes ochocentistas acerca de experimentos y enfermedades relacionados con los órganos encargados de las secreciones internas, existían ya de siglos anteriores algunos datos inconexos sobre las glándulas sin conducto e incluso algunas hipótesis que intentaban encontrar explicaciones teóricas sobre un sistema en ciernes. No se pensó relacionar sin embargo anatomía, enfermedades y terapias de órganos, pues si se hubiera hecho, la biología molecular quizás se hubiera desarrollado desde mucho antes.

Por siglos, a la glándulas sin conducto siempre se les buscó uno, y -a veces erróneamente- se aseguraba haberlo encontrado, lo que podría dar una explicación más simplista de su función; sabemos que –incluso al finalizar el siglo XIX, cuando ya se conocía la anatomía de algunas de estas *ductless glands*- las glándulas excretoras o exocrinas eran ampliamente conocidas; Valsalva confundió un vaso sanguíneo como un conducto que comunicaba suprarrenales y gonadas y Santorini informó un conducto excretor del tiroides. Mejor orientado, Thomas Willis planteó que la sangre recibía un fermento especial de las venas espermáticas.

La hermosa voz de soprano de los castrati

Desde la antigüedad se relacionaba al testículo con la fecundación y con la capacidad sexual; el cuadro clínico del hipogonadismo masculino también se conocía. Por milenios se utilizó la castración deliberada, por varias razones:

- Para realizar un castigo
- Para preservar el celibato y la castidad
- Para obtener eunucos que –en el oriente- sirvieran de guardianes de los harenes. Según se cuenta, no todos los eunucos eran tan inofensivos
- Para conservar voces de soprano en hombres adultos.

Esta última razón fue muy importante para la música de la edad media. Cuando los contrapuntistas holandeses empezaron a incluir complejas polifonías, los niños empezaron a



Seresino y Berenstadt –dos famosos castrati- en un dibujo que ridiculiza sus largas extremidades durante la presentación de una ópera de Handel.

tener problemas para interpretarlas (sus voces no eran lo suficientemente fuertes y cuando lo eran, empezaban a cambiar de voz, con los desagradables gallos). Por otro lado existía una prohibición papal a las mujeres sopranos, quienes no podían cantar en público. El problema empezó a solucionarse en la Capilla Sixtina con la traída de españoles falsetistas (voces de falsetto), muchos de los cuales quizá eran castrados. De alguna manera sus voces eran más ágiles, con más amplitud y originaban un sonido más rico. Se dice que hubo castrados en el Coro de la Iglesia de San Pedro en Roma desde 1533, pero ya en 1589 el papa Sixto V expidió una bula que permitió oficialmente la entrada de cuatro castrati a dicho coro. En 1599 dos italianos castrados, Pietro Paolo Folignato y Girolamo Rossini, cantaron en la *Capilla Sixtina*. Originalmente se trataba de cantar durante las plegarias papales únicamente, pero para el siglo XVII ya había castrati dejando oír sus espectaculares voces en las más importantes iglesias italianas. La aparición de óperas que requerían de estas voces los volvió muy populares. En el siglo XVIII se efectuaban hasta cuatro mil castraciones anuales (ilegales) de niños de alrededor de ocho años, con la mala fortuna – aparte de las potenciales complicaciones- de que muy pocos realmente accedían a los grandes coros religiosos o a las óperas que siguieron al Orfeo de Monteverdi. Por supuesto que se presentaron discusiones entre los teólogos, pues la Iglesia prohibía amputaciones de cualquier órgano –excepto para salvar la vida- pero en general prevaleció la política de la vista gorda ante la necesidad de estas voces tan admiradas por el público. Cuando –fuera de los Estados Pontificios- empezaron a cantar mujeres sopranos, los castrati continuaron siendo preferidos por un tiempo. Se dice que una dama encopetada experimentaba un orgasmo ante un do de pecho de Farinelli.

Los castrati continuaron en la Capilla Sixtina incluso después de haber dejado de actuar en la óperas. Giovanni-Battista Velluti fue el último de los castrati operáticos; Meyerbeer escribió *Il Crociato in Egitto* (1824) especialmente para él. Domenico Mustafà fue director de música papal hasta 1902. Incluso existe la grabación de un castrado –el último que

dirigió el coro de la Capilla Sixtina, Alessandro Moreschi (1858-1922). Pero en el siglo XVIII los castrati eran ídolos operáticos que cobraban enormes honorarios en los teatros de Nápoles, Venecia, Roma y muchas otras ciudades europeas, Londres incluida. Contaba Leopoldo Mozart –cuando esta familia residía en la capital británica- que el famoso castrato Giovanni Manzuoli cobraba £1500 por venir a inaugurar la temporada de ópera, y mil guineas por una función de beneficio.

Pero el más famoso de todos los castrati fue Carlo Broschi (1705-82), conocido como Farinelli, cuya legendaria voz sobrepasaba los tres octavos, desde C3 (131 Hz) a D6 (1175 Hz), y su caja torácica era tal que podía mantener una nota por un minuto sin respirar. Los críticos extasiados (como Burney, autor de un libro sobre historia de la música), decían que su voz era de un gran poder, dulzura, extensión y agilidad. En Londres, una aristocrática señora dijo “Sólo hay un Dios y un Farinelli”. La Reina de España lo invitó a Madrid para que le cantara a su esquizofrénico marido Felipe V, y resultó tan aliviadora la musicoterapia de este eunuco que se volvió indispensable para la familia real por veinte años. Para esa misma época, Giusto Tenducci (c 1735-90) fue amigo de Mozart cuando este vivió en Londres y Gainsborough pintó su retrato. Así tuviesen una posible deficiencia sexual, muchos fueron atractivos para las mujeres, que además respiraban tranquilas al saber que no quedarían embarazadas después de hacer el amor. Tenducci por ejemplo se casó.

En años recientes se han revivido las voces de los contra- tenores cuya voz –mitad masculina, mitad femenina- ha resultado atractiva. Algo similar ocurriría entre los jóvenes fanáticos de la música pop moderna, que aplauden a los andróginos que se tornan en famosas estrellas.

3

ADDISON Y GULL, PRECURSORES INGLESES

La Inglaterra de la Reina Victoria

Grandes cambios se vieron en Inglaterra durante el periodo de la Reina Victoria (1837-1901) que se reflejaron en el ejercicio de la medicina y en el desarrollo de los principales hospitales. Uno era la forma de vida de la corte y de la aristocracia dominante y otra la de la sociedad, en la que existían varias clases, ocupaciones y estilos de vida. Se habla de puritanismo victoriano, de cierta hipocresía –particularmente en lo que a las relaciones amorosas se refiere- matizada con ocasionales escándalos como el asesinato de prostitutas realizado por Jack El Destripador de Londres, en la que personajes cercanos a la reina se vieron de alguna manera involucrados.

La medicina por fin despegaba en su lenta evolución –al menos en los niveles más altos del ejercicio profesional- después del ostracismo galénico que se viera reforzado en la edad media y sólo en algo cambiara gracias al despertar renacentista y la actividad de los grandes anatomistas y primeros fisiólogos. La salud de los individuos la manejaban diferentes clases de –si así pudiéramos llamarlos- profesionales, entre los cuales estaba el médico en la punta de la pirámide, especialmente en la capital londinense; allí un médico de renombre podía hacerse a una cierta clientela rica y de posición. Aunque se trataba de un grupo pequeño y selecto de caballeros, los médicos se limitaban a formular drogas y hacer exámenes físicos muy simples, ya que realizar procedimientos no era algo digno de gente de su categoría. Era necesario estudiar en Oxford o Cambridge y -como asunto sorpresivo y revelador de los cambios observados en este periodo- tenían que pasar un examen ante el Colegio Real de Médicos, que les otorgaba licencia a aquellos que eran capaces de interpretar textos médicos del siglo primero y del diecisiete, exámenes que antes de estar algo avanzado el ochocientos eran enteramente en latín. Con todo y esto se dice que aquella época no era la mejor para enfermarse, por las limitaciones terapéuticas. Pero si el paciente se fracturaba, requería que se le abriera o presentaba lesiones de la piel o venéreas, problemas en los ojos y algunas otras patologías que no podían mejorarse con una simple fórmula, debía acudir entonces al cirujano, quien practicaba un oficio considerado en una escala inferior al del médico. Tal vez ya no era tan característico en dividirlos en categorías de acuerdo a largo de su túnica como lo fue en siglos anteriores –en la que los que la llevaban corta eran denominados barberos- pero no era de buen gusto hacer disecciones de cadáveres sacados de sus tumbas, como lo acostumbraba los cirujanos de la época. El último en la escala era el boticario, quien preparaba las fórmulas de los médicos y que en las barriadas pobres y áreas rurales –tal como aún ocurre en tiempos actuales en nuestros países- daba consejo sanitario a las personas de escasos recursos.

En el transcurso del siglo dieciocho, las diferencias entre estos personajes empezaron a perder su nitidez y lentamente surgió una nueva clase de doctor, el médico general o de familia. Este sabía algo de todo y se le medía a tratar muchas cosas, dejando lo más

complicado ahí sí, para los cirujanos o médicos más experimentados o especializados; puso entre otras cosas de moda el maletín de médico, donde llevaba algunos instrumentos para diagnóstico y tratamiento. Eran los tiempos del cólera, del tifo, de la tuberculosis, de la bronquitis y de la viruela; aunque se había prohibido botar basura en las calles o mantener sucias y mal ventiladas las fábricas –vivían la revolución industrial- estas medidas tuvieron efectos marginales como a menudo ocurre; igual pasó con la ley de salud pública que obligaba a dispensar agua potable, drenar adecuadamente aguas negras de casas y posadas, aunque si funcionó aquello de prevenir el escorbuto de los marinos, que alguna vez había afectado a su héroe naval Horacio Nelson y a sus esforzados marineros. Pero la muerte campeaba en todos los sectores sociales, de donde salieron los grandes funerales, los largos duelos –regulados por el tiempo de uso de los vestidos negros en las mujeres o las bandas de igual color en los brazos masculinos- el anuncio de la agonía y de la muerte en el lecho de enfermo por el repique de las campanas –lo que originó el título de aquella famosa novela de Hemingway sobre la guerra civil española ¿Por quién suenan las campanas? La mismísima Reina Victoria vistió cuarenta años de luto ante la muerte de su amado Príncipe Alberto.

Addison y la Insuficiencia Suprarrenal

Aquellos fueron los tiempos que les tocó vivir a **Thomas Addison** y a otros grandes médicos del Guy's Hospital, Richard Bright (el de la nefritis), Thomas Hodgking (el del linfoma) y William Gull (hipotiroidismo y anorexia nervosa); era una nómina de lujo, con su propia famosa revista *Informes del Hospital Guy*, que empezó a aparecer regularmente desde 1836. También tuvieron cierta contemporaneidad con aquellos, médicos como Greenhow –que continuó el estudio de los casos addisonianos- o Robert Graves, este en Irlanda, bastante diferente del Reino Unido, aunque parte de su territorio aún le pertenece. Bright –el médico más famoso del grupo del Guy's- informó en 1831 un caso clínico autopsiado de insuficiencia suprarrenal en el que el profesor no hizo correlación alguna entre la patología y la clínica. Cuando Thomas Addison se unió a la élite de profesores del hospital londinense, le llamó la atención el caso de Bright y observó otros más que empezaban a morir de una enfermedad que podían ser objeto del informe de una serie.



El doctor Addison (1795-1860) nació en Newcastle-upon-Tyne, pero creció en Cumberland, cerca al priorato de Lanercost, en cuya iglesia fue enterrado muchos años más tarde. Se graduó de médico en la famosa escuela de Edimburgo pero se fue a ejercer a Londres, con tan buena fortuna – gracias a sus demostradas habilidades diagnósticas- que en 1824 fue contratado en el famoso Guy's Hospital. El tesorero de este hospital –un señor Harrison, cuyo cargo podría ser asimilado al del gerente de los tiempos actuales- lo reclutó, como había hecho antes con Bright y luego con Gull; llama la atención la visión a mediano plazo que este señor –que ahora llamaríamos *headhunter* o *scout*- poseía. Lo cierto

es que Addison allí fue a parar, llegando a ser –durante cuarenta años- el profesor principal. Se preguntaba el clínico si por medio de algún signo externo podía él detectar la gravedad de la enfermedad y de ahí intentar prolongarle la vida al paciente; ese signo lo encontró en la piel: una pigmentación color café, o a veces la decoloración que llamamos vitiligo, que se asociaba con vello también decolorado, según observó su compañero y amigo Thomas Hodking. Los pacientes invariablemente morían y la necropsia mostraba enfermedad de las cápsulas. Como alguno de aquellos enfermos presentara una severa anemia, él la asoció al problema suprarrenal en una conferencia en 1849. La anemia –que resultó ser la perniciosa, megaloblástica- se ha llamado posteriormente anemia addisoniana, y con los estudios actuales se observa que puede encontrarse asociada a la insuficiencia suprarrenal, pues ambas –en algunos casos- son debidas a enfermedad autoinmune. El autor de este libro tuvo la oportunidad de ver un caso probable de la asociación en la Universidad de Tulane en 1967, y por aquellos días se había publicado un estudio sobre estos síndromes poli-glandulares auto-inmunes en el *New England Journal of Medicine*, revista que residentes y profesores leíamos con verdadera fruición. Addison hizo una imperfecta descripción de una “anemia idiopática”, que fue llamada perniciosa en 1872 por el médico alemán Antón Biermer que describió mucho mejor el cuadro, por lo que esta anemia megaloblástica se ha llamado también de Addison-Biermer. La cura se encontró posteriormente con los estudios de George H. Wipple (suministrando hígado como alimento) y por George R. Minot y W.P. Murphy, que recibieron el premio Nóbel en 1934 por sus investigaciones sobre esta enfermedad.

Desde hace casi dos siglos se empezó a investigar sobre dos factores antianémicos, la vitamina B12 o ciano-cobalamina, y el ácido fólico. Queremos aquí hacer una digresión – ya que hablamos del famoso clínico Addison- porque él fue un eminente galeno que hizo importantes contribuciones en medicina, como la descripción del xantoma diabético, la forma circunscrita de la esclerodermia, una completa descripción de la inflamación del apéndice vermiforme o apendicitis, la insuficiencia suprarrenal crónica que lleva su nombre y la anemia perniciosa. Como sabemos, tanto estas vitaminas como el mineral hierro, son necesarias para la formación del glóbulo rojo. La historia recoge las publicaciones de este clínico sobre casos poco comprendidos de anemia, entre ellos -en 1849- de un caso notable de una anemia que denominó primitiva. Seis años más tarde publicó la famosa monografía sobre “Los efectos locales y sistémicos de la enfermedad de las glándulas suprarrenales”. El texto completo de la monografía de Addison y los bellísimos dibujos anatómicos que le acompañan (Addison T 1855 *On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Suprarenal Capsules*. London: S. Highley) se pueden consultar en la página de Charles Douglas Wehner (The real Addison’s Disease, <http://wehner.org/addison>). En ese trabajo describe once pacientes (cinco observados personalmente por él y otros seis, conocidos por otros colegas), haciendo la distinción entre la “anemia perniciosa” en la que no puede descubrirse una lesión orgánica (pero hay una deficiencia de la vitamina B12), y otra, en la que la anemia se asocia a una piel bronceada y a una enfermedad de las suprarrenales (anemia que generalmente se debe a una lenta producción de eritrocitos por parte de la médula ósea). Una serie de descripciones en el siglo XIX contribuyeron a delinear la clínica de la enfermedad: Combe publicó varios casos clínicos y sugirió alguna relación con el aparato digestivo, Austin Flint (el del soplo), clínico neoyorquino, la asoció con una severa atrofia de la mucosa gástrica; luego en 1872 Biermer hizo una colorida descripción de lo que llamó “anemia perniciosa progresiva”.

En su famosa descripción, el clínico londinense no incluyó un caso más –el duodécimo– porque había en vida rechazado la posibilidad de una autopsia. ¿Eran addisonianos todos los casos? Posiblemente cuatro de ellos –que presentaban metástasis en las suprarrenales – no lo eran, pues la clínica era bastante dudosa; el autor tuvo la oportunidad de ver un caso de estos en una autopsia que practicó, con una metástasis suprarrenal que fue un hallazgo totalmente casual, sin un cuadro clínico de insuficiencia suprarrenal. Los otros siete por el contrario –con etiología tuberculosa en cinco y atrofia en dos, incluido el caso de Bright– tenían sintomatología clásica y florida, sin duda verdaderos casos de Addison. Según la descripción del inglés, la enfermedad se caracteriza por degeneración de las cápsulas suprarrenales –y de los ganglios semilunares–, por una coloración parda o bronceada de la piel y una insidiosa aparición de síntomas como una astenia severa –llamada melanodermia asténica– lipotimias, vómitos, vértigos, apariencia de anémicos y un final ineludiblemente fatal. Cuando la pigmentación se acentúa, el paciente toma el aspecto de un mulato. Después de Addison, una serie de autores como Averbeck, Greenhow y otros lograron publicar grandes series, con decenas de casos comprobados con autopsia. Cuando no había una causa secundaria –tuberculosis o cáncer– se culpaba a los trastornos emocionales. La muerte –invariable desenlace– revelaba la impotencia del tratamiento, que en los casos primarios consistía en tónicos, estimulantes, lógicamente también el vino, la quina y el hierro que no podían faltar. Addison y Gull fueron los primeros clínicos en describir el xantoma diabetorum.

El aporte de Addison va más allá de la enfermedad –o enfermedades– que logró identificar y cuyos epónimos aún subsisten, particularmente el de la insuficiencia renal crónica. Fue un importante precursor de la ciencia de la endocrinología, pues puso a pensar a los investigadores que si la enfermedad de una glándula se relacionaba con un cuadro a veces florido, debían existir sustancias producidas en dichos tejidos que eran necesarias para la supervivencia o para el buen estado de salud.

Se afirma que el presidente John F. Kennedy sufrió de insuficiencia suprarrenal, aunque no es claro si se trataba de un Addison o de supresión por uso de corticoides, pero de haberla tenido se trató de una lenta atrofia de las suprarrenales. Al parecer presentaba también una enfermedad celiaca y tomaba antidiarreicos con frecuencia.

Según descripciones de la época, Addison era fornido y tenía un aspecto distinguido, seguro de sí mismo –que incluso podría parecer pretencioso– con una personalidad un tanto histriónica, ademanes estudiados y frases pulidas y meditadas. Pocos años después de sus publicaciones y descripciones clínicas (que en su momento fueron cuestionadas por colegas eminentes, pero que fueron aceptadas y divulgadas por el galeno parisino Armand Trousseau), debió retirarse del Hospital por razones de salud. Sufría de melancolía (una depresión severa, que hoy haría parte de un trastorno bipolar o maníaco-depresivo), debió recluírse en la casa Brighton, para manejo de la insania. De ser un bipolar, no sabemos si en sus mejores épocas estuviera en una fase maníaca, pero ciertamente tuvo crisis depresivas en varias ocasiones. Tres meses después –a la edad de setenta y dos años– murió al tratar de saltar la verja del jardín escapando de sus enfermeros, golpeándose la cabeza y fracturándose el cráneo. Por regla general –y teniendo en cuenta su enfermedad– se considera que se suicidó, pero el forense dictaminó que había sido una muerte accidental.

Sobre su fallecimiento apareció una nota en el *Brighton Herald* y también en *The Medical Times and Gazette*, pero tanto el *Lancet* como el *British Medical Journal* lo ignoraron. Un autor de un reciente artículo sobre los orígenes de la endocrinología, achaca el suicidio de Addison a que la Sociedad Médico-Quirúrgica de Londres no quiso publicar sus hallazgos en la revista *Transactions*.

Gull y el Mixedema

Un poco menor que Addison, **William Withey Gull** (1816-1890) fue otro de los grandes precursores ingleses. Nacido en Colchester (Essex), su padre trabajaba en un muelle con una barcaza de la que era dueño. Gull inició su vida laboral como maestro de escuela en su pueblo natal, pero allí fue descubierto por el mismo Benjamín Harrison que reclutara a



Addison, dándole un empleo en el hospital y permitiéndole asistir a clases de medicina, donde con el tiempo terminó siendo conferencista él mismo. En aquella escuela médica fue progresando hasta los más altos niveles y en 1871 fue llamado a atender al Príncipe de Gales –quien sufría de una fiebre tifoidea- por lo que fue nombrado caballero. Era un gran clínico, con un gran poder de observación, era cauto con la prescripción de medicamentos y de una gran franqueza, se dedicó a aliviar el sufrimiento de sus pacientes pero también a investigar y publicar sobre diferentes enfermedades. Entre los temas que tocó estuvieron el cólera –como sería de suponer, ya que era una de las enfermedades que más morbi-mortalidad causaban en la época- fiebre reumática, teniasis,

paraplegia, absceso cerebral y el viernes 24 de octubre de 1873, hizo la descripción por vez primera de un estado cretinoide de las mujeres de edad adulta, logrando un golpe maestro pues esa misma tarde describió la anorexia histérica –ahora nerviosa- caracterizándola como enfermedad mental. Del bocio –habían dicho sus paisanos unas décadas antes- que se trataba de una imperfección del organismo por falta de un poder vital causado por el estado atmosférico. Gull informó dos años después cinco casos de mujeres con hipotiroidismo, y poco después William Ord informó otros cinco casos; la importancia de este último reside en que uno de los pacientes fue autopsiado, observándose abundante material mucinoso en la piel, por lo que sugirió –ahí sí- el término de mixedema.

Curiosamente dicho enfermo presentaba atrofiado su tiroides, pero en vez de relacionar esto con el edema duro y los otros hallazgos, se adhirió a las teorías de Faggé, un discípulo de Gull que en su experiencia con varios casos encontró semejanzas entre el cretinismo endémico (con bocio) y el esporádico (sin bocio), sugiriendo que se trataba de la respuesta de la glándula a un factor ambiental, neutralizado por ella. No eran estas las primeras experiencias, ya que otros médicos del Guy's Hospital como Astley Cooper, estuvieron tiroidectomizando perros después de 1820 y sugirieron que esta glándula formaría un material particular que –cuando pasaba a linfáticos y de allí a la sangre- ejercía una influencia más menos necesaria para la salud del animal. Años más tarde se empezaría a correlacionar patologías muy conocidas como los cotos, los cretinismos con y sin coto, con los casos de Gull y Ord en los adultos. También síntomas similares a los descritos por Gull se observaban en un porcentaje de pacientes operados; por aquel entonces se aprendieron técnicas para remover la tiroides abultada de los cotudos, particularmente por la

observación de dos cirujanos –Reverdin y Kocher- que en forma independiente se dieron cuenta de existía alguna relación causa-efecto.

Volviendo a la anorexia, las primeras informaciones sobre la autoemaciación fueron sin embargo descritas entre los antiguos ascetas religiosos de la Edad Media, quienes la consideraban una enfermedad misteriosa. Numerosos pintores y escultores han reflejado en sus obras mujeres que –por su delgadez- consideraban perfectas según su ideal de belleza, aunque la sociedad muchas veces prefería –al igual que Rubens y Botero- a las mujeres gorditas. Otros famosos galenos de la época también consideraron psicogénica a la anorexia, pero en el siglo XX se diferenció del hipopituitarismo, quizá porque la misma desnutrición favorecía un cuadro de deficiencia hormonal o producía signos que podrían confundirse con el síndrome de Simmonds-Sheehan, como se le llamaba en los años sesenta. Aunque tres años antes de morir sufrió un severo accidente cerebro-vascular –enfermedad por la que a la postre falleció- logró ganarse la confianza de la reina y de la corte inglesa, que en el último periodo victoriano estuvo en crisis por las comentadas aventuras amorosas del Príncipe de Gales –masón como lo era Gull- y su hijo el Duque de Clarence, llamado con el apodo de “príncipe Eduardito”. La realeza británica –entonces y ahora- se ha visto envuelta en escándalos que además no son exclusivos de ella sino también de muchas cortes reales, lo que periódicamente generaba corrientes republicanas, impopularidad del soberano y movimientos para deponerlos, en ocasiones terminando con su ejecución como ocurrió con Luis XVI y con Carlos I de Inglaterra, apodado el Rey Blanco. La leyenda de Jack, el Destripador de Londres –una de las más vibrantes historias de detectives que existen- se basó en el asesinato en serie de varias prostitutas que fueron degolladas en 1888. La gran lealtad de Gull hacia la Reina Victoria y su familia, hizo que fuese –mucho después de su muerte y con sentido sensacionalista- incluido por periodistas de Chicago y del Discovery Channel, novelistas como Stephen Knight y Alan Moore o directores de cine como parte del abanico de sospechosos. La evidencia actual apunta hacia James Maybrick como el más probable autor de los crímenes; Maybrick era un cincuentón comerciante en algodón de Liverpool, con una linda esposa de veintitrés años, perfecto caballero victoriano rico que llevaba una doble vida, pues visitaba los bajos fondos de Londres y muchos de sus prostíbulos; paranoide, se encontró un diario en donde confesaba los crímenes, y también un reloj que lo sindicaba, aunque algunos dijeron que ambos habían sido falsificados. La novelesca investigación incluyó también al judío polaco Aaron Kominski, un lunático que no era violento y a Frank Tumblety, exitoso tegua americano de la época que viajaba con frecuencia a Europa.

Otros investigadores de la tiroides



Y del hipertiroidismo ¿qué? Aunque se ha sugerido que la primera mención de bocio exoftálmico se debe al médico persa Sayyid Ismail Al-Jurjani –aparecida hace ocho siglos en el Tesoro del Shah, considerado el más famoso diccionario médico de aquella época- en realidad el cuadro clínico fue descrito por primera vez en el mundo occidental por Caleb Hillier Parry (1755-1822) en 1785, pero informado en su colección póstuma de investigaciones en 1825. Este inglés

describió ocho mujeres con bocio, taquicardia, palpitaciones, cuatro de ellas con cardiomegalia, y una además con una aparente fibrilación auricular. Además, este británico –coleccionista de fósiles y amigo personal de Jenner, el de la vacuna de viruela- hizo importantes estudios sobre la causa de la angina de pecho, y en colecciones publicadas póstumamente se incluyen –además de enfermos con bocio tóxico- casos de megacolon congénito y de hemiatrofia facial, esta última enfermedad conocida como en síndrome de Parry-Romberg. Flajani y Testa también hicieron descripciones de la enfermedad en los inicios del siglo XVIII, pero los epónimos –y por tanto el crédito- reconocieron los informes en 1835 del irlandés **Robert James Graves** (1797-1853) y de **Karl Adolph von Basedow** in 1840. Graves fue el líder de la escuela de diagnóstico médico de Dublin que hacía énfasis en la observación clínica, lo que favoreció el desarrollo de la semiología y de la medicina interna. El irlandés –quien describió cuatro casos de tirotoxicosis que presentaban continuas y violentas palpitaciones- fue un gran viajero, y llegó a dominar varios idiomas. Fue un gran propulsor de la docencia al pie del enfermo, involucró a los estudiantes de últimos años en el diagnóstico y manejo de los pacientes de salas hospitalarias –precursores de los actuales internos- e insistió en seguir diariamente la evolución del paciente, para anotar la historia natural de la enfermedad y el efecto de las intervenciones terapéuticas. Como gran observador que era, no se separaba de su estetoscopio para escuchar los ruidos del organismo –particularmente los cardiacos- e insistía en el examen del pulso, midiendo con reloj pulsera la frecuencia de pulsaciones. Aunque se acostumbraba suspender la alimentación en los pacientes con fiebre como la tifoidea, él prefería darles líquido y administrarles alimentos. Sus presentaciones y conferencias clínicas fueron famosas, en una época en que la medicina se enseñaba casi exclusivamente por medio de conferencias magistrales de tipo dogmático, sin ninguna participación de los estudiantes. Por supuesto no enseñó en latín sino en inglés. En uno de sus viajes conoció al pintor Turner, con quien realizó varios cuadros de su propia producción. Entre sus discípulos estuvieron Richard Townsend y William Stokes, habiendo dirigido con este último una revista médica en Dublín. Después de que George Murray en 1891 informara sobre su exitoso tratamiento intramuscular de extracto de tiroides ovino en un paciente severamente hipotiroideo, varios intentaron la vía oral dando la glándula cruda, o –para quitarle su desagradable sabor- con pan y mantequilla, en forma de emparedado, e incluso ligeramente frito. Aunque posteriormente se podría fabricar comercialmente el tiroides desecado en tabletas, ya para 1898 Sir William Osler –a la sazón jefe de medicina interna del Hospital John Hopkins- dijo que era un verdadero triunfo el haber logrado restaurar la calidad de vida de víctimas desesperanzadas del mixedema. En el caribe latino, el médico cubano Carlos Finlay – descubridor del agente transmisor de la fiebre amarilla- publicó en una revista médica habanera un comunicado sobre un caso de bocio exoftálmico visto por él en Matanzas en 1862, de una negra partera de treinta y siete años llamada Inés Sosa (pues en aquella época a los pacientes se les llamaba por su nombre) de cuyos síntomas hizo el sabio una exhaustiva descripción.

SIGLO XIX: APORTES DEL REINO UNIDO AL CONOCIMIENTO DE LAS GLÁNDULAS DE SECRECIÓN INTERNA

1815 **Caleb Parry** describe una enfermedad tiro-cardíaca

1816 Clarke hace una vaga descripción de tetania en niños

Historia de las Hormonas

- 1835 **Robert Graves** informa unos casos de bocio con palpitaciones, tres años después otro caso, esta vez con exoftalmos. A él y a Parry les llama particularmente la atención la hiperactividad cardíaca
- 1836 A.T. King presentó cierta evidencia de una secreción interna de la tiroides
- 1840 Gulliver informó la existencia de cuerpos esfenooidales –gránulos cromafines- en la vena suprarrenal
- 1849 **Thomas Addison** publicó los primeros casos de insuficiencia suprarrenal crónica
- 1850 Richard Owen describe las paratiroides de un rinoceronte
- 1854 William Stokes describió varios casos de hipertiroidismo
- 1857 Peters identificó la acetona en la orina de los diabéticos
- 1865 Ogle, Pitnam y Dickinson informan el caso de una niña de tres años con pubertad precoz, debida a un carcinoma suprarrenal.
- 1866 Arnold describe la zona glomerular de la corteza suprarrenal
- 1869 Cheadle insiste en un factor hereditario en el hipertiroidismo, recomienda uso de tintura de yodo para tratar el hipertiroidismo, así sus efectos sean transitorios.
- 1872 Watson realiza primera tiroidectomía parcial para bocio tóxico
- 1873 **William Gull** –en una sola tarde- presenta casos de mixedema del adulto y de anorexia nerviosa. Él y Addison describieron también el xantoma de los diabéticos (hiperlipémicos).
- 1875 William Ord informa cinco casos más de hipotiroidismo del adulto, uno con necropsia
- 1876 Baber encuentra células parafoliculares en sus estudios de tiroides
- 1883 Semon considera que los casos de Gull son por insuficiencia tiroidea
- 1884 Schiff observó que los injertos de tiroides en animales tiroidectomizados son beneficiosos
- 1884 Weil informa diabetes insípida heredada en un gran número de casos- de varias generaciones- en una sola familia
- 1884 Cooke informa un segundo caso de pubertad precoz
- 1886 **Víctor Horsley** hizo las primeras hipofisectomías experimentales; también asignó como funciones de la tiroides, la regulación del metabolismo de mucina y la de órganos hematopoyéticos
- 1891 **George Murray** informa que inyectó periódicamente extractos glicerizados tiroideos de oveja en un paciente hipotiroideo que vivió veintiocho años con este tratamiento.
1892. Mackensie y Fox –en Inglaterra- y Howitz en Dinamarca, inician tratamientos para hipotiroideos por vía oral con buenos resultados y reconocen los síntomas de la sobredosis. Se desmenuzaba tiroides fresco de oveja –obtenido en la carnicería- en pequeñas cantidades de brandy o jugo de carne, preparación con muy mal sabor. Trece años antes Mackensie y Nettleship habían hecho preparaciones histológicas de las retinas diabéticas, encontrando microaneurismas; este último describió la retinopatía proliferativa.
- 1893 Caton y Paul, realizan hipofisectomía parcial a un acromegálico
- 1895 **Oliver y Schafer**: acción vasopresora de los extractos pituitarios, hacen preparados suprarrenales y les encuentran un efecto vasoconstrictor
- 1895 Magnus-Levy comprueba que la administración de tiroides aumenta el consumo de oxígeno, por medidas del cambio gaseoso
- 1896 Heape observó menstruaciones anovulatorias

Historia de las Hormonas

- 1897 John Beard, de la Universidad de Edimburgo sugirió que la ovulación era suprimida en mamíferos con la preñez avanzada y que el cuerpo lúteo desempeñaba una función necesaria en esta supresión. Durante las siguientes dos décadas varios investigadores dilucidaron la función del cuerpo lúteo y en general del ovario.
- 1898 Howell vio el efecto presor de extracto de hipófisis posterior.

4

ENFERMEDADES ENDOCRINAS EN EL SIGLO DIECINUEVE

Investigadores teutones

Alemania y los países vecinos de su área de influencia (Austria y Suiza) hicieron grandes contribuciones al conocimiento de la salud y la enfermedad durante el ochocientos, como lo recordamos por ejemplo por los epónimos o por las figuras destacadas en la historia médica. En la lista adjunta, podemos ver los aportes científicos de estos personajes, mientras que en el texto enfatizamos los logros de los más conocidos. La anatomía ya había descrito con algún detalle las glándulas sin conducto, que se creía servían para remover venenos de la sangre –a la manera como lo haría el riñón – por lo que su remoción quirúrgica o alguna patología intrínseca llevaría al paciente a una intoxicación. Como se dice en el juego en el que se busca algún objeto escondido, ya al menos estaban tibios. Addison, Gull y Marie entre otros –al describir sus síndromes- les habían dado una pista a los investigadores de la época, ya que había manifestaciones sistémicas en la enfermedad glandular, ya fuese espontánea, heredada, relacionada con el ambiente o con la extirpación quirúrgica. De esta manera médicos y fisiólogos empezaron a elucubrar sobre las funciones específicas de alguna glándula sobre todo el organismo y de cómo interactuaban entre sí. Los adelantos de la ciencia empezaron a sugerir que en la regulación de los procesos fisiológicos se presentaban reacciones químicas y se comenzó a pensar en términos microbiológicos (con Pasteur y Koch) o biológicos (con Virchow). La asepsia y la antisepsia (Lister, Semmelweis) promovieron los procedimientos quirúrgicos en humanos y animales, de donde se empezaron a informar los efectos de la remoción de estos órganos y glándulas sin conducto. Tal vez en lo que hubo más especulación fue en lo relacionado con la tiroides, pues se empezaron a unir datos de cretinismo y bocio, cirugía del bocio y el hipotiroidismo del adulto, o la administración de extractos de tejido tiroideo para aliviar los síntomas del hipotiroidismo. El renovado interés en la función de las cápsulas adrenales que llevó la descripción de los casos de Addison fue complementado por el informe a la Sociedad Real del cirujano inglés George Gulliver donde mostró que a través del microscopio había podido observar en las suprarrenales –y en las venas que las drenaban- unos cuerpos esféricos (los gránulos cromafines) que sin duda debían cumplir alguna función.

Diabetes por pancreatometomía

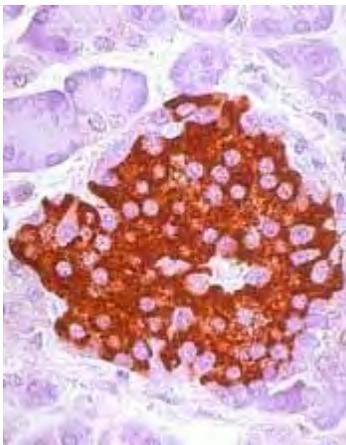
El experimento más connotado de cirugía experimental en el estudio de un trastorno metabólico es el que realizó el cirujano **Oscar Minkowski** (1858-1931) –con la colaboración del farmacéutico **Josef von Mering-** en 1889. Este último estaba interesado en los procesos de la digestión de las grasas y en el papel del páncreas, por lo que ligó el conducto de este órgano para observar sus efectos, pero la ligadura dio efectos parciales. Tal vez basado en

una afirmación de Bernard unos años antes, creyó que los animales con los que experimentaba morirían si les hacía una pancreatectomía total, en la cual no era tampoco experto. En un encuentro casual con Minkowski discutió su hipótesis sobre la importancia del desdoblamiento de las grasas en ácidos grasos libres para la emulsión y absorción de una comida rica en grasas. Para ver si existía dicha participación pancreática en la digestión, procedieron a la pancreatectomía de unos perros en el laboratorio de Naunyn, experto en diabetes. Aunque en el momento de la experimentación los dos alemanes desconocían la literatura sobre resultados de pancreatectomías, ambos eran personas interesadas en el estudio del metabolismo de los carbohidratos. Cuando –semanas después tuvieron anotadas todas las observaciones, hicieron una corta publicación sobre los resultados de la operación: Los animales mostraban una sed insaciable, una elevada producción de orina, pérdida de peso a pesar de buena ingesta y un gran apetito (algo parecido a lo que ocurre con el hipertiroidismo); curiosamente estos eran los síntomas de la diabetes. Fue Minkowski- por ausencia de von Mering- quien detectó la glicosuria en la orina de estos perros, sorprendido ante el hecho de que el animal entrenado orinaba por todo el laboratorio. La glicosuria persistió a pesar de un ayuno de dos días o una dieta hecha sólo a base de carnes. Se presentó también cetonuria y el glicógeno desapareció de los tejidos donde habitualmente se encuentra, hígado y músculo. La diabetes experimental les hizo deducir que el páncreas contenía alguna sustancia crucial para el metabolismo de la glucosa, por lo que Von Mering consideró que el páncreas realizaba dos funciones, una externa -la producción del jugo pancreático para la digestión de los alimentos- y otra interna que producía una sustancia reguladora de la glucemia (algo parecido a las conclusiones de Claude Bernard sobre las funciones del hígado). Minkowski intentó bajar la glicemia con extractos pancreáticos, pero sin resultados.

Aquellos fueron los tiempos de la guerra franco-prusiana, que –según Rachmiel Levine- aportó algunas cosas al conocimiento de la diabetes, una de las cuales fue la mejoría de la diabetes en los enfermos sometidos a la hambruna que causó el sitio de París; la otra, el hecho de que al quedarse con la región de Alsacia-Lorena, los alemanes invirtieron en el desarrollo de la Universidad de Estrasburgo, donde fue nombrado **Bernard Naunyn** –el principal internista y diabetólogo europeo- director de medicina. Entre las personas que se llevó a trabajar estaban los dos investigadores que hemos mencionado, el famoso farmacólogo Schmiedeberg –con quien Naunyn editó una prestigiosa revista- y otros como Ernst Stadelmann y Adolf Magnus-Levy, quienes –con Minkowski- demostraron la acidosis diabética por el ácido beta-hidroxibutírico, todos estos trabajos contaron con el apoyo y supervisión de Naunyn, así como la producción de una diabetes experimental florizínica por von Mering y luego la producida por pancreatectomía por Mering y Minkowski.

Se descubren los islotes pancreáticos

Paul Langerhans (1847-1888) -siendo estudiante- descubrió los islotes pancreáticos que describió como “montoncitos de células” en su tesis de grado. Langerhans fue un médico berlinés que tuvo como profesores a Haeckel, Conheim y Virchow, con quién trabajó y fue gran amigo. Discípulo del gran morfológico Ernst Haeckel. Prosiguió sus estudios en la Universidad de Berlín, contando entre sus profesores a Julius Conheim y a Rudolf Virchow, en cuyo laboratorio del Instituto de Patología comenzó a trabajar y con quien trabajó una



gran amistad. Investigó en histología, aplicó exitosamente nuevas tinciones, describió las terminaciones nerviosas del estrato de Malpighi y el estrato granuloso de la epidermis, que luego fue llamado estrato de Langerhans. Estudió los macrófagos y el sistema retículo-endotelial, hasta el momento desconocido. Dice la historiadora española María José Báquena que entre el verano de 1867 y el otoño de 1868 realizó investigaciones sobre la estructura del páncreas, tema de su tesis de doctorado. En su experimentación utilizó sobre todo conejos a los que inyectaba un colorante (azul de Prusia) en el conducto pancreático para visualizar las ramificaciones y la estructura del sistema excretor. Así descubrió las células glandulares que secretan las enzimas digestivas pancreáticas.

Distinguió varios tipos celulares, entre éstos unas células pequeñas, poligonales, sin gránulos, que tenían el aspecto de manchas diseminadas en el interior del parénquima. Las describió como...células pequeñas, de contenido prácticamente homogéneo y de forma poligonal, con núcleo redondeado sin nucleolo y unidas siempre de dos en dos o formando pequeños grupos...El patólogo admitió que ignoraba la función de estas células. En 1893, el francés G. Edouard Laguesse afirmó que quizá fabricaran algún producto de secreción interna y las denominó Islotes de Langerhans.

Experimento pionero de Berthold



El naturalista y médico alemán **Arnold Adolph Berthold** (1803-1861) realizó en 1849 un experimento que aunque pionero, fue opaco de muy escaso impacto entre la comunidad científica pues incluso él mismo le restó importancia; él demostró que al castrar y trasplantar los testículos de gallo a la cavidad abdominal no se producían los síntomas deficitarios que se ven en el capón; habló de la influencia de su secreción en la sangre, y a través de esta sobre el organismo en general. Cuando descubrió que la cresta del gallo es andrógeno-dependiente, Berthold se

desempeñaba como curador del zoológico local, después de la castración, la cresta se atrofia, desaparece la conducta agresiva del macho y pierde el interés en las gallinas. Pero lo más importante fue el que pudiera revertir los cambios al administrar el extracto testicular crudo o hacer la re-implantación de la gónada; muchos consideran este experimento como el nacimiento de la endocrinología, aunque ya hemos visto que muchos de los datos ya conocidos sobre el tema permanecían inconexos, sin una hipótesis estructurada que se basara en resultados investigativos claros e incontrovertibles. Claude Bernard hablaba unos años más tarde del medio interno al considerar la glucosa la secreción interna del hígado, yendo más allá al hablar de la homeostasis o equilibrio de ese medio interno hormonal. Poco tiempo después de su graduación como médico, Berthold obtuvo la dirección del museo zoológico de la Universidad de Gottingen, en la que era profesor titular de la facultad de ciencias. Consejero real de la corte de Hannover y miembro de la Academia de Ciencias, publicó numerosos artículos en revistas científicas sobre fisiología y anatomía, redactó memorias interesantes para el naturalista y escribió dos obras clásicas que llamó manuales: el de la fisiología del hombre y de los animales y el de

Zoología . Es curioso que no se hubieran extrapolado estos hallazgos al experimento natural ampliamente conocido de los castrati italianos, que mostraban un cuadro clínico de hipogonadismo; o que no se basara en los escritos de Bordeu ocho décadas antes.

Sin querer demeritar los hallazgos de los demás investigadores mencionados en la tabla, otro nombre que aún se recuerda por el epónimo del hipertiroidismo es el de Karl Adolph von Basedow (1799-1854). Fue un cirujano exitoso en Merseburg que logró hacer varias publicaciones, aunque fue su descripción del exoftalmos por hipertrofia de tejido celular de los ojos lo que le permitió pasar a la historia en 1840. Posteriormente confirmó la triada de la protrusión del globo ocular, bocio y palpitations por taquicardia, además de otros síntomas como la pérdida de peso, el nerviosismo, Basedow también sugirió el uso de aguas minerales que contuvieran yodo y bromo para el tratamiento de la afección.

ALEMANES, SUIZOS Y AUSTRIACOS HACEN APORTES A LA ENDOCRINOLOGÍA

1803 von Tilenau describe el primer caso de pubertad precoz (pseudo-precocidad sexual) en una niña de cuatro años con vello púbico, senos bien desarrollados, obesidad y un adenoma suprarrenal como único hallazgo a la autopsia. Algunos lo consideran también un síndrome adreno-genital adquirido por el tumor suprarrenal, que sería productor de hormonas sexuales.

1806. Meckel –recordado por el divertículo intestinal- dio importancia a la idea antigua sobre el agrandamiento de la tiroides en diferentes momentos de la vida sexual femenina como la pubertad, menstruación, desfloración y embarazo. En el último sí es conocida una cierta hipertrofia –aunada a un cuadro que se llamó “hipertiroidismo fisiológico”, al igual que cambios en la hipófisis que se torna “suculenta”. Planteó una serie de hipótesis sobre la función de las cápsulas suprarrenales, entre ellas las relacionadas con los nervios, la eliminación de orina y la modificación de fermentos.

1817 Steglehener informó el primer caso de testículo feminizante

1827 von Baer describió los óvulos de la gonada femenina

1830 Steinheim definió la tetania por hipoparatiroidismo

1834 Johannes Müller distinguió claramente los conceptos de secreción y excreción

1836 Nagel le pone nombre a la médula suprarrenal. Encontró que era una estructura diferente de la corteza.

1838 **Rathke** explicó la embriología de la pituitaria. El craneofaringioma se origina en la bolsa de Rathke.

1838 Fisher escribió una monografía en la que describe al hipotálamo-hipófisis como unidad funcional que regula el metabolismo hídrico

1839 Bergman relaciona la medula suprarrenal con el sistema nervioso

1840 Mohr informa un caso de obesidad con infantilismo

1840 **Adolph von Basedow** describe cuatro pacientes con bocio, exoftalmos y palpitations cardiacas. Posteriormente llamó a esta enfermedad la caquexia de los ojos saltones, pues a él le llama particularmente la atención el exoftalmos.

1841 **Trommer** desarrolla una prueba para detectar azúcar en la orina

1843. Hannover señaló la existencia de distintos tipos de células

1884 Fritzsche y Klebs informan el cuadro clínico y el gran tumor hipofisiario encontrado en la necropsia de un acromegálico

1846 Ecker diferenció la zona reticular de la fasciculada en la corteza suprarrenal

Historia de las Hormonas

- 1848 **Fehling** detecta glucosuria con el licor que lleva su nombre
- 1849 **Berthold** encuentra que el trasplante de testículos evita los síntomas de castración en gallos
- 1850 Franz von **Leydig** describe las células intersticiales en animales
- 1851 Romberg y Henoch describen veintisiete casos de hipertiroidismo. Koeben –discípulo de Romberg- propone la “teoría del simpático” para explicar los síntomas oculares y cardiacos del hipertiroidismo.
- 1854 Kölliker encuentra células de Leydig en el humano; años antes había publicado una investigación sobre el desarrollo y naturaleza de los espermatozoides y en 1852, la histología de la médula suprarrenal.
- 1855 Koestl propone –en Austria- el uso de sal yodada para prevenir el bocio
- 1855 Jaeger –con el nuevo oftalmoscopio- describe la retinopatía en un diabético juvenil.
- 1860 von Graefe observa retracción del párpado superior al mirar hacia abajo, en casos de exoftalmos.
- 1865 Henle observó gránulos en las células de la medula suprarrenal, que daban un precipitado con bicromato potásico.
- 1867 Stockman intenta tratar la insuficiencia suprarrenal con extractos de la glándula.
- 1867 Adams empezó a coleccionar sus noventa y tres casos de la enfermedad y empezó a usar la organoterapia en forma de polvos.
- 1869 **Langerhans**, discípulo de Virchow, describe los islotes pancreáticos
- 1873 Kundrat y Engelmann informan las variaciones cíclicas del endometrio
- 1874 Kirsch describe cambios de la menopausia
- 1874 **Kussmaul** –que se recuerda por la respiración acidótica de los diabéticos en coma, con el clásico olor a manzana- hace la primera descripción completa del coma diabético; doce años antes había informado varios casos de pubertad precoz por tumores ováricos, y señalado que había procesos cerebrales que también podían causar esta patología.
- 1875 Hertwig demostró que la fertilización se lleva a cabo al penetrar el espermatozoide en el óvulo
- 1875 **Naunyn** introdujo el término acidosis para describir la fase aguda terminal de los diabéticos.
- 1876 Pelikan estudia las características morfológicas de los castrados prepuberales de una secta religiosa que realizaba esta práctica para vivir en santidad.
- 1878 **Billroth** practica tiroidectomías parciales para bocios tóxicos, con buenos resultados.
- 1880 Weiss reconoce la tetania post-tiroidectomía en humanos.
- 1882 Hadden dijo que en el mixedema la excreción de urea está disminuída, pero esto mejora con el extracto tiroideo
- 1883 **Erhlich** demuestra que los cambios renales en los diabéticos son debidos a la acumulación de glicógeno en los túbulos.
- 1884 Fritze y Klebs describieron la historia clínica y autopsia de un acromegálico, encontrando agrandada la hipófisis aunque no hicieron la correlación.
- 1884 Rhen, un cirujano de tiroides, afirmó que el hipertiroidismo es una hiperfunción de la glándula.
- 1886 Möebius –el del signo de la oftalmoparesia- demostró que los cuadros de hipo e hiper son enfermedades tiroideas
- 1886 Félix Fraenkel publica el primer caso de feocromocitoma
- 1886 Fuhr dice que si bien la tiroides puede tener utilidad para el feto, no la tiene para el adulto

Historia de las Hormonas

- 1887 Neusser relacionó al feocromocitoma con la presencia de hipertensión arterial
- 1888 Rogowisch encontró la hipertrofia pituitaria post-tiroidectomía
- 1889 **Minkowski** y von **Mering** logran –en el laboratorio de Naunyn- la diabetes experimental por remoción del páncreas en perros. Encuentran sustancias reductoras en las orinas de dichos perros, usando la prueba de Trommer.
- 1891 **Recklinghausen** separa la osteitis fibrosa quística generalizada de otras enfermedades óseas como la osteomalacia y el Paget
- 1892 **Kocher** describe un síndrome de cretinismo y pseudo-hipertrofia muscular. Pone en boga las tiroidectomías e informa el encuentro de adenomas paratiroides, sin pensar que podrían producir lesiones óseas. En el siglo XX recibirá un premio Nóbel de Medicina.
- 1892 Jacoby demuestra que la médula es un órgano de secreción interna
- 1893 Müller explica satisfactoriamente el apetito que acompaña al bocio exoftálmico, encontró balance negativo de nitrógeno o estado catabólico
- 1894 Voelcker publicó el primer caso de hemorragia adrenal bilateral con púrpura fulminante.
- 1895 **Baumann** descubrió la presencia de yodo en la glándula tiroides y una sustancia que llamó yodotirina
- 1896 Oswald descubre la tiroglobulina
- 1896 **Riedel** informa un caso de estruma tiroideo de consistencia de hierro
- 1896 Gutzeit informa un caso de pubertad precoz por un teratoma pineal
- 1897 Langhans encuentra disgenesia epifisiaria en cartílagos de cretinos, a la autopsia.
- 1898 **Tigersted** y **Bergman** descubren la renina, sustancia presora extraída de los riñones

Cuando la medicina habló francés

Francia, Alemania e Inglaterra brillaron por la calidad de sus investigadores en el siglo XIX, y hacia finales del siglo, la medicina americana empieza a surgir. En el campo del metabolismo aparecen figuras galas de gran renombre como Claude Bernard, Brown-Séquard, Trousseau, Marie, Corvisart, Naunyn, Coindet, Boussingault y otros, muchos de ellos miembros de la prestigiosa Academia de Medicina de Francia. Por siglos el arte de curar estuvo signado por la magia, lo sobrenatural y lo empírico, y por la anatomía y la patología en épocas más recientes. La medicina experimental, la que ha basado los conocimientos médicos en aquellos obtenidos por la utilización del método científico, tuvo su verdadero comienzo durante el siglo XIX. Lo que en este siglo XXI llamaríamos Medicina Basada en la Evidencia, tuvo que unir las raíces de los conocimientos biológicos en otras ciencias como la química y la física, para reconocer que muchas de aquellas reacciones que se consideraban propias sólo de las sustancias inorgánicas, podrían ocurrir de manera similar en los seres vivos. El florecimiento de la medicina posmedieval se fortalece en el barroco y continúa en el siglo dieciocho, el de la Ilustración o de las Luces. Las enseñanzas galénicas empezaron a ser cuestionadas en este lapso, desarrollándose sistemas o teorías que se disputaban la posesión de la verdad médica: la iatroquímica (Paracelso, von Helmont, Willis) la iatromecánica (Borelli, Hoffmann), el animismo o vitalismo (Stahl, Bichat, De Bordean), la irritabilidad (Glisson, von Haller), el solidismo (Cullen), el brownismo (Brown, Rush) y el mesmerismo (Mesmer), entre los más importantes. Sydenham había dicho que la enfermedad debería estudiarse igual que otros objetos de mundo natural, por lo que algunos de estos importantes médicos intentaron alguna clasificación de las enfermedades; incluso Linneo -botánico estrella- realizó una.

En esta época también quedó establecida la anatomía patológica como una ciencia, se avanzó en el diagnóstico clínico con el descubrimiento de la percusión como un método de exploración física (Auenbrugger), se generalizó el uso de la vacuna de Jenner en contra de la viruela y se descubrió el oxígeno (Lavoisier) y las ideas de los filósofos alemanes y franceses tuvieron gran influencia en el desarrollo de la medicina. Se inició el desarrollo de grandes hospitales como los de París (Hotel Dieu), el Allgemeine Krankenhaus de Viena y el Hospital de la Charité en Berlín al tiempo con facultades médicas como la École de Paris (Laennec, Dupuytren, Broussais) y la Nueva Escuela de Viena. El movimiento social más importante en Europa en el siglo XVIII fue la Revolución Francesa, que sirvió de marco y de estímulo para la transformación científica de la medicina. Se presentarían los movimientos libertadores en América y el periodo napoleónico, siendo Corvisart el médico personal del emperador. La medicina fisiológica de Francois Broussais tuvo gran influencia en Europa y el mundo en las primeras tres décadas del ochocientos. Mandó un mensaje errado al decir –de manera simplista- que la "irritación" excesiva a nivel del tubo digestivo se transforma en inflamación que, por "simpatía" a través del sistema nervioso actúa sobre el resto del organismo provocando los "síntomas generales". Fue gran propulsor de las sangrías. Francois Magendie -considerado padre de la farmacología experimental- trabajó en la búsqueda de principios activos, con venenos y con eméticos. Fue de la época de Pelletier y Caventou y profesor de Bernard. Publicó un formulario sobre los nuevos alcaloides y fue el primero en utilizar esta clase de medicamentos. El más grande de los franceses fue Pasteur, quien no fue médico pero sí miembro de la Academia Francesa y fue el fundador de la microbiología –médica e industrial- y desarrolló en gran manera el campo de las vacunas, comenzando por la de la rabia.

FRANCIA Y LOS CONOCIMIENTOS ENDOCRINOS DEL OCHOCIENTOS

1805 Cuvier establece que las suprarrenales son sólidas

1806 **Dupuytren** afirma que la albuminuria en el diabético es un signo de agravamiento de la enfermedad.

1811 **Courtois** descubrió el elemento yodo

1815 **Chevreul** identificó la glucosa como el azúcar presente en la orina de los diabéticos

1820 **Coindet** y Dumas mencionaron que el yodo era el principio activo de las cenizas de esponja y observaron que administrado en gotas de solución alcohólica, disminuían el tamaño del bocio.

1837 Hollard afirma que la pineal es una glándula

1840 Magendie dijo que la pineal tendría el control del cerebro por su posición estratégica

1840 Negrier sugirió que la menstruación dependía de la función ovárica

1840 **Boussingault** recomienda el yodo para tratar los bocios, según su experiencia en la región andina

1840 Cruvelhier confirma que la tiroides no tiene conducto excretor alguno, después de un sinnúmero de disecciones en humanos y animales

1841 Lacombe señala que existe una diabetes insípida hereditaria

1852 Corvisart –médico de Napoleón- introdujo el término tetania

1854 Faivre describe histología de la pineal

1855 **Claude Bernard** habla de las secreciones -interna (cesión de glucosa) y externa (bilis)- del hígado. Provocó también una poliuria al puncionar el piso del cuarto ventrículo, planteando que esto era debido a una excitación nerviosa de los riñones.

1856 **Charcot** describió temblor en el hipertirodismo y sostuvo-al igual que otros clínicos- que la enfermedad era causada por compresión del nervio simpático

1858 Fornaris considera la tiroides como un órgano que guarda la sangre que el cerebro no necesita.

1862 **Trousseau** describe el signo de tetania latente que lleva su nombre, consistente en un espasmo del carpo al impedir por torniquete la circulación del brazo en pacientes susceptibles. Este clínico fue uno de los grandes profesores de la época y amplió el conocimiento sobre la insuficiencia suprarrenal crónica, llamó enfermedad de Graves al bocio difuso tóxico –que consideraba un tipo de neurosis- aunque logró una notable mejoría en uno de esos casos, al formular por equivocación en un paciente tintura de yodo en vez de tintura de digital.

1862. Pavy estableció una relación definida entre hiperglicemia y glicosuria, describió trastornos de la sudoración en diabéticos.

1866. Bouchardat propone un origen pancreático de la diabetes; diseñó dietas balanceadas, fraccionadas e hipocalóricas en estos pacientes, al tiempo que señaló el valor del ejercicio físico en ellos.



1871 **Lorain** usó el término infantilismo al referirse a los casos de tuberculosos descritos en la tesis de su alumno Faneau de la Cour, quienes presentaban falta de desarrollo sexual y feminización.

1877. Lancereux dice que hay dos tipos de diabetes, la grasa y la magra. En términos actuales podría referirse a los dos tipos principales de diabetes.

1886 **Marie** hace la descripción de siete acromegálicos, dos de los casos son propios. Existe un magnífico portal del fotógrafo médico y científico David Bryson (www.cladonia.co.uk) que presenta una historia, descripción y aspectos clínicos de la acromegalia y del gigantismo en textos cortos y fotografías. Reproduce informes de casos como el de Saucerotte, en francés -el idioma original- utilizado en su publicación. Curiosamente no incluye el dibujo del acromegálico de Leonardo, pero sí el de **Giovanni Bona**, gigante dibujado por el pintor de la corte del Elector del Palatinado, quien posa al lado del enano Thomerle,

pintura que se encuentra actualmente en el museo vienés de historia.

1887 Poytereau afirma que la pineal o epíffisis es vestigio del ojo occipital o tercer ojo de animales inferiores

1888 Bernays describió un tiroides sublingual como causa de hipotiroidismo en un niño

1889 **Brown-Sequard** se auto-administra extracto testicular con espectacular rejuvenecimiento

1889 Diamare sugiere que haya una relación entre los islotes pancreáticos y el metabolismo de los carbohidratos

1889 Lipschutz y Wagner encuentran células de Leydig insuficientemente desarrolladas en conejos eunucoides, atribuyendo a estas células la secreción interna del testículo

1890 Reinke informó la presencia de cristaloides en las células de Leydig

1891 Paltauf publica el primer caso de enanismo hipofisiario

1891 Gley realizó tiroidectomías en tiroides respetando la paratiroides, y recomienda esta técnica

1893 Laguesse denominó los islotes pancreáticos con el nombre de quien los describió y planteó que producirían una secreción interna, aunque no mencionó su relación con la diabetes.

1893 Lataste observó las variaciones cíclicas citológicas de la mucosa vaginal

1894 Marie Bra -una estudiante de Brown-Sequard- sugirió que las secreciones ováricas podrían usarse para tratar la insuficiencia de este órgano.

1898 Comte observa hiperplasia hipofisiaria durante el embarazo

Claude Bernard y el medio interno



Claude Bernard (1813-1878) fue uno de esos médicos pensadores, que modernizaron la enseñanza de la medicina e introdujeron las ciencias básicas en la educación. Egresado de la Sorbona, fue catedrático de Fisiología General y sucesor de Magendie. Compañero de banca de Pasteur en la Academia de Medicina de Francia, fue superado por este en posterior fama, como se deduce del hecho que por hay muchas más calles que llevan el nombre de Pasteur que el de Bernard. Se considera a éste último como uno de los fundadores de la nueva ciencia de la endocrinología. En 1855, dice Amaro Méndez, aportó un descubrimiento de gran trascendencia, al distinguir en el hígado una secreción externa – la bilis -, y una secreción interna – la cesión de glucosa a la sangre. De hecho

estas investigaciones hicieron parte de las que en 1856 extendieron la fama del fisiólogo, quien estudió mucho la fisiología digestiva, sus jugos y los de las glándulas anexas entre las cuáles está obviamente el hígado. Sus opiniones, como las que expresa en la Función glucogénica del Hígado, fueron muy discutidas en Francia y en otras naciones, pero triunfaron de la oposición enconada con que hubieron de luchar. Autor de numerosos libros como varias de las “Memorias” académicas (Comptes-rendus), también dejó otros que llevaban el título de “Lecciones” entre las que encontramos unas sobre la “Nutrición y el Desarrollo”. En su oposición a las teorías vitalistas prevalentes, escribe: “El fisiólogo y el médico deben procurar referir las propiedades vitales a propiedades físico-químicas, y no estas a aquellas”. Varias de sus obras son el resultado de la concepción positivista de la medicina. El mismo Bernard escribe: ... considero al hospital sólo como el vestíbulo de la medicina científica, como el primer campo de observación en que debe entrar el médico; pero el verdadero santuario de la medicina científica es el laboratorio. Solamente de esta manera se podrán buscar explicaciones sobre los estados normales y patológicos a través del análisis experimental. Bernard formuló entre otros, los conceptos de secreción interna – mucho más amplio que el que se aceptó después- y de medio interno (ambiente fisiológico fijo de cada ser vivo) y la fisiología general, común a animales y vegetales. Bernard no sólo describió la glicogénesis hepática en perros alimentados con proteínas y azúcares sino que aisló el glicógeno del mismo órgano, observando además hiperglicemia después de la punción del cuarto ventrículo. La glucogénesis hepática (glicogenolisis y neoglicogénesis), tan influenciada por la insulina y por sus hormonas contra-reguladoras, constituyen hoy un proceso metabólico fundamental en la corrección tanto de la hipoglicemia como de la

hiperglicemia. Los mecanismos farmacológicos de las biguanidas y de los nuevos secretagogos insulínicos enfocados hacia el control de la hiperglicemia post-prandial y el evitar las crisis hipoglucémicas, recuerdan los conceptos pioneros de este francés, quien dio las bases para la interpretación y corrección de los fenómenos fisiopatológicos de la patología diabética, ya que fue el padre de la regulación del medio interno...

Armand Trousseau (1801-1867) escribió sobre terapéutica y clínica, fue un precursor del moderno internista con bases anatómo-patológicas. En la parte del metabolismo del calcio, estudió el raquitismo –recomendó el aceite de hígado de bacalao- y es recordado por el signo que lleva su nombre, que se presenta en casos de hipocalcemia con tetania latente al comprimir troncos nerviosos como en el brazo por unos minutos, generándose un espasmo del carpo.

Brown-Séquard, otro precursor de la endocrinología



Charles Edouard Brown- Sèquard (1817-1894) fue básicamente un neurólogo experimental –endocrinólogo por casualidad- recordado en los textos de medicina por el síndrome (idealizado, pues en la clínica no se observa tan perfecto) de la hemisección medular que lleva su nombre; discípulo y sucesor de Bernard en la Academia, fue literato frustrado, obstetra, profesor del idioma gálico e ideólogo político.

Comprobó Brown-Séquard que la adrenalectomía experimental ocasiona la muerte de los animales; pero como dicha aseveración no pudo ser reproducida por otros, atribuyó entonces el fallecimiento de los animales a la gravedad de la intervención, es decir, que no se debía a una insuficiencia suprarrenal aguda completa y real. Antes del deceso, conejos, cobayos, perros y gatos –más no las ratas- presentaban hipotensión, anorexia, adelgazamiento, astenia y pigmentación cutánea –como en la insuficiencia suprarrenal crónica en el hombre; luego se supo que las ratas tenían suprarrenales accesorias. Cuando en su senectud creyó ver que la administración de extracto testicular mejoraba a los conejos seniles, él y su esposa se lo auto administraron, para luego informar acerca de los excelentes resultados en la Sociedad de Biología de París en 1889. Según él, en aquel preparado estaba la fuente de la eterna juventud, ya que se había rejuvenecido ¡al menos 40 años! Este erróneo mensaje publicado de inmediato en francés en un importante medio científico, originó sin embargo el nacimiento de la endocrinología, y a juzgar por los avisos que hemos encontrado en el primer número de los Anales Franceses de Endocrinología en 1939, eran básicamente las hormonas sexuales las que en aquella época campeaban en la opoterapia.

Pierre Marie y la acromegalia

Un discípulo de Charcot y médico de los hospitales La Salpêtrière y Bicêtre fue **Pierre Marie** (1853-1940). Aunque fue más un neuropatólogo –de la época de Babinski, Broca, los Dejerine- que hizo observaciones sobre la atrofia muscular progresiva, la esclerosis múltiple y la heredoataxia cerebelosa. En el campo de la patología endocrina se recuerda por el informe clásico que realizó 1866, sobre dos casos de acromegalia, hipertrofia llamativa de cabeza y extremidades superiores e inferiores, en el que incluyó siete pacientes más de los que aparecieron en la literatura. La descripción clínica es muy completa: como



síntomas señala cefaleas severas, polidipsia y polifagia, amenorrea y trastornos de la visión; llama la atención de signos como el crecimiento excesivo de huesos de cara, manos y pies, engrosamiento de tejidos blandos como lengua, labios y nariz, bocio, visceromegalia, y el aspecto brusco y alargado que toman los pacientes. No obstante haber revisado el único caso que tuvo datos de autopsia –en el que había un tumor cerebral del tamaño de un huevo, que se encontraba situado en el sitio donde está la hipófisis, Marie no hizo la relación de los dos hallazgos, pues pensó que se trataba de una enfermedad nerviosa donde el crecimiento pituitario era parte del crecimiento visceral generalizado. Muchos fisiólogos de la época consideraban a la hipófisis una glándula sin función en la escala más alta de los vertebrados. Minkowski –un alemán que demostró la diabetes pancreatopriva y fue considerado el abuelo de la insulina- hizo después una explícita relación entre el tumor hipofisiario y la acromegalia. Posteriormente Marie y sus discípulos añadieron nuevos casos, donde se informó que siempre se encontraba una pituitaria agrandada en las necropsias de estos pacientes, lo debía causar una deficiencia glandular y una toxemia. En términos actuales, ambas cosas pueden suceder pues algunas hormonas hipofisiarias son deficientes, pero la toxemia sería la hipersecreción de hormona del crecimiento que causa las organomegalias. También hizo descripciones de la enfermedad de Basedow.

Boussingault y el bocio endémico

Una patología conocida desde la antigüedad fue estudiada también por los franceses. El bocio era común en ciertas regiones del planeta y el cretinismo también, por ejemplo en los Alpes. Según el endocrinólogo *Efraim Otero Ruiz*, la mayoría de los autores está de acuerdo en que la primera relación científica, a nivel mundial, que se establece entre yodo y glándula tiroides corresponde a las observaciones de **Juan Bautista Boussingault**, joven químico y agrónomo que había sido contratado, en 1823 en París, por el gobierno del



General Santander, para venir a Colombia a enseñar en la primera Escuela de Minas y para hacer un inventario de los recursos del país. En sus viajes se topó con que los indígenas y campesinos de la región de Heliconia o Guaca, en el suroeste de Antioquia, empleaban las sales obtenidas de los yacimientos locales para administrarlas por vía oral y lograr la disminución o desaparición del bocio, frecuente en las regiones circunvecinas... El crecimiento anormal de la tiroides –continúa Otero Ruiz- *forma una tumefacción cervical conocida con el nombre de bocio o coto: esta última palabra, de origen quechua,*

significa papada o tumoración en el cuello. Como lo atestiguan figurillas y grabados antiguos, el coto se veía con cierta frecuencia en las tribus indígenas que habitaron las faldas de los Andes antes del descubrimiento de América. Obviamente, esas mismas tribus se preocuparon por hallar tratamientos que redujeran o suprimieran dicha deformación, y casi instintivamente apelaron a las sales marinas o a las aguas y sales provenientes de

ciertos yacimientos como los de la vega de Supía o los de Heliconia o Guaca, en Antioquia. En otro párrafo dice el endocrinólogo Otero: El yodo había sido descubierto en 1811 por Courtois en París, pero sólo en 1814 Sir Humphry Davy lo había reconocido como nuevo elemento. Es de suponer que, como joven aprendiz de química, Boussingault se había familiarizado con las reacciones que permiten identificar el yodo y las aplicó a la "sal de guaca" y describió sus hallazgos en las memorias o Comptes rendues de la Sociedad de Física y Química de París en 1831: es, por tanto, la primera aparición en la literatura científica mundial de esa relación entre yodo y glándula tiroideas, que abriría, por decirlo así, las compuertas al uso generalizado del nuevo elemento en las afecciones tiroideas.

La gestión para traer una misión de sabios franceses –que a la postre encabezó Boussingault- para aconsejarnos sobre los cultivos realizados en las diferentes áreas del país, fue más bien idea de Bolívar que hizo las gestiones a través del embajador Zea y de Alexander von Humboldt, dice *Antonio Ucrós Cuellar* en la **Historia de la Endocrinología en Colombia**. Si fue Bolívar o Santander poco importa, porque –una vez en Colombia- a Boussingault le cambió la misión el General Urdaneta, quien le pidió (o le ordenó) al galo que estudiara el problema del cretinismo en Colombia; aunque este tipo de retardados mentales no causaba problema alguno a la sociedad pues los bobos del pueblo no se amotinaban, tampoco entendían –grave cosa- las órdenes militares. Los cretinos eran seres humanos eso sí y había que evangelizarlos, había dicho tres siglos antes en una bula el Papa Paulo III, aunque su cortedad mental les impidiese entender el mensaje cristiano. Con un enorme bocio él mismo, el gobernador de la provincia del Socorro le dijo al agrónomo francés que era fácil el gobierno de su región de muchos cotudos y cretinos, pues ni siquiera había periódicos de oposición. La vida en el mundo sería bucólica –según se desprende del pensamiento de este simpático señor- si no existiera el yodo. Boussingault encontró que los caciques locales sabían cómo prevenir los bocios endémicos asociados con el cretinismo, pues usaban ciertas sales del Valle y de Antioquia en vez de usar la sal yododeficiente de Zipaquirá. Coindet a la sazón ya había mencionado en París la importancia del yodo en la generación del bocio, así que envió a la capital francesa una muestra de la sal curativa del Cauca para su análisis, encontrándosele yodo. No dudó entonces don Jean Baptiste en recomendar al gobierno que a la sal de Zipaquirá se añadiese agua donde se cristalizaba la sal de Guaca, lo que vino a hacer sino hasta 1955. El agrónomo Boussingault no estaba seguro de la relación yodo-bocio, y para él resultaba difícil pensar en que se tratase de una enfermedad carencial, pero de todos modos hizo aquella recomendación.

En las primeras publicaciones médicas colombianas –afirma Otero- también se encuentra cierta preocupación por el origen y tratamiento de los cotos: ya desde 1794, según Ucrós, aparece el primer escrito anónimo titulado Reflexiones sobre la enfermedad que vulgarmente se llama coto, seguida, en 1797, de la monografía de Gil de Tejada titulada Memoria sobre las causas, naturaleza y curación de los cotos en Santafé que sería luego reproducida en 1836... Afortunadamente, el interés de los científicos del país por el problema del bocio endémico se ha mantenido en los últimos cincuenta años, dando lugar a notables investigaciones, como la inicial de Góngora, Young e Iregui que llevó, desde 1950, a la producción oficial de la sal yodada para consumo humano por las salinas del Banco de la República. Con esto se logró una reducción significativa, aunque no total, del bocio y el cretinismo endémico en el país, tema que siguió siendo estudiado con gran

asiduidad en esos años por los miembros de la Sociedad Colombiana de Endocrinología, que con este motivo recibieron el Premio en Ciencias de la Fundación Angel Escobar, en 1959. Pero los estudios verdaderamente revolucionarios e innovadores sobre el tema serían iniciados y prolongados por más de treinta y cinco años, a partir de 1963, por **Eduardo Gaitán Marulanda** en los valles del Cauca y de Sibundoy, quien los extendió después a los Estados Unidos y a Africa. En ellos se ha demostrado, hasta la saciedad, que el problema del bocio endémico no es del todo carencial, como se creyó en un comienzo, sino que se debe en gran parte a la presencia de bociógenos naturales en las aguas de bebida y en los alimentos, provenientes del humus o de los estratos hullíferos: los extensos trabajos de Gaitán, de resonancia mundial, han llevado a que hoy se considere el bocio como una enfermedad ambiental y se comiencen a establecer medidas que eliminen los bociógenos de las aguas de bebida.

CONTRIBUCIONES DE OTROS PAÍSES

ITALIA

1802 **Flajani** describe tres casos de bocio y palpitaciones

1830. **Prevost** –en Génova- hace el planteamiento de una deficiencia de yodo en el agua, como etiología bociógena

1836 **Ambrosiani** encuentra elevada la glucosa en la sangre de los diabéticos

1859. **Lombroso** recomienda el uso de yodo en todas las personas en edad fértil, para prevenir el cretinismo.

1864 **Andrea Verga** denomina prosopectasia a un gran tumor de la hipófisis -a la autopsia- que produce síntomas compresivos

1864 **Marchal de Calvi** dice que la neuropatía en los diabéticos es secundaria a la enfermedad, describió las parestesias y dolores en estas neuropatías.

1865 **De Crecchio** publicó el caso de un varón con hipospadias, genitales internos femeninos e hiperplasia suprarrenal.

1865 **Sertoli** describe un tipo diferente de células testiculares

1877 **Vinzenzo Brigidi** hace descripción histológica de un tumor hipofisiario –encontrado en la necropsia- en un famoso actor de aspecto grotesco

1892 **Massalongo** –de la Universidad de Padua- dijo que la acromegalia era debida a hiperfunción hipofisaria (gigantismo tardío).

1894 **Tamburini** diferenció dos fases de la acromegalia, de hiperactividad con anormalidades óseas y de déficit, que causa la muerte

1896 **Eccole Sacchi** publicó un caso de una pubertad precoz asociada a un tumor testicular de células intersticiales que fue operado.

1898 **Vassale** demostró en perros que la paratiroidectomía produce tetania, cosa que no hace la sola tiroidectomía

PAÍSES BAJOS Y ESCANDINAVOS

1875 **van Bereden** demostró la segmentación del óvulo fecundado

1880 **Iván Sandström** hace el más completo estudio de la anatomía e histología de las cuatro glándulas-que llama paratiroides por su localización- en cincuenta necropsias.

Historia de las Hormonas

1893. **Howitz** –en Dinamarca- fue el primero en recomendar tabletas de tiroides desecado, que comenzaron a producirse comercialmente.

EUROPA ORIENTAL

1855 Remak encuentra las paratiroides de gato

1860 Luschka reconoce naturaleza nerviosa del lóbulo posterior

1876 **Chvostek** describe el signo de tetania latente consistente en la producción de mioclonias faciales al percutir el músculo masetero.

1895 Kohn –histólogo checo- completó los datos sobre paratiroides y señala su origen embriológico

1896 Cybulski y Szymonowicz también describen un efecto presor de la médula

ESPAÑA

1894 **Ramón y Cajal** descubre conexiones de la hipófisis con el hipotálamo

ESTADOS UNIDOS

1896 **Osler** informa un caso de enfermedad de Addison que fue tratado con extractos suprarrenales, pero cuando el tratamiento se suspendió presentó una crisis suprarrenal y falleció

1899 **Abel** denomina adrenalina al principio activo de la medula suprarrenal. Algunos sitúan este hecho como el nacimiento de la endocrinología o como el descubrimiento de la primera hormona.

5

LAS PRIMERAS HORMONAS

Secretina y Gastrina



El planteamiento de una medicina experimental –por Claude Bernard- y el mejor conocimiento de la anatomía y de la función celular –Vesalio, Virchow- llevó a un auge de la investigación en la fisiología. Como las secreciones más conocidas eran las externas o exocrinas, el aparato digestivo fue un lógico objetivo de estos estudios fisiológicos. Cuando el siglo

veinte se inició, el concepto que prevalecía para explicar la actividad secretoria de las glándulas digestivas –en el mismo tubo o en las glándulas anexas- era el nervismo (mediado por el vago), postulado por el ruso **Iván Pavlov** (1849-1936) de la escuela de San Petersburgo: si pongo un pedazo de carne en la boca de un perro, este segrega más jugo gástrico que si se le pone directamente en el estómago a través de una fistula; luego el control de la secreción es nervioso (y más concretamente autonómico, por el vago). Así estaba la situación cuando en 1902 **William Maddock Bayliss** (1860-1924) y **Ernest H. Starling** (1866-1927) –dos parientes políticos que eran profesores de fisiología en el Colegio Universitario de Londres- lograron aislar una sustancia especial de un extracto de mucosa duodenal, que cuando era inyectada intravenosamente estimulaba la secreción de agua y bicarbonato en un páncreas denervado. Según Bayliss y Starling, esta sustancia –que llamaron Secretina- demostraba que el control de esos procesos fisiológicos que ellos estaban observando, era debido a secreciones químicas en vez de a un control neurológico. Los fisiólogos británicos postularon que estos mensajeros químicos –que tenían objetivos lejos de los tejidos que los originaban- podrían eventualmente regular otros órganos. Bayliss –casado con Gertrudis, una hermana del conocido Starling- era apacible, reservado, amable y poseía muchos conocimientos, mientras que su cuñado era brusco, ambicioso, serio, quijotesco, generoso y muy nervioso (www.physoc.org). Sidney Ringer –otro personaje muy conocido por su la solución para administración intravenosa que lleva su nombre - los recibió en la Sociedad Fisiológica siendo su presidente; tal vez la influencia de este experto en electrolitos llevó a Bayliss a usar inyecciones de agua con sal en los casos de shock quirúrgico o en el causado por heridas, que atendió durante la Primera Guerra Mundial. Tal vez este expertise lo que lo condujo a sus investigaciones sobre secreciones digestivas ácidas y básicas. Estos destacados científicos hicieron investigaciones independientemente y en conjunto. Starling –autor de los Principios de Fisiología Humana- había formulado la hipótesis sobre el balance de las fuerzas a través de los capilares y un par de leyes –la que establece que la fuerza de la contracción del músculo cardíaco es proporcional a su longitud inicial- y otra que afirma que un estímulo en el intestino, como la presencia de alimento, inicia una banda de constricción del lado proximal y una de relajación en el lado distal, lo que resulta en una onda peristáltica. Bayliss era el autor de

los Principios de Fisiología General y había postulado con Starling que la onda excitatoria del corazón viaja de la base a la punta; juntos habían estudiado la inervación intestinal y sus movimientos. Nos los imaginamos emocionados –como casi dos décadas más tarde estarían Banting y Best descubriendo su insulina- la tarde en que ellos mostraron que la secreción pancreática era controlada por un extracto de mucosa yeyunal; el paso de jugo gástrico rico en ácido clorhídrico al duodeno –y su contacto con la mucosa duodenal- produce el jugo pancreático rico en bicarbonato que lo neutraliza. Y otra similitud con los investigadores de Toronto: ellos y –años antes- los ingleses, fueron perseguidos por activistas protectores de animales que luchaban contra la experimentación en ellos. Banting tuvo que hacer sus estudios a escondidas –como los pioneros de la anatomía hicieron sus primeras disecciones- y Bayliss y fue acusado -un año después de lo que llamaríamos el nacimiento conceptual y práctico de la endocrinología- por Stephen Coleridge, secretario de la Sociedad Nacional Anti-Vivisección, de abrir en su laboratorio a un perro café que estaba vivo, una especie de tortura. El profesor instauró una demanda que le ganó a Coleridge por dos mil libras, donando esta suma a la universidad para financiar estudios fisiológicos. Luego en Londres se erigió un monumento al perro café, que –al ser destruido por un grupo de estudiantes de medicina- originó una tremenda revuelta. Con ocasión de este asunto, Bayliss escribió varios artículos sobre el manejo humanitario de estos animales. La secretina los llevaría tres años más tarde a acuñar el término **hormona** (ὁρμῶν, excitar, mover) y al desarrollo de una nueva comprensión sobre la manera como funcionan los seres vivos: que la fisiología de los órganos podía ser regulada por químicos segregados en tejidos distantes. Starling dio varios ejemplos de dichas hormonas: la epinefrina –para muchos la primera hormona en realidad- la secretina, otras potenciales hormonas gastrointestinales, los extractos que existían de la tiroides y de las gónadas, y –de manera muy tentativa- una posible secreción interna del páncreas. En realidad el neologismo le fue propuesto por William Hardy y W.T.Vesey, biólogos del Caius College en Cambridge, durante una comida. La definición original de Starling –dada durante la Croonian Lecture, en el Colegio Real de Médicos de Londres- fue la siguiente: *“Las hormonas son mensajeros químicos producidos de manera recurrente, con el fin de suplir las necesidades fisiológicas del organismo, y transportados a través del flujo sanguíneo, desde el órgano en que se producen hasta el órgano donde ejercen su efecto”*. Una docena de años después empezaron a usarse los términos endocrino y endocrinología, que estudiaba estas glándulas de secreción interna y sus hormonas, mensajeros químicos que no sólo excitaban sino que también inhibían.

En 1906, **John Sydney Edkins** descubrió la gastrina, pues al inyectar intravenosamente un extracto de mucosa pilórica estimulaba la secreción ácida y de pepsina por parte de la mucosa gástrica. Este experimento –como el de Berthold en el siglo XIX- no tuvo la repercusión debida, pues como la acción era similar a la de la histamina, se consideró que la gastrina y la histamina eran lo mismo. Sesenta años más tarde se demostró que no lo eran, que la gastrina es producida quinientas veces más en las células G de la mucosa pilórica que en otras áreas de la mucosa gástrica, y se aislaron dos péptidos que resultaron ser gastrina.

Es interesante saber lo que ocurrió en el laboratorio del ruso, ante el descubrimiento de los ingleses. **Pavlov** –experto en fisiología digestiva- miró desdeñosamente lo que hicieron los dos cuñados británicos, pero sin embargo repitió el experimento en sus propias instalaciones, comprobando que **tenían razón** los médicos de Albión. Esto lo hizo girar hacia



otros experimentos –los de los reflejos condicionados- con lo que demostró que un estímulo neutro condicionado (una nota musical) producido al tiempo que se le da carne apetitosa a un perro (y que por tanto le anuncia al animal que va a comer), puede generar más saliva y algo menos de jugo gástrico con sólo oír el estímulo auditivo, aunque no haya carne de por medio. El nervismo a todas estas había sido reconocido internacionalmente y en 1906 se le otorgó el Premio Nóbel de Medicina a Pavlov. Las secreciones psíquicas, el control del cerebro sobre las secreciones digestivas y de otras glándulas -que se deben al sabio ruso- fueron reconocidas mucho más en las últimas décadas del siglo veinte, cuando emergió con fuerza el campo de la neuroendocrinología, de los péptidos cerebro-intestinales, del sistema Apud de Pearse, de la endocrinología gastrointestinal; pero sobre todo estos reflejos viscerales fueron base para el moderno estudio de las relaciones entre el cerebro y la conducta y el desarrollo de una técnica terapéutica muy importante que se llama el conductismo. Es decir, ambos grupos de científicos tenían razón: aunque sus conceptos se tomaron inicialmente como divergentes, el control fisiológico era nervioso, era hormonal pero también era inmunológico. Y nació la psiconeuro-inmuno-endocrinología.

El concepto que manejaron los primeros endocrinólogos era de una gran simplicidad: cada glándula producía su propia hormona, con un efecto especial, y con una enfermedad por exceso y otra por deficiencia de dicha hormona. La experimentación animal y los nuevos hallazgos realizados entre las dos guerras mundiales ampliaron el concepto de interrelación entre las diversas glándulas, una que controlaba otra, pero que a su vez era también controlada por alguna diferente. ¿Por qué los acromegálicos eran también diabéticos? ¿Por qué se observaban trastornos de naturaleza gonadal –como amenorreas, galactorrea, infertilidad- en endocrinopatías originadas en diversos órganos? ¿Por qué la epinefrina aliviaba a los enfermos de Addison? ¿Por qué en ocasiones las preparaciones pluriglandulares eran de utilidad?

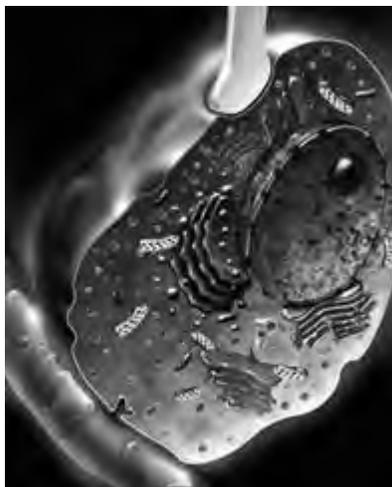
No obstante las tempranas publicaciones sobre la secretina y la gastrina, la endocrinología gastrointestinal sólo vino a desarrollarse en la posguerra con el descubrimiento de la colecistoquinina por Ivy y Olberg, de la pancreozimina por Harper (las que ahora se consideran una sola hormona), de la identificación, síntesis y purificación de estas y muchas otras hormonas por Gregory, Dockray y Kenner en el Reino Unido, de otros investigadores en varios países y de la posibilidad de determinar péptidos sanguíneos en muy pequeñas cantidades por el radioinmunoanálisis de Rosalyn Yalow y Solomon Berson. La inmunocitoquímica detectó el origen celular de estas y otras hormonas como el VIP, el GIP, la motilina, etc.

Las dos *brain-gut hormones* iniciales quedaron reducidas a un uso diagnóstico muy limitado en trastornos gastrointestinales del tipo del Síndrome de Zollinger-Ellyson. Curiosamente la secretina está en un nuevo “boom” pues en 1997 Victoria Beck, de New Hampshire –madre de un niño autista- lo sometió a pruebas gastrointestinales por unos problemas de este tipo que el niño padecía. Le aplicaron la secretina, y ¡oh sorpresa! el paciente mejoró de muchos de sus síntomas autistas. Esto llevó a un gran despliegue de prensa e hizo que muchos de los desesperados padres de los quinientos cincuenta mil niños

autistas buscaran tratamientos para sus hijos con la nueva droga maravillosa. Aunque la comunidad científica ha reaccionado con cautela, el tema ha tomado fuerza y ya hay publicaciones y estudios clínicos en proceso, que hasta ahora han mostrado resultados exitosos, al menos en una subclase de autismo. Este tema sirve para ilustrar cómo a viejas drogas siempre se le pueden encontrar nuevos usos. Muchas moléculas –inicialmente estudiadas para alguna indicación diferente- terminan siendo exitosas en otro trastorno. Tales son los casos por ejemplo del minoxidil y del finasteride, que terminaron siendo útiles en el manejo de la caída del cabello, pero que en un comienzo eran un antihipertensivo el uno y una droga para la hiperplasia prostática el otro. Para esta última indicación se consolidó la prazosina, un antihipertensivo alfa-bloqueador. Para la hipertensión era también el sildenafil, que tenía como efecto secundario que mejoraba la potencia sexual en los pacientes tratados, y resultó ser uno de los medicamentos más exitosos de nuestra época.

El desarrollo de la endocrinología se fue logrando a través de varias etapas. La primera reconoció y localizó las glándulas sin conducto, luego se obtuvieron las pruebas experimentales de las secreciones internas por medio de la destrucción de las glándulas en los animales, y una posterior terapia de sustitución. En tercer lugar –ya en el siglo XX- se logró aislar hormonas, y finalmente se logró su síntesis. Posteriormente se profundizarían los conocimientos fisiológicos y de biología molecular, además de que se pudo lograr la determinación de pequeñísimas cantidades de hormonas en el plasma.

Medula suprarrenal y Catecolaminas



Aunque fue el descubrimiento de la secretina lo que generó el concepto endocrino, varios estudios sobre la medula suprarrenal y la epinefrina habían sido publicados antes. Los de Jacob Henle y otros investigadores sobre la reacción cromafina a sales de cromo –típicas de la médula- y la idea de su conexión con el sistema nervioso simpático, datan del siglo XIX. **George Oliver** y **Edward Schäfer** mostraron que un preparado a base de medula suprarrenal tenía un profundo efecto sobre la presión arterial. Un poco como lo ocurrido con Banting y McLeod, Oliver era un médico de Harrogate que en época de invierno se dedicaba a experimentar en su propia familia. La arteria radial de su hijo se contrajo –según le señaló un instrumento- al administrarle extracto suprarrenal que había preparado con la colaboración del carnicero. Ni corto ni perezoso se fue adonde el profesor Schäfer a Londres y lo encontró experimentando con la presión arterial de un perro. El profesor no le creyó a aquel, pero para demostrarle su necesidad le aplicó el extracto que Oliver traía en un frasco. Para su sorpresa, se presentó una enorme subida en la columna que detectaba la presión del canino. En el auditorio donde se presentaron estos resultados se encontraban dos jóvenes investigadores del grupo de Schäfer, nada menos que Bayliss y Starling, que estaban en el lugar preciso y en el momento preciso. Un año después científicos de Cracovia confirmaron por su lado el experimento. Para 1892, John Carl Jacoby –en elegante experimento que no recibió la debida atención- mostró que la estimulación eléctrica del nervio esplácnico del

perro, disminuyó la amplitud de contracción intestinal del animal. En 1898, el farmacólogo americano **John Jacob Abel** –a partir de extractos de suprarrenales- aisló una sal pura de su principio activo (sulfato de adrenalina), primer producto que logró purificarse de una glándula endocrina. Poco después del hallazgo de Banting, Abel aisló la insulina pura cristalizada; después conseguiría hacer lo mismo con varios aminoácidos en sangre. Aislar hormonas puras fue un logro de este Grupo de Baltimore formado por los farmacólogos de John Hopkins, liderados por Abel (quienes trabajaron también en el desarrollo de sistemas de diálisis). Si bien la endocrinología creció por aportes de clínicos, fisiólogos y bioquímicos, era natural que los farmacólogos se interesaran en el sistema nervioso autónomo y sus neurotransmisores, pues este fue uno de los campos pioneros de esta ciencia; en la actualidad son también los farmacólogos los que ofrecen adelantos en el estudio de las hormonas, de sus análogos o de sus antagonistas. **Jokichi Takamine** y **Thomas Bell Aldrich**, fueron quienes independientemente primero cristalizaron una hormona, y luego **Ernst Friedmann** fue el primero que caracterizó una hormona al revelar su estructura química, como en el caso de la epinefrina. Se determinó la similitud de las acciones de la epinefrina y el estímulo de los nervios simpáticos postganglionares, y se dio comienzo al concepto de neurotransmisión cuando Thomas Elliot sugirió (en 1904) que el efecto simpático era por liberación de epinefrina. Los informes y estudios sobre casos de feocromocitoma arrojaron datos adicionales sobre la fisiología medular. **Walter Bradford Cannon** (1871-1945) contribuyó al conocimiento de cómo la médula contribuye al mantenimiento de la homeostasis durante un estado de estrés, concepto que se debe a uno de sus discípulos, el canadiense Hans Selye (1907-1982). Karl Blaschko correctamente describió el metabolismo de las catecolaminas y de las enzimas comprometidas, la tirosina hidroxilasa, la dopa decarboxilasa, la dopamina β - hidroxilasa y la feniletanolamina N-metiltransferasa. En cuanto a la prioridad del descubrimiento de la epinefrina, se entabló una lucha entre los laboratorios de Abel, Takamine e incluso Aldrich, por lo que en algún momento el Índice Merck listaba treinta y ocho términos diferentes para referirse a la misma sustancia (además de epinefrina (USP), adrenalina (BP), takamina y supracapsulina). Adrenalina fue la marca del compuesto de Parke & Davis. En cuanto a la norepinefrina, su descubrimiento se debe al esfuerzo de varios investigadores, particularmente del Nóbel Ulf von Euler. Estudios posteriores se refirieron a las células y vesículas de cromafina que esclarecieron los mecanismos neurotransmisores, el papel del calcio como único ión requerido para la secreción de catecolaminas, el contenido de encefalinas y péptidos opioides en la médula, entre otros. La célula cromafina es una neurona modelo y –en el sistema nervioso central- es una neurona sustituta. Cerca a dos décadas más tarde, la importancia de las hormonas en terapéutica quedaría firmemente establecida por el descubrimiento de la insulina en Toronto.

Fitohormonas

Las hormonas fueron sin embargo inicialmente descubiertas en las plantas. **Charles Darwin** y su hijo Francis se dieron cuenta de que debía existir en ellas algún tipo de factor químico interno que les permitía responder a los estímulos externos. Al demostrar que la inclinación de los retoños de pasto biche hacia donde se encuentra la luz era debida a la acción de una sustancia química difundible, reconocieron que una sustancia generada en una parte de la planta podía influir en el crecimiento de otra en un sitio más distante, una definición inicial para hormona en sentido amplio y fitohormona, cuando se hace referencia a las plantas. Al

contrario de los animales –que pueden correr y esconderse- las plantas están fijas a la tierra. Ante las sequías, las plantas cierran sus estomas para reducir la pérdida de agua, por acción del ácido abscísico o ABA. La naturaleza de las hormonas sugeridas por los Darwin se descubrió en 1930, pues se trataba de compuestos simples estructuralmente relacionados con el triptófano y se llamaron auxinas, la que regulan el fototropismo, el gravitropismo y la dominancia apical o patrón de ramas al moverse en la planta y estimular su crecimiento. Otra hormona es el etileno, un gas simple que regula procesos como la maduración de las frutas, marchitamiento de hojas o de flores; desde el punto de vista comercial es importante pues durante el transporte, su presencia acelera la maduración de frutas y verduras que entonces se pudren. Existen las citoquininas, hormonas que actúan en la división celular, descubiertas en 1950 cuando se trataba de cultivar plantas sin resultado; una de estas era una base de adenina similar a las de los nucleótidos y se encontraba en la leche del coco. Los japoneses encontraron que un hongo llamado Gibberela tornaba muy largos los tallos del arroz, lo que los hacía inclinarse y caer en la enfermedad llamada del plantón necio; descubrieron entonces las gibberelinas, hormonas que estimulan el crecimiento de las frutas, germinación de las semillas, crecimiento de los tallos, etc. Las uvas californianas no cultivadas orgánicamente, reciben aspersiones que contienen gibberelina. Sustancias como la soya contienen compuestos isoflavonas como la genisteína, que por extensión se incluyen dentro de las fitohormonas pues tienen un efecto estrogénico.

La opoterapia

El uso de órganos de animales se usó desde la antigüedad para los más diversos propósitos terapéuticos, pero sin base científica alguna. Un nuevo impulso en la opoterapia lo dio **Brown-Sèquard**, quien había investigado la patología endocrina por muchos años. Lo hemos nombrado como un importante exponente de la medicina francesa, aunque también tenía origen americano y había nacido en Mauritania. Él estaba convencido que una serie de órganos –no sólo los testículos- contenían secreciones que podrían ser útiles para tratar enfermedades; había estudiado los efectos de la adrenalectomía en animales. Este franco-americano era conocido por sugerir la revitalización de los viejos con jugos testiculares y hasta con la inyección intravenosa de semen o de sangre de la vena testicular desde décadas antes de su publicación final, por lo que venía siendo criticado. No obstante, a los setenta y dos años de edad, el primero de junio de 1889 presentó –ante la Sociedad de Biología de París- los subjetivos resultados de su auto-experimentación con inyecciones de extracto testicular. Dicho estudio fue publicado en el *Lancet*, describiendo de la siguiente manera los efectos rejuvenecedores de los preparados testiculares de perros y cobayos: *El día después de haberme aplicado la primera inyección subcutánea – y aun más después de las siguientes dos- sentí un cambio radical... había recuperado cuando menos toda la fuerza que poseía muchos años antes... los resultados sobre la fuerza muscular fueron medidos – antes y después- con un dinamómetro... mejoró mi hábito intestinal... volví a mi anterior capacidad de trabajo intelectual, la que se había disminuido...* También trató tres hombres en la tercera edad con extractos testiculares de conejo y cobayo con resultados igualmente dramáticos, mientras que otros dos que recibieron inyecciones de agua no tuvieron reacción alguna. La publicidad a este artículo no se hizo esperar, no porque se tratara de un estudio con una metodología científica, sino por el tema en sí –que favorecía el sensacionalismo- y por la gran fama del autor. Antes de que acabara aquel año, ya había doce mil médicos que aplicaban el líquido de Brown-Sèquard, varios químicos que se enriquecían con la

fabricación del elixir de la vida, y muchos galenos sin mayor formación que pusieron a sus pacientes en riesgo al administrarles sin más ni más –aprovechando la excitación del público- macerados o extractos de órganos de animales. Se inició experimentación de la mala en humanos a torrentes, pues se inyectaban y trasplantaban estos testículos animales en patologías tan diversas como epilepsia, tuberculosis, diabetes, parálisis, gangrena, anemia, arteriosclerosis, influenza, enfermedad de Addison, histeria, migraña... Un médico residente de la prisión de San Quintín de nombre Leo L. Stanley, trasplantó testículos de los recién ejecutados en otros prisioneros, algunos de los cuales dijeron que se habían curado de una impotencia. Algunos cirujanos se volvieron ricos trasplantando testículos, que terminaron siendo de diversos mamíferos (venados, chivos, micos); otros investigaron las propiedades androgénicas de material obtenido de testículos animales y de orinas de voluntarios. Aunque Brown-Séquard siguió creyendo que él había descubierto algo importante en el campo de la fisiología en el cual era considerado un experto, sí se mortificó mucho por lo ocurrido con la explosión de organoterapistas y de simples negociantes que encontraron una veta lucrativa en su publicación, que un tiempo después cayó en el desprestigio ante el escepticismo y desconcierto manifestado en muchas revistas científicas de la época; nadie podía creer que un numerario de la Sociedad Real Británica y de la Academia Francesa de Ciencias, que había realizado investigaciones de singular importancia en las principales ciudades de Europa y América, saliera con semejantes apreciaciones de tipo testimonial. Años más tarde Harvey Cushing lo calificaría como el Ponce de León (que buscaba la Fuente de la Juventud, en San Agustín, Florida) de nuestros predecesores médicos.

Cosas interesantes estaban ocurriendo en el campo de la tiroides, aunque quedaron algo ensombrecidas con la publicidad de los preparados testiculares. En 1891 **George R. Murray** logró resultados dramáticos en la recuperación de la fuerza muscular y el vigor intelectual en un paciente con mixedema que fue inyectado subcutáneamente con extracto fresco de tiroides de oveja. Esto hizo pensar a los académicos que sus investigaciones tenían importancia para su uso en la cama del enfermo, así que los casos de hipotiroidismo se empezaron a tratar con tiroides desecado y jarabe de rábano yodado, y el bocio endémico se empezaba a prevenir en Suiza en 1920 con la adición de yodo a la sal de consumo humano, procedimiento que en Colombia se inició en 1950. Por otro lado los prácticos encontraron aquí una razón más para utilizar preparados opoterápicos de múltiples glándulas (especie de “teriacas” a base de órganos). Ya en la segunda mitad del siglo diecinueve había fuertes controversias sobre aquellos empíricos que se lanzaban a tratar con toda clase de medios una amplia variedad de patología, y aquellos –como Oliver Wendell Holmes- que creían que el médico estaba para hacer diagnósticos, pronósticos y facilitar la recuperación de las enfermedades autolimitadas. En cuanto a la *Materia Medica*, bien podían tirarla al fondo del mar, para bien de la humanidad y desastre para los pobres peces.

Por supuesto que con el tiempo –en la primera mitad del siglo XX- surgieron algunas investigaciones serias que dieron lugar al moderno campo de la endocrinología. Pero antes tuvo que verse el auge de la opoterapia popular. La costumbre de utilizar en terapéutica toda clase de órganos –incluso los endocrinos- tuvo como líder al doctor *Henry R. Harrower* (1883-1934), quien no sólo prescribía sino que fabricaba productos organoterápicos. No sólo ofrecía unos cuarenta órganos con sus correspondientes dosis e indicaciones, sino que respaldó dicha terapia con sesenta y siete artículos “científicos”, tres

libros y numerosas conferencias. Alguna vez almorzó con Osler, quien afirmó en esa ocasión –acudiendo a una analogía con un deporte muy norteamericano, el béisbol- que las secreciones internas serían el bate con que se impulsarían las carreras. Golpe mortal a la organoterapia se lo dio Harvey Cushing en 1921, destacado neurocirujano y endocrinólogo que inició una campaña contra estas verdaderas “sopas de mondongo”; cuando la literatura endocrina se volvió explosiva, Harrower intentó mantenerse al día con una teoría, la “homo estimulación”, que tenía la ventaja de que el terapeuta no tenía que preocuparse por sobre dosificar a los pacientes porque según el hambre de hormonas, el organismo sólo tomaba lo que necesitaba y el resto lo excretaba; promovía entonces el uso masivo de preparados pluriglandulares, pues -según él- todas las enfermedades tienen algún componente de disfunción endocrina. Harrower era un empresario increíble, vigoroso e informado. Ante los nuevos descubrimientos, hacía concesiones pero siguió insistiendo hasta el final sobre la organoterapia. A Harrower se debe la fundación en 1916 de la *Asociación para el Estudio de las Secreciones Internas*, pues visitó gran número de médicos particulares y muchos académicos, hasta conseguir una primera reunión. Esta agremiación evolucionó hacia la **Endocrine Society** actual, pero Harrower fue el fundador también de su revista *Endocrinology*. En sus comienzos trabajó intensamente para dicha Asociación, pero años después sus colegas decidieron vetarlo, pues era ante todo un negociante y en el mundo académico existía una gran ola de escepticismo sobre la actividad de hormonas administradas por vía oral, con excepción de los preparados de tiroides. En 1993 se fundó la **Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos** a partir de disidentes de la sociedad original, que estaban aburridos de tanta contemplación de la naturaleza (como podrían llamar a la investigación básica) y querían un poco más del arte de la práctica endocrinológica en enfermos. Además de Harrower, existieron otros negociantes de preparados organoterápicos supuestamente efectivos que tuvieron alguna fama. Fred Leach de Chicago, a quien las autoridades postales no le prestaban el servicio por considerarlo un defraudador, John (glándula de cabra) Brinkley, que garantizaba la cura de la impotencia con la implantación de testículo de cabra o de estimular la libido femenina con jalea real. Desde emisoras que poseyó en Kansas, y luego en Méjico, hacia la propaganda de sus productos. En Alemania de la preguerra vivió el sexólogo Magnus Hirschfeld, quien estudió mucho a los transexuales, a los que consideraba un tercer sexo y trataba en su moderna clínica. Entre sus famosas pacientes estuvo la pintora Lili Elbe –quien aparentemente presentaba un síndrome de Klinefelter- y muchas otras personas residentes en Berlín y en otras ciudades alemanas. Los nazis le cerraron la clínica (era judío, y además homosexual confeso) y sus críticos aprovecharon el hecho de la comercialización de su producto afrodisíaco Titus Perlen, para desacreditarlo.

Algunos laboratorios que existieron en Colombia en los cuarenta fueron famosos por su opoterapia, entre ellos Labrapia (cuyos productos se denominaban órgano-cerebral, órgano-hepático, etc.) y Hormona, casa mejicana que se estableció en Colombia con inversiones locales de la familia Lleras, y que tuvo a Carlos Lleras Restrepo como presidente de su Junta y patrocinó por años un recordado premio científico, el Federico Lleras Acosta. Llama la atención que en el PLM de 1944 que se ha re-editado en la conmemoración de los sesenta años de su primera publicación, entre los numerosos productos que anuncia este laboratorio en Méjico pude contar no menos de cuarenta y cuatro opoterápicos, la mayoría de “glándulas sin conducto” y que incluían extractos no sólo gonadales sino de próstata, mama, epífisis, placenta, timo, paratiroides, y una curiosa hormona antitiroidea llamada “Tirofen”. Para los “trastornos neurovegetativos de la mujer con hipertiroidismo” tienen el

“Poliglandin femenino antitiroideo” que contiene extracto de glándulas frescas (ovario, mama, timo, suprarrenal) más foliculina y más “hormona antitiroidea”. Semejante menjurje opoterápico se recomienda dar “entre una y tres grageas tres veces al día, junto con una dieta lacto-vegetariana”. Laboratorios Hormona en Colombia fue posteriormente adquirido por la casa Ayerst, que luego se fusionó con Wyeth, una empresa farmacéutica americana. El fisiólogo vienés Eugen Steinach concluyó en 1920 que la ligadura unilateral del ducto deferente producía una hipersecreción hormonal después de la producción secretora (de semen) de las gónadas cesaba. La operación de Steinach –tratamiento autoplástico- para hombres edad madura se volvió popular, habiéndose sometido a ella personajes como Sigmund Freud y William Butler Yeats, poeta irlandés y Nóbel de Literatura. La terapia celular fue promovida por el urólogo suizo Paul Niehans que –como precursor teórico de las terapias con células madres- realizó más de cincuenta mil tratamientos en el que daba células del mismo órgano para la hipofunción y de órganos antagonistas para la hiperfunción. Utilizó toda clase de preparados endocrinos –particularmente de testículo- y entre sus pacientes famosos estuvieron el Papa Pío XII, Bernard Baruch y Aristóteles Onassis.

Los preparados hormonales modernos se manufacturan con técnicas sofisticadas, son de probada efectividad y notable pureza. Persisten sin embargo otros de venta libre, que tienen cierta popularidad. Pero una cosa es la opoterapia y otra la medicina herbal y los productos de venta libre. Actualmente se venden extractos crudos de suprarrenales y gónadas y existen productos de origen vegetal que recuerdan en algo la antigua Materia Medica. Entre estos están los fitoestrógenos derivados de la soya para tratar las molestias del climaterio, la *Serenoa repens*, obtenida de la fruta de la palma enana americana o Saw Palmetto –a base de sitosteroles- que inhiben la 5-alfa-reductasa, la transformación de testosterona en DHT y por consiguiente se recomiendan en el manejo de la hiperplasia benigna de la próstata; o preparados como la melatonina para dormir, la dehidroepiandrosterona (DHEA-S) para aumentar el vigor, la androstenediona para igual indicación, los preparados orales de hormona del crecimiento para retardar el envejecimiento, etc. Algunos famosos deportistas han sido acusados de usar hormonas anabólicas (doping) para mejorar su fuerza muscular, entre ellos el jonronero Mark McGuire, quien habría tomado androstenediona durante temporadas de las Grandes Ligas.

6

LA INSULINA Y EL ENORME RETO DE LA DIABETES

La idea de Banting



La insulina fue descubierta en la ciudad de Toronto en el verano del año 1921, gracias a la tenacidad de un médico a quien se le había prendido un bombillo, lo que logró el importante hallazgo científico.

A finales de octubre de 1920, el médico canadiense **Frederick Banting** (1891-1941) tomó –de manera casual– el número más reciente de *Surgery, Gynecology & Obstetrics* y leyó un artículo de Moses Barron sobre un caso de litiasis pancreática en el que a la autopsia se le había encontrado una atrofia de los acinis con persistencia sin embargo de las células de los islotes, algo parecido a lo que se observaba al bloquear por ligaduras un conducto pancreático. Como esa noche no podía conciliar el sueño, se levantó en la madrugada y escribió: “Diabetes. Ligar el conducto pancreático del perro. Mantener los perros vivos hasta que se degeneren sus acinis, quedando los islotes. Tratar de aislar la secreción interna de estos para aliviar la glicosuria”.

Los que –casi– descubren la insulina

Desde antes de Banting y Best se pensaba que en el páncreas debía haber una hormona, que Meyer en 1909 había denominado insulina. Primero se realizaron los experimentos de Minkowski, que comprobaron la diabetes en perros sometidos a pancreatectomías, pero el teutón no pudo conseguir un preparado pancreático efectivo. Luego, Opie y Sobolev (que sería como decir San Pedro y San Pablo, pues su trabajo lo realizaron de manera independiente) habían afirmado que los islotes pancreáticos eran necesarios para el control metabólico de los carbohidratos, y que la patología de estas células era la responsable de la diabetes.

El internista *Georg Ludwig Zuelzer* había preparado un extracto pancreático que había administrado a perros con glicosuria causada por epinefrina – e incluso a algunos pacientes– observando algunos efectos hipoglicemiantes, pero dicho extracto resultó tóxico por ser a base de alcohol. El rumano *Nicolae Paulesco* había obtenido observaciones parecidas pero no había podido continuar sus experimentos; el fisiólogo *Marcel Eugène Gley* había depositado una carta sellada en la Sociedad de Biología de París, para abrirlo hasta que él lo ordenara. En la carta titulada *Sur la sécrétion interne du pancréas et son utilisation thérapeutique* afirmaba que había preparado un extracto a base de los restos atróficos de

páncreas de conducto ligado, que había disminuido la glicosuria de un perro pancreatetectomizado (L'extrait, injecté à des Chiens rendus préalablement diabétiques par l'extirpation totale du pancréas, diminue considérablement la quantité de sucre éliminée par ces animaux). Hay quienes dicen que este francés fue de los que no tenía confianza ciega en sus investigaciones.

El caso del fisiólogo Paulesco –de Bucarest- es al parecer más injusto. Los rumanos protestaron fuertemente por la adjudicación del nóbel de la insulina a los canadienses, pues consideraban que primero había hecho el descubrimiento su compatriota. En 1916 él tuvo éxito en el desarrollo de un extracto pancreático acuoso que normalizaba la glicemia en los perros diabéticos, pero no pudo continuar sus experimentos debido a la primera gran conflagración europea. Pero al finalizar la guerra, continuó con sus experimentos y aisló la pancreína, su versión de la insulina. Dicen sus defensores que entre abril y junio de 1921, Paulesco presentó cuatro trabajos ante la sección rumana de la Sociedad de Biología de París (que resumían sus investigaciones) y luego logró publicar en el número de agosto de 1921 de la revista belga Archives Internationnelles de Physiologie un extenso artículo sobre el papel del páncreas en la asimilación de los alimentos. En abril de 1922 consiguió una patente del gobierno rumano para la fabricación de la pancreína, pero estos hechos fueron ignorados por la comunidad internacional. Intentos posteriores de dar crédito a los trabajos del rumano se han visto frenados por razones políticas, ya que el fisiólogo consideraba que había un complot judeo-masónico contra la nación rumana.

Por fin, la insulina



El joven ortopedista Frederick Banting acudió al profesor John James Richard McLeod (1876-1935), fisiólogo de la Universidad de Toronto, para exponerle su idea simplista y pedirle su ayuda. Convencer a McLeod no fue fácil, pero en el verano de 1921, J.J.R. le prestó con displicencia su laboratorio con algunos perros, le asignó como asistente a **Charley Best** (1899-1990), futuro estudiante de medicina, quien tenía ya un grado de Baccalaureate en fisiología y bioquímica recién obtenido a los veintiún años. No era mucho lo que se les dio a estos ilusos, pero así se gestó el descubrimiento de la insulina.

Los canadienses lograron hacer un extracto del páncreas que se atrofió al ligarsele el conducto de Wirsung; tajadas de él fueron colocadas en solución de Ringer, enfriadas y maceradas en mortero y luego filtradas. Una hora después de inyectada la solución a un Terrier diabético, la glicemia descendió para volver a subir después de pasar azúcar por una sonda nasogástrica, aunque ni la hiperglicemia ni la glicosuria fueron tan marcadas como sucedió con un perro en que, sin darle el extracto, se había hecho previamente esto. Los dos investigadores habían hecho un descubrimiento extraordinario. Al año siguiente, sus investigaciones fueron publicadas en el *Canadian Medical Association Journal*.

McLeod

La participación de **J.J. R. McLeod** en el descubrimiento de la insulina fue menos concreta; pero al fin y al cabo era el jefe del laboratorio y el conocido profesor experto en carbohidratos; dio algunos consejos útiles e hizo importantes aportes al introducir a Collip en el equipo y presentar la insulina en sociedad. McLeod consideraba que había dado suficiente crédito a los investigadores originales, tanto que declinó el ofrecimiento de poner su nombre en la lista de autores del artículo inicial sobre la insulina. Banting y McLeod ganaron el Nóbel de Medicina en 1923, iniciándose así la era post-insulina; el antiguo ortopedista de niño compartió su premio con Best; el escocés hizo lo propio con Collip. Banting perdió la vida en un accidente aéreo en el tiempo de la Segunda Guerra a los cuarenta y nueve años, en sus últimos tiempos se había dedicado a estudios de la fisiología pulmonar.

McLeod fue médico de la Universidad de Aberdeen –en su país natal- estudió en Leipzig, fue demostrador de fisiología en la facultad de medicina de Londres, donde también dio conferencias de bioquímica, hasta el momento una ciencia en ciernes. Posteriormente se trasladó a Cleveland (Universidad *Case Western Reserve*) y finalmente fue elegido como profesor de fisiología en la Universidad de Toronto. Se dedicó a trabajar en el metabolismo de los carbohidratos y contribuyó –de manera controversial- al descubrimiento de la insulina. Escribió once libros, entre ellos *Recent Advances in Physiology* (1905); *Diabetes: Its Pathological Physiology* (1925); y *Carbohydrate Metabolism and Insulin* (1926). El auditorio del edificio de ciencias médicas de la Universidad de Toronto y las oficinas de *Diabetes UK* llevan el nombre de J.J.R. Macleod.

El gran clínico americano **Elliot P. Joslin** se dio cuenta sin embargo que solucionar el problema diabético no era así de simple; por supuesto que antes de Banting, Best y McLeod do de cada tres diabéticos con cetoacidosis morían y para evitarlo acudían a las dietas emancipantes de Allen; y que con la insulina, la mortalidad por esta complicación aguda se redujo a su mínima expresión. Al prolongarse la vida del diabético, pasaron entonces las complicaciones crónicas a constituirse en el real problema.

Hormonas diabéticas

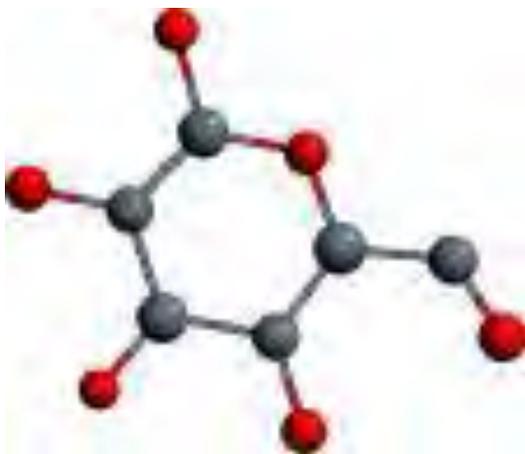


El efecto diabético de las hormonas contra-reguladoras de la insulina fue observado entre otros por **Bernardo Houssay**, quien notó la mejoría del perro diabético pancreatectomizado al realizar hipofisectomías, disminuyéndose de esta forma sus requerimientos de insulina. Según el portal argentino dedicado al Nóbel latinoamericano (<http://www.houssay.org.ar/hh/index.htm>) Houssay constituyó un equipo de trabajo para investigar la acción de la insulina. Entre otros resultados, halló que los perros a los que se había extirpado la hipófisis tenían reacciones hipoglucémicas muy acentuadas luego de la inyección de pequeñas cantidades de insulina. Este hecho inesperado lo hizo intentar en el perro la doble extirpación de la hipófisis y el páncreas comprobando – con profunda sorpresa- que los perros que carecían de páncreas y de hipófisis no se tornaban diabéticos. El descubrimiento de este hecho acaeció en 1929. Este fisiólogo había descubierto que la diabetes pancreática no se producía en dichos perros hipofisoprivos. Tampoco se producía en los sapos en los

cuales, dada la conformación histológica de la glándula, era posible extirpar por separado el lóbulo glandular, equivalente a la parte anterior de la hipófisis de los mamíferos. La diabetes reaparecía, sin embargo, con el injerto de lóbulos glandulares. Finalmente, realizó con éxito otra contraprueba: la inyección de extractos de la parte anterior de la hipófisis provocaba hiperglicemia. Burger y Kramer observaron una acción glicógenolítica directa sobre el hígado de un preparado impuro de la insulina, efectos que fueron en realidad de la hormona glucagón.

El metabolismo intermediario

El desarrollo de la bioquímica se debió a una serie de científicos de Europa y de los Estados Unidos, quienes en su mayoría recibieron el Premio Nóbel, bien de Química, de Medicina o ambos, como en el caso de Sanger. En 1902 *Emil Fischer* demostró que las proteínas estaban compuestas de aminoácidos, unidas por un enlace peptídico, concluyendo más tarde que la acción de una enzima era específica en relación con un substrato; la enzima era al substrato como la llave a la cerradura. Su discípulo **Otto Warburg** descubrió el fermento respiratorio o sistema de citocromos que contienen hierro. Sumner cristalizó la enzima ureasa, el fisiólogo inglés *A.V. Hill* y el alemán **Otto Meyerhof** hicieron estudios sobre el metabolismo muscular; este último, con **Gustav Embden**, investigaban la energética de la contracción muscular (y la glicólisis) por medio de la termodinamia, atribuyendo el rendimiento y temperatura desarrollados en ella a la transformación del glucógeno en ácido láctico (recuerdo que era signo de erudición –tomando aire al principio, esbozando una sonrisa de satisfacción al final- el referirse en clase al metabolismo anaeróbico de la glucosa como el camino metabólico de *Embden-Meyerhof-Parnas-Cori*, en lugar de hablar del ciclo de Cori o simplemente de la glicólisis). No hay que dejar de nombrar a Carl Neuberg y a Jacob Parnas, menos recordados debido a que no había Nóbel para tanta gente. A fines de los años veinte los bioquímicos estaban de acuerdo en que los ácidos fosfóricos tenían una importancia decisiva en la producción de la energía muscular. Estas investigaciones sobre la energética muscular, las de los Cori, del húngaro Szent-Györgi y de **Hans A. Krebs**, condujeron al descubrimiento del ATP, un éster fosfórico de alta energía por Lohman en Alemania y Siske y Subbarow en los Estados Unidos. La revolución en la fisiología del músculo fue seguida por el descubrimiento de la coenzima A en 1947 (H.A.Lipman) y de la acetil-coenzima A (F. Lynen), otros coronados del Olimpo Sueco de la ciencia.



Los esposos **Carl y Gerty Cori** –quienes estudiaron la absorción y metabolismo de los azúcares- habían propuesto que la síntesis del glucógeno era realizada por la enzima glicógeno foforilasa; pero fue el argentino **Luis Federico Leloir** quien demostró que se trataba más bien de la glicógeno sintasa o sintetasa. Leloir fue Nóbel de Química en 1970; su investigación más relevante se centró en los nucleótidos de azúcar, el papel que cumplen en la fabricación de los hidratos de carbono y la comprensión pormenorizada de la galactosemia. El británico

Frederick Sanger dilucidó la estructura proteica de la hormona, lo que le permitió afirmar que las proteínas son moléculas bien definidas en la que unidades conformadas por aminoácidos se ligan por medio de puentes peptídicos para formar cadenas largas de polipéptidos y desarrollar técnicas bioquímicas que permitieron observar diferencias sutiles entre las insulinas de diferentes mamíferos, por ejemplo la de cerdo es más parecida a la humana que la bovina. Más tarde, **Steiner** descubrió el precursor pro-insulina. En 1956 **Earl W. Sutherland** descubrió el el adenosinmonofosfato cíclico. Otros Nóbel, K. E. Bloch, M.S. Brown y J.L. Goldstein (Estados Unidos) estudiaron el metabolismo del colesterol y los también norteamericanos P.D. Boyer, J. E. Walter, la síntesis enzimática del ATP. El estudio de la insulina no terminó con las investigaciones iniciales de Toronto. En la década de los treinta, Abel, y luego Scott, lograron cristalizar la hormona y hacer preparaciones puras de la misma. Para esta época en Copenhagen, el grupo formado por **Hans Christian Hagedorn** y B. N. Jensen, con algunas luces del Nóbel Khrogh, interesado también en la insulina, presentaron en 1936 una insulina de absorción lenta, que resultó de la unión de la hormona con la protamina, una proteína básica. Con esta molécula se lograron preparados comerciales de insulina como la protamina zinc y otras que conocimos como Lente y Ultra-Lente, pero la que realmente caló fue la NPH o proteína neutra de Hagedorn.

Rachmiel Levine planteó la acción insulínica en el ámbito de membrana celular y Yalow y Berson lograron medir la insulina plasmática por su método de radioinmunoanálisis y por este método observaron que si bien los diabéticos tipo I carecen de insulina, los diabéticos obesos tipo 2, tenían por el contrario niveles excesivos, lo que llevó a plantear la hipótesis de una *resistencia* a la acción de la hormona. Un alto porcentaje de los diabéticos tipo 2 termina -después de varios años de enfermedad- por ser insulino-requeriente ante la falla definitiva de la célula beta. Nuevas insulinas, como las pre-mezcladas tipo 70/30, la *lispro* y la *aspártica*, de acción muy rápida, la *glargina* de larga acción, o la insulina inhalada que actualmente se halla en la etapa de estudios clínicos. También hay aplicadores automáticos que facilitan la aplicación de la droga y una variada gama de glucómetros para autocontrol. También han sido aprobadas unas *incretinas*, análogas de las hormonas de origen intestinal que estimulan la producción de insulina por los islotes.

Estudios sobre la idiosincrasia de las hormonas en el reino animal mostró que la insulina es muy importante para los carnívoros –incluido el hombre- que deben lidiar con momentos sin disponibilidad de alimentos, los que pueden prolongarse por un largo tiempo. Los herbívoros rumiantes por otro lado dependen menos de la hormona, por lo que en ellos la diabetes es un trastorno metabólico menos peligroso a corto plazo que en los mamíferos carnívoros.

La primera aplicación de insulina en Colombia la practicó en Cartagena **Jorge Cavellier** en 1924 y en 1957, **Mario Sánchez Medina** –con la colaboración irrestricta de sus padres- fundó la Asociación Colombiana de Diabetes. Cuenta Efraim Otero que cuando en 1958 era residente de endocrinología del Presbyterian Hospital, Universidad de Columbia en Nueva York *tuve la oportunidad de conocer personalmente al señor Colt, uno de los primeros pacientes del profesor Palmer, Jefe de Medicina Interna de Columbia; este enfermo era un diabético juvenil tratado veinticinco años atrás con los primeros extractos impuros procedentes de Toronto, que le salvaron la vida y le permitieron sobrevivir todo ese tiempo. Los cálculos hechos en ese entonces mostraron que las dosis salvadoras, en términos*

modernos, probablemente no habrían excedido la cantidad de una a dos unidades internacionales diarias. En cuanto a la clasificación moderna de los tipos de diabetes, esta ha venido siendo usada desde los años ochenta, de acuerdo a recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud. La diabetes tipo 2 es hoy una preocupación mundial de salud pública, pues si bien su incidencia global está en alrededor del 6%, a medida que la humanidad se vuelve más longeva, la incidencia ya llega al 20% en el extremo mayor de los grupos etáreos.

Hipoglicemiantes orales

El descubrimiento de los hipoglicemiantes orales cambió radicalmente el tratamiento de la diabetes mellitus en los obesos y en las etapas iniciales. En la Francia ocupada por el ejército nazi, en 1942 el profesor **Marcel J. Janbon**, farmacólogo en la Universidad de Montpellier, centraba sus investigaciones en el hallazgo de un tratamiento para el tifo. Este problema mortal dieztaba a las tropas en plena segunda conflagración y –en ausencia de verdaderos antibióticos- las sulfamidas eran la esperanza. Una de estas moléculas del grupo tiazol (de propiedad de *Rhône-Poulenc*) se entregó a Janbon para su investigación anti-infecciosa, quien se la dio a unos treinta pacientes infectados, de los cuales tres murieron y otros sufrieron convulsiones. Al ponerse en contacto con su colega **Auguste Loubatières** –estudioso de las hipoglicemias por insulina- este confirmó en animales las propiedades de las sulfonilureas y observó que era necesaria la presencia del páncreas para producir la hipoglicemia. Su posterior conclusión fue que las sulfonilureas estimulaban la secreción pancreática de insulina, pero no la sustituían (el animal sin páncreas no respondía). Había encontrado el camino del uso clínico de los antidiabéticos orales para el tratamiento de la diabetes no insulino dependiente. Este trabajo -publicado en 1944, en plena Guerra Mundial- no tuvo la repercusión merecida por la situación violenta que vivía Europa. Diez años después, los alemanes Franke y Fuchs *redescubrieron* las sulfonilureas, aplicándolas a la clínica y publicando sus resultados. Confirmaron que las sulfonilureas estimulaban la secreción de insulina por el páncreas, aunque no llegaron a conocer con exactitud todas sus acciones. El primer agente utilizado fue la carbutamida, pero pronto se dejó de emplear por las reacciones adversas sobre la médula ósea. Un año más tarde, el advenimiento de la **tolbutamida** -agente efectivo y con menos reacciones adversas pero sin actividad antibacteriana- extendió ampliamente su utilización para el tratamiento de la diabetes.

Las plantas que tienen propiedades hipoglicemiantes fueron -e incluso en algunas regiones siguen siendo- extensamente utilizadas para el manejo de la diabetes tipo 2. Para mencionar sólo unas pocas hierbas, la karela de la China, el frijol de racimo indio, la alholva, la variedad de agrifolio usada por aborígenes suramericanos, pasando por el ajo y la cebolla, que fueron usados en Europa por largo tiempo. La *Galega officinalis* ha sido más nombrada, pues aunque se le han dado en la historia diversos usos, se pudo aislar de ella un alcaloide con efectos hipoglicemiantes, la *galegina*; por esta razón fue estudiada por grupos franceses y alemanes. Mientras los derivados sulfamídicos se posicionaban para el tratamiento ambulatorio de la diabetes en sus comienzos, los derivados de la *guanidina* se encontraban durmiendo el sueño de los justos, no por falta de eficacia sino por toxicidad. El **guano** – nombre dado a los excrementos de aves marinas y murciélagos cuando se acumulan- se convirtió en una materia prima (*commodity*) en 1845, cuando empezó a utilizarse como un extraordinario fertilizante rico en nitrógeno. Algunas de las xantinas –relacionadas con la

urea y el ácido úrico- y también la adenina, se encuentran en los músculos de animales, pero la guanina en cambio proviene del guano. El químico A. Strecker sintetizó la guanidina, por oxidación de la guanina. Las monoguanidinas –*agmatina* y *galegina*- mostraron propiedades hipoglicemiantes pero eran tóxicas infortunadamente. Las diguanidinas (actualmente llamadas biguanidas) aparecieron en 1922 cuando Werner y Bell, dos químicos irlandeses, sintetizaron la dimetil-biguanida. Durante la Primera Guerra, las observaciones de Watanabe en América sobre la acción hipoglicemiante de la agmatina (proveniente del semen del arenque) favorecieron los estudios de Frank y otros en 1926 sobre estos compuestos, lo que dio lugar a la aparición de la **Sintalina A**; su éxito fue extraordinario en el viejo continente, pero un año después se comprobó que esta diguanidina producía acidosis láctica, generalmente fatal. Posteriormente se estudiaría la **metformina**, hoy en uso, por Sterne y Azerad, entre otros. La combinación de dos o hasta tres fármacos orales es común hoy día cuando la monoterapia empieza a fallar, o también su combinación con una dosis de insulina de acción intermedia o larga antes de acostarse, para controlar la hiperglicemia nocturna. Volviendo a las biguanidas, en 1949 Eusebio García empezó a usar la metformina –derivado del antimalárico Paludrine- en las islas filipinas, con propósitos antigripales, a raíz de una epidemia. Se comprobó su efecto hipoglicemiante, pero apenas hasta 1956, Unger y colaboradores realizaron importantes investigaciones experimentales y clínicas sobre el uso de este grupo de fármacos, por lo que inicialmente la fenformina se lanzó como antidiabético en los Estados Unidos y en otros países. Infortunadamente el producto (perseguido por la sombra de la acidosis láctica) sufrió la misma suerte de la Sintalina, sólo que después de muchos años de su utilización terapéutica. Apareció entonces un editorial del diabetólogo Robert H. Williams (más recordado por su clásico Texto de Endocrinología) que bajo el título de *Farewell to biguanides* fue publicado en los *Annals of Internal Medicine*. Sin embargo a finales de la década de los cincuenta, gracias a la paciencia e insistencia de **Jean Sterne** (quien la desarrolló) la metformina obtenía registro sanitario en Francia. Su penetración fue lenta y llena de dudas, entró a América en combinación con la clorpropamida, introducida por los Laboratorios Pfizer. La posterior aparición de los resultados del estudio UGDP (hoy ampliamente desacreditado) pusieron a temblar a la industria, pues todos los hipoglicemiantes orales (en particular las sulfonilureas) quedaron cuestionados. Este estudio llegó a ser conocido como el *Watergate* médico, aunque en Europa poco fue tenido en cuenta. Finalmente la forma *retard* se fue imponiendo –gracias a su mejor tolerancia gástrica y a que la posibilidad de acidosis láctica es más remota- al tiempo que se observó que los pocos casos de este trastorno ácido-básico se veían en los pacientes con insuficiencia renal -ya que el compuesto se elimina por riñón sin modificaciones- y el riesgo es casi inexistente si la función renal es buena. Nuevas sulfonilureas y otras drogas que disminuyen la resistencia a la insulina, como la rosiglitazona y la pioglitazona (al parecer con mucho menos riesgo que la troglitazona en cuanto a daño hepático), han venido usándose solas o en combinación para el manejo ambulatorio de los diabéticos tipo II. La fisiología y patología de la secreción insulínica y de las hormonas contra-reguladoras se conoció con el tiempo más en detalle, al igual que sus receptores y los transportadores de glucosa.

7

HORMONAS DE LAS SUPRARRENALES Y DE LA TIROIDES

De la cuasi-ignorancia al hallazgo de la Cortina

Desde que en 1718, el *Barón de Montesquieu* declarara desierto el premio para dilucidar la función de las cápsulas suprarrenales, poco a poco empezó a verse la luz a través del tunel. El efecto presor de los extractos, la enfermedad de Addison, la de Cushing, los trastornos hidroelectrolíticos y del metabolismo hidrocarbonado llevaron a una serie de estudios del efecto de la corteza sobre el riñón. Los perros adrenalectomizados tenían una supervivencia prolongada mientras se les administrara extracto adrenal en solución salina; estos mismos animales tenían bajo el sodio y alto el potasio; los addisonianos mejoraban con la administración de sal de cocina. En el extracto suprarrenal más o menos purificado que ayudaba a los enfermos hipoadrenales, había entonces una hormona –que llamaron interrenalina y luego cortina- la que había que aislar y cristalizar. Se logró un método para producir la cortina, usando solventes orgánicos.

Cortina: mezcla de compuestos esteroideos

Varios bioquímicos, particularmente **Edward C. Kendall** (1886-1972) de la Clínica Mayo en Rochester y **Tadeusz Reichstein**, de Basilea, hicieron importantes contribuciones. Kendall cristalizó una cortina, que contenía carbono, hidrógeno y oxígeno, pero no sabía que no era un compuesto homogéneo. Experimentos posteriores mostraron que se trataba de una mezcla de compuestos estructuralmente parecidos, que sumaban dos o tres decenas de ellos. Vino la puja por diferenciarlos en medio de grandes dificultades. Las moléculas debían ser esteroideos, ya que Reichstein logró transformar una de ellas en otra con efecto masculinizante, según la prueba de la cresta del gallo capón. Trabajando aquí, experimentando allá, dentro de las treinta moléculas se lograron identificar seis compuestos activos (que mantenían en su núcleo los dobles enlaces), nombrados de manera diferente pero con letras, de la A a la F. El suizo consiguió diseñar un método para obtener esteroideos en cantidades aceptables a partir de los ácidos biliares, provenientes del colesterol. Había esteroideos también en las vitaminas D y en la hoja de digital; había tumores suprarrenales asociados con precocidad sexual; había diversos efectos en los diferentes compuestos. Luego se identificó la estructura esteroidea de cada uno de estos compuestos: el A era 11-dehidrocorticosterona, el B, corticosterona, el E, cortisona, el F, hidrocortisona. En 1940, Long y Thorn (quien luego estandarizaría una prueba diagnóstica para la insuficiencia suprarrenal, la caída de los eosinófilos durante la infusión de ACTH) demostraron el efecto de la corteza sobre el metabolismo de los carbohidratos. La guerra estimuló ciertas líneas de investigación, además de la de los esteroideos suprarrenales, la de la penicilina y la de las drogas antimaláricas. Lo de las suprarrenales se basó en rumores (¿o propaganda?) inexacta de los nazis; se suponía que estos estaban comprando cantidades industriales de adrenales bovinas en Suramérica, de las que hacían un extracto para contrarrestar la hipoxia de las

grandes alturas en los pilotos de la Luftwaffe. Se logró producir una cantidad grande de compuesto A, cuyo uso en animales y voluntarios sanos resultó decepcionante; se trataba en realidad del metabolito inactivo (dehidro) de la corticosterona, principal glucocorticoide de las ratas; es diferente de la 11-DOCA (deoxi) que sí tiene acción mineralocorticoide.

Tadeusz Reichstein era un bioquímico suizo de origen polaco que enseñó en Zurich y Basilea; aunque su fuerte fueron los esteroides, pues aisló la cortisona independientemente de Kendall y obtuvo unos cuarenta corticoides de los cuales sólo seis eran hormonas biológicamente activas, fue también quien sintetizó el ácido ascórbico a partir del sorbitol y el precursor del Nescafé por sus investigaciones sobre los productos aromáticos del café tostado.

Como hemos visto, Kendall era un conocido bioquímico. Había cristalizado e identificado la estructura química del glutatión y los sistemas oxidativos de los animales. En la nochebuena de 1914, después de haberse vinculado a la Clínica Mayo donde había mucho interés en estudiar las enfermedades del tiroides, Kendall logró el aislamiento y cristalización de la tiroxina, a partir de 6500 libras de tiroides de cerdo. Diez años de investigación de su grupo -tratando de dilucidar la estructura química de la tiroxina- no funcionó, concluyendo de manera incorrecta que se trataba del ácido triyodohexahidroxi-indol propiónico. Había logrado sin embargo una proeza pues además de anotar que un 65% de su peso era yodo, estudió los efectos fisiológicos de la hormona; dos años más tarde el británico Sir Charles Robert Harington la sintetizó, después de demostrar que se trataba del derivado tetrayodado de la tironina. Al parecer lo logró de la forma más difícil, pues la reducción del doble enlace del compuesto terminaba con la remoción de los átomos de yodo. En 1930, el mismo Harington y Salter, demostraron que la tiroxina está ligada a la molécula de tiroglobulina por una unión peptídica.

La tiroxina: aportes de Kendall y Harington

En 1921, **George Barger** –profesor de Química en Relación con la Medicina de la Universidad de Edinburgo recomendó que se nombrara a **Charles Harington** como químico del Royal Infirmary de Edinburgo, donde él tenía un pequeño laboratorio, que prestaba servicio a los clínicos y servía para la investigación. En 1922 Harington fue nombrado en el Colegio Universitario de Londres y en 1926 determinó la estructura de la tiroxina. Aunque él intentó producir esta hormona, tuvo dificultades para incorporar el yodo final en la molécula sintética, por lo que en 1927 consultó con Barrer. Este propuso que usara el triyoduro de nitrógeno –compuesto muy inestable y explosivo- y de esta manera tuvo éxito. El mismo año, el profesor David M. Lyon ensayó la hormona e sus pacientes del Hospital Real de Edimburgo. Arthur D. Hirschfelder –del mismo hospital escocés- nominó en 1931 a Harington y a otros dos investigadores para el Premio Nóbel. Aunque no se le otorgó, varios de sus exalumnos e investigadores del Instituto de Investigaciones Médicas –que dirigió entre 1942 y 1962- si fueron laureados (A.J.P. Martin –quien desarrolló la cromatografía líquida y de gas- recibió en 1952 el de Química; R.R. Porter –quien estudió la estructura de los anticuerpos- ganó en 1972 el medicina; J.W.Cornforth –que hizo estudios sobre la biosíntesis de los esteroides- ganó el de Química en 1975; Vincent Du Vigneaud –descubridor de la hormona antidiurética- ganó el de Química en 1955; A.Isaacs, descubridor del interferon en el Instituto dirigido por Harington- no lo ganó sin embargo.

Harington –citado por Amaro-Méndez- narra lo siguiente sobre la mayor dificultad que encontró para la síntesis: *Cuando fue necesario reducir el doble enlace el compuesto en la penúltima etapa, todos los métodos empleados para reducciones de este tipo removían los átomos de yodo. La solución del problema fue algo así como un disparo en la oscuridad. Cuando le hablé de ello a un distinguido químico orgánico, su respuesta fue: Harington justed no debió haber tenido éxito de ese modo! Resultaba obvio que él –con mucho mayor conocimiento y experiencia- nunca habría intentado el experimento.*

Años más tarde, Gross y **Rosalind Pitt-Rivers** identificaron la triyodotironina, la hormona que realmente actúa a nivel nuclear. La producción de levotiroxina para uso terapéutico no ha sido una tarea fácil. Por décadas debió esperarse un preparado de biodisponibilidad fiable. Fue necesario usar inicialmente el extracto de tiroides desecado, la tiroglobulina, la triyodotironina y las combinaciones de T3 t T4. El advenimiento de la TSH ultrasensible como método de laboratorio, permite un ajuste individualizado de la dosis.

Cortisona, la droga milagrosa



Los estudios sobre la acción de los diversos compuestos esteroides de la denominada Cortina –supuesta hormona producida por las suprarrenales- no lograron sino decepcionar a los interesados. Se pensó entonces en discontinuar la investigación en ese campo, aunque se decidió darle una última oportunidad al compuesto E (del cual había logrado Kendall y químicos de Merck obtener varios gramos, sobre la base de su producción a partir de ácidos biliares, por el método de Reichstein), lo que no generó mucho interés entre los científicos. Pero uno de los grupos que primero recibió las muestras para estudios clínicos fue el de la Mayo. Allí estaban para investigar, el nombrado Kendall y el especialista Hench.

Philip S. Hench era un reumatólogo que había observado que los síntomas de artritis mejoraban en los pacientes ictericos y en mujeres embarazadas. Había aumentado de esteroides biliares en un caso y de esteroides sexuales en el otro. Además el aspecto cushingoide de estas últimas sugiere una acción córtico-suprarrenal. Primero ellos, y luego con la presencia de cinco distinguidos reumatólogos invitados, observaron la mejoría dramática de unos pacientes con artritis reumatoidea, cuyos hallazgos fueron presentados en un importante congreso de reumatología, que se había suspendido por diez años a raíz de la guerra.

La droga maravillosa –bautizada cortisona en julio 1º, 1949- había llegado, y al año siguiente vendría el Nóbel para los científicos. El uso masivo que siguió en diferentes tipos de patologías pronto evidenció dos cosas: como inmunosupresora y antiinflamatoria era frecuentemente necesaria la administración crónica (excepto en casos especiales, como alergias, manejo del shock, crisis suprarrenal),



pero esto daba lugar a una amplia y peligrosa toxicidad. Lo que dio lugar al descubrimiento de glucocorticoides de diferente potencia, a sus usos tópicos y parenterales, y a esquemas de manejo que buscaran las indicaciones precisas y las dosis de mantenimientos más bajas.

Primeros usos de corticoides en Colombia

En Colombia -narra el médico e historiador Otero Ruiz- *podría decirse que el primer córtico-esteroide de uso generalizado a partir de los años cuarenta fue la desoxicorticosterona, cuyo efecto presor y promotor de la retención de sodio había sido descrito ya desde 1939: sus preparados tuvieron amplio uso parenteral, como auxiliares en la anestesia general o como elevadores de la presión arterial en casos de shock traumático, tóxico o infeccioso... también a finales de los cuarenta llega al país la cortisona (para administración oral) y su pariente cercano, la hidrocortisona, para administración parenteral... entre las personas que más contribuyeron a racionalizar su uso, hay que destacar la presencia, a comienzos de los cincuenta del doctor Hernán Mendoza Hoyos; este notable endocrinólogo, a su regreso del Canadá (donde había sido uno de los alumnos destacados del profesor Hans Selye, creador del concepto de estrés y de síndrome general de adaptación) dicta cursos de endocrinología en las Universidades Javeriana y Nacional, donde señala con gran precisión la fisiopatología de la glándula suprarrenal, su papel en los mecanismos de estrés y muestra los esbozos de las pruebas de estímulo y supresión, que apenas empezaban a diseñarse... gracias a Mendoza comienza a elucidarse el papel diagnóstico y terapéutico de la hormona adrenocorticotrófica, por ese entonces también recién llegada al país. Mendoza Hoyos, nuestro profesor de fisiología endocrina fallecido prematuramente, dedicaría sus últimos años a la planificación familiar; había sido el iniciador de dichas actividades en la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina...*

Aldosterona y presión arterial

Las suprarrenales por supuesto no sólo producen glucocorticoides –o andrógenos del tipo de la DHEA-S- sino que regulan el metabolismo mineral y la tensión arterial por medio del eje renina-angiotensina-aldosterona. Por el año 1836, Bright comunicó que los riñones retraídos que habían causado una enfermedad con edemas e insuficiencia cardíaca se acompañaban de hipertrofia ventricular izquierda. Al final del ochocientos, se demostró la existencia de una sustancia presora presente en los riñones, que fue llamada renina (Tigersted y Bergman). Ruyter describió luego las células yuxtglomerulares, Kehlstaedt demostró que su naturaleza era enzimática y Goormaghtigh supuso que estas células yuxtglomerulares la producían. A Goldblatt se le ocurrió ligar la arteria renal y observó que una ligadura crítica provocaba hipertensión arterial en forma reproducible. Por aquellas épocas rivalizaban en la investigación de este tema los suramericanos (Leloir, Braun Menéndez) y el grupo de Cleveland, liderado por **Irving Paige**. Un substrato era necesario para que se generara la sustancia presora, el substrato era una globulina y se llamó hipertensinógeno (Buenos Aires) o activador de la renina (Indianápolis), así se generaba un péptido que se llamó hipertensina en Suramérica y angiotonina, en los Estados Unidos. Los dos grupos acordaron más bien hablar de angiotensinógeno hepático y angiotensina, que luego se llamó uno (con pobre acción hipertensiva) y II, con fuerte acción presora –pero transitoria- lo que ocurría gracias a la enzima convertidora presente en el pulmón (Skeggs y Peart).

En los primeros años alrededor del descubrimiento de la cortisona, los resultados se habían obtenido en relación con el efecto sobre el metabolismo de los carbohidratos. En cuanto a la regulación electrolítica y la participación suprarrenal en el eje renina-angiotensina, se debía a un potente mineralocorticoide presente en la fracción amorfa, que se había denominado electrocortina. Por esto, la investigación de los grupos de Reichstein y Kendall se orientó hacia allí; en 1953, los británicos Sylvia Simpson y James Tait desarrollaron un bioanálisis (o bioensayo) de gran sensibilidad para la actividad mineralocorticoide, lo que permitió casi enseguida la cristalización de 21 mg de electrocortina a partir de una libra de suprarrenales bovinas –con otra publicación en alemán como la anterior- con la autoría de los londinenses, de Albert Wettstein, Reichstein y otros de Basilea. La hormona se rebautizó aldosterona. En 1955, **Jerome W. Conn** describió su hiperaldosteronismo primario, producido por un adenoma suprarrenal único. En 1956, Giroud informó que la aldosterona se producía en la zona glomerulosa. Ganong y Mulrow establecieron el papel limitado que jugaba en todo esto el ACTH y luego que era angiotensina II la principal estimulante de la producción de aldosterona.

La descripción del síndrome de Conn generó cierta expectativa, pues los incidentalomas adrenales son un hallazgo común de autopsia, y también lo es por supuesto la hipertensión arterial. Durante una época fue una costumbre de los clínicos hacer estudios exhaustivos de los nuevos hipertensos, para descartar una causa curable (quirúrgicamente) de hipertensión, pero el síndrome de Conn (y también el de Bartter) resultaron más bien ser patologías exóticas. Lo que si es muy común es el hiperaldosteronismo secundario, presente en patologías crónicas como la falla cardíaca, la ascitis asociada con cirrosis e hipertensión portal o el síndrome nefrótico. El aumento de la producción de aldosterona va de la mano con el de renina, por activación del sistema renina angiotensina tras un descenso del volumen circulante. En el embarazo es un estado fisiológico, pero se observa también en el estrechamiento de arterias renales, hipertensión maligna, uso crónico de diuréticos, hipovolemia (vómitos o diarrea), síndrome de Bartter, síndrome paraneoplásico, además de las ya mencionadas.

Debido a la marcada morbimortalidad causada por la hipertensión, las fallas cardíaca y renal asociadas posteriormente, las farmacéuticas invirtieron grandes sumas en la investigación de diuréticos (tiazídicos, de asa, antagonistas de la aldosterona) inicialmente (fuera de los bloqueadores beta y alfa, en los que participó el Nóbel Black), y luego los inhibidores de la enzima convertidora (ECA) y los antagonistas de la angiotensina II (ARA II), verdadera revolución terapéutica en la prevención y manejo de estas patologías. En el sistema sanitario colombiano, cualquier paciente –por iletrado que sea- ha oído nombrar o está tomando captopril o enalapril, clásicos IECA.

8

LA GLÁNDULA MAESTRA

El infantilismo

Al bordear el nuevo siglo se presentaron sendos informes por destacados médicos europeos, que le dieron a la hipófisis una gran importancia en la etiología de la obesidad, lo que se conoció como el síndrome adiposo-genital. El francés de origen polaco **Joseph Babinski** (recordado por el reflejo piramidal por estimulación plantar, normal en lactantes, patológico en adultos) informó el caso de una joven obesa con infantilismo genital, que presentó un tumor que ocupaba la silla turca. Al año siguiente **Fröhlich** describió otro caso comparable de infantilismo, cefalea severa y alteraciones visuales (enanismo con hipogenitalismo), que luego desarrolló obesidad y que –gracias a la disponibilidad de las nuevas técnicas radiológicas- presentaba un agrandamiento de la silla turca. La hipofisectomía trans-etmoidal mostró que se trataba de un quiste. Al respecto dice el historiador Amaro Méndez: Probablemente ningún otro diagnóstico en endocrinología ha sido tan amplia e injustificadamente utilizado, calificándose de este modo a niños que solamente son obesos. Ocurre que en el niño gordo, los genitales –aunque son de tamaño normal- lucen pequeños con el volumen corporal, y la pubertad aún no se ha presentado. A mediados del siglo todavía hablaban con frecuencia los endocrinólogos sobre casos de síndrome de Fröhlich. Estudios recientes han mostrado que en la obesidad si juega un papel el hipotálamo, a través de la leptina, las adiponectinas, los centros del hambre y de la saciedad; pero no como lo veían estos colegas de hace un siglo.

Albores de la neuroendocrinología

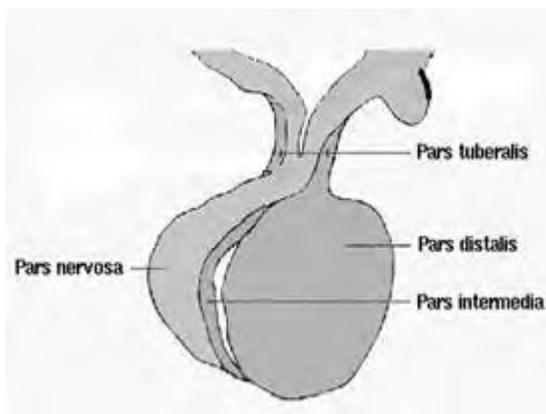
El concepto endocrino iba solidificándose y no cabía duda de que existían mensajeros químicos (ya con el apelativo de hormonas). **Henry Hallet Dale** (1875-1968) en Edimburgo, descubre la acción oxitócica del lóbulo posterior de la hipófisis (1906) a partir de lo cual el médico deja de ser un actor pasivo durante el parto. Para 1936, **Edward Doisy** ya había formulado los pasos para desarrollar una hormona:

1. Se debe identificar el tejido que produce la hormona
2. Se debe desarrollar un método biológico para identificar la hormona
3. Por medio del correspondiente bio-ensayo, se podría preparar un extracto hormonal activo, que –en etapas sucesivas- se podrá purificar (este paso es muy importante, ya que como pudieron observarlo los investigadores de la época era necesario procesar cientos de kilos de órgano crudo para obtener un extracto con actividad suficiente).
4. Finalmente es necesario aislar la hormona, identificar su estructura química y luego sintetizarla finalmente.

Estos procesos investigativos resultaban demasiado costosos, por lo que los científicos de la academia eran frecuentemente financiados por la industria farmacéutica o a menudo eran empleados por las empresas, sistema que persiste todavía.

Para la época del descubrimiento de la insulina –el período entre las dos guerras mundiales– ya la endocrinología había tomado cuerpo con su perspectiva propia en relación con la fisiología. Se aceptaba entonces que el sistema nervioso tenía funciones integracionales rápidas y que las glándulas endocrinas y sus productos coordinaban y regulaban las actividades corporales a largo plazo, bajo la dirección orquestal de la hipófisis. Aunque se consideraban sistemas iguales y separados, algunas evidencias hicieron pensar en que estuviesen más bien conectados. Como en el desarrollo de toda ciencia, diversas disciplinas hicieron aportes: la zoología (o biología), la clínica, la química, la patología, la psiquiatría... ¿existiría un sistema híbrido que llamaríamos neuroendocrinología?

Veamos. Los estudios con la epinefrina y el sistema nervioso autónomo habían progresado, de tal manera que se llegó a saber que las emociones estimulaban el sistema simpático, conectado con la médula suprarrenal que liberaba epinefrina –ayudando en la respuesta de emergencia de la lucha o huida; el fisiólogo **Walter Cannon** había observado en sus experimento con gatos que un susto o el miedo paralizaban el aparato digestivo por medio de la epinefrina (después se sabría que la acción beta de la epinefrina era inhibitoria, mientras que la alfa de la norepinefrina era estimuladora). Se intentó conectar al sistema simpático con la tiroides (a la manera de su conexión con la médula suprarrenal) por dos razones: el hipertiroidismo estaba lleno de síntomas adrenérgicos como la taquicardia, sudoración, temblor, diarrea, ansiedad (mientras que los hipotiroideos presentaban síntomas opuestos), pero además se veía que la enfermedad de Graves a menudo se desencadenaba por un factor de estrés súbito o continuado (además de un claro componente que tiene, como en la presencia de bocio difuso tóxico en gemelos idénticos). Aunque posteriormente el aislamiento de la hormona estimulante de la tiroides dio al traste con la posibilidad del control adrenérgico, muchos investigadores siguieron creyendo que existía la conexión neuroendocrina. Dale y Loewi habían encontrado que el neurotransmisor relacionado con el nervio vago era la acetil-colina, lo que completaba el conocimiento básico de dos funciones antagónicas en el sistema nervioso autónomo, que controla las vísceras. El control neural de la hipófisis comenzó a estudiarse por el lado del lóbulo posterior. Existían importantes investigadores que consideraban que la totalidad de la acción fisiológica estaba en el



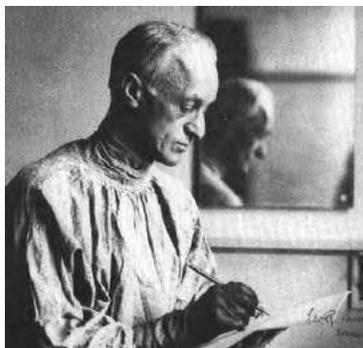
hipotálamo (Aschner, Roussy y Camus) y otros que habían demostrado la acción antidiurética del lóbulo posterior; pero el sistema nervioso tenía cierto control sobre el metabolismo hídrico, ya que el estrés fisiológico y emocional producía también un efecto antidiurético. Pero al tratarse de tejido nervioso, no quedaba claro que las neuronas que había estudiado Cajal tuviesen un efecto secretor, sino más bien la transmisión eléctrica propiamente dicha. Para estas dudas, la respuesta vino por el lado de la zoología. Un estudiante de nombre **Ernst Scharrer** demostró en

su tesis de grado que ciertas neuronas hipotalámicas del pez cumplían funciones secretorias,

las que luego encontró –con la colaboración de su esposa Berta- en otras especies vertebradas e invertebradas. Al igual que ocurrió con investigaciones del siglo anterior, por varios lustros nadie le dio importancia a estos hallazgos. Wolfgang Bargmann –un científico amigo de la pareja- resolvió utilizar técnicas de coloración celular al finalizar la década del cincuenta, de esta manera demostrando que no había solución de continuidad en las neuronas que –originadas en el hipotálamo- terminaban en el lóbulo posterior. Que al fin y al cabo es una estructura nerviosa, no así el lóbulo anterior que está conformado por tejido epitelial. ¿Cómo entonces podría controlar el cerebro la producción de hormonas en la adenohipófisis? Se hicieron entonces observaciones por el lado de la clínica y de la zoología. Las mujeres siempre supieron que los factores psicológicos podía alterar su ciclo menstrual, pues bien conocemos que la amenorrea –que ahora llamamos hipotalámica- es causada por estrés o traumas; se presentaron casos de tumores hipotalámicos que trastornaban funciones relacionadas con la adenohipófisis. Y los naturalistas de memoria sabían que la capacidad ovulatoria de las hembras se afectaba con la temperatura, la luz, el suministro de alimento o la sensación del coito (las conejas ovulan con cada acto sexual). Se produjo infantilismo adiposo al realizar lesiones en determinados tractos del hipotálamo. Entre tanto la clínica y la fisiología continuaban haciendo sus aportes. Al comienzo de la primera guerra, Simmonds realizó varias publicaciones que mostraban que la hipófisis destruída –por observación de necropsias- se asociaba con síntomas considerados de hipopituitarismo, entre los que incluyó la caquexia. Años más tarde el ginecólogo inglés Sheehan demostraría la necrosis hipofisiaria posparto como un importante mecanismo de producción de un síndrome de plurideficiencia hormonal, lo que se sumaba a otras causas de destrucción de la hipófisis como los tumores, infiltraciones, etc.que hicieron que se hablara del síndrome de **Simmonds-Sheehan** al referirse al hipopituitarismo. El control hipofisiario de las gonadas se demostró por conocidos estudios de Asheim y Zondek, y los crudos extractos de dos hormonas (FSH y LH),  por Febold, Hisaw y Leonard y por los estudios de Evans.

En este campo de la hipófisis debemos mencionar los inmensos aportes hechos por el profesor argentino Bernardo Houssay y el neurocirujano de Boston Harvey W. Cushing.

Patología hipofisiaria



Harvey Cushing (1869-1939) fue uno de los profesores que más contribuyó al conocimiento de la endocrinología como rama clínica, además de que desarrolló enormemente el campo de la neurocirugía. Curiosamente este reconocido biógrafo de William Osler (trabajo por el cual fue merecedor del premio Pulitzer) recorrió y trabajó en algunos de los centros que también habían sido testigos del eminente internista. Cushing egresó de Harvard, se entrenó en Hopkins con Halstead, viajó a Europa y trabajó en Alemania con Kocher y en el Reino Unido con Horsley (quien exitosamente había logrado operar algunos tumores hipofisiarios), regresó a Baltimore para finalmente trasladarse a Boston, donde fue neurocirujano del Peter Bent Brigham Hospital (actualmente llamado Brigham and Women's Hospital). Cushing fue un muy hábil neurocirujano que creía que la intervención en si misma era la parte menos importante del

trabajo de un cirujano, pues fue un gran promotor de la cirugía experimental. Desarrolló muchos de las técnicas y procedimientos básicos neuro-quirúrgicos actuales y entre sus investigaciones se encuentran –además de la descripción del reconocido síndrome de Cushing por adenomas basófilos, antes denominado síndrome poliglandular- un método para destruir el ganglio del trigémino (para la neuralgia), analgesia infiltrativa, descripción de las funciones de la hipófisis, hipofisectomía experimental y una introducción a la electrocoagulación. 

En 1901, un año antes del descubrimiento pionero de la secretina, Cushing se interesó en la hipófisis pues le tocó ver un caso –del cual no pudo hacer el diagnóstico etiológico- que presentaba síntomas de infantilismo sexual, obesidad, cefalea, corta estatura y trastornos visuales que resultaron asociados con un tumor hipofisiario. Conoció entonces las descripciones de Frölich en Viena, asistió a unas conferencias sobre la pituitaria dictadas por Schäfer –aquel profesor londinense que con Oliver describiera las acciones hipertensivas tanto de la epinefrina como de los extractos neuro-hipofisiarios y que fuera docente de Bayliss y Starling- y conoció una nueva técnica para abordar la hipófisis en perros. Se convirtió en su interés primordial el poder llegar a aquella pequeña glándula infracerebral que se encontraba tan protegida por estructuras óseas (la silla turca) y meníngeas. Así se dedicó a hacer hipofisectomías en muchos animales, y tratar de correlacionar la clínica que seguía con las funciones hipofisiarias. De allí postuló (al tiempo que mejoraban las técnicas histoquímicas) que la acromegalia era debida a un exceso de hormona del crecimiento producida en tumores eosinófilos y que el síndrome poliglandular –con adiposidad, hipertensión, diabetes, osteoporosis y otras manifestaciones- era en realidad causado por tumores basófilos en el centro de la hipófisis, por lo que este basofilismo hipofisiario comenzó a denominarse enfermedad de Cushing. Su creciente experiencia con pacientes que presentaban tumores hipofisiarios lo llevó a concluir que los tumores que generaban hipofunción eran responsables del síndrome adiposo-genital y de unas formas de enanismo, mientras la hiperfunción causaba la acromegalia y el gigantismo, pero además hizo énfasis en que las disfunciones hipofisiarias tenían un marcado efecto sobre el resto de las glándulas del sistema endocrino. Estuvo estrechamente relacionado con la fundación de la  *Endocrine Society*.

Para 1907 –época en la que Cushing iniciaba su extenso trabajo sobre la hipófisis- un estudiante de medicina de un lejano país austral en el llamado Cono Sur, empezó a interesarse también en esta glándula, tras haber visto un caso de acromegalia. Para 1911 – cuando presentó su tesis de grado en la Argentina- y en los años que siguieron, **Houssay** desarrolló una serie de técnicas para remover la pituitaria de diferentes animales, encontrando luego el papel *diabetogénico* de la adenohipófisis, tal como lo hemos mencionado anteriormente.

A pesar de Cajal, de Gregorio Marañón, de Severo Ochoa o más tarde de César Milstein y Baruj Benacerraf, la ciencia no hablaba castellano. No importaba lo que empezaban a producir el mismo Houssay, Foglia, Leloir o Braun-Menéndez, las publicaciones en español eran ignoradas por los científicos del norte, y los prestigiosos *Journals* del momento no publicaban los resúmenes en inglés que Houssay enviaba. El efecto diabetogénico de la adenohipófisis no pudo ser inicialmente reproducido en los Estados Unidos pues no usaban las mismas técnicas del bonaerense para preservar los extractos

hipofisarios. Hasta que todo fue confirmado por **Herbert McLean Evans** y **Myriam Simpson** en Berkeley, quienes trabajaban en otros aspectos de la elusiva hipófisis anterior. Housay había dicho que *...la adenohipófisis era el órgano directriz y central de la constelación endocrina...* una década antes de que se observara cómo esta glándula controlaba el crecimiento, la reproducción, el metabolismo y la función de otras glándulas periféricas, a través de seis diferentes hormonas. Las glándulas sin conducto no actuaban de manera independiente, sino que guardaban complejas interrelaciones así se conocieran inicialmente de una manera reduccionista. El aislamiento, purificación y síntesis de dichas hormonas fortalecería el pensamiento del argentino, quien posteriormente sería galardonado con el premio Nóbel de Medicina y Fisiología, habiéndonos también dejado un completo texto sobre esta última ciencia.

Sistema Porta hipofisiario

No olvidemos que la anatomía seguía siendo la ciencia primaria en medicina, por lo que no debemos sorprendernos que quien pusiera en contexto la endocrinología fuera el anatomista inglés de la pre-guerra **Geoffrey W. Harris**. En sus estudios del área hipotalámica y de sus relaciones con la adenohipófisis, él inicialmente pensó que había una conexión neural directa, como en el caso de la hipófisis posterior. Pero empezó a dudar cuando observó que el lóbulo anterior era rico en células secretorias y en vasos sanguíneos, mientras que prácticamente no había neuronas. Todo había comenzado cuando un patólogo rumano de apellido Rainer observó en 1927 que los vasos sanguíneos de esa área se veían especialmente prominentes en pacientes que habían muerto de manera súbita o violenta, por lo que convenció a su estudiante G. R. Popa, para que estudiara dichos vasos y sus conexiones con los capilares hipotalámicos e hipofisarios. Se encontraron vasos porta cortos, que según Popa –en una publicación de 1930- llevaban sangre de abajo hacia arriba, afirmación que posteriormente fue negada por Wislocki en Boston y confirmado por Harris en 1947, que observaron el flujo de sangre en animales vivos anestesiados. Así quedó claro que debía haber un mecanismo neurohumoral de control. La proposición central del profesor Harris sobre el control neuro-humoral de la función hipofisiaria se basaba en que el sistema capilar atípico que conectaba el hipotálamo ventral y lóbulo anterior debería conducir sustancias –o mensajeros químicos- de origen hipotalámico que actuarían como liberadoras de cada una de las hormonas hipofisarias, una llegaban al parénquima glandular. Este concepto se validó una vez fue aislado y caracterizado estructuralmente el factor liberador de la TSH, un tripéptido que pasó luego a ser la hormona TRH, que pudo ser medida –al igual que otras hormonas hipotalámicas- en sangre de esos vasos porta (por cateterización) unos diez años más tarde.

Pituitaria, desarrollo y reproducción

Se ha planteado que el desarrollo de la endocrinología se ha logrado en varias fases: el reconocimiento de los efectos de cada glándula sobre el cuerpo, cómo se obtiene la comunicación de una glándula con otra (el caso de la adenohipófisis), cómo se interrelacionan los sistemas endocrino y nervioso, y finalmente aclarar la interacción y efecto de las hormonas sobre la membrana, el núcleo y las organelas celulares. Inicialmente la relación se había hecho sin embargo entre efecto de determinadas enfermedades glandulares y de hormonas específicas, pero la verdadera investigación endocrina fue

realizada de manera holística, es decir,  encaminada a captar simultáneamente todos los aspectos que forman el sistema endocrino y la manera en que todas esas glándulas interactúan entre sí para dar como resultante esa coordinación característica de la fisiología hormonal, como se empieza a ver en las propuestas del profesor Harris. El concepto de la retroalimentación –originalmente aplicado a la ingeniería y a la neurofisiología- es planteado por primera vez en 1930 por Moore y Price, quienes encuentran que hay una relación recíproca entre los testículos y la hipófisis (la testosterona suprime la secreción de LH), y luego entre ovarios e hipófisis. En 1955 Harris publicó una excelente obra –Control Neural de la Hipófisis- que trae diagramas sobre las asas de servo-regulación que comprometen los centros nerviosos superiores, el hipotálamo y los dos lóbulos de la hipófisis, las gónadas, suprarrenales, tiroides y el sistema nervioso simpáticos.



Un campo en el cual se interesaron bastante varios investigadores fue el del desarrollo y de la reproducción. Primero se aceptó que la hipófisis regulaba la función de las gónadas cuando P.E. Smith reversó la atrofia ovárica post-hipofisectomía con el posterior implante de hipófisis. ¿Cómo lo hacía? Fevold –un químico- Hisaw –zoólogo- y Leonardo –estudiante de posgrado obtuvieron dos hormonas proteicas con acciones diferentes sobre el ovario de la rata. En 1931 encontró este grupo que una gonadotropina –la FSH- estimulaba el desarrollo del folículo ovárico y causaba madurez sexual precoz en ratas prepúberes; otra –la LH- no

causaba efectos si se administraba sola en las mismas ratas, pero que lograba la luteinización de los folículos que previamente había madurado por la acción de la FSH; es decir, que estas dos hormonas eran las responsables en forma conjunta de la acción hipofisiaria sobre los ovarios. La experiencia previa sobre esta hipótesis estaba en los estudios de Zondek y de Ascheim con orina de mujeres menopáusicas –rica en FSH- y de orina de mujeres embarazadas –rica en LH- pues la investigación hormonal de aquella época se basaba en sucesivas extracciones de grandes volúmenes, urinarios o de tejido glandular. Un laboratorio muy importante de la época –el dirigido por **Herbert M. Evans** en Berkeley- discrepaba de estos conceptos. Embebidos en el estudio de la hormona del crecimiento, encontraron su efecto diabético, encontraron la LH y luego la estimulante de las células intersticiales del testículo –la misma LH- y postularon que el efecto luteinizante de la hipófisis sobre el ovario era debida a la acción de una sola hormona que se potenciaba con la somatotrofina. Este laboratorio sin embargo hizo los principales aportes sobre aislamiento y caracterización de las hormonas hipofisarias, particularmente de la hormona del crecimiento. Los preparados iniciales utilizados en aquellos experimentos eran bastante crudos. La purificación del ACTH vino por el lado de los investigadores de Yale, **Cyril H. Long** y **Abraham White** –quienes previamente habían aislado la prolactina bovina- y del doctor **Choh Hao Li** quien se había asociado al grupo de Evans en Berkeley. Estos dos laboratorios habían encontrado a comienzos de los años veinte el efecto de extractos hipofisarios de rata en el crecimiento de estas. Al tiempo del anuncio de los científicos de Yale sobre el ACTH, Li logró el mismo objetivo por fraccionamiento salino de la hormona adreno-córtico-trófica ovina; los dos informes fueron publicados en una misma edición del  *Journal of Biological Chemistry*.

Además de aislar el ACTH, el chino Li contribuyó a la identificación, purificación y la determinación de la estructura molecular de muchas hormonas adenohipofisarias (LH,

FSH, HGH, MSH, prolactina y lipotropina) y de otras (endorfinas, factor de crecimiento insulínico 1 o IGF-1). Li logró explicar por qué algunas hormonas tienen funciones biológicas superpuestas, ya que parte de sus estructuras de aminoácidos son homólogas. Una de las importantes contribuciones de este bioquímico fue su idea pionera de que las hormonas peptídicas están formadas por fragmentos activos y regiones reguladoras. Logró la síntesis de péptidos cada vez más largos y en 1973, la síntesis de la córtico-trofina. Muchos de los actuales análogos hormonales con reconocida potencia contienen sólo una parte de los aminoácidos que están incluidos en las moléculas naturales.

El Síndrome General de Adaptación

La endocrinología se enriqueció enormemente por la descripción del síndrome general de adaptación o la teoría del estrés del austriaco **Hans Selye**, quien finalizaría sus días como canadiense por adopción. Para su época de estudiante de medicina en Praga, el hijo del cirujano Hugo Selye empezó a observar que sus pacientes –aparte de la enfermedad por la cual consultaban– presentaban cansancio, pérdida del apetito y de peso, astenia y otras manifestaciones que hoy tal vez incluiríamos en el síndrome de fatiga crónica. Una vez graduado, estudió en su universidad química orgánica, obteniendo un doctorado. De allí pasó a ser becario de la Rockefeller en Johns Hopkins y luego pasó a McGill, donde se inmortalizaría con sus experimentos del ejercicio físico extenuante con ratas de laboratorio que comprobaron la elevación de varias hormonas como el ACTH, la adrenalina y noradrenalina, junto con atrofia del sistema linfático y presencia de úlceras gástricas superficiales, después llamadas del estrés. Este estrés biológico sería el causante de enfermedades cardíacas, hipertensión arterial, trastornos emocionales y otras patologías en las que los incrementos continuados en las hormonas mencionadas actuarían de manera deletérea sobre los correspondientes órganos de choque. Luego planteó que no solamente producen estrés los agentes físicos nocivos para el animal sino también las demandas de carácter social y las amenazas del entorno del individuo que requieren de capacidad de adaptación. Definió Selye su famoso término como "la respuesta no específica del organismo a cualquier demanda del exterior", que se identifica en tres fases, una reacción inicial de alarma (con liberación de hormonas del estrés, generalmente contra-reguladoras de la insulina), un estado de resistencia y finalmente una fase de agotamiento. Varias enfermedades se relacionan con el estrés agudo, como úlceras gástricas, estados de shock, ansiedad postraumática y obstétrica, estados posquirúrgicos, quemaduras e infecciones severas, mientras que otras podrían relacionarse con estrés crónico: trastornos disfuncionales del aparato digestivo que llevan a síntomas dispépticos o a intestino irritable, ansiedad generalizada, insomnio, cefalea tensional, disfunción eréctil, enfermedades cardiovasculares y tendencia a las adicciones, aunque su participación es menos clara pero el uso del término es bastante común.



Las hormonas del lóbulo posterior

El profesor Dale había descubierto que el extracto de hipófisis posterior tenía acción oxitósica; la pituitrina se utilizó entonces para adelantar los partos en los momentos oportunos y para evitar las hemorragias por la astenia del órgano. **Vincent du Vigneaud** –un

bioquímico de Chicago- tuvo la oportunidad de trabajar con los científicos más importantes del momento en el naciente campo del metabolismo y de las hormonas, y trabajó en las más prestigiosas universidades. Sus investigaciones se centraron principalmente en los compuestos de importancia bioquímica que contenían azufre, preocupándose en especial por la insulina y por los dos compuestos de la neurohipófisis, la oxitocina y la vasopresina u hormona antidiurética. Pero también estudió el metabolismo intermediario, péptidos, aminoácidos, la transmetilación y el metabolismo de los compuestos con un carbono, la transulfuración, la biotina y la penicilina. Al comenzar el tercer milenio, los americanos Peter Agre y Roderick MacKinnon, ganaron el Nobel de Química por la identificación de los canales que transportan agua y los que lo hacen con iones. Localizados en las membranas celulares, son muy importantes en el funcionamiento cardiaco, renal, nervioso y muscular. Los canales que transportan agua se denominan **acuaporinas**, que permiten su difusión simple. Por serendipia descubrieron en 1987 un polipéptido de 269 aminoácidos y 28 Kda al que denominaron CHIP28; esta proteína es abundante en el riñón y en el glóbulo rojo, tejidos muy permeables al agua. En 1991 comprobaron que se trataba de un canal de agua, el que posteriormente recibió el nombre de acuaporina 1. Actualmente se reconocen diez de estas acuaporinas en los mamíferos, y más de ellas en otros seres vivos como microorganismos y plantas. En el riñón actúan siete, la segunda de las cuales (AQP2) es regulada por la hormona antidiurética.

El siglo XX arrojó datos claros sobre el papel de los dos lóbulos de la glándula, su relación con el hipotálamo, el papel de depósito de la neurohipófisis, la relación de la neurohipófisis con las glándulas endocrinas clásicas, la purificación y síntesis de sus hormonas peptídicas, la posibilidad de medirlas con el radioinmunoanálisis y la capacidad de tratar algunos problemas clínicos con las propias hormonas o sus análogos. La adenohipófisis se consideró inicialmente la dueña del sistema endocrino –la glándula maestra que todo lo dirigía sin controles superiores- hasta que por los estudios de Harris y de otros distinguidos investigadores se aclaró que su papel es más bien de coordinador de estímulos determinados por neuronas monoaminérgicas y peptidérgicas del hipotálamo, y de diversos influjos ambientales y endógenos como el calor, el estrés y el dolor.

Investigaciones sobre la hipófisis en el siglo XX

1900 Caselli y más tarde, **Aschner** (1909) mostraron que la hipofisectomía en vertebrados jóvenes producía una detención del crecimiento.

1900 **Babinski** y **Fröhlich** (1901) hacen aportes a la relación hipotálamo-obesidad, como con la descripción del síndrome adiposo-genital

1900 Karl Benda, al estudiar la histología hipofisiaria de pacientes acromegálicos encuentra que estos tumores están constituidos por células eosinófilas

1902 Béclere presenta los hallazgos radiológicos de un acromegálico, incluyendo un aumento de tamaño de la silla turca

1902 Gilford usa el término ateliosis para describir enanismo con infantilismo

1904 **Erdheim** insiste en que el daño en la base del cerebro la causa de este síndrome adiposo-genital. Pocos años más tarde afirma que el infantilismo es con frecuencia causado por un craneofaringioma. Este investigador encontró también que había una relación entre la osteitis fibrosa y la hipertrofia de las paratiroides, pero consideró que se trataba de un efecto secundario.

Historia de las Hormonas

- 1907 Schloffer extirpó parcialmente un tumor hipofisario
- 1908 Hoehenegg operó con éxito a un enfermo acromegálico, basado en la técnica del anterior
- 1908 **Levi** describe un caso de enanismo con infantilismo y los llama tipo Lorain.
- 1908 **Paulesco** –quién diseñó una técnica para llegar a la hipófisis por medio de una trepanación, y fue conocido por la pancreína o insulina rumana- informó que los animales no podían vivir sin lóbulo anterior, aunque sí sin el posterior. La hipofisectomía en animales produce síntomas similares a los humanos que padecen hipopituitarismo.
1909. Delille encuentra hipertrofia suprarrenal en animales a quienes se les administra extractos hipofisarios
- 1909 **Dale** demostró la acción oxitócica del lóbulo posterior
- 1909 Gramegna, Béclere usan la radioterapia hipofisaria en acromegalia
1910. Ott y Scott, la acción favorecedora de la lactancia por parte de la oxitocina (acción eyectoláctea)
- 1910 Hirsch introdujo el método de la hipofisectomía transesfenoidal endonasal
- 1910 Crowe describió el cuadro clínico del hipopituitarismo en animales, que incluye atrofia de las gónadas.
- 1912 **Bernhardt Aschner** describió que las lesiones hipotalámicas de los perros causan atrofia de sus genitales; pudo mantener indefinidamente vivos a perros hipofisectomizados
- 1913 Van der Velden y Farini, observaron la acción antidiurética
- 1913 Camus y Roussy produjeron poliuria transitoria por punción del hipotálamo; afirmaron que se debía a un daño en el tuber cinereum
- 1913 Glinski describe dos autopsias de necrosis hipofisaria post-embarazo
- 1914 Simmonds hace la autopsia de una mujer de edad mediana, severamente emanciada, que tiene atrofia extrema del lóbulo anterior de la hipófisis. En los años siguientes estudió tres casos más que presentaban amenorrea, caída del vello axilar y pubiano, pérdida de peso, y signos de hipotiroidismo, en los que hubo hallazgos necrópsicos semejantes. Comienza la Primera Guerra Mundial.
- 1917 Allen ve atrofia de tiroides en renacuajos hipofisectomizados.
- 1917 Allen encuentra que la ausencia de hipófisis produce atrofia del tiroides de los renacuajos e impide su metamorfosis
- 1918 **Zondek** describió en Munich las manifestaciones cardiovasculares –clínicas y electrocardiográficas del mixedema (excepción hecha del derrame pericárdico), anotando además que todo era reversible con el tratamiento a base de extracto tiroideo. Termina la Primera Guerra Mundial.
- 1921 **Evans** por un lado y **Long** por otro, muestran que la administración de extractos salinos de hipófisis aumenta considerablemente el tamaño de las ratas, llegando al gigantismo
- 1926 **Asheim** y **Zondek** producen madurez sexual en ratas prepúberes trasplantadas con hipófisis anterior. Plantean la existencia de dos gonadotropinas que denominan prolan A y prolan B, la primera regulaba la maduración del folículo y la segunda la luteinización. Se encontraban en gran cantidad en la orina de las embarazadas (LH y FSH)
- 1926 Behrens y Barr informan el caso del gigante de Alton
- 1928 Uhlenhuth y Schwartzbach encuentran que la atrofia tiroidea posttiroidectomía se revierte con la administración de extractos hipofisarios (TSH)
- 1928 Stricker señalan el papel de la hipófisis en la lactancia

Historia de las Hormonas

- 1928 Kamm logra la separación de dos fracciones en el extracto de lóbulo posterior, una con acción vasopresora y antidiurética, otro con actividad oxitócica
- 1928 Abel encuentra hormonas en el hipotálamo
- 1929 Leeb, Bassett y Aron encuentran que la inyección de extractos hipofisarios causa en la glándula tiroides cambios histológicos similares a los vistos en hipertiroideos
- 1929 Engle observa que la castración aumenta la actividad gonadotrófica
- 1930 Philip demostró que estas gonadotropinas urinarias tenían origen placentario
- 1930 **Houssay** y Biasoti demuestran que la diabetes experimental del perro mejora con la hipofisectomía
- 1930 **Popa** y **Fielding** describen el sistema porta hipofisario
- 1931 **Feebold** reafirma la existencia de dos gonadotropinas hipofisarias que serán llamadas FSH y LH
- 1932 Ridley demuestra que la hipófisis tiene un factor lactotrófico (PRL)
- 1932 Zondek y Krohn encuentran una hormona que estimula los melanocitos (MSH)
- 1932 **Harvey Cushing** describe doce casos con trastornos metabólicos del tipo obesidad, hipertensión, hiperglicemia y osteoporosis y hace la asociación con tumores basófilos de la hipófisis.
- 1933 **J.B. Collip** descubre la existencia del ACTH. El principal trabajo de este canadiense fue el de la purificación de la insulina, además de la preparación de un extracto paratifoideo.
- 1933 **Hinsey** y **Markee** –el primero, estudioso del control nervioso de la ovulación y el segundo, experto en neurotransmisores- mencionaron la siguiente hipótesis, a la que – como solía ocurrir- no se le prestó mayor atención: el control del sistema nervioso –que se hace a través de una rica inervación del lóbulo posterior- debe ser por mecanismos humorales en el caso del lóbulo anterior, ya que la inervación es escasa. El principal crédito a esta relación se le da a Harris.
- 1935 Se acuerda una terminología uniforme para las porciones de la hipófisis por parte de una comisión de nomenclatura
- 1937 Lyons purifica la prolactina de los bovinos. Sólo hasta la década de los setenta, el canadiense H. G. Friesen demuestra que en las células eosinófilas humanas se produce por aparte la hormona del crecimiento y la prolactina, que por mucho tiempo se consideró inexistente en el ser humano.
- 1937 **Sheehan** publicó doce casos de necrosis hipofisaria post-parto, y más adelante describe adecuadamente el síndrome con la revisión de las historias de ciento veintinueve casos informados. Estudiando más autopsias en un gran hospital de maternidad, encontró que se presentaba una gran isquemia (y necrosis) hipofisaria en las embarazadas que presentaban hemorragias severas.
- 1938 **Fisher, Igran y Ranson** demostraron la intergración funcional de la hipófisis con el hipotálamo
- 1938 McFarland publica una serie de treinta y un casos de gigantismo en que el diagnóstico se estableció con seguridad
- 1940 **Li, Shedlovski** purifican la LH. Comienza la Segunda Guerra Mundial.
- 1941 **Albright** informa aumento del fósforo sérico en acromegalia
- 1942 **Van Dyke** señala que hay una proteína neurohipofisaria que guarda relación constante con las dos hormonas correspondientes, lo que posteriormente se llamaría neurofisina
- 1942 **Ritcher y Clisby** descubren por serendipia que las tioureas (o drogas antitiroideas), cuando al hacer unas pruebas del gusto en las ratas, encontraron que les producía bocio.

Historia de las Hormonas

- 1944 **Li** purifica la hormona del crecimiento
- 1945 **Waring** identificó una diabetes insípida hereditaria. Termina la Segunda Guerra Mundial.
- 1946 **Verney** identificó centros osmorreceptores que responden a la vasopresina
- 1947 **Li** purifica el ACTH al tiempo que lo hacen **Long** y **White**.
- 1947 **Green** y **Harris** confirman los hallazgos de **Wislocki** sobre que el flujo de la sangre en el sistema porta hipofisiario va del hipotálamo a la hipófisis
- 1948 **Li** purifica la FSH
- 1948 **Kinsell** encuentra elevaciones en la concentración de hormona del crecimiento en acromegálicos
- 1951 **Bargmann** y **Scharrer** lanzan la hipótesis de que las hormonas neurohipofisarias son en realidad de origen hipotalámico
- 1953 **Du Vigneaud** sintetiza por primera vez hormonas polipeptídicas: arginina vasopresina (ADH) y oxitocina
- 1955 **Guillemin** y **Rosenberg** describen el factor liberador del ACTH o CRF
- 1956 **Porter** y **Jones** demuestran la presencia de CRF en la sangre portal hipofisiaria
- 1956 **Lee** y **Lerner** purifican la MSH
- 1959 **Crawford** y **Kennedy** observaron que el diurético hidroclorotiazida tiene efecto antidiurético en la diabetes insípida nefrogénica
- 1960 **Condliffe** purifica la TSH
- 1962 **Lederis** encuentra que la oxitocina se sintetiza en los núcleos paraventriculares y la vasopresina en los supraópticos del hipotálamo
- 1962 **Utiger** determina hormona del crecimiento en ayunas y después de la administración de glucosa como prueba diagnóstica de acromegalia
- 1963 **Schwyzer** y **Sieber** sintetizan la MSH y el ACTH
- 1965 **Acher** encuentra las neurofisinas, moléculas proteicas grandes que transportan las dos hormonas neurohipofisarias desde el hipotálamo al lóbulo posterior
- 1966 **Arbouin** encontró un efecto antidiurético de la clorpropamida en pacientes con diabetes insípida nefrogénica

Un Nóbel para la endocrinología moderna

Por el famoso Instituto de Medicina y Cirugía Experimentales de la Universidad de Montreal pasaron importantes estudiantes e investigadores que contribuirían al desarrollo de la endocrinología. Tal vez el más conocido sea **Roger Guillemin**, quien se trasladó allí una vez graduado de médico de la Universidad de Lyon, quien inició sus trabajos hormonales en ratas nefrectomizadas a quienes se les indujo hipertensión por DOCA. En nuestro medio fue allí a estudiar **Hernán Mendoza Hoyos**, uno de los primeros endocrinólogos del país quien –a pesar de su prematura desaparición, víctima de un tabaquismo inveterado- fue uno de los iniciadores de trabajos sobre población, a través de su vinculación con la asociación de facultades de medicina. Pero volviendo a **Guillemin**, a su retorno a Francia no encontró el ambiente académico que necesitaba por lo que regresó a Montreal y obtuvo su Ph.D. Se interesó en el estudio del control fisiológico de la hipófisis, trabajo que posteriormente continuó en Houston, durante su vinculación con **Baylor**. Su amistad con personas como **Claude Portier** y **Geoffrey Harris**, le ayudaron en orientar sus investigaciones posteriores sobre mediadores químicos de origen hipotalámico. Volvió a Francia y otra vez retornó a los Estados Unidos,

vinculándose al Instituto Salk en La Jolla, California.

Cuando el premio Nóbel se concedió en 1997 a tres investigadores en el campo de las hormonas, Roger Guillemin, Andrew Schally y Rosalyn Yalow, el mundo supo de sus investigaciones -los dos primeros sobre neuropeptidos hipotalámicos- y la tercera la que diseñó el método de determinación hormonal conocido como radioinmunoanálisis. Roger Guillemin fue el descubridor de la hormona liberadora de la tirotrópina (TRH), de la somatostatina u hormona antagonista de la del crecimiento y ha sido estudioso de las endorfinas u opiáceos endógenos; **Andrew Schally** por su parte estudió la TRH trabajando en medio millón de hipotálamos de cerdo, identificó sus aminoácidos y finalmente la sintetizó. En cuanto a la somatostatina, encontró que inhibe el crecimiento, evita la ceguera en los diabéticos y modula la secreción de una serie de péptidos en el aparato digestivo, entre ellos la insulina. Su aporte más conocido fue tal vez el aislamiento y síntesis de la gonadorelina, la hormona liberadora de las gonadotropinas que ha sido utilizada en tratamientos para la fertilidad y cuyos análogos son ampliamente usados en el cáncer de próstata, endometriosis y otras enfermedades. Conocí a Schally en la Universidad de Tulane –en la época en dirigía el laboratorio de endocrinología y polipéptidos del Hospital de Veteranos; allí trabajaba con sus científicos y colaboradores. Con uno de ellos, *Abba Kastin* -joven internista-endocrinólogo que investigaba sobre el factor liberador de la MSH- tenía el gusto de almorzar con frecuencia en la cafetería de la Facultad de Medicina; por supuesto, no hablamos del tema del trabajo. Como parte de mi residencia en medicina interna, tuve la oportunidad de rotar un semestre por esa sección de endocrinología, servicio que dirigía otro eminente investigador en péptidos hipotalámicos, el doctor *Cyril W. Bowers*. Schally era de los pocos no médicos, y se encerraba en su laboratorio a realizar experimentos con animales a partir de las dos de la tarde. No asistía a las reuniones de endocrino, como si lo hacían Bowers, Kastin, William Locke, Thomas W. Redding, W. H. Carter, *M. Tanaka* y *Akira Arimura* (quien luego trabajaría en Londres con Pearse, sobre las células APUD). Debo confesar que –como internista en formación- sentía una cierta superioridad de *diagnostician* frente a aquellos japonesitos cuando se presentaban casos clínicos, pues hablaban poco inglés y no eran médicos. En su autobiografía, el profesor Schally los menciona a todos ellos y lógicamente al doctor Bowers (quien perfectamente hubiera podido ganarse el Nóbel) y a sus colaboradores inmediatos. Pero yo consideraba –gajes de la juventud- que lo importante era poder hacer diagnósticos más o menos brillantes, y no en pasar el tiempo disecando ratas de laboratorio.

Schally -nacido en Polonia -hablaba perfecto español y portugués, y eso le facilitó realizar investigaciones en ibero-américa, con personajes como –entre otros- Carlos Gual, Arturo Zárate y Mario Paredes, en cuya casa en Quito tuve la oportunidad de departir nuevamente con Schally y su esposa, Ana María Medeiros, endocrinóloga. En Colombia Schally tuvo un colaborador de nombre E. Pedroza, al que nunca conocí pues tal vez se dedicaba a las ciencias básicas. Finalmente, **Rosalyn Yalow** y Salomón Berson diseñaron el método del radioinmunoanálisis, procedimiento de laboratorio que permite medir partículas muy pequeñas como las hormonas en sangre.

9

LAS HORMONAS GONADALES

Hormonas sexuales



Los aspectos más llamativos del naciente campo de la endocrinología estuvieron relacionados con las hormonas gonadales, no obstante que las primeras endocrinopatías descritas y las hormonas inicialmente descubiertas no tuvieron que ver con las producidas por ovarios y testículos. Tal vez porque sean más notorios los efectos de la castración, quizás por el experimento pionero del zoólogo Berthold o por las espectaculares publicaciones sobre las acciones rejuvenecedoras del extracto testicular. Estaban además los datos curiosos de la pubertad precoz, los hermafroditismos, los misterios del ciclo menstrual y de la fertilidad, el crecimiento, la asociación entre hormonas y características sexuales, y entre estas y la orientación sexual y la identidad de género. Parte importante de los descubrimientos en este aspecto tuvieron que ver con los esteroides, cuya molécula básica –el colesterol- fue aislado en el siglo de las luces. En la siguiente centuria –siglo XIX- hubo varias observaciones que sugerían una secreción endocrina del ovario:

- Negri planteó que la menstruación dependía de la formación ovárica
- Kundrat y Engelmann informaron las variaciones cíclicas del endometrio
- Lataste las variaciones cíclicas de la mucosa vaginal
- **Jacques Loeb** reconoció que la función del cuerpo lúteo era la de modificar el endometrio de modo que pudiera realizarse la implantación del óvulo. Este alemán llegó a América en 1891, enseñó en Chicago, California y en el Instituto Rockefeller. El famoso novelista Sinclair Lewis usó al germano como modelo de un científico altruista –el investigador solitario que busca la verdad sin dejarse tentar por el demonio del éxito- que recibió alabanzas de otros pensadores porque se enfrentó a muchas ortodoxias prevalentes y se mostró un socialista en política. Fue un precursor de la reproducción asistida en cuanto a que logró segmentación de huevos de erizo de mar fertilizados y no fertilizados en soluciones salinas
- Kisch en 1874 estudió los cambios que ocurrían en la menopausia
- Veinte años más tarde Marie Bra, una estudiante de Brown-Sèquard sugirió que las secreciones ováricas podrían usarse para tratar la insuficiencia de este órgano.
- En 1896, el ginecólogo vienés Emil Knauer logró la producción de características sexuales secundarias al trasplantar ovarios de animales desarrollados en hembras inmaduras, demostrando que había unas secreciones internas femeninas. 
- Pero al igual que lo que pasó con Berthold, dicho conocimiento se mantuvo más o menos ignorado hasta la publicación en 1910 del texto completo de Artur Biedl sobre las glándulas y sus secreciones

- En 1897, **John Beard** de la Universidad de Edimburgo sugirió que la ovulación era suprimida en mamíferos con la preñez avanzada y que el cuerpo lúteo desempeñaba una función necesaria en esta supresión.

Durante las siguientes dos décadas varios investigadores dilucidaron la función del cuerpo lúteo y en general del ovario y para 1920 ya se había esbozado una teoría aceptable sobre el ciclo menstrual, en la que la regla ocurría debido a que la parte interna del útero –preparada para la implantación del óvulo- se degeneraba si no había fertilización; dicho concepto implicaba que primero debía ocurrir la ovulación y formarse el cuerpo amarillo. Precisamente para 1920 el químico y fisiólogo de la Universidad de Chicago **Fred Conrad Koch** –en cuya memoria se otorga actualmente un prestigioso premio de endocrinología- empezó a colar testículos de toro para obtener extractos que inyectaba a gallos capones para ver el desarrollo de la cresta, cosa que sólo logró cuando se le unió **T.E. Gallagher**, pues con unos procesos de extracción que involucraban varias etapas lograron una mezcla activa, ya que la cresta del capón respondía en cinco días a la administración de sólo 0.01 mg de la nueva sustancia. Más tarde se observaría que su administración fortalecía los músculos, dando origen al uso posterior de anabólicos por atletas y hombres interesados en desarrollar una espectacular musculatura, pues se mejoraban los resultados de extenuantes ejercicios gimnásticos. El uso indiscriminado e ilegal de estos anabólicos en los gimnastas que competían en juegos olímpicos tuvo su punto culminante en la pérdida de la medalla otorgada al corredor Ben Johnson en Seúl, 1988. Stockard y Papanicolau (quien más tarde diseñaría el estudio citológico para la detección del cáncer cervical) pudieron seguir la función ovárica –incluida la detección de la ovulación- de cobayos y otros roedores a través de frotis de la vagina. Antes de esto-en1903- Ludwig Fraenkel de Breslau, había descubierto que en el saco que quedaba después de la liberación del óvulo se formaba una sustancia amarilla, y que -si se quitaba este cuerpo lúteo- no se desarrollaban embriones de conejas apareadas.

Estrógenos en orina

Mención aparte merecen los trabajos de **Selmar Asheim** (1878-1965) y de **Bernhard Zondek** (1891-1966), quienes por serendipia observaron en 1928 que la orina de las mujeres embarazadas tenía una potente actividad estrogénica; lo que ellos trataban de diseñar era una simple prueba de embarazo –que luego se llamaría de Asheim-Zondek- que se detectaba al inyectar la orina de la paciente en ratones o ratas, que desarrollaban una reacción de estro en caso de haber embarazo. Posteriormente ellos mismos descubrirían en 1931 grandes cantidades de sustancias estrogénicas en la orina de yeguas preñadas, la cual es la fuente de los estrógenos equinos conjugados. Los primeros esteroides que se reconocieron en dicho preparado fueron el sulfato de estrona (48%), el sulfato de equilina (26%) y el sulfato de 17-alfa dihidroequilina (15%).

Los diferentes estrógenos

Las investigaciones de Stockard, **Papanicolau**, Asheim y Zondek resultaron luminosas para los estudios que en 1923 realizarían **Edgar Allen** y su colega **Edward A. Doisy**; ellos encontraron que las ratas hembras inmaduras entraban en estro (calor o celo) cuarenta y ocho horas después de la administración de extracto crudo de ovario, como si tuviesen

ovarios maduros. Para 1929, Doisy y –dos meses más tarde- **Adolph Butenandt** comunicaron cada cual por su lado el aislamiento de la estrona de la orina de mujeres embarazadas y al año siguiente se descubrió la estructura de la estrona cristalizada. Doisy descubrió también el estradiol y el estriol, y aunque fue un experto en hormonas sexuales habiendo escrito dos autorizados libros sobre el tema, curiosamente se vino a ganar el premio Nóbel de Medicina



en 1943 por sus estudios sobre la vitamina K (que encontró en la alfalfa y en el pescado) y por describirlo como un terpeno denominado filoquinona; Butenandt por otro lado ganó diez años más tarde el premio en Química, por su trabajo con las hormonas sexuales. Fue él quien -al aislar la estrona y analizar su estructura- encontró que se trataba de un esteroide, la primera hormona de esta familia de moléculas. La palabra esteroide proviene del griego *steros*, que significa sólido. Los esteroides son miembros de la familia del alcohol, pero difieren de los alcoholes comunes en que pueden someterse

a solidificación cristalina. Lo común en los esteroides es el núcleo central de diecisiete carbonos dispuestos en cuatro anillos, el clásico ciclo pentano-perhidrofenantreno.

Moléculas similares son los esteroides, como el precursor de estos, el lípido colesterol, o el calcitriol y sus precursores, que hacen parte de la vitamina D. Butenandt había por ejemplo aislado unos quince miligramos de androsterona (la primera hormona esteroide descubierta) de quince mil litros de orina de un policía. Con fondos suministrados por la Schering alemana, y con la colaboración de G. Hanisch, desarrolló métodos sintéticos para preparar testosterona a partir del colesterol, hormona aislada en mayo de 1935 de los testículos, ya en forma cristalina por **Károly Gyula David** y **Ernst Laqueur**. Otros que trabajaron en la testosterona fueron los científicos de Ciba en Suiza, **Leopold Rusicka** (quien compartió el Nóbel de Química con Butenandt) y A. Wettstein, con el estudio sobre la preparación artificial de la hormona testicular, testosterona (androst-3-ona-17-ol).

El primer medicamento estrogénico que lanzó Ayerst en el Canadá, en asocio con investigadores de la Universidad de McGill fue el Emmenin, un estrógeno oral de poca potencia, obtenido de la orina de mujeres que se encontraban en el tercer trimestre del embarazo. Además de su baja actividad era un producto costoso, con olor y sabor desagradables. En 1937, los científicos de Ayerst descubrieron que el estrógeno urinario de las yeguas que están entre el 4º y el 9º mes de los 11 meses que dura su preñez, es dos y media veces más potentes que el obtenido de la orina humana. Como la cantidad y tipo de los estrógenos urinarios varían de mes a mes en el embarazo de dichas yeguas, para poder garantizar potencia y composición uniformes hay que mezclar y refinar material de cada lote cada año, para poder obtener variaciones no mayores del 3%. En 1941 se lanzó el Premarin en el Canadá y un año más tarde en la Unión Americana. Su nombre se deriva de Pregnant Mares Urine. Basados en la información química, de fabricación y controles aceptados para aquella época, la Administración de Alimentos, Drogas y Cosméticos aprueba la indicación de terapia de suplencia hormonal para la menopausia.

El descubrimiento de la estrona fue muy importante, ya que los químicos aprendieron a manipular las moléculas esteroides, generando la posibilidad de su síntesis química. En 1930, el londinense **Guy E. Marrian** aisló el estriol de la orina, menos potente que la estrona pero que luego se observó era el estrógeno de la placenta, siendo además estos dos estrógenos los metabolitos del estradiol. En 1935 se aisló el 17- beta estradiol, considerado el estrógeno natural más potente, y esto se logró a partir de 4 toneladas de ovarios porcinos;

de esta enorme cantidad de tejido, sólo se sacaron 10 mg de hormona cristalizada por McCorquellades. En 1930, los americanos **George W. Corner** y su estudiante asistente Willard M. Allen, en la Universidad de Rochester, descubrieron la progesterona –el elemento activo del extracto del cuerpo lúteo- que fue llamada de esta manera por que favorecía el proceso de la gestación; en 1934 Carl Slotka y sus colegas en Breslau identificaron su estructura. El dietilestilbestrol es el primer estrógeno sintético que Dodds y Lawson descubren en 1938. Su uso fue masivo, pero décadas más tarde debió ser retirado del mercado, ya que las hijas de las madres que lo tomaron, padecieron de una alta frecuencia de cáncer vaginal. También se observó en 1938 que el agregar un grupo etinil en la posición 17 le confiere actividad al estradiol para su uso en la vía oral. Fellner en 1913 y Butenandt en 1934, lograron el primer preparado del cuerpo lúteo capaz de producir cambios endometriales y su síntesis parcial respectivamente. En los años 30 y 40, las hormonas sexuales, principalmente las estrogénicas, se utilizaron en el tratamiento de los síntomas menopáusicos, supresión de la lactancia después del parto, tratamiento del cáncer de la próstata y para evitar los desenlaces adversos del embarazo.

A mediados de siglo, los médicos comenzaron a usar también estrógenos para el tratamiento a largo plazo. El estrógeno también demostró evitar la aterosclerosis en polluelos y aumentar la fracción buena de colesterol. El descubrimiento de los moduladores selectivos de receptores estrogénicos como el tamoxifeno y el raloxifeno, con efecto estrogénico en algunos tejidos y antiestrogénico en otros, aunado con el descubrimiento de más de un receptor estrogénico y la capacidad de  una misma sustancia para actuar como agonista o antagonista, parcial o total según el tejido, muestra las potenciales diferencias de acción entre los estrógenos. Otra molécula de uso actual común es la tibolona, que tiene acciones estro-progestágenas y androgénicas, con efecto neutro sobre seno y endometrio, y efecto benéfico sobre lípidos, hueso y fenómenos vasomotores.

Los Anales de Endocrinología, de París

En marzo de 1939 aparece el primer número de los *Annales D'Endocrinologie* de París, donde puede uno ver anuncios relacionados con hormonas sexuales o hipofisarias, opoterapia que habla de “complejos de las glándulas de energía” para “astenias, deficiencias físicas y psíquicas”. Se ven allí marcas que todavía nos son familiares. Progynòn, Prolutòn, Testoviròn, este último indicado como antagonista ginecológico para “mastopatias e hiperfoliculinismo”. El estrógeno Progynòn se recomienda en problemas menstruales, pubertad y menopausia. Para la menopausia también recomiendan el Gynecalción, sugiriendo que ya desde esa época estaban pensando en los problemas óseos de la osteoporosis. Hay drogas para la andropausia, y la casa Byla ofrece toda la gama de hormonas hipofisarias, gonadohormona, tirohormona, lactohormona, somatohormona, ocitohormona, leiohormona y neurohormona, esta última para el manejo de las “migrañas hipofisarias”. En ese mismo histórico ejemplar, hay un artículo sobre el desarrollo artificial del aparato genital humano escrito por Moricard, en el que informa que aun con la ausencia de progesterona se puede inducir una menstruación foliculínica por medio de una inyección de benzoato de estradiol. “Desde el punto de vista terapéutico”, afirma, “el interés del benzoato de estradiol nos parece muy importante. En su notable estudio sobre la foliculina, Simmonet (autor de un libro sobre el tema, que se anuncia en la misma revista), resta

importancia a esta forma de opoterapia. Yo, por el contrario, considero que ella es la base fundamental de la hormonoterapia ginecológica”.

Progestágenos de las plantas

Russell Marker, un químico orgánico excéntrico, resolvió el problema del abastecimiento de progesterona al observar que este esteroide podía sintetizarse de las plantas, y después de ensayar en las de todo el mundo encontró que la respuesta estaba en la raíz de la Dioscorea o cabeza negra, una especie de papa de sabor dulce. No obtuvo respaldo financiero para la fabricación a gran escala de la progesterona, por lo que renunció a su cargo de profesor en Pennsylvania y se mudó a Ciudad de Méjico, aprendiendo el manejo que hacía la gente local de la patata del barbasco; entonces, en un galpón de alfarería estableció un laboratorio, habiendo manufacturado en dos meses más progesterona (a partir de esteroides de sapogeninas de estas plantas, cuya efectividad había sido ya mencionada por científicos japoneses) de la que había visto anteriormente. Syntex fue el nombre de la empresa que Marker y sus colegas fundaron, compañía que en 1949 abandonó por disputas financieras, habiendo destruido todas sus notas y archivos. Sin embargo uno de los jóvenes científicos que Syntex contrató ese mismo año, Carl Djerassi (quien había trabajado en la síntesis de cortisona a partir de la diosgenina), trabajó en la síntesis de una progesterona mejorada para su uso por vía oral y así apareció en 1951 la noretindrona.

La anticoncepción hormonal

En 1929 **Hermann Knaus** y **Kwasako Ogino** establecieron el cálculo de los días fértiles del ciclo menstrual femenino. En la década de los cincuenta se iniciaron también los estudios de la inhibición hormonal de la ovulación en grandes grupos de población. La reproducción había jugado un papel fundamental en poblar la tierra, particularmente cuando tantas vidas se perdían por pestes, guerras y tragedias naturales. Pero la creciente urbanización y la sociedad post-industrial se asociaron con hacinamiento, desnutrición y retraso social en los segmentos más vulnerables de la población; en el inicio del siglo XIX se empezó a generar conciencia sobre la superpoblación, en particular por ensayos como los de Malthus y Edmonds. Planificar la familia, costumbre que se había intentado tímidamente con métodos artesanales, de barrera, o naturales, encontró una respuesta farmacéutica (los anticonceptivos orales) que por lo efectivos y tolerados pronto se popularizó. En esta historia participaron personajes como Sanger, McCormick, Marker, Pincus, Djerassi y Rock. La enfermera **Margaret Sanger** era una activista de causas radicales, Catherine McCormick, la heredera de una gran fortuna; un judío, **Gregory Pincus** era el fundador de la Fundación Worcester de Biología Experimental y un científico interesado en la fisiología sexual de los conejos, y había podido fertilizar In Vitro óvulos de conejo. Los medios de comunicación fueron hostiles con lo que llamaron “concepciones inmaculadas”: el *New York Times* lo compararía luego con el siniestro profesor Bokanovskyc –personaje de Aldous Huxley en su novela *El Valiente Nuevo Mundo*, que sacaba seres humanos de frascos; la revista *Collier's* publicó un artículo titulado “sin padre que los guíe”, de corte antifeminista y antisemita, que destacaba como la virilidad del americano estaba en peligro debido a la disminución de la tasa de natalidad asociada a la Gran Depresión. Pincus había sido profesor en Harvard, pero tuvo que salir y no volvió a conseguir un nombramiento académico en virtud de sus enemigos. Una vez ubicado –gracias al apoyo de filántropos- en

Worcester, consiguió apoyo económico entre otros de GD Searle, farmacéutica de Chicago que le encargó el desarrollo de un proceso para la producción comercial de cortisona. Sanger y McCormick le pidieron a Pincus que desarrollara un anticonceptivo fisiológico, que este consideró era la progesterona, una hormona que prevenía el embarazo. La consecución de los progestágenos fueron los aportes de Marker y Djerassi. Si en el tercer milenio aún se polemiza por el uso de la anticoncepción con métodos artificiales, hay que imaginar lo que sería en aquellas décadas del siglo pasado. Pincus se asoció luego con el ginecólogo **John Rock**, quien usaba la progesterona para bloquear la ovulación, y luego por medio de un fenómeno de rebote, lograr de esta manera la fertilidad de las mujeres; en realidad Rock había demostrado que la progesterona podía prevenir los embarazos. Los anticonceptivos orales (que tienen además reconocidas ventajas no contraceptivas y otros usos médicos) salieron al mercado entonces, gracias a las investigaciones de Rock, Pincus y **Celso Ramón García** con la píldora Enovid, que contenía 10 mg de noretinodrel como progestágeno y 150 mcg de mestranol como estrógeno. El amplio uso de la píldora se fue asociando con dosis cada vez más bajas, que disminuyeron sensiblemente los riesgos trombo-embólicos y los efectos indeseables del tipo náuseas y otros. En las sociedades industriales este tipo de contracepción hormonal fue de la mano con los nuevos derechos de la mujer al estudio y al trabajo y a su progreso personal como individuo social, sin impedirle su natural instinto a ser madre. En los países pobres por otro lado, tiende a predominar una cultura machista que asocia virilidad con fecundidad y regulación de los embarazos con infidelidad femenina, de alguna manera utilizando el aborto -con sistemas antihigiénicos por lo demás- para controlar la frecuente ocurrencia de embarazos indeseados. Este es uno de los muchos desarrollos tecnológicos actuales y futuros que han generado amplios debates ético-religiosos y legales que en las centurias pasadas nunca fueron fuente de controversia.

Endocrinología ginecológica en Colombia

Acudimos al texto de Efraim Otero Ruiz –al que citamos con frecuencia por sus numerosos escritos históricos en nuestro país- en relación con lo que sucedía en Colombia en este campo: *La primera noción que se tiene en Colombia de un preparado de acción endocrina, en la esfera gineco-obstétrica, corresponde al extracto de hipófisis posterior o "pituitrina", introducido en Colombia en 1910 por el profesor Miguel Rueda Acosta, tan sólo cuatro años después de descubierto y un año después de su introducción al mundo obstétrico por Blaer-Bell. Ya en 1913 el uso difundido de esos extractos es motivo de una tesis de grado. El nombre "pituitrina" seguirá siendo empleado por varias décadas, aún después de que Kamm y col. en 1927 separaran la fracción vasopresora y antidiurética "pitresina" de la fracción ocitócica "pitocín o pitocina". Esta última se seguirá empleando ampliamente en el país, hasta el presente, para la inducción artificial del parto. Los primeros extractos acuosos de hormonas ováricas, cuyo nombre "ovarina" o "foliculina" es de procedencia francesa, llegan al país a finales de la década de los veinte y comienzan a ser empleados empíricamente en menopausia y en toda clase de desarreglos menstruales. Algo parecido sucederá con los primeros andrógenos. La relativa impureza de esos extractos llevó a uno de los pioneros en el uso de hormonas sexuales, el doctor Clímaco Alberto Vargas, quien sostenía, además, que se debía hablar en masculino de "el hormón" y no de "la hormona", a describir a comienzos de los treinta lo que llamó la "reacción Vargas" para el diagnóstico prenatal del sexo. Según él, la aplicación subcutánea de la hormona masculina*

en la embarazada dosificada en "unidades gallo", ya que su dosificación biológica se hacía con base en el crecimiento de la cresta de pollos castrados o capones, si producía una especie de jabón o elevaba la temperatura local, era indicativa de que el feto era masculino, ya que habría una "reacción alérgica" a dicha hormona. De más está agregar que la alta proporción de falsos negativos, unida a la producción progresiva de testosterona purificada en base oleosa, trajeron el descrédito total de dicha prueba. Habría que esperar al estudio citogenético del líquido amniótico, en los setenta, o a la ecografía, en los ochenta y noventa, para poder tener una información segura en cuanto al sexo fetal.

Otero cita la excelente recopilación hecha por *Fernando Sánchez Torres* sobre ochenta y un años de bibliografía colombiana en obstetricia y ginecología (1888-1969), que nos permite ver cómo el interés por la endocrinología ginecológica nace en 1926 con dos tesis de grado: “Fenómenos endocrinos en ginecología” y “Ovario, glándula endocrina”. Sin embargo, deberán transcurrir trece años antes de que se elaboren otras tesis como... la de F. Afanador sobre relaciones hipófiso-ováricas... en esa revisión, de 2.121 referencias sólo 29 tratan directamente el tema de la fisiopatología endocrina, relativa al uso de las hormonas sexuales en obstetricia y ginecología. Por otra parte, hasta bien entrados los años cincuenta, el uso terapéutico parece dominado por la progesterona en sus aplicaciones para la prevención del aborto habitual.

El pionero de la planificación familiar en Colombia –según narra Fernando Sánchez Torres– fue **Fernando Tamayo Ogliastri**, quien... inició el empleo de los distintos métodos anticonceptivos incluyendo el dispositivo intrauterino. En 1965 dio los primeros pasos para fundar la Asociación Pro Bienestar de la Familia Colombiana. Un año después se abrió en Bogotá la primera Clínica de Planificación Familiar con la sigla "Profamilia". En 1969, el ministro de salud Antonio Ordoñez Plaja incluyó actividades de planificación familiar en sus programas de protección materna e infantil. Aparte de Profamilia, dos instituciones –ahora desaparecidas– contribuyeron al mejor conocimiento de las técnicas y ventajas de la planificación familiar: la Corporación Centro Regional de Población (CCRP) y la Asociación Colombiana para el Estudio de Población (ACEP).

En cuanto a la reproducción asistida, **Louisa Brown**, concebida en un laboratorio mediante fertilización in vitro y transferida luego al útero materno, nació en Oldham (Inglaterra), el 25 de julio de 1978. La prensa registró el hecho como el nacimiento del "bebé probeta". Siete años más tarde, en Colombia se repitió el logro por **Elkin Lucena**; ese nacimiento –por fertilización extracorpórea– fue el primero en Latinoamérica.

Las hormonas masculinas

Los histofisiólogos **Pol Bouin** y **Paul Ancel** (entre 1903 y 1904) mostraron –en conejos machos– que la ligadura de los conductos eferentes producía degeneración de los túbulos seminíferos pero estos animales mantenían sus características sexuales y el tejido intersticial se encontraba intacto, donde están las células de Leydig; seis años después encontraron el componente progestacional del ovario. **Eugen Steinach** popularizó la vasectomía, extrapolando sus hallazgos en animales, para aumentar los niveles de testosterona en una serie de indicaciones. **Alejandro Lipschutz** (1916) fisiólogo y

antropólogo letón chileno –y el mismo Steinach- observaron hiperplasia de los cuerpos cavernosos de cobayas castradas e injertadas con un testículo. Aunque años más tarde se observó que en la orina de hombres normales hay algunas sustancias estrógenicas (de hecho las células de Leydig producen estriol) y que las mujeres también excretan andrógenos (17-cetosteroides suprarrenales), con estos experimentos se aceptó que las acciones endocrinas de ovarios y testículos eran específicos del sexo correspondiente.

La suplencia androgénica no se ha usado tan frecuentemente como la estrogénica. Por supuesto que desde finales del ochocientos se han usado estos preparados con fines de rejuvenecimiento, recuperación de la potencia, tratamiento de la homosexualidad masculina, aumento de la libido, prevención de la osteoporosis o utilización de sus propiedades anabólicas. Los parches de testosterona disponibles, o bien resultan inconvenientes por su necesidad de aplicarse diariamente sobre el escroto, o porque producen dermatitis de contacto. La testosterona más barata y más usada en hipogonadismo masculino es el dipropionato para aplicación parenteral de depósito, pero tiene el problema de los picos altos iniciales y los niveles bajos posteriores, lo que además genera preocupación sobre sus efectos en la próstata.

El síndrome de Stein-Leventhal

En 1935, Stein y Leventhal informaron un síndrome clásico en mujeres, consistente en amenorrea, hirsutismo, infertilidad y ovarios poliquísticos agrandados; al practicarles una biopsia ovárica, las pacientes empezaron a menstruar de manera regular. De esta manera se instauró un tratamiento quirúrgico consistente en la resección en cuña. Con los avances tecnológicos, se ha visto que los **ovarios poliquísticos** son comunes, que se asocian a resistencia a la insulina, hiperinsulinismo y obesidad, por lo que se viene manejando recientemente con metformina. Hay un aumento de andrógenos ováricos por las células de la teca, aumento de estrona (proveniente de aromatización de androstenediona en las células grasas) y de estradiol, con freno de la FSH y aumento de la LH. Se produce anovulación y trastornos del ciclo menstrual, incluida la amenorrea secundaria. Los estrógenos libres aumentados –en parte también por la supresión de la globulina transportadora de hormonas sexuales proveniente del hígado- tienen un efecto negativo sobre la hormona folículo estimulante (interfiriendo con la maduración del folículo). Algunos niveles de FSH persisten sin embargo, de manera que los folículos crecen pero no se maduran, dando origen a los múltiples quistes.



10

DESARROLLO DE LA ENDOCRINOLOGÍA

El cirujano que descubrió el origen del hipotiroidismo

Como la ciencia concebida en el siglo XX, la endocrinología sin embargo no se encontraba integrada hacia el mil novecientos. Había una serie de datos –importantes pero dispersos– como las descripciones de Addison, el hipotiroidismo de Gull, los casos de cretinismo en los Alpes y en los Andes, la diabetes como un problema de siempre, los acromegálicos de



Pierre Marie, los hipertiroideos de Graves, Parry y Basedow y el “rejuvenecimiento con extracto testicular” de Brown-Séquard, que disparó la opoterapia. El descubrimiento fisiológico más importante fue –sin lugar a dudas– el hallazgo de la secretina por Bayliss y Starling, y el haber acuñado poco después el término “hormona”. A pesar de que por más de treinta y cinco siglos se había hablado de una anomalías que correspondían a la glándula tiroideas, y –no obstante las descripciones clínicas sobre las disfunciones tiroideas que hemos mencionado– las relaciones entre bocio o coto y la tiroides no se conocía hasta finales del siglo XIX; el bocio se describía como un broncocele, y el nombre tiroides se daba al cartílago, asignándose el mismo nombre a la glándula por Wharton en 1856 debido a su proximidad al

cartílago. El coto era algo que había que remover –por la posibilidad de muerte por ahogamiento, por razones estéticas, por su posible malignización– pero no más; la mortalidad por las ocasionales tiroidectomías bordeaba el 40%. Antes de 1880, se ignoraba que la glándula tiroides tuviera funciones de importancia para el organismo. Se conocía el cretinismo y los casos de mixedema del adulto de Gull, pero no su origen tiroideo.

Pero en 1883 –en una época en que los intelectuales se comunicaban entre si más que todo por carta– el destacado cirujano **Teodoro Emilio Kocher** realizó una publicación (como fruto de su experiencia quirúrgica) sobre las consecuencias funestas de la tiroidectomía radical en el hombre. J. L. Reverdin había alertado a Kocher sobre posibles problemas y este procedió a revisar la evolución de las tiroidectomías que había practicado en los últimos diez años. Encontró que de ciento una, dieciocho eran extirpaciones totales de la glándula, y relacionó directamente a estas últimas con un cuadro clínico de grave deterioro general, físico y psíquico, que denominó “caquexia estrumipriva”. El propio Kocher modificó sus métodos quirúrgicos y se pasó a hacer lobectomías; Mikulicz empezó a realizar lobectomías bilaterales.

A partir de la comunicación de Kocher, hacia 1888 se resolvió que cretinismo, mixedema y “caquexia” posttiroidectomía eran síndromes estrechamente relacionados, si no idénticos, y se debían los tres a la pérdida de la función tiroidea. Como consuetudinario investigador de esa glándula, en 1895 sugirió la posibilidad de que contuviera iodo, año en que el

bioquímico alemán E. Baumann lo descubriera. En 1903 utilizó los rayos X para tratar el bocio endocrítico. En 1909 ganó el premio Nobel de Medicina y la conferencia que presentó en dicha ocasión fue un verdadero estado del arte de la fisiopatología tiroidea. En 1914 –tres años antes de su muerte- logró el primer injerto tiroideo homólogo humano de un bocio tóxico que operó y trasplantó en la médula ósea tibial del paciente. Otros cirujanos que contribuyeron a la técnica de la tiroidectomía fueron Billroth –de la clínica de Kocher- Charles Horace Mayo y William Plummer (de la Clínica Mayo, en Rochester, Minnesota). Este último cirujano diferenció el bocio difuso tóxico –responsable de la enfermedad de Graves- del bocio nodular tóxico, que lleva el nombre de enfermedad de Plummer.

La Edad Heroica de la producción de hormonas esteroides

El nuevo campo de la hormonología estaba un poco limitado a la investigación biológica y bioquímica, mientras que la industria hacía esfuerzos increíbles para obtener hormonas de uso terapéutico. Reproducimos una tabla que contiene datos de investigadores como Fieser y Fieser, y de Tausk, y que ilustra las enormes cantidades de tejido requeridas –entre 1929 y 1954- para conseguir cantidades modestas de una de estas moléculas. Tiempo después el propio Andrew Schally requeriría medio millón de hipotálamos porcinos para aislar sus hormonas hipotalámicas. No es de sorprender que la casa farmacéutica Armour – especializada en la fabricación de hormonas como el tiroides desecado, el ACTH gel y para infusión, el Thyropar o TSH, la parathormona para administración intravenosa- fuera una filial de la compañía de carnes Armour, que incursionó muchas veces sin éxito en la organoterapia. Como quien dice, era un negocio de carniceros.

Sobre esto, la endocrinóloga **Jane Wilson** afirmó: *Eran varios los obstáculos para la purificación y análisis estructural de las hormonas. Los bioensayos eran complicados e ineficientes y requerían grandes cantidades de extractos de órganos en cada etapa, con técnicas primitivas de purificación, además que las hormonas propiamente dichas son apenas trazas en los extractos (el cortisol por ejemplo es una millonésima parte del peso de una suprarrenal). Como consecuencia de esto, solo tres hormonas se habían cristalizado para 1926: la epinefrina, la tiroxina y la insulina. Los preparados eran además impuros y con potencia que variaba según el laboratorio... el hallazgo de la estructura fenantrénica del colesterol y de los ácidos biliares por Wieland y Windaus facilitó tremendamente la purificación de la vitamina D2 y de diez hormonas esteroides, entre 1929 y 1954... Además se pudo conocer la esteroidogénesis, pues estos compuestos se producen a partir del colesterol.*

Hormona	Material necesario	Patrocinador
Estrona	Mezcla de cientos de litros de orina femenina	Schering
Estradiol	Cuatro toneladas de ovarios de cerdo	
Progesterona	Veinte kilos de cuerpos lúteos de cerdo	Schering y Squibb
Vitamina D2	Ocho gramos de ergosterol irradiado	IG Farben/Bayer
Androsterona*	Quince mil litros de orina de un policía	Schering
Testosterona	Toneladas de testículos de toro	Organón
Corticosterona/DOCA	Una tonelada de suprarrenales bovinas	Ciba y Organón

Cortisona	Ciento cincuenta toneladas de suprarrenales bovinas**	Parke Davis, Merck
Aldosterona	Media tonelada de suprarrenales bovinas	Ciba

* Butenandt había aislado unos quince miligramos de androsterona (la primera hormona esteroide descubierta) con toda esta cantidad de orina. Ruzicka sintetizó la androsterona como la primera hormona esteroidea

**Esta es la cantidad que sólo el laboratorio de Kendall procesó en un periodo de veinte años.

Para 1913, Van den Velden y Farmi (por separado) habían demostrado el efecto antidiurético de un extracto de lóbulo posterior que años más tarde sería la base del Pitressín (vsopresina), de los laboratorios Parke & Davis. La TSH había sido descubierta en 1928 por Uhlenhuth y purificada en 1960 por Condliffe. Aunque hemos mencionado científicos de los laboratorios más importantes en la investigación sobre los péptidos hormonales, otros también participaron como Ridley (descubrimiento de la prolactina en 1932), Lyons (su purificación en 1937), J.B. Collip en Toronto, quien trabajó en PTH, ACTH, y la propia insulina. Recordemos que el Pergonal (gonadotropinas humanas con acción FSH/LH obtenidas de orinas de mujeres menopáusicas, usada en infertilidad femenina) salió al mercado en 1960, como marca de la compañía Serono. Esta empresa – cuyo accionista mayoritario era el mismo Vaticano- acudía a conventos italianos para pedirle a las monjas menopáusicas que establecieran centros de colección de orina.

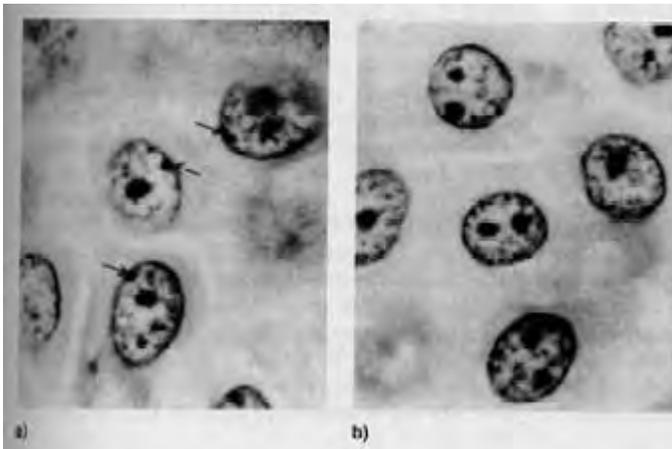
El explosivo crecimiento de la endocrinología como disciplina clínica dio lugar a textos como el del alemán Artur Biedl, que en 1910 tenía ocho mil quinientas referencias, 99% del siglo XX. Textos anteriores fueron los de Sajons en 1903, luego el de Parhon y Goldstein en 1909. Se empezaron a publicar revistas de la especialidad como *Endocrinology*, cuyo primer número apareció en 1917 en los Estados Unidos. También la italiana *Endocrinologia e Pathologica Constitutional*, las francesas *Revue Francaise d'Endocrinologie* y *Annals Francaises d'Endocrinologie*, y la alemana *Endokrinologie*. Las sociedades de la especialidad empezaron a establecerse en los países más importantes, particularmente la *Endocrine Society* en los Estados Unidos. Hemos afirmado que las enfermedades endocrinas en sus comienzos eran patologías dispersas tratadas por médicos generales de las maneras más disímiles. Qué no se usó para el tratamiento de la diabetes, incluyendo las terribles dietas de hambre para evitar el coma, que mantenía vivos a unos pobres enfermos desnutridos.

Primeras pruebas diagnósticas para Endocrinopatías

El diagnóstico de la diabetes y de sus complicaciones era eminentemente clínico, y algunos métodos químicos de detección rápida de glucosa en la orina fueron con el reactivo de Moore, las pruebas de Luton y de Bottger; luego los más conocidos reactivos de Trommer (1841) y su modificación por Fehling en 1848. El químico alemán **Hermann Fehling** describió dos soluciones, la A, a base de sulfato de cobre y la B, a base de tartrato sódico potásico y soda cáustica, que se disuelven en un litro de agua y luego se mezclan en iguales

proporciones, quedando una solución azul profunda; sirve para detectar los azúcares reductores glucosa y fructosa (reacciona más rápidamente que la glucosa), formando un precipitado rojo ladrillo de óxido cúprico. Banting y Best utilizaron la relación dextrosa / nitrógeno para sus mediciones de azúcar en los perros pancreatectomizados. Luego vendría la prueba de Benedict, que todavía utilizaban los diabéticos a comienzos de la segunda mitad del siglo XX, como método para autocontrolarse. Este reactivo utiliza el sulfato cúprico hidratado de color azul, que se reduce por aldehidos a un precipitado de óxido cúprico rojo (que da un color verde si hay menos iones de cobre). Para determinar azúcares reductores, es necesario mezclarlo con la muestra de orina y hervirlo al Baño María por cinco minutos. Métodos más fáciles de manejar –basados en reactivos similares a estos– fueron las tabletas del Clinitest y Acetest, que las ponían en contacto con la orina del paciente en un tubo de ensayo. La glucocinta era aún más fácil de usar. La medición de glucosa en la sangre se realizaba con el reactivo de Benedict, y luego con el método de **Folin-Wu** que utiliza un filtrado de ácido túngstico de sangre total; se calienta con una solución de cobre, con reducción de los iones cúpricos. Posteriormente aparecieron otros métodos como el de **Somogyi-Nelson** y el de la glucosa oxidasa, que se utiliza para las glucometrías.

Unas pruebas muy populares para la medición indirecta de corticoides y andrógenos en orina fueron los 17- hidroxicorticosteroides o cromógenos de **Porter Silber** y los 17- cetosteroides de **Zimmerman**. Estas pruebas se basaban en la medición fluorométrica de las cadenas laterales 17,21 dihidroxi, 20 ceto, características de los glucocorticoides, o de la posición 17-ceto, características de los andrógenos, excepción hecha de la testosterona. Era posible medir entonces la función suprarrenal por medio de estimulaciones con goteo de ACTH por 8 horas y recolectar orina de 24 horas, hacer lo mismo con los cetos, o realizar pruebas de supresión con dexametasona. Se usaba también la metirapona para la medición de la reserva de ACTH, que era diagnóstica en los casos de hipopituitarismo. Había lógicamente pruebas indirectas como la de la supresión de los eosinófilos en la prueba de **Thorn**, pues sabido es que están aumentados en los casos de Addison, y la no respuesta supresiva se consideraba característica de esta enfermedad. Elevación de tanto cromógenos de Porter Silber como de 17-cetosteroides, no suprimibles o parcialmente suprimibles con dosis más altas de dexametasona, apuntaban a patología suprarrenal tipo enfermedad de Cushing, mientras que la sola elevación de los 17-cetos apuntaba a estados de hiperandrogenismo tanto suprarrenal como gonadal. Las mediciones de la situación de las



hormonas sexuales eran más de tipo citológico –frotis vaginal para observar el efecto estrogénico, biopsia endometrial para ver si el endometrio era proliferativo o secretor– aunque era factible hacer bioensayos de FSH o de gonadotropina coriónica. En una época fue muy popular el diagnóstico de embarazo sobre la base de lograr la aparición de espermatozoides en la orina del sapo –bajo estimulación de la orina de la paciente supuestamente embarazada– prueba que se llamó de

Galli-Mainini. La determinación genética del sexo femenino se lograba por la presencia de cromatina de **Murray Barr** en frotis de la mucosa oral –que representa uno de los heterocromosomas X que es inactivo (Universidad de Granada, España. Genética, (fotografía de cromatina sexual) <http://mendel.ugr.es/genetica2/index.htm>); como el X masculino es activo, la cromatina sexual es negativa en los hombres; esto se observó antes del desarrollo de los cariotipos.

Para 1945, Rotch y Kvale encontraron las medidas diagnósticas para el feocromocitoma, como las catecolaminas y el ácido vanilil-mandélico en orina de veinticuatro horas. Ya se había informado el cuadro clínico asociado con este tumor medular, y en 1948 Sipple describió su síndrome (MEN I), al observar la asociación de feocromocitoma y carcinomas de la tiroides. Los carpogramas eran –como todavía lo son- los métodos radiológicos para determinar la edad ósea, y las radiografías de silla turca, para detectar adenomas hipofisarios grandes con deficiencias y/o hiperproducciones hormonales, que luego vendrían a ser sustituidas por las resonancias magnéticas.

Entre las primeras pruebas de medición de la función tiroidea estuvieron la determinación del metabolismo basal, que inicialmente se usaba para comparar los metabolismos de los diferentes animales. Se basa en la correlación del consumo de oxígeno con el índice de masa corporal, sexo, edad, embarazo y otros factores. Como índice de actividad tiroidea fue popularizado por Boothby y también por Aub y DuBois y el tiroidólogo **James Howard Means**, quienes publicaron sus experiencias con pacientes hiper e hipotiroideos. De este último cuenta el historiador Efraim Otero lo siguiente: *Su interés por estos problemas (del metabolismo en su laboratorio de Harvard) nace de su curiosidad inicial por la fisiología cardiorrespiratoria y los aborda conjuntamente con W.W. Palmer, quien será después autoridad renombrada en este terreno... entre los dos encuentran que existe una correlación entre las calorías producidas durante el reposo (las así llamadas calorías basales) y la excreción de creatinina endógena. Siguiendo las sugerencias de DuBois deciden aplicar esta correlación al área de superficie corporal en la lugar de la creatinina. Nace así el concepto de metabolismo basal, que tendrá después su confirmación estadística en los numerosos casos sometidos a examen por las compañías de seguros y que tendrá tan duradera aplicación en la clínica. De ahí en adelante, Means se interesará más y más por el estudio de la glándula tiroides...cuyas funciones eran- según sus propias palabras- un campo de dispersión. (Las ediciones de su libro “El Tiroides y sus enfermedades” –primero en 1937 y luego en 1948- resumen sus esfuerzos y sus contribuciones en aclarar el funcionamiento de esta glándula).*



A Means lo sucedió **John Stanbury**, quien llegó a ser una de las autoridades mundiales en yodo y bocio endémico, habiendo visitado múltiples países que presentaban el problema, entre ellos varios suramericanos como Colombia y Argentina, liderando proyectos para la erradicación del bocio endémico con el suministro de yodo en la sal de cocina. Experto en yodo como ninguno –sin querer para nada demeritar los trabajos de Wayne, Koutras y Alexander en cuanto al metabolismo de este halógeno- este profesor

describió varias enfermedades enzimáticas congénitas que afectan la tiroxinogénesis y son causantes de hipotiroidismo congénito. Stanbury -profesor en Harvard y en MIT- es uno de los editores de un documentado libro sobre tiroides (con Leslie DeGroot, P. Reed Larsen, Samuel Retetoff entre otros, y también de “Las bases metabólicas de las Enfermedades Hereditarias”, editado junto con *James B. Wyngaarden* (a quien conocimos en plena producción cuando era Jefe del Departamento de Medicina Interna de la Universidad de Pennsylvania, a la temprana edad de treinta y cuatro años) y *Donald S. Fredrickson*, quien publicara los primeros estudios claves sobre las hiperlipoproteinemias congénitas en 1975.

La concentración sérica de hormona tiroidea se midió por años con una prueba (de Chaney, modificada por Barrer) llamada **yodoproteinemia** (sigla en inglés, PBI) que medía la concentración de yodo ligado a la proteína, contenido en un precipitado; esta prueba se alteraba por cualquier contaminación con yodo, y con alteraciones de la concentración sanguínea de la globulina transportadora de tiroxina (TBG), como la administración de estrógenos, cirrosis, nefrosis, embarazo, etc. Se hizo una modificación llamada el yodobutanol extractable, que no tuvo mucho éxito, pues poco después apareció en radioinmunoanálisis. La determinación de colesterol sérico –y una estandarización de la fase de relajación del reflejo aquiliano, llamada fotomotograma, que utilizaba un trazado de electrocardiograma- tuvieron también su transitorio uso. Finalmente apareció la llamada prueba de **Hamolski** (captación de T3 radiactiva, que medía la parte no saturada de la TBG) y que resultaba una prueba indirecta –y no muy buena- de la función tiroidea. El descubrimiento de una fracción dializable de la tiroxina, llevó al concepto de la tiroxina libre como la parte hormonal biológicamente activa de la T4, que resultaba ser más de la dosmilésima parte de la tiroxina total (que se podía calcular indirectamente por la multiplicación del resultado de la T4 total y la captación de T3).

Autoinmunidad y Patología Endocrina

En 1912, el médico japonés **Hakaru Hashimoto** (1881–1934) –que trabajaba en la facultad de medicina de la universidad de Kyushu- describió cuatro mujeres mayores de cuarenta años quienes presentaban un bocio difuso de consistencia firme, proclive a causar mixedema, que presentaban aspecto inflamatorio en la patología debido a la infiltración linfoide, por lo que denominó este hallazgo como struma linfomatosa. Este tipo de tiroiditis crónica indolora se vino a sumar a la struma leñosa de **Riedel** y a la sub-aguda, (que por lo muy dolorosa, también se le ha llamado aguda) de **DeQuervain**, que se llamó también pseudo-tuberculosa, por los granulomas que presenta. En 1957, **Rose** y **Witebsky** hacen un macerado de tiroides de conejo y lo colocan debajo de la piel del mismo animal, pues la zona intradérmica es donde mejor se desarrollan las reacciones antígeno-anticuerpo; después de cuatro meses estudiaron al microscopio el lóbulo tiroideo que había quedado y encontraron las mismas alteraciones patológicas de la enfermedad de Hashimoto. Se había descubierto la auto-inmunidad, y el *Horror Autotoxicus* de **Erlich** –que postulaba que el sistema inmune no atacaba nunca a las células de su propio organismo- quedaba atrás. En 1958, **Deborah Doniach** –asociada con el inmunólogo **Roitt**- descubrió los anticuerpos antitiroideos presentes y diagnósticos en la tiroiditis crónica de Hashimoto.

Años después empezó a observarse que una serie de enfermedades –endocrinas o no- se podían asociar entre sí en relación con un trastorno genético e inmunitario, denominándose

a este grupo de enfermedades como el síndrome pluriglandular autoinmune (SPGA). Se ha dividido básicamente en dos tipos, dependiendo de la falta de relación con el antígeno de histocompatibilidad (tipo I, autosómico recesivo) o por su asociación con ciertas clases de HLA como el BB y DR3 (tipo II, autosómico dominante). La enfermedad de Addison es común a los dos tipos, particularmente en el II donde se presenta en todos los casos. La tiroiditis crónica y la diabetes tipo I son comunes en el SPGA II, mientras que son raras en el SPGA I. Este último se ve en la edad pediátrica, primero con candidiasis mucocutánea, luego tetania por hipoparatiroidismo primario, la insuficiencia suprarrenal crónica y –en algunos casos- alopecia, malabsorción, anemia perniciosa, vitiligo y hepatitis crónica autoinmune. El tipo II –también denominado síndrome de Schmidt es más que todo tiroiditis crónica, diabetes I y Addison, a veces hipogonadismo y enfermedades no endocrinas como la artritis reumatoide, miastenia gravis, síndrome de Sjögren, púrpura trombocitopénica idiopática y vitiligo.

Isótopos radiactivos en endocrinología

Una verdadera revolución en la tecnología diagnóstica –en tiroides y en la ciencia en general- fue el descubrimiento en los años treinta de los isótopos radiactivos por los Nobel franceses Joliot y su esposa, la hija de Madame Curie. Estos isótopos artificiales se producían al bombardear los neutrones del elemento, y uno de los primeros en utilizarse en la clínica fue el todavía vigente yodo radiactivo (o I-131). Algunos de nuestros más distinguidos endocrinólogos colombianos, como Jaime Cortázar –discípulo de Stanbury en Boston- Efraim Otero Ruiz y Jaime Ahumada, entre otros, se vincularon al campo de las hormonas por esta vía, la de la medicina nuclear. En una conferencia dictada por la endocrinóloga Jean D. Wilson en 2004, esta médica americana mencionó lo siguiente: *El yodo ¹²⁸ - con una vida media de treinta minutos- se suministró en 1938 por parte de Karl Compton de MIT a la consulta de tiroides del Mass General Hospital, donde Hertz, Roberts y Davis demostraron la captación específica del isótopo en el tiroides de conejo. En 1939, Glenn Sebourg, de la Universidad de California en Berkeley, produjo el yodo ¹³¹, ya con una media de ocho días. Hamilton y Soley usaron el isótopo en pacientes hipertiroideos, demostrando una hipercaptación que se usó como prueba diagnóstica, la que era particularmente buena en hipertiroidismo, pero era algo dudosa en el hipotiroidismo. En 1942, Hertz y Roberts por un lado y Hamilton y Lawrence por otro, curaron pacientes hipertiroideos con la administración de dosis terapéuticas de yodo ¹³¹; igual hicieron (Samuel) Seidlin y colaboradores, quienes indujeron una regresión de metástasis funcionantes del cáncer tiroideo. El desarrollo de otros isótopos (de carbon, hidrógeno, azufre y fósforo) hizo posible descubrir caminos metabólicos que incluían la síntesis de hormonas, su degradación, mediciones y caracterización de receptores hormonales.*

Edwin B. Astwood introdujo el uso del tiouracilo en el tratamiento de la tirotoxicosis. Otro tiroidólogo muy caracterizado en el campo del estudio de los radioisótopos en esta glándula fue Sydney C. Werner, autor (con Sydney H. Ingbar) del texto de tiroidología que sucedió al de Means (actualmente continuado por Lewis Braverman y Robert Utiger); y de la prueba de supresión tiroidea con triyodotironina (para demostrar –con el uso de la captación de yodo radiactivo- la servorregulación intacta, o en su defecto, la autonomía tiroidea), prueba que se denominó de Wermer. Financiado por una beca Eisenhower, allí llegó al Columbia-

Presbyterian de Nueva York nuestro colega y amigo Efraim Otero, ampliamente citado en este texto, por sus experiencias como endocrinólogo y por su gran producción histórica en este campo. Dice Otero: *Cuando llegué al laboratorio de Werner, además de las responsabilidades clínicas con pacientes y el sinnúmero de reuniones y conferencias del departamento de medicina (dirigido por el conocido profesor Robert F. Loeb), este me puso a trabajar en el ensayo biológico de TSH, que en ese momento se realizaba con el método de los neozelandeses Adams y Purves, modificado por McKensie en el ratón... mucho nos entusiasmó el darnos cuenta por primera vez de la existencia del estimulador tiroideo de larga duración o LATS (en la enfermedad de Graves) y la posibilidad que teníamos de neutralizarlo con anticuerpos.*

Los bioensayos estuvieron pues de moda, algunos con éxito diagnóstico relativo, como las gonadotropinas en orina, que medían básicamente FSH. Bioensayos de otras hormonas proteicas como la TSH, la insulina o la PTH, resultaron dispendiosos y más bien inútiles. Los casos de patología endocrina se diagnosticaban sobre bases clínicas y pruebas generalmente indirectas o no suficientemente sensibles o específicas, como el caso de las mediciones químicas. Con el tiempo se fueron desarrollando otros métodos de tipo fluorimétrico o en el que intervenían isótopos, de manera que podían medirse algunas hormonas en el plasma o en la orina, como los cromógenos de Porter Silber para medir el cortisol.

Desarrollo del Radioinmunoanálisis

En 1956, la física (y luego Nóbel de Medicina) **Rosalyn Yalow** y el médico **Solomon Berson** observaron anticuerpos a la insulina en el plasma de los diabéticos que ya habían sido tratados con insulino terapia; esto les hizo extrapolar esta observación para desarrollar un radioinmunoanálisis para la insulina, pues se dieron cuenta que el desplazamiento de la fijación al anticuerpo podía usarse para medir la cantidad de insulina no radiactiva presente en el suero o en otros líquidos biológicos. Sobre esta hipótesis se lograron desarrollar rápidamente numerosos radioinmunoanálisis sensibles y específicos para muchos péptidos, para las hormonas tiroideas y las esteroides, pudiendo ya medir concentraciones no solamente nanomolares sino picomolares e incluso cantidades menores. Por supuesto que la técnica enriqueció tanto el diagnóstico endocrino como la investigación en hormonas, y luego elementos no endocrinos como el virus de la hepatitis en plasma. Se han logrado



medir concentraciones muy bajas de moléculas por medio de los métodos inmunométricos y por medio de técnicas cromatográficas o de espectrometría de masa. Al respecto de este descubrimiento extraordinario, dice Otero en su libro “La Medicina Nuclear, Temprana Historia y Reminiscencias Personales”: *...con frecuencia asistían a nuestras reuniones (en el Hospital Columbia-Presbyterian) un par de colegas del hospital de veteranos del Bronx, el doctor Solomon Berson y la doctora Rosalynd Yalow, quienes en ese momento venían trabajando con anticuerpos anti-insulina marcados con radioyodo, en pacientes diabéticos. Incluso ella dictó un seminario donde aprendí cómo se marcaban las proteínas con dicho radioisótopo. Me llamaba la atención el espeso acento neoyorkino de Brooklyn que los dos ostentaban,*

Historia de las Hormonas

especialmente la doctora Yalow. Quien se iba a imaginar en esos momentos que –de los trabajos de Berson y Yalow- fuera surgir en unos pocos años la base fundamental del radioinmunoanálisis...

Al igual que como se venía haciendo antes con mediciones indirectas de función, el radioinmunoanálisis –y la síntesis de hormonas proteicas y otras moléculas- permitieron el desarrollo de las llamadas pruebas dinámicas. Por ejemplo, así como antes se hacían pruebas estimulantes y supresivas de la glándula tiroides utilizando como parámetro la captación de yodo radiactivo, en las últimas décadas se hace la prueba de TRH para ver la respuesta de la TSH; el ACTH –con diecisiete cetos y diecisiete hidroxis anteriormente- ahora con el cortisol plasmático o con los andrógenos; y otras más. Insulina y glicemia, PTH y calcemia, hormona del crecimiento y glicemia, son parámetros que guardan una relación inversa en su concentración, aunque en si no son pruebas dinámicas.

11

EUNUCOIDISMO Y DIFERENCIACIÓN SEXUAL

Fenotipo y hormonas sexuales

Desde hacía muchos siglos se habían informado casos ocasionales de personas cuyo aspecto causa confusión sobre su verdadero sexo. Se dice que el poeta Ovidio –varias décadas antes de Cristo- habló de una adolescente griega que empezó a adoptar un fenotipo masculino, lo que posiblemente se trató de un síndrome adreno-genital. De aquella época, Séneca y Plinio el Joven describieron también casos curiosos de pubertad precoz. El eunucoidismo era conocido de la antigüedad. Sin embargo, una descripción juiciosa de casos relacionados con un aspecto sexual inadecuado para la edad o el sexo sólo empezó a verse a partir del siglo XVIII y particularmente en el XX, cuando las nuevas tecnologías permitieron hacer mediciones hormonales en dichos casos.

Observaciones sobre estados intersexuales e hipogonadismo

A) Antes del siglo XX.

1753 Kästner (un matemático) describe una niña gorda de tres años, con pubertad precoz, que murió poco tiempo después.

1762 **Morgagni** describe un caso de ausencia congénita de ovario e infantilismo sexual.

1766 **Von Haller** informó el caso de una bebé que a los dos años menstruó y tuvo su embarazo a los ocho. Recopiló dieciocho casos de la literatura, y abogó porque se dejara de lado la curiosidad de los casos, ya que un abordaje científico podría dar información sobre sus causas.

1803 Tiselius von Tilenau informó el caso de niña de cuatro años, pubertad precoz y un tumor suprarrenal a la autopsia.

1811. Cooke reportó un caso semejante al anterior.

1817 Steglehner describió el primer caso de un testículo feminizante. A finales del siglo, en el conocido texto de Overzier, titulado La Intersexualidad –que trata de hermafroditismos verdades y pseudohermafroditismos, Hauser incluye siete casos más de feminización de origen testicular.

1856 Aurelio Maestre de San Juan practicó una autopsia a un hombre hipogonádico de cuarenta años, con testículos muy pequeños y bulbos olfatorios ausentes.

1865 De Crecchio publicó el caso de un varón con hipospadias, genitales internos femeninos e hiperplasia suprarrenal. Ese mismo año se informó un caso de pubertad precoz en niña de tres años y un carcinoma suprarrenal.

1895 Eccole Sachi describió un niño de nueve años, completamente desarrollado, con un carcinoma testicular que al researse revirtió muchas de las manifestaciones de las características sexuales secundarias.

1896 Gutzeit describió pubertad precoz en un caso de teratoma de la pineal.

B) En la primera mitad del siglo XX

1904 Bouin y Ancel deducen el papel de las células de Leydig en la diferenciación fenotípica masculina.

1910 Apert publica una casuística de treinta y un enfermos con distrofias relacionadas con las cápsulas suprarrenales, en la que figuran algunos con hiperplasia suprarrenal. Se trata de personas con obesidad, amenorrea e hirsutismo. Pelliizzi llama macrogenitosomia praecox a los casos –como el de Sachi- con pubertad precoz en los varones, pero más tarde se dice que si no se desarrollan las células germinales, se trata entonces de una pseudo-pubertad precoz.

1912 Gallais intenta clasificar los casos de pseudohermafroditismo.

1912 Kermauner considera que la ausencia congénita de ambas gonadas no deben llamarse varones sin testículos o mujeres sin ovarios, sino que se trata de una disgenesia de las gonadas.

1921 **Achard** y **Thiers** informan el caso de una mujer de setenta y dos años con barba, bigote, hipertensión, glucosuria, con manifestaciones de hipertrichosis desde los diecinueve años y con hiperplasia suprarrenal bilateral a la autopsia.

1923 **DeQuervain** informó que ocasionalmente, al encontrar una gonada en sacos herniarios de niñas, se llevaba la sorpresa de que se trataba de testículos.

1930 Rossie describe un caso de ausencia congénita de ovario, que llama aplasia ovárica. Ese mismo año, **Otto Ullrich** informó un caso de anomalías fenotípicas similares a algunas descritas por él mismo por mutaciones en ratones, y considera que su paciente se parece a uno informado por Funke. Lo llamó trastorno de Bonnevie-Ullrich, que luego pasaría a ser mejor conocido como síndrome de Turner, disgenesia gonadal o monosomía X0. El caso de Ullrich –vuelto a estudiar años más tarde- sí tenía cariotipo X0, así que no se trataba de un síndrome de Noonan, como algunos sugirieron.

1932 El neurocirujano **Harvey Cushing** publica un serie de pacientes con hiperfunción suprarrenal característica, lo que dio lugar a la enfermedad – y al síndrome- que llevan su nombre. Pocos años antes Weber y también Hunter, habían descrito sendos enfermos con variantes de los síndromes adrenogenitales, que incluían aspectos metabólicos como hiperglicemia, osteoporosis, hipertensión y también estrías.

1937 **Albright** describe la displasia fibrosa poliostótica, como una causa de pubertad precoz.

1938 **Henry H. Turner** –profesor de endocrinología en Oklahoma- publicó siete casos de talla baja, cuello alado, implantación baja del cabello, infantilismo sexual y cúbito valgo (Turner hizo mucho por la *Endocrine Society*, por la promoción de nuevas revistas de endocrinología y por el desarrollo de la investigación en la especialidad). Catorce años después Albright –y también Barney- confirman el síndrome de Turner y observan aumento de las gonadotropinas en dichos pacientes, lo que indica la disgenesia ovárica; en 1959, el inglés Charles Ford encontró la anomalía cromosómica X0. En 1968, el pediatra **J.A. Noonan** describió un síndrome con fenotipo similar pero con cariotipo normal (XX o XY) y cardiopatía congénita, más frecuentemente estenosis mitral; un 50% de estos pacientes tienen una mutación del gen PTPN11. Otros tres síndromes tienen hallazgos parecidos de malformación cardíaca y corta estatura postnatal con fenotipo de Turner: el LEOPARDO, el cardio-facio-cutáneo y el de Costello.

1939. Se publica en el *Lancet* el caso de la peruana **Lina Medina**, que tuvo su pubertad poco después de los tres años y un hijo a los cinco años, que nació por cesárea.

1943 **Harry Klinefelter** describe nueve pacientes con hipogonadismo primario (ginecomastia, ausencia de espermatogénesis, preservación de células de Leydig y elevación en las gonadotropinas urinarias). Trece años más tarde Bradbury encuentra cromatina positiva en estos casos, por lo que se postula que tiene un cariotipo XXY. Por estos años, el grupo de **Fuller Albright** en Boston –más conocido por sus estudios en el metabolismo óseo y la función de las paratiroides- se interesa también en los casos de Klinefelter, por lo que algunos llaman este síndrome como el de Klinefelter-Reifenstein-Albright. Conrad Reifestein describe unos casos similares pero con cromosomas sexuales XY. También hay quienes llaman el síndrome de testículos feminizantes con síndrome de Reifestein. La sección de endocrinología del *Massachussets General Hospital* era muy activa en estudiar casos nuevos; la parte de tiroides la manejaba el famoso *James Howard Means* y la parte de metabolismo óseo, el recordado Fuller Albright. Con el trabajo Reifestein y también Harry Ficht Klinefelter, quien venía de trabajar algo infructuosamente con Means. La primera vez que Klinefelter asistió a la consulta externa, se encontró con una paciente negro de diecinueve años, con ginecomastia y testículos pequeños. Albright lo encargó de que estudiara el caso, y luego los ocho más que aparecieron en la descripción inicial. Klinefelter consideró que su síndrome debió haber llevado el nombre de su jefe Albright, quien generosamente le cedió el primer puesto en el artículo que contiene las primeras descripciones, a pesar de que este médico era el más joven e inexperto del grupo. Al terminar en Boston, trabajo por muchos años en el Johns Hopkins, donde se dedicó a la reumatología y a otros asuntos de la medicina, es decir, que no fue un endocrinólogo practicante.

1944 **Novak** considera que los casos de pubertad precoz en los que no se encuentra causa alguna deben denominarse constitucionales. En realidad, estos son la mayoría de los casos.

1944 **Franz Josef Kallmann** –genetista germano-americano- describió tres familias con personas que tenían hipogonadismo y anosmia; estudios posteriores evidenciaron que se trataba de un hipogonadismo hipogonadotrófico, más claramente, de una deficiencia de la secreción de Gn-RH, asociada con atrofia del bulbo olfatorio.

1947 **Del Castillo** reconoce unos pacientes que –aunque tienen caracteres sexuales secundarios normales- tienen testículos pequeños, con azoospermia, túbulos seminíferos reducidos, ausencia completa del epitelio germinal y células de Sertoli normales.

Hermafroditismos y trastornos del cariotipo

A los pacientes que presentaban en forma simultánea características correspondientes a ambos sexos (estados intersexuales) se les empezó a denominar hermafroditas (recordando al hijo del dios Hermes y la diosa Afrodita). Se clasifican los casos en hermafroditismo verdadero (cuando se encuentra tanto tejidos ováricos como testiculares, algunas veces en la misma gónada, lo que se denomina ovotestis. Dicha condición es relativamente rara; El pseudohermafroditismo, en cambio, es más común. Desde el punto de vista médico, el hermafroditismo sugiere dos factores:

Genitales Externos Ambiguos. Son genitales que pueden no corresponder a la composición genética de la persona (por ejemplo: genitales femeninos en un paciente genéticamente masculino). Varias enfermedades pueden producir la aparición de genitales ambiguos y hermafroditismo. Puede haber anorquia o ausencia congénita de gonadas, gonadas

disgenéticas como en el síndrome de Turner o en las disgenesias gonadales puras o mixtas, presencia de ambos tejidos –tanto testicular como ovárico- en el hermafroditismo verdadero. Pseudohermafroditismo femenino (con gonada femenina normal) debido a masculinización por hormonas exógenas y otros mecanismos, durante la gestación (por ejemplo, progestágenos), o por hiperplasia suprarrenal congénita, en la que el 90% de los casos se debe a deficiencia de la 21-hidroxilasa. En el pseudohermafroditismo masculino, la gonada del varón es normal. Entre estos casos se encuentran anomalías en la LH, algunos casos raros de hiperplasia suprarrenal congénita, los testículos feminizantes, los leydigomas -que en realidad causan una pubertad o macrogenitosomía precoz- y además hay otros trastornos del cariotipo como el síndrome de Klinefelter.

Hiperplasia suprarrenal congénita

Como los fetos masculinos sufren una masculinización en presencia del andrógeno durante ciertos periodos prenatales, se han estudiado sus efectos en casos clínicos específicos como la administración de progestágenos para abortadoras habituales o en las niñas con hiperplasia suprarrenal congénita. Estas pacientes –particularmente las que tienen un síndrome adrenogenital- presentan masculinización parcial de sus genitales externos (como la hipertrofia clitoridiana) y de su conducta femenina; más frecuentemente son



marimachas (lo que se conoce como tomboyismo) y prefieren los juegos de niños, tienen conductas poco maternas y escasas fantasías maternas, sienten menos satisfacción con la asignación de sexo femenino, son más robustas y despliegan más energía que niñas que sirvieron de controles; pero aunque no se ha encontrado una orientación homosexual, ni falta de deseo de casarse y tener hijos, posiblemente las más masculinizadas –que sienten menor atracción heterosexual- tendrían más posibilidades de una eventual conducta homosexual o bisexual.

Actualmente todos esos problemas tienden a omitirse, debido al diagnóstico precoz en las familias que llevan los genes alterados, y a tratamientos in utero. En 1950, tanto Lawson Wilkins como Bartter, descubrieron la posibilidad de suprimir el hiperandrogenismo de estos pacientes utilizando cortisona. Fue Bartter quien consideró que la hiperplasia, había un déficit en la producción de cortisol por algún bloqueo enzimático y una hiperproducción de ACTH que llevaba a la hiperplasia adrenal. En 1953, Jailer planteó que se tratase de una deficiencia de la 21-hidroxilasa, en 1955 **Walter Eberlein** y **Alfred Bongiovanni** asignaron la etiología de los casos de virilismo con hipertensión a una deficiencia de 11-hidroxilasa y en 1958, consideraron que los casos severos de deficiencia de la 21-hidroxilasa se manifestaban con insuficiencia suprarrenal severa y muerte probable, además de la virilización. En 1961, Bongiovanni –del Hospital Pediátrico de Filadelfia- describió la deficiencia de 3-beta hidroxidehidrogenasa, con pseudo-hermafroditismo masculino en los hombres y trastornos electrolíticos severos. En 1962, **Frederick C. Bartter** (y **William Schwartz**) comunicaron los datos correspondientes a dos pacientes con un síndrome

caracterizado por hipertrofia e hiperplasia del aparato yuxta-glomerular, hiperaldosteronismo con presión arterial normal, alcalosis metabólica hipo-potasémica y defecto de la capacidad de concentración renal resistente a la acción de la pitresina. En ambos sujetos se demostró un incremento de los niveles circulantes de angiotensina. La hiperplasia lipoídica fue descrita por Prader, y en 1966, **Edward G. Biglieri** describió los casos con deficiencia de 17-hidroxilasa.

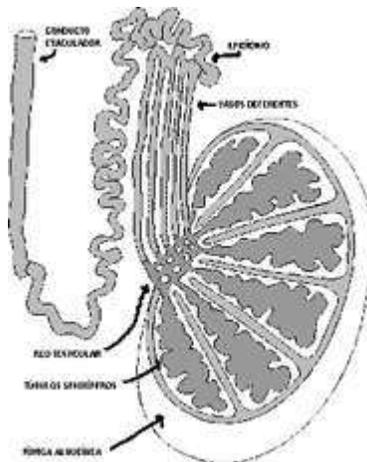
Hormonas y homosexualidad

La relación entre las hormonas y la conducta es compleja. Se sabe por ejemplo que los andrógenos participan en la diferenciación del sistema nervioso central in utero y que en el ser humano adulto incrementan la libido, independientemente del sexo y de la orientación sexual. Las hormonas sexuales tienen efectos activadores –caracteres sexuales secundarios y de conducta- en los adultos, pero tienen efectos organizacionales –sobre el sistema nervioso- en las etapas fetales. Durante el desarrollo fetal temprano, los genitales y el hipotálamo son idénticos para ambos sexos, pero la diferenciación se logra ante la exposición del sistema nervioso a la testosterona (entre el segundo y quinto mes del embarazo en humanos). De no haber dicha exposición los andrógenos, los mamíferos se desarrollarían como hembras, independientemente del sexo genético. Estas hormonas inducen los cambios físicos característicos y activan circuitos neurales específicos que inducen conductas masculinas, ya sean sexuales (montaje de rata macho sobre la hembra) como sociales (juego más agresivo en los hombres). En ausencia de testosterona, los estrógenos producen un desarrollo femenino, pero en su presencia se generarán los testículos, no importa cuál sea el sexo genético. Las ratas macho que han sido castradas al nacimiento e inyectadas con estrógenos, desarrollan conductas femeninas; estos animales de experimentación son escogidos para estos estudios, ya que su diferenciación sexual se logra diez días después del nacimiento. El macho no castrado pero inyectado con estrógenos, no cambia su conducta sexual masculina, además de sus preferencias en el gusto y en su actitud agresiva. Los andrógenos –como organizadores biológicos- promueven el desarrollo de las estructuras masculinas, suprimiendo las femeninas.

Es de anotar sin embargo que no es posible extrapolar los abundantes datos en animales de experimentación a la conducta sexual de los humanos, aunque siempre ha habido un interés en correlacionar el efecto de las hormonas y la orientación sexual hacia el mismo sexo, particularmente cuando aparecieron un estudio hace unas décadas que mostraron una proporción anormal de androsterona/etiocolanolona y niveles más bajos de testosterona en individuos homosexuales, hallazgos que no han podido ser reproducidos en años posteriores. **Alfred Jost** realizó el experimento crítico en mamíferos con placenta, en los que demostró que la castración temprana en los fetos de Conejos resulta en la formación de un tracto urogenital femenino y que dos hormonas testiculares, el andrógeno y la hormona anti-mulleriana controlan el desarrollo fenotípico masculino.

Según el psicoanalista colombiano *Guillermo Sánchez Medina*, debemos tener en cuenta que han existido crisis sobre la identidad masculina y femenina especialmente en el Siglo XVII y XVIII en Francia e Inglaterra. Precisamente los franceses fueron los primeros en cuestionar el papel de los hombres, la identidad masculina y la reacción de la sociedad de su tiempo. Fue durante el reinado de Enrique IV a mediados del siglo XVII cuando se

cuestionó el símbolo del autoritarismo de padres y maridos, no olvidándose el sentimiento tierno platónico que tiene el hombre por la mujer y no lo contrario. La habitualidad era que la mujer paría, era nodriza, se ocupaba de su hijo, lo educaba hasta cuando se pudiera independizar siguiendo las costumbres antiguas romanas y helénicas.



Llegado el Siglo XVIII, marido y mujer trabajaban hombro a hombro; sin embargo esta última tenía que realizar el papel de mujer, madre, ama de casa y constituirse el segundo trabajador encargado de buscar el alimento; estos modelos trascendieron después en siglos posteriores, por lo que aún vemos sociedades actuales en que una minoría de las mujeres continúan con ese patrón. En las sociedades industriales -a mediados del Siglo XIX- a la estructura familiar se le imprimen nuevas características: el padre se convierte en un personaje lejano y quien encarna la autoridad del hogar es la madre, haciéndose a la vez cargo del mundo afectivo y moral; el padre se convierte en árbitro definitivo o juez, de ahí el dicho de la madre al hijo: “se lo diré a tu padre”. Más adelante vendría la defensa estatal de la infancia, los jueces de menores y las visitadoras sociales que dirimen conflictos.

No podemos negar que entre los Siglos XVII al XIX -a raíz de las culturas provenientes de las instituciones aristocráticas con los imperios y los reinos- se abogó por una delicadeza exquisita (o sofisticación); esto llevaba a una figura que trascendió a la alta burguesía refinada en forma femeninoide, después de haber pasado por la virilidad mostrada por los vasallos de la corona en tantas guerras en la conquista de las colonias. Las realidades del Siglo XIX llevó a que la familia se rigiera de acuerdo con los nuevos parámetros: el hombre trabajaba, la mujer cuidaba el hogar, los hijos iban al colegio y -cuando se podía- a los ocho y diez años iban a instituciones especializadas, aún en países extranjeros. Al adolescente -que iba a la escuela para aprender otras culturas y otros idiomas- se le reforzó con el nuevo paradigma, ya no de ir a la guerra sino el de destacarse en juegos deportivos y demostrar así también su virilidad.

12

EL METABOLISMO ÓSEO

Paratiroides, tetania, patología ósea antes del siglo XX

Desde que Courtial descubrió en 1709 los cambios óseos de la osteitis fibrosa quística y Steinheim definió la tetania por hipoparatiroidismo en 1830, muchos hallazgos clínicos y de laboratorio empezaron lentamente a observarse. Por supuesto, las primeras referencias se hicieron a la patología ósea, al llamativo cuadro clínico de la tetania y eventualmente, a la descripción de las glándulas paratiroides en hombres y animales. El reconocido patólogo e historiador mejicano Ruy Pérez Tamayo (quien introdujera el término serendipia, como traducción del serendipity anglosajón) dice lo siguiente en su libro “De la magia primitiva a la medicina moderna” (<http://omega.ilce.edu.mx>): *Las glándulas paratiroides fueron descritas por Richard Owen (1804-1892) en 1852, durante la disección de un rinoceronte indio que murió en el zoológico de Londres. En el hombre fueron mencionadas primero por Virchow en 1863 y extensamente estudiadas por (el estudiante sueco de medicina) Ivar Sandström (1852-1889) de Upsala, quien señaló la existencia de dos paratiroides en cada lado del cuello (en el meticoloso estudio anatómico-histológico sobre cincuenta autopsias, las llamó paratiroides por su situación cercana a la glándula tiroides).* A lo cual debemos añadir información marginal recogida de otros autores, como el hecho de que Clarke describiera vagamente la tetania en los niños en 1815, que Stanki en 1839 hiciera descripciones similares a las de Courtial (Engel haría similares observaciones en 1864), que Albers –en un atlas de anatomía publicado también en 1839- incluyera una ilustración de las paratiroides y que Remak describiera en 1855 las paratiroides del gato (el mismo autor asoció embriológicamente las paratiroides con el timo en 1891). **Erb, Trousseau y Chvostek** (entre 1862 y 1876) describieron signos de la tetania hipocalcémica, término acuñado por Corvisart en 1852. (Armand Trousseau perteneció a aquel extraordinario grupo de clínicos franceses del siglo diecinueve, y es nombrado también en la historia de la endocrinología por su contribución al conocimiento de la enfermedad de Addison). El famoso patólogo Virchow –ya mencionado- encontró en el hombre las glándulas paratiroides (1863), Weiss reconoció la tetania post-paratiroidectomía en humanos y los famosos cirujanos de tiroides Reverdin y Kocher (premio Nóbel de Medicina), la llamaron estrumipriva (del struma de la tiroides). Este último informaría el encuentro de adenomas paratiroides en 1899, el alemán Schiff encontraría que la tiroidectomía en gatos, perros y simios –mas no en conejos- producía una tetania que era fatal y el famoso fisiólogo francés **Eugene Gley** (1857-1930), probaría que para que se produjera la tetania, las paratiroides debían ser extraídas junto con la tiroides; acudió a esa explicación (las paratiroides –por un tiempo llamadas glándulas de Gley- tendrían según él un efecto suplementario de la tiroides), cuando observó que la tiroidectomía no mata a los animales herbívoros. Gley confirmó lo de Schiff, pero describió unos casos en los que la muerte no se produjo debido a la presencia de glándulas tiroides supernumerarias. ¿Qué ocurría? En los omnívoros –mas no en los herbívoros- las cuatro paratiroides estaban incrustadas dentro de la tiroides, y si bien se les adscribió inicialmente la misma función de la glándula de mayor tamaño, antes de terminar el siglo se confirmó

que las glándulas más pequeñas tenían una función diferente (Moussen, 1891). Por otro lado, entre 1895 y 1897 - Kohn primero y Welsh después- harían completas descripciones histológicas de las pequeñas glándulas. Al finalizar el siglo, De Sancti informó casos de adenomas paratiroideos, pero no los relacionó con la enfermedad ósea. Pienso que la contribución más notable de la última década del siglo diecinueve la realizó el patólogo alemán **Friedrich Daniel von Recklinghausen** (el mismo de la neurofibromatosis), quien separó la osteitis fibrosa quística de otras enfermedades óseas como la osteomalacia y el Paget, y - aunque después se cuestionó que el caso que él informó fuese una verdadera osteitis fibrosa quística- el alemán quedó con el epónimo a cuestas.

Raquitismo y vitamina D

El raquitismo es tal vez la enfermedad por deficiencia vitamínica más antigua que se conoce. En las momias egipcias se observan enanos acondroplásicos y posiblemente raquíticos, pero es Sorano (78-117) quien primero se refiere a esta patología, cuando afirma que el aprendizaje (de caminar) no debe empezarse demasiado pronto, pues los huesos (del niño) pueden torcerse, ya que todavía no son firmes. Uno de los grandes clínicos del siglo XVII, **Francis Glisson** (el de la cápsula hepática), hizo una muy completa descripción del raquitismo infantil (deformación de la cabeza, tórax y caquis) en un libro sobre el tema donde dice que los pequeños pacientes no mueven las articulaciones y tienden más bien a estarse quietos. Le llamó la atención el tórax del raquítico, al que comparó con la quilla de un barco volteado (el centro sale en punta y los costados están deprimidos). Al informar la epidemia de Sommerset y Dorset en Inglaterra, este médico describió la clínica de la enfermedad. Daniel Whistler un estudiante de medicina en su libro “*morbo puerili Anglorum*” realizó las primeras descripciones del raquitismo que posiblemente fueron utilizados por Glisson.

El académico, reumatólogo e historiador colombiano *Antonio Iglesias Gamarra* ha escrito un libro titulado “Historia de la Vitamina D”, del cual tomaremos algunos apartes que se ponen en letra bastardilla.

El origen de la vitamina D se remonta aproximadamente entre los 500 a 750 millones de años, posiblemente se generó del plankton de las plantas y posiblemente es transferida a lo largo de la cadena de los alimentos de origen animal a los peces marinos, donde se almacenó y concentró, y por ello la importancia en los peces ricos en aceite, como el aceite del hígado de bacalao como fuente de la vitamina D.

Théodosius informó el caso de un niño de diecisiete meses, de origen humilde que tenía deformación en los miembros inferiores. En 1637, Zacutus Lusitanus describió un niño que tenía dificultad para caminar, que tenía una marcha tambaleante. El famoso cirujano francés Ambroise Paré también observó algunos casos de desviación de la columna y del esqueleto. En 1772 Levacher de la Feutrie plantea la distinción entre el raquitismo de los niños y la osteomalacia del adulto. Ruz en 1834 realizó la primera descripción del tejido osteoide como un tejido rojizo, elástico y reticular. En 1849 Trousseau y Laségue publicaron un magnífico artículo sobre raquitismo y en 1861 –en sus estudios en L’hotel Dieu de Paris- el primero de ellos planteó la posibilidad que el raquitismo era causado

por una carencia de la exposición solar asociado a una dieta defectuosa y que el aceite de hígado de bacalao podía curarlo.

Guérin le dio el nombre de esponjoide al tejido medular de los huesos, por la semejanza que presenta con una esponja, al tejido rojizo que mencionaba Ruffz, y estableció este tipo de lesión como característica del raquitismo. Broca, tomó como punto de partida el estudio de los huesos, el análisis de la osteogenesis y mostró que el raquitismo no es sino una desviación, una detención en el proceso de la osificación normal Rudolph Virchow en 1853 realizó uno de los primeros estudios histológicos del raquitismo y llegó a asimilar el proceso, a una osteítis parenquimatosa.

Hermann Boerhaave (1668-1738) en su libro Elementa Chemial describió que al empapar o remojar los huesos con ácido muriático, las sales terrosas se disolvieron, pero la matrix orgánica no cambiaba su forma. Los estudios químicos de Von Bibra sobre las sales minerales disueltas por ácidos minerales señalan que en la osteomalacia, la matrix orgánica se encuentra intacta y que en esta enfermedad existe una deficiencia de las sales de calcio y no del tejido osteoide. La misma técnica se aplicó al estudio de los huesos osteoporóticos, donde se demostró una amplitud de los canales Haversianos. Schmorl analizó las estructuras óseas en las curaciones de los huesos raquíuticos y describió que en la "curación de los huesos raquíuticos" el depósito inicial de las sales de calcio no analiza simultáneamente a través del extremo diafisario, sino en la epífisis de los huesos, generándose un centro de osificación, distinto al que utiliza el cartílago; cuando se utilizan las sales de plata, esta se concentra en las epífisis de los huesos, en forma longitudinal generando una línea negra que tiene la apariencia como panal de abejas.

A finales del siglo XIX, se había descrito las lagunas de Howship y los canales de Havers. Pommer y de Ebner plantearon que la constitución de los huesos en el adulto era el resultado del equilibrio de los fenómenos de resorción y de aposición, que se preserva durante toda la vida; estos autores generaron los conceptos modernos y revolucionarios de la dinámica del hueso y del mecanostato.

Marfán (el del síndrome) realizó los primeros tratamientos para el raquitismo, pues insistía en que este era consecuencia de todas las infecciones e intoxicaciones que ocurrían en el infante en los primeros meses de su vida, por lo tanto la alimentación adecuada era lo prioritario, o utilizar la alimentación artificial (leche de vaca), esterilización de la leche y de los biberones especialmente en el primer año de vida. Marfan también impulsó la utilización de sales de calcio y para ello utilizaron el fosfato tricalcico, los jarabes de lacto-fostato de calcio, clorhidrofosfato de calcio, glicerofosfato de calcio y formiato de calcio

En Colombia desde finales del siglo XIX, ya se había documentado el raquitismo asociado a desnutrición y a hipovitaminosis D por Francisco Sorzano desde 1899 en los hospicios o guarderías en la ciudad de Bogotá, posiblemente sea la primera descripción de esta patología en América. Un año después John Lovett Morse, médico consultante del Massachusetts Charitable Eye and Ear Infirmary y asistente clínico de Harvard Medical School, describe 400 niños menores de 2 años en el hospital Infantil, durante los meses de invierno que procedían de Boston, Cambridge, Somerville y otros alrededores.

Los niños de zonas urbanas y clima templado frecuentemente desarrollaban el raquitismo, por lo que se atribuía esta enfermedad a la falta de sol, mientras otros creían que era por deficiencia de un factor de la dieta. Hasta 1919 se observó por parte de Mellamby y colaboradores que tanto la administración de aceite de hígado de bacalao como la exposición al sol curaban el raquitismo y cuatro años más tarde Hess encontró que si se irradiaba la ración alimenticia o el animal mismo se podía curar ese raquitismo; luego se dilucidó la estructura de las sustancias liposolubles, colecalciferol y calciferol. Elmer McCollum encontró que el “factor antirraquítico” del aceite de bacalao no era vitamina A –como había sugerido Mellamby- sino la vitamina D. Gowland Hopkins vislumbró que el producto calcio por fósforo -si se encuentra bajo- se debe a una deficiencia de vitamina D y si esto ocurre a nivel sanguíneo no se puede esperar una buena calcificación. El grupo de Héctor de Luca esclareció el metabolismo de estas sustancias en el organismo, bien por vía de la irradiación solar de la piel y activación de una pro-vitamina D o por absorción intestinal de calciferoles, hidroxilándose estos precursores en el hígado y luego en el riñón para dar lugar al calcitriol, hormonal final metabólicamente activa.

El siglo XX

En 1900, Vassale y Generali plantearon que la tetania era producida por una toxina, en consonancia con las ideas de la época; más concretamente, estos mismos autores demostraron dos años antes que la remoción de las paratiroides del perro- dejando intacto el tiroides- producía convulsiones y tetania. Loeb produjo tetania en animales a provocar la precipitación del calcio, administrando oxalato de sodio y Sabbatani hizo el mismo experimento pero logró corregir la tetania dando sales cálcicas. En 1905, Askanasi describió y asoció los adenomas paratiroides con la enfermedad esquelética observada en el hiperparatiroidismo primario. Como sabemos, cuando a finales del siglo XIX se lograron identificar las paratiroides en humanos, se obtuvo la diferenciación de las manifestaciones neuromusculares que otros habían atribuido a la remoción de la tiroides. Según Ruy Pérez Tamayo “*La naturaleza endocrina de las paratiroides fue demostrada en 1909 por William G. MacCallum (1874-1944) y Carl Voetglin (1879-1960) por medio de sus estudios de raquitismo renal, una situación patológica pediátrica en la que los niños desarrollan lesiones óseas secundarias a la insuficiencia renal. Estos autores observaron hipertrofia de las paratiroides y concluyeron que la reabsorción del calcio de los huesos se debía a que las paratiroides regulan el metabolismo del calcio. Su conclusión se vio reforzada cuando lograron, por medio de la administración de calcio, evitar la tetania que se presenta después de la extirpación de las paratiroides. La parathormona fue aislada en 1915 por James B. Collip (1892-1965), de Montreal, quien además demostró que su administración resulta en la disminución del calcio de los huesos e hipercalcemia*”. El patólogo austriaco judío Jakob Erdheim (1874-1837) describió hiperplasia de las paratiroides en pacientes con raquitismo y osteomalacia, sugiriendo en 1914 que la patología paratiroidea pudiera estar asociada a lesiones óseas y acuñando luego el término de tetania paratiropriva, en reemplazo de la tetania llamada estrumipriva. Este importante médico –al igual que otros- estaba convencido de que la lesión primaria estaba en el hueso y de que la hiperfunción de las paratiroides era secundaria (como ocurre en la falla renal, sólo que es por deficiencia de calcitriol). Pero en 1915, Friedrich Schlaugenhauer sugirió que la causa de la

enfermedad ósea era el agrandamiento adenomatoso de una sola glándula paratiroidea y no su consecuencia. .

Hacia los años veinte aparecieron las primeras técnicas para medir el calcio, lo que facilitó la asociación de la calcemia con el nivel de hormona paratiroidea y el estudio de las diferentes patologías. **J.B. Collip** (quien años antes había aislado la sustancia) llama parathormona a un extracto muy activo de tejido paratiroideo en 1925. Este importante bioquímico –que como sabemos hizo parte muy activa del desarrollo de la insulina- logró resolver la controversia sobre la hormona paratiroidea como esencial reguladora de la calcemia, merced a una serie de experimentos. Preparó unos extractos de la glándula en ácido clorhídrico –para liberar la sustancia activa de otros tejidos como el estroma- y hacerla soluble. Mostró que estos extractos ácidos hacían desaparecer por completo la tetania paratiropiva y estableció que definitivamente las cuatro pequeñas glándulas eran endocrinas y segregaban PTH. Hanson reclamó la prioridad en los estudios con el ácido, pero su técnica tuvo dificultades cuando se trató de purificar y caracterizar el principio activo, asunto que quedó claro más de tres décadas después por el trabajo de Aurbach.

La primera paratiroidectomía para tratar un caso de hiperparatiroidismo primario fue realizada en Viena (1925) por **Félix Mandl** –un discípulo de Erdheim, en un paciente de nombre Albert Gahne. Ese mismo año, **DuBois** -en el *Bellevue Hospital* de Nueva York- empezó a estudiar el metabolismo del calcio del apreciado capitán de fragata **Charles Martell**, quien había disminuído siete pulgadas de estatura en pocos años. Sus radiografías mostraban una enfermedad ósea generalizada no bien definida, presentaba hipercalcemia, hipofosfatemia e hipercalciuria. Ya se sabía que la PTH producía este mismo cuadro bioquímico, por lo que sospechó un trastorno de las paratiroides, y resolvió remitírselo a **Joseph C. Aub** (1890-1973) en el *Massachusetts General Hospital*, de quien había sido su maestro. Aub había utilizado la PTH de Collip para movilizar plomo de los huesos en un grupo de pacientes con intoxicación plúmbica- y había confirmado los hallazgos del otro investigador sobre su acción sobre la elevación de la calcemia, aumento de la calcemia y disminución de la fosfaturia). La hipercalcemia de Martell se confirmó y también la presencia de un balance de calcio negativo. Con un diagnóstico de probable hiperparatiroidismo primario fue sometido a una exploración de cuello en un lado, un mes después del otro lado, y en estos procedimientos se extrajeron sendas paratiroides normales, sin lograr cambios en sus parámetros bioquímicos. Nuevamente al paciente se le practicaron –una y otra vez- intervenciones para remover las otras glándulas paratiroides, pero su búsqueda resultó infructuosa. Como la primera cirugía ocurrió en 1926, se le ha designado como la primera paratiroidectomía en América. Se le colocó en una dieta rica en calcio, con el fin de recalcificar sus huesos, lo que se logró parcialmente, al igual que tornar positivo el balance del calcio. Pero la hipercalcemia empeoró, la calciuria aumentó y empezaron a presentarse cálculos a repetición en la orina. Llegó entonces la noticia de Europa sobre un paciente que había muerto de enfermedad de von Recklinghausen y a quien en la autopsia se le encontró un adenoma en el mediastino. Entonces **Bauer** reingresó al paciente y se le programó un esquema para lograr localizar el adenoma, lo que se logró en el séptimo intento (en 1932); el adenoma paratiroideo se hallaba en el mediastino anterior (por encima y al lado de la vena cava superior) y la extirpación normalizó la calcemia, pero el paciente murió pues ya estaba con lesiones renales avanzadas y no le fue posible sobrevivir a la tetania (que se esperaba que ocurriera por el fenómeno denominado

huesos hambrientos. Esta paratiroidectomía (que fue exitosa) fue realizada después de muchas otras que habían curado a muchos pacientes con hiperparatiroidismo primario. Cope realizó tres de estas exploraciones, mientras que la final fue hecha por E.D. Churchill, con Cope como ayudante. En un clásico artículo sobre la historia del hiperparatiroidismo en el *Mass General*, Cope afirmó: “Este fue un final trágico para quien había contribuido tanto al conocimiento de la enfermedad, por su coraje, su comprensión y su demanda de que continuáramos adelante hasta que tuviéramos éxito”.

Koltz en 1933 usa el AT-10 (dihidrotaquisterol) para tratar la tetania y nuevamente Collip – en 1934- muestra el efecto histológico directo de los extractos paratiroides sobre los huesos en los animales nefrectomizados. Patt en 1942 demostraría que los niveles de calcio regulan la secreción de PTH. **Windaus** (quien ganó el Nóbel de Química- investigó la estructura de las vitaminas D2 y D3).

No hay duda de que el progreso que introdujeron los estudios bioquímicos en la posibilidad de determinar clínicamente los niveles de calcio y fósforo, y en determinar los diferentes estados en que el calcio se encuentra en la sangre (ionizado, ligado a la albúmina y ligado a sales del tipo oxalato, citrato, fosfato, no reabsorbibles por el riñón), llevaron a numerosos estudios fisiológicos donde se demostraron los efectos del calcio ionizado sobre la contracción muscular, efectos sobre el corazón, secreciones, coagulación, etc. Es decir, la explicación de fenómenos como la tetania, la hipercalcemia, el papel regulador del riñón y todos los demás efectos que van más allá del simple efecto de sostén, al depositarse en los huesos, donde se encuentra el mayor reservorio de calcio en el organismo (mil gramos de los mil doscientos que tiene un adulto). El calcio intracelular, el que está presente en la sangre, el del hueso y en los riñones, se encuentra en intercambio y constituye un importantísimo factor en el funcionamiento vital.

En 1948 Barnicot mostró que el injerto de tejido paratiroideo adyacente al hueso tiene un efecto descalcificante local y directo y tres años más tarde Chang comprende las relaciones entre el calcio, la PTH y la vitamina D. En 1962 **Copp** descubre la calcitonina. Pearse – estudioso del sistema APUD- acuña el término de células C del tiroides, productoras de la anterior hormona. Luego Neer estudia la calcio-cinética con métodos radiactivos y Reiss mide PTH por radioinmuno-análisis; en 1970 Brewer informó la secuencia de aminoácidos de la PTH bovina mientras **Boyle** y **Héctor DeLuca** lograron la síntesis renal de la 1-alfa-25, dihidroxicolecalciferol, una nueva hormona y en 1971 Aus demuestra que la acción de la PTH se hace a través del segundo mensajero AMPc. **Gerald Aurbach** fue quien aisló la parathormona.

A partir de la década de los sesenta, los estudios se concentran en la importancia de la nueva hormona calcitonina –actualmente colocada en un lugar secundario- en la investigación de la vitamina D como hormona, en la aparición de nuevos receptores, de síndromes paraneoplásicos (especie de laboratorios de la naturaleza) y de la aplicación de nuevas tecnologías diagnósticas. Aparecen el alendronato y sucedáneos como drogas estrella para la prevención y tratamiento del osteoporosis (en combinación con las sales de calcio), las que se administran también en ciertos tumores óseos como el mieloma múltiple. El estudio exhaustivo del metabolismo cálcico en los casos de urolitiasis pierde importancia

por no ser costo-efectivo, por lo que este se deja para los casos recurrentes en los que se sospeche algún tipo de trastorno como hiperparatiroidismo o hipercalcemia idiopática.

Los colombianos no hemos sido ajenos al desarrollo de este importante campo del metabolismo óseo, de las hormonas calciotrópicas y de otros órganos relacionados. Hay abundante bibliografía nacional al respecto. Como anécdota importante debemos anotar que en 1957, fecha de aparición de la *Revista de la Sociedad Colombiana de Endocrinología* – que por manes de la deficiente financiación ya desapareció como muchas otras- se publicaron tres trabajos sobre el tema que fueron incluidos en el importante *Yearbook of Clinical Endocrinology*. En el mismo año en que Albright encontró que el hiperparatiroidismo se asocia con pancreatitis, en Colombia Ucrós y Gómez tres casos de un posible pseudo-pseudohipoparatiroidismo, descrito por el investigador de Boston cinco años antes; además, Malagón y Cabrera describieron cinco pacientes con hipofosfatasa. Años más tarde aparecen más casos de estas patologías, estudiados en el Hospital San Juan de Dios –donde se iniciaron las primeras dosificaciones hormonales por radioinmunoanálisis- y en otros hospitales como el San Ignacio, de la Universidad Javeriana. El cirujano *Rafael Casas Morales* –de la Universidad Nacional- había tenido la oportunidad de trabajar con Oliver Cope en Boston y –en virtud de su amistad, consiguió traerlo a Bogotá por un par de semanas, para organizar un servicio de cirugía endocrina en el Hospital San Juan de Dios. Casas logró coleccionar y analizar veinticinco casos de hiperparatiroidismo primario (la mayoría suyos, otros de varias instituciones del país), que fueron publicados años más tarde en un bello libro titulado HIPERPARATIROIDISMO EN COLOMBIA, editado por el Instituto Nacional de Salud. Para esa misma época, el director del Instituto –Antonio Iglesias- publicó también dos gruesos volúmenes de su autoría principal con la colaboración de otros, presentando exhaustiva información sobre el metabolismo óseo. En autor de estas notas escribió un opúsculo sobre el mismo tema –con la inclusión de casos personales y de otros colegas del país- con ocasión de la aparición de la calcitonina en el mercado nacional en 1985. tres años antes habíamos también publicado un número exclusivo sobre paratiroides en la ya nombrada y lamentablemente desaparecida *Revista de la Sociedad Colombiana de Endocrinología*. Hay que resaltar los esfuerzos hechos por personas como *Enrique Ardila Ardila*, internista-endocrinólogo especialista en metabolismo óseo, quien –además de ser uno de los fundadores (con Iglesias-Gamarra y otros) de la Sociedad Colombiana de Osteología y Metabolismo y de su importante revista, es el editor (junto con Carlos Mautalen de Buenos Aires, ex discípulo de Albright) del importante libro “Osteoporosis en Iberoamérica”, Ediciones Vasalius, Arte y Ciencia, Bogotá 1999. Con la participación de varios autores latinoamericanos, de Estados Unidos y España, el libro está dividido en seis secciones y totaliza trescientas veintiún páginas. A diferencia de los textos clásicos, dicho libro está dirigido a orientar al clínico con capítulos que abordan aspectos prácticos del estudio y el tratamiento de los pacientes con osteoporosis. Podemos decir que esta patología está absorbiendo casi todos los esfuerzos investigativos sobre metabolismo óseo, por su frecuencia e impacto en la salud, lo que se ha visto facilitado con la presencia de las técnicas de densitometría, mediciones de iones, de hormonas y de diferentes marcadores del metabolismo óseo. Otro tema importante es el de la osteítis hiperparatiroidea de los renales crónicos, que afortunadamente puede controlarse con la administración de calcitriol.

El padre de la Paratiroidología

Fuller Albright (1900-1969) fue hijo de un financiero filántropo de Buffalo, creció en su hogar en Nueva Inglaterra y estudió medicina en Harvard donde se graduó de médico en 1924. Con un entrenamiento formal que envidiaría cualquiera en estos días, se especializó en medicina interna en el Hospital de Johns Hopkins Hospital y luego estudió en Viena, donde influenciaron su entrenamiento personas como Aub y Erdheim (quien había estudiado algún caso de carcinoma suprarrenal antes de Cushing, pero fue precisamente



Albright el que le puso este último epónimo). También fueron importantes para él en aquella época Warfield Longcope y Ellsworth (en Baltimore), Hermann Zondek (en Berlín), J. Howard Means y Walter Bauer (en Boston). Albright volvió al Massachusets General Hospital, donde desarrolló su fabulosa carrera que iluminó para siempre el campo del metabolismo óseo y de las hormonas calciotrópicas, y fue profesor en Harvard donde –con mentalidad de investigador puro– no quiso aceptar el cargo de profesor titular con tal de no tener tareas administrativas. Aunque Albright es el padre del metabolismo del calcio y del fósforo (ya en 1929 postuló la teoría renal de la acción fosfática de la PTH), la investigación que llevó a cabo en su famoso laboratorio biológico no fue exclusiva de este campo: participó en el uso inicial de los corticosteroides y llamó la atención sobre los peligrosos efectos colaterales de estas drogas (su síndrome favorito fue el de Cushing, contribuyendo a su conocimiento con muchos estudios);

trabajó en litiasis renal y en los trastornos gonadales y de las hormonas sexuales, tanto que entre sus discípulos estuvieron **Edward Conrad Reifenstein** y **Harry Fitch Klinefelter**, además de otros muy nombrados como Hirsch Sulkowitch, Cockrill, Frederic Bartter, Russel Fraser, W. Parson y Charles Burnett. Albright realizó ciento dieciocho publicaciones indexadas y describió tantos síndromes nuevos que se dio el lujo de ceder epónimos a personas como Reifenstein y Klinefelter (cuando alguien decía que había visto un caso de síndrome de Albright, inmediatamente se le contestaba: ¿cuál de todos? Al introducir un método muy bueno para medir la FSH, Albright pudo distinguir entre la disgenesia gonadal y otras formas de amenorrea primaria, y separar el hipogonadismo hipergonadotrópico con hialinización tubular testicular de otras formas de eunucoidismo. Como investigador tenía una facilidad innata para encontrar la respuesta a preguntas complejas, basado en los experimentos que observaba en la madre naturaleza, y siempre estaba desarrollando teorías para explicar la fisiopatología. Nunca hizo experimentos en animales sino que todos sus estudios fueron en seres humanos. Su investigación fue tan básica como aplicada que con él fue difícil fijar un límite. Muchos le reconocen la elaboración de conocimientos nuevos acerca de la osteoporosis, por lo que él le decía jocosamente a sus estudiantes que sobre este tema les había enseñado más de lo que él mismo sabía. Su ojo clínico podría resumirse en su idea de que un paciente que se queja de impotencia y pérdida de la libido no es un eunuco, pues estos últimos de eso no se quejan sino de que los confundan con una muchacha cuando hablan por teléfono. Escribió un conocido texto sobre paratiroidología, que fue referencia obligada sobre el tema. Sobre él dice lo siguiente el endocrinólogo argentino *Carlos Mautalen*, quien tuvo la oportunidad de realizar un entrenamiento con su grupo:

Su capacidad de trabajo, aunada a su claridad mental, una búsqueda libre de la verdad científica sin amarres a los dogmas vigentes, llevaron a Albright a describir un gran número de entidades clínicas nuevas y a la descripción de las secuencias fisiopatológicas que explicaban enfermedades ya conocidas. Entre 1935 y 1945 describió patologías como el hipoparatiroidismo idiopático y la posibilidad de su tratamiento mediante el At10, análogo de la vitamina D, la descripción y el tratamiento de la osteomalacia causada por la esteatorrea, la osteítis fibrosa renal, el raquitismo resistente a la vitamina D, la displasia fibrosa polioestótica (denominada también el síndrome de McCune Albright), la nefrocalcinosis con raquitismo y enanismo y su contraparte en el adulto, la acidosis tubular renal con osteomalacia, el pseudohipoparatiroidismo (que por primera vez introdujo en la endocrinología el concepto de resistencia del órgano efector), y –diez años después– el pseudopseudohipoparatiroidismo. y los aspectos clínicos y fisiológicos del hiperparatiroidismo y la osteomalacia, introdujo por primera vez en endocrinología el concepto de resistencia del órgano efector, impulsó las mediciones del calcio y los estudios óseos, describió por primera vez el síndrome de Klinefelter, desarrolló el primer bio ensayo para medir el FSH y profundizó los conocimientos de la enfermedad de Cushing.

En la leída página web de datos biográficos *Who named it?* (www.whonamedit.com) de Ole Daniel Enersen, los siguientes epónimos se asocian con el profesor Albright:

- ✚ Anemia de Albright (asociada con hiperparatiroidismo avanzado)
- ✚ Profecía: en 1945 propuso el término “planificación familiar por tratamiento hormonal”.
- ✚ Síndrome de Albright II. Sirve de ejemplo para demostrar como un síndrome en el que se observa una deficiencia hormonal, esta no existe realmente, sino más bien una incapacidad de respuesta por parte del órgano efector (tal como ocurre en el Klinefelter, en el hiperparatiroidismo secundario de la falla renal o el pseudohipoparatiroidismo).
- ✚ Prueba de Albright. Una prueba e tolerancia ácida sostenida por parte de los riñones, que valoran su capacidad para mantener el equilibrio ácido básico a través de la reabsorción.
- ✚ Enfermedad de Albright-Butler-Bloomberg. un síndrome metabólico caracterizado por enanismo marcado y otras anomalías severas del desarrollo.
- ✚ Síndrome de Albright-Hadorn. Parálisis muscular hipocalémica paroxística asociada con osteomalacia en pacientes con acidosis tubular renal, epónimo que ahora se considera obsoleto, al igual que el síndrome de Lightwood-Albright, una forma de acidosis tubular renal que aparece en el primer año de vida.
- ✚ Síndrome de Forbes-Albright. Galactorrea-amenorrea asociada con macroprolactinoma. Este término, al igual que otros relacionados como el de Chiari-Frommel (descrito en el siglo XIX) y el de Ahumada-Del Castillo, han entrado en obsolescencia con los nuevos métodos diagnósticos, ya que en la época en que fueron descritos no se conocía la prolactina ni la presencia de microprolactinomas.
- ✚ Síndrome de McCune-Albright: una anomalía congénita marcada por displasia fibrosa polioestótica que se asocia con manchas café con leche –como en la neurofibromatosis- y trastornos endocrinos tipo pubertad precoz.

- ✚ Síndrome de Martin-Albright: Caracterizado por corta estatura, cara redonda, cuello grueso y extremidades cortas en relación con el tronco (Si Albright viviera actualmente, hubiese sido genetista). Podría tratarse del llamado fenotipo Albright (AHO) consistente en braquidactilia, cara redonda, talla baja, obesidad, osificaciones subcutáneas y retardo mental, que se ve en ciertos tipos de pseihipoparatiroidismo.
- ✚ Síndrome de Morgagni-Turner-Albright. O síndrome de Turner, endocrinopatía congénita caracterizada por corta estatura, características sexuales secundarias ausentes, cuello palmeado, cardiopatías congénitas y cariotipo XO, una forma de disgenesia gonadal.
- ✚ Síndrome de Klinefelter-Reifeintein-Albright. Hipogonadismo hipogonadotópico asociado a hialinización tubular testicular, retardo mental, fenotipo característico y cariotipo XXY.

Según su colaborador **A.P. Forbes**, hace más de medio siglo que Albright hizo fundamentales aportes al conocimiento de la osteoporosis, que pueden resumirse en estos seis puntos: (1) Reconoció que existía una deficiencia en la formación ósea, no en la mineralización de la matriz ósea. (2) Observó que cuarenta de cada cuarenta y dos pacientes con osteoporosis antes de los sesenta y cinco años eran mujeres post-menopáusicas y jóvenes ooforectomizadas. (3) Concluyó que los estrógenos estimulan los osteoblastos (teoría después refutada, ya que su acción es antiresortiva. (4) Demostró por estudios de balance metabólico que los estrógenos causan un balance positivo de calcio en la osteoporosis post-menopáusica. (5) Introdujo la progesterona para administrarla periódicamente para tratar la hiperplasia endometrial que se origina de la prolongada terapia estrogénica. (6) Mostró que la terapia estrogénica a largo plazo detenía el daño vertebral y la pérdida de estatura que ocurre en esta osteoporosis menopáusica y prevenía su aparición temprana. El se valía de radiografías convencionales para estudiar el hueso, no de las más sensibles densitometrías actualmente disponibles y de los grandes estudios clínicos que posteriormente indicaron huesos más fuertes y menos fracturas con los estrógenos.

Albright, destacado medico que -como hemos dicho- es el perfecto enlace entre la endocrinología clásica y la molecular- fue una víctima prematura de la enfermedad de Parkinson, cuyos primeros síntomas aparecieron antes de que cumpliera los cuarenta años. Uno de sus comentarios sobre una enfermedad que hacía que hasta el más breve comentario requiriera un tremendo esfuerzo, fue aquel que decía que si la enfermedad de Parkinson hubiese estado dentro de su campo de interés investigativo, hubiera resuelto el problema hace tiempo. Esto nos recuerda otro autosuficiente comentario de similar corte, el de Oscar Wilde que decía: “cuando quiero leerme un buen libro, lo escribo”. Su progresivo impedimento hasta llegar a la silla de ruedas y la dificultad para hablar (nos imaginamos que a la cara de máscara y a otras manifestaciones clásicas de este trastorno) no le impidió trasladarse a Suramérica para observar y estudiar pacientes con displasia fibrosa poliostótica que habían sido informados originalmente en dicha región. Quiso voluntariamente someterse a aquellas quimo-palidectomías que desarrolló el neurocirujano Irving Cooper, a pesar de que este y su médico de cabecera se oponían. Le fue bien en la primera operación –con recuperación aceptable de las funciones del lado derecho- pero en la segunda, infortunadamente presentó una hemorragia cerebral masiva que le quitó el habla y luego le envió a un coma que duró trece años. Nos cuenta el endocrinólogo Efraim

Otero Ruiz que –durante su tiempo en el Massachusetts General Hospital- el eminente investigador yacía (seguramente conectado a tubos y demás instrumentos para preservar la vida) mientras se acostumbraba pasar por su cuarto para vivir la impactante experiencia de observar un muerto en vida. Fue prematura e incapacitante su enfermedad, aunque no tanto su cronología, ya que murió de sesenta y nueve años. Mientras que en el famoso Mass General de Boston uno de los endocrinólogos era Fuller Albright, el cirujano de paratiroides era Oliver Cope y el patólogo Benjamín Castleman. ¡qué trío! Con Churchill, hizo Cope la primera publicación en 1934 sobre los primeros once casos de hiperparatiroidismo tratados con operación- En 1936 informó treinta casos y en 1941 planteó la ocurrencia de adenomas paratiroides en el mediastino anterior, por lo sugirió la división de la exploración en dos etapas. Para 1942 llevaban ya sesenta y siete casos operados de adenomas paratiroides en una década, cifra que actualmente superan en un solo mes los cirujanos endocrinos de universidades como la de Michigan, aunque –valga decirlo- la mayoría de los casos son hiperplasias secundarias a falla renal. Un año más tarde informa los primeros casos de hiperplasia generalizada y para 1953, los primeros cuatro casos de carcinoma de paratiroides, entre un total de ciento cuarenta y ocho casos operados. Vendría luego la aparición de la asociación de esta enfermedad con una pancreatitis aguda, forma como precisamente murió una paciente incluida en la casuística de Casas Morales, y a quien el autor de este libro correspondió practicar la autopsia y presentar el CPC, como residente que era de patología en el tradicional Hospital San Juan de Dios. Una revisión retrospectiva de sus placas óseas con los radiólogos, mostró cambios compatibles con osteitis fibrosa quística (en la autopsia se observaron los *brown tumors*, pero lo radiólogos habían mencionado encondromatosis múltiple en su estudio en años anteriores). El cirujano Cope describió también en 1947 el adenoma hiperfuncionante único o adenoma tóxico. Queremos aprovechar la oportunidad para decir el autor de este libro logró coleccionar ocho casos que fueron diagnosticados y tratados en el Hospital San Ignacio de Bogotá, siete de los cuales fueron publicados pues no sólo mostraron dificultades diagnósticas especiales sino también estados avanzados de osteitis fibrosa quística y frecuentemente, fracturas patológicas e incluidos en una publicación monográfica sobre el tema.

13

HORMONAS: ASPECTOS ESPECIALES

Endocrinología pediátrica

En vista de que mucha de la patología endocrina era vista en niños –y por la importancia de las alteraciones congénitas- en la década de los cincuenta empezaron a destacarse clínicos e investigadores de la talla del americano **Lawson Wilkins** y del suizo **Andrea Prader**. Las patologías más importantes eran congénitas o de carácter autoinmune; entre ellas estaban el hipotiroidismo o la hiperplasia suprarrenal, una serie de alteraciones genéticas con manifestaciones endocrinas como algunas descritas por Albright, la presencia de pubertad precoz, enanismos y patologías de crecimiento y desarrollo, obesidad y diabetes infantiles, hipoglicemias, hipertiroidismo en niños y otras enfermedades más, que requerían un entrenamiento formal en la rama pediátrica. La aparición de pruebas diagnósticas y dinámicas más confiables, y de péptidos hormonales y otras drogas para la terapéutica, fortalecieron la especialidad.

La **endocrinología pediátrica** –dice Delbert A. Fisher- evolucionó en la era de la investigación metabólica y bioquímica que lideraron científicos como John Howland, Edwards Park y James Gamble en Johns Hopkins; Allan Butler en la Universidad de Boston y en Harvard; Daniel Darrow en Yale; Irving McQuarrie en las universidades de Rochester y Minnesota. Lawson Wilkins –padre de la endocrinología pediátrica en norteamérica- fue un pediatra que ejercía particularmente en Baltimore, Maryland, a quien el profesor Edwards Park le solicitó establecer una consulta de endocrinología en Harriet Lane Home de Johns Hopkins en 1935. Wilkins combinó su consultorio particular y el universitario hasta que –en 1946, cuando tenía cincuenta y dos años- aceptó ser profesor tiempo completo en la universidad, algo que en general ocurría al revés (el profesor que se va a práctica privada). En 1950, Wilkins publicó el libro "The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence", lo que le dio fuerza a la nueva especialidad. Cinco fueron sus primeros discípulos –entre ellos dos argentinos- y muchos otros recibieron entrenamiento con él después, entre los cuales se han destacado **Robert M. Blizzard** y **Claude J. Migeon**, colaboradores del texto de endocrinología de Robert H. Williams. En otras ciudades como Boston, el doctor **Nathan Talbot** fue invitado en 1942 por el profesor Butler para que instalara su consulta de endocrinología pediátrica en el Massachusetts General Hospital. Los nuevos pediatras sub-especialistas de segunda generación provinieron –en las décadas de los cincuenta y sesenta- de esas nuevas unidades de atención y de sus programas de entrenamiento; al salir, expandieron la especialidad en otras ciudades americanas, europeas y latinoamericanas. Un destacado colombiano, **Alberto Hayek**, se entrenó e Harvard en la época que el director de la sección era el profesor John Crawford, y Hans Boder, uno de sus asistentes; Hayek actualmente investiga en La Jolla, CA en el campo de los trasplantes de islotes de Langerhans. **Marcos Dannon** y **Alfonso Vargas del Valle** (ambos –al igual que Hayek- asiduos visitantes y conferencistas en nuestro país) son también destacados profesores de endocrinología pediátrica en América. En cuanto a la diabetes infanto-juvenil, como originalmente se llamaba, se desarrolló como una disciplina pediátrica en paralelo con

clínicas como la de **Elliott Joslin** y **Priscilla White** en Boston, M.C. Hardin y Robert Jackson en la Universidad de Iowa, George Guest en el Hospital Infantil de la Universidad de Cincinnati y Alex Hartman en el Hospital Infantil de la ciudad de San Luis. En 1971 se estableció la Sociedad de Cirugía Pediátrica que llevó el nombre de Lawson Wilkins; el Consejo de Diabetes y Jóvenes se estableció en 1980, por la Asociación Americana de Diabetes. Ambos campos terminaron integrándose en lo que se refiere a atención médica y a entrenamiento –por factores médicos y económicos- como ha ocurrido también con los endocrinólogos de adultos. En la época en que nos entrenamos en endocrinología en los Estados Unidos –después de hacer medicina interna- recibimos también entrenamiento en patología endocrina, tanto pediátrica como ginecológica, además de diabetes. El crecimiento de esta actividad –hablemos de los Estados Unidos- es asombroso. En 2002 había sesenta y cinco programas de entrenamiento, siete más en el Canadá. La certificación se inició en 1978, como parte especializada de la Junta Americana de Pediatría. En este mismo año de 2002, se habían certificado novecientos veintisiete pediatras endocrinólogos. Estos médicos han contribuido al conocimiento de la ontogenia de los sistemas endocrinos y al diagnóstico y tratamiento de las patologías endocrinas perinatales. Se desarrolló el tamizaje de enfermedades congénitas –entre ellas las endocrinas- en las principales del mundo, también la fisiología y terapéutica de los trastornos endocrinos y metabólicos, de los de la diferenciación sexual y la maduración puberal. También se desarrolló la antropometría en forma de tablas de crecimiento y desarrollo, la caracterización y fisiología de los sistemas hormonales (incluidos los receptores y las acciones de las hormonas), la genética molecular de una serie de patologías congénitas y heredadas endocrinas (como en el caso de las hiperplasias suprarrenales, Alfred Bongiovanni y María New entre los destacados). El desarrollo de los estándares de referencia en diagnóstico hormonal pediátrico, la fisiopatología y manejo de las enfermedades endocrinas auto inmunes y el desarrollo de un armamentario terapéutico creciente que dio un salto con el advenimiento de péptidos sintetizados por la tecnología de ADN recombinante.

Endocrinología ginecológica

La mujer frecuentemente tiene patologías endocrinas que se reflejan única o parcialmente en los órganos reproductores, causando trastornos del ciclo menstrual, manifestaciones hormonales atípicas o en etapas muy tempranas, trastornos de la fertilidad y otros, como los cambios del climaterio. El interés en los anticonceptivos hormonales y en la medicina reproductiva logró también que este campo se fortaleciera. Entre los pioneros están **E.C. Hamblen** (en Duke), **Israel** (en Filadelfia) y **Georgeana Seegar Jones** (en Johns Hopkins) entre otros. Varios hechos hicieron evolucionar esta especialidad de la **endocrinología ginecológica**. Por ejemplo, en 1923, E. Allen y E. A. Doisy demostraron que -al inyectar un extracto de líquido folicular a una ratona castrada- se observan cambios morfológicos en la mucosa vaginal, comprobando la existencia de la estrina como principio activo del ovario que actúa como hormona, es decir, a distancia. En 1928, Selmar Ascheim y Bernard Zondek divulgaron el método biológico de diagnóstico del embarazo, utilizando ratas impúberes. Igualmente Kamm logró extraer de la neurohipófisis la fracción útero-estimulante (oxitocina, comercialmente llamada Pitocin) que empezó a aplicarse en goteo intravenoso en 1943, por Page. . Ambos aportes son de mucha ayuda para el gineco-obstetra. En 1934, distintos investigadores aislaron químicamente la progesterona. Li aisló en 1940 la LH y luego la FSH. En 1960 apareció el Enovid, la primera píldora

anticonceptiva con altas concentraciones estro-prgestágenas, como resultado de las investigaciones de **John Rock** y **Gregory Pincus**. En 1961, Robert Greenblatt (de Augusta, Georgia) utilizan el clomifeno (Clomid), inductor de la ovulación por efecto LH. Comienza a desarrollarse la medicina reproductiva que más tarde pasaría a la fertilización in vitro. En 1963, el futuro Nóbel Roger Guillemin descubrió el factor liberador de la hormona luteinizante, y Schally hará múltiples investigaciones con hormonas hipotalámicas. Se refuerza el papel del cerebro en la reproducción de las especies. Las pruebas de diagnóstico de embarazo utilizadas hasta entonces –como el Galli-Mainini o prueba del sapo- son desplazadas por la detección de la sub-unidad beta de la FSH, prueba tipo RIA o ELISA sencilla y que se hace precozmente positiva en el embarazo. Actualmente los pacientes –o los droguyistas- hacen los diagnósticos con pruebas de orina, de manera práctica y segura.

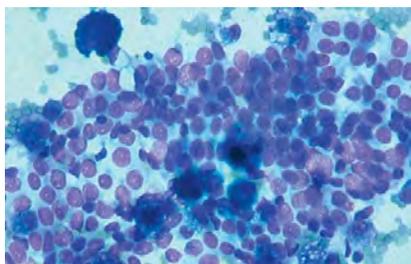
Georgeanna Seegar Jones fue la pionera (con su esposo Howard W. Jones) de la fertilización in vitro. Elizabeth Jordan Carr representó el primer caso exitoso de fertilización in vitro en los Estados Unidos, al nacer en el Hospital de Norfolk, VA (ciudad donde funciona el Instituto Jones de Medicina de la Reproducción) en diciembre de 1981. Mason C. Andrews practicó la cesárea. Por supuesto que el primer bebé probeta del mundo fue la inglesa Luisa Brown, en 1978. Con ocasión de la muerte a avanzada edad de la doctora Jones en 2005, el colombiano *Ricardo Rueda González* escribió una semblanza de la distinguida ginecóloga. Nació en Baltimore y estudió medicina en Johns Hopkins, donde además hizo todos sus estudios de post-grado. Fue la primera mujer en ocupar el cargo de presidente de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (en esa época denominada de fertilidad). Dirigió la primera sección de endocrinología ginecológica que se abrió en los Estados Unidos, en el famoso hospital de Baltimore. Transcribimos aquí algunos apartes del artículo del doctor Ricardo Rueda sobre la doctora Jones: *Entre los grandes honores recibidos contaba el haber sido el único ginecólogo de América especializado en medicina reproductiva invitado a participar en el Vaticano en un simposio convocado por el Papa Juan Pablo II para tratar de los aspectos médicos y bioéticos de la fertilización asistida... Georgeanna alternaba las responsabilidades asistenciales con las docentes y de investigación. Desde un principio dejó ver su gran afición por los estudios de la histología, la fisiología y las afecciones del cuerpo lúteo. En 1949 publicó en el JAMA su primer reporte de lo que se conoce en infertilidad como la “fase lútea inadecuada”. En estudios posteriores a esta publicación muestran como los defectos de la fase lútea eran los responsables del 5% de los casos de infertilidad y del 35% de los abortos recurrentes. Fue así mismo estudiosa del Síndrome de Ovario Poliquístico, tema en el cual trabajó con Klinefelter, y de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita con Claude Migeon. Cuando en 1970 fueron descubiertas las prostaglandinas ella también llevó a cabo varios estudios clínicos y experimentales con éstas. Otro tema importante que estudió y publicó fue el de la amenorrea primaria y caracteres secundarios normales con resistencia de los ovarios a las gonadotropinas conocido con el nombre de Síndrome de Savage. Fue la primera, con su esposo, en realizar estudios de histoquímica para la descripción de desórdenes enzimáticos de los ovarios, y así descubren la endocrinología de una gran variedad de síndromes de intersexualidad. Muchos de los trabajos originales sobre la hormona liberadora de gonadotropinas -GnRH-, fueron realizadas con sus pacientes. Con Richard Te Linde estudió a fondo el metabolismo de la progesterona y su utilidad en el tratamiento de la hiperplasia endometrial. Junto con George Gey trabajó activamente en el cultivo de tejidos y hace el importantísimo aporte de añadir suero del cordón umbilical como fuente de*

proteínas a los medios de cultivo para células placentarias, lo cual introdujo posteriormente a los medios de cultivo embrionarios utilizados en las primeras etapas de la fertilización “in vitro”.

En 1944 se reunió en Chicago un grupo de expertos en fertilidad que se encargó de fundar la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, que hoy agrupa a especialistas de los Estados Unidos y de más de cien países alrededor del mundo. Publican la conocida revista *Fertility and Sterility* y *Menopausal Medicine*.

La tiroidología

El estudio de las enfermedades del tiroides continuó floreciendo en el siglo XX. En otras secciones de este libro hemos mencionado a los clínicos que describieron originalmente las enfermedades, que llevan sus epónimos, y luego a los grandes investigadores de los mejores centros americanos como James H. Means, John Stanbury, Leslie DeGroot, Sydney Werner, Sydney Ingbar, Samuel Retetoff, Lewis Braverman, P. Reed Larsen, R. Utiger, el australiano Emily Mackenzie entre otros y en Latinoamérica a Medeiros-Netto y



Eduardo Gaitán. Un gran avance en el estudio del nódulo tiroideo único (también llamado nódulo frío por la gammagrafía con isótopos, o el nódulo sólido con el halo ecográfico), que puede tratarse de un carcinoma en un porcentaje de casos más bien bajo que podría requerir cirugía, es la biopsia por aspirado citológico con aguja fina, que se constituye en una excelente guía cuando es interpretada por un citólogo con experiencia. Aunque en muchas regiones del mundo existe todavía el bocio

endémico, las campañas para eliminarlos persisten en sus esfuerzos. La TSH ultrasensible se ha constituido en la mejor prueba de función tiroidea, permitiendo diagnósticos en etapas muy tempranas.

Cirugía endocrina

El pionero de lo que podríamos llamar **cirugía endocrina** en sus inicios fue **Emil Theodor Kocher** (Nobel de Medicina, 1909) quien realizó (con Reverdin) numerosas tiroidectomías, describió el hipotiroidismo e hipoparatiroidismo post-quirúrgicos y se dio cuenta (por otras investigaciones y su propia experiencia) que la mal llamada tetania estrumipriva se debía a la remoción inadvertida de las pequeñas glándulas paratiroides. Harvey Cushing – neurocirujano y endocrinólogo- no solo describió la enfermedad que lleva su nombre sino que perfeccionó técnicas de hipofisectomía para el tratamiento de la acromegalia. En Boston, Oliver Cope –del grupo de Albright- alcanzó un número impresionante de remoción de adenomas paratiroides, teniendo en cuenta la época. Otro pionero de la cirugía endocrina fue Richard Welbourn – del Royal Postgraduate Medical School de la Universidad de Londres- primer presidente de la asociación británica de esta especialidad e historiador de la misma. Su libro sobre la historia de la cirugía endocrina es también un magnífico texto de la misma historia de la endocrinología. Aunque cirugías como las tiroidectomías, mastectomías, prostatectomía y gonadectomías harían teóricamente parte de las cirugías endocrinas, en realidad estas se han concentrado actualmente en la remoción de

los muy pequeños apudomas que requieren amplia experiencia con las técnicas y con el diagnóstico y localización. Por supuesto, cirujanos generales, ginecólogos y neurocirujanos se han visto involucrados en los procedimientos quirúrgicos relacionados con las glándulas endocrinas, pero el tema se ha ampliado con la **cirugía de los apudomas**. Basados en el concepto de células APUD que introdujo Pearse, se han encontrado pacientes con síndromes relacionados con la hiperproducción de una serie de hormonas cerebro-intestinales, además de las producidas por tumores malignos. En la actualidad se reconocen más de cuarenta variedades, que se pueden encontrar en cualquier parte del organismo. Muchas de estas células de Pearse tienen su origen en el neuroectodermo, pero la mayoría de las del tubo digestivo y del aparato respiratorio tienen un origen endodérmico. Algunos de estos tumores -clasificados desde 1968 como apudomas- ya habían sido informados previamente, como el síndrome de úlceras pépticas múltiples, asociadas a los gastrinomas enfermedad descrita por los cirujanos **Robert M. Zollinger** y **E.H. Ellyson** en *Annals of Surgery*, 1955. En 1954, Wermer describió el síndrome de la adenomatosis endocrina múltiple tipo I y Sipple el tipo II. Whipple, importante cirujano americano dedicado a las vías digestivas, también tuvo que ver con los tumores productores de hipoglicemia como los insulinomas. El síndrome de Verner-Morrison -caracterizado por diarrea acuosa, hipopotasemia e insuficiencia renal asociada a tumores de células no beta de los islotes pancreáticos- producen péptido intestinal vasoactivo (VIP) en grandes cantidades. La Clínica Mayo ha sido un importante centro de esta especialidad, y allí por ejemplo el endocrinólogo John Service ha logrado coleccionar las series más grandes de insulinomas.

La diabetes, el síndrome metabólico y las hiperlipidemias

La epidemia de obesidad y diabetes, también llamada globesidad, ha hecho que este campo se destaque como una verdadera subespecialidad dentro de la endocrinología. La industria farmacéutica ha contribuido a este desarrollo. Una lista completa de los mejores investigadores en este campo resultaría demasiado larga, aunque muchos de ellos ya han sido mencionados en otros capítulos. Grandes grupos de diabéticos y diabetólogos se han organizado alrededor del mundo, y entre ellos se destacan la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Federación Internacional de Diabetes, a la cual se encuentran afiliadas asociaciones y federaciones nacionales. Numerosas hormonas (leptina, adiponectina, etc.) han sido descritas en relación con el eje hipotálamo-adipocito-órganos periféricos, pero el problema de la obesidad y de la diabetes (combinación de genes-comida chatarra-sedentarismo) continúa aumentando. En 1988 **Gerald Reaven** describió el síndrome X, actualmente mejor estudiado -y conocido como **síndrome metabólico**- en el que en la misma persona se presentan varios factores de riesgo coronario como obesidad central con exceso de grasa abdominal (Cintura mayor a 88 cm. en mujeres y 102 en hombre) y resistencia periférica a la insulina, diabetes o intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, bajos niveles de colesterol HDL y partículas pequeñas y densas de colesterol LDL aumentadas. Los endocrinólogos lo hemos conocido inicialmente como resistencia a la insulina.

Michael Brown y **Joseph Goldstein** (Premios Nobel en 1985) demostraron que la captación de colesterol por las células es un proceso mediado por receptores y que la cantidad de los propios receptores está sujeta a regulación. Del mejor conocimiento del metabolismo

lipoproteico, se han diseñado varias drogas para tratar las alteraciones, en particular las estatinas.

La andrología

Un grupo importante de urólogos y endocrinólogos fundó en 1975 la Sociedad Americana de **Andrología** –que actualmente tiene setecientos setenta y cinco miembros en todo el mundo- que trabajan e investigan en campos como la reproducción e infertilidad masculina, tecnologías reproductivas, cánceres hormona-dependientes y hormono- productores del hombre, e investigación animal. Se han desarrollado una serie de drogas para el tratamiento de la hiperplasia benigna de la próstata, cáncer de próstata –iniciado por Huggins, premio Nóbel en 1966- (como el finasteride, los alfa bloqueadores), medicamentos para la suplencia androgénica y tangencialmente los medicamentos para la disfunción eréctil como el sildenafil y otros. La andropausia –propuesta por el urólogo colombiano residente en el Canadá, **Álvaro Morales Gómez**- no ha tenido acogida universal, pues –según el también colombiano Juan Fernando Uribe Arcila- no es universal, a diferencia de las mujeres; no es abrupta pues tiene una suave pendiente en su presentación; es insidiosa, ya que se instala de manera lenta. El cuadro clínico es mal definido y se confunde con manifestaciones propias del envejecimiento. Aunque Morales reconoce estas características, él consideró en su trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina de Colombia- que sí existe la andropausia, con niveles de testosterona en la mitad de los que se ven en hombres jóvenes (aunque, al igual que sucede con otros niveles hormonales, es característico del envejecimiento) y que tiene las siguientes características clínicas:

- ❖ Disminución en el deseo sexual, aunque no siempre
- ❖ Cambios en el ánimo, cólera, depresión, irritabilidad, fatiga, cambios en el sueño.
- ❖ Caída del vello corporal.
- ❖ Cambios en la piel.
- ❖ Disminución en la masa muscular.
- ❖ Cambios en la densidad ósea.
- ❖ En algunos hombres, aumento en la grasa visceral

Endocrinología y cáncer

Hay tres situaciones especiales en las cuales la endocrinología se relaciona con el **cáncer**. Una es cuando el tumor maligno se origina en una glándula endocrina, como es el caso más frecuente del cáncer de tiroides y otros tumores, esos sí de rara ocurrencia; en este caso hay que incluir el manejo del nódulo tiroideo único, que en la mayoría de los casos es benigno. Otro es el uso de hormonas o antihormonas en casos que a ellos responden a esta terapia, como en el cáncer de seno, el de próstata, el de endometrio, entre los más importantes. Finalmente están las manifestaciones endocrinas del cáncer, como el síndrome del ACTH ectópico, la producción también ectópica de HCG, la de la HAD o de la STH; la asociación de neoplasias (muchas veces benignas) e hipoglicemias. Numerosas investigaciones han detallado los receptores endocrinos presentes en muchos tumores malignos, al igual que la presencia de células capaces de producir hormonas y síndromes paraneoplásicos, que han dado lugar a la identificación de nuevas hormonas péptidas.

Las sociedades de endocrinología

Los pioneros de la medicina han sido usualmente recordados por los epónimos, es decir, por las enfermedades, signos, procedimientos, equipos, que llevan el nombre de quien los describió. Al agotarse los epónimos –o simplemente, porque pasan de moda- la historia recuerda a los científicos por los premios. Si es el Nóbel, la inmortalidad está asegurada. Sin embargo hay otros que han premiado a verdaderos investigadores que por una razón u otra no llegaron –o no podían llegar- al podio de Estocolmo, pero que han recibido preseas de importantes organizaciones científicas que aprecian su esfuerzo y reconocen su trabajo. Este es el caso de la especialidad que estamos ahora analizando.

Hemos mencionado en otros párrafos el comienzo de la endocrinología como agrupaciones de expertos, entre ellas la *Endocrine Society*, que se fundó en 1917 con el nombre de Asociación para el Estudio de las Secreciones Internas. Con excepción de un par de años durante la Segunda Guerra, ha realizado reuniones anuales, publica una serie de revistas especializadas y concede importantes premios que reconoce el trabajo de los más importantes endocrinólogos. El primer número de *Endocrinology* se publicó en 1917. Desde 1914 aparece *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Por supuesto que esta sociedad, aunque es muy importante no es la única, pues existen sociedades *hermanas* especializadas como las asociaciones de endocrinólogos clínicos y la de diabetes (ADA), la del tiroides y varias otras, además de agrupaciones científicas muy destacadas en el resto del mundo, en especial las de algunos países europeos y del Japón.

Premios de Endocrinología

Tanto la *Endocrine Society* como otras en Europa otorgan anualmente premios a investigadores destacados en el campo, muchas veces limitados a científicos relativamente jóvenes, para estimular el desarrollo de proyectos de duración más o menos larga. A continuación incluimos algunas listas de ganadores, que nos indican qué grupos han estado como líderes de la investigación clínica en hormonas durante las últimas décadas.

Conferencia del Investigador Clínico

2007 Stephen O'Rahilly
2006 Walter L. Miller
2005 Paul M. Stewart
2004 Shlomo Melmed
2003 Elizabeth Barrett-Connor
2002 Anne Klibanski
2001 Zvi Laron
2000 William F. Crowley, Jr.
1999 Stephen J. Marx

1998 Cyril Y. Bowers
1997 George P. Chrousos
1996 Andrea Dunaif
1995 Maria I. New
1994 Samuel Refetoff
1993 William McGuire
1992 Samuel S. C. Yen
1991 Lawrence A. Frohman
1990 J. Maxwell McKenzie
1989 B. Lawrence Riggs
1988 Philip E. Cryer

Aquí podemos reconocer por ejemplo a distinguidos epidemiólogos (Barrett-Connor, del estudio de las enfermeras y de las hormonas femeninas), hormona del crecimiento (Laron), hormonas hipotalámicas (Bowers, director de la sección de endocrinología de la Universidad de Tulane, donde estuvo un tiempo el autor de este libro), hiperplasia suprarrenal congénita (New), tiroides y síndromes de resistencia periférica a las hormonas tiroideas (Refetoff), osteoporosis (Riggs), etc.

Premio al mejor educador

2007 Kenneth L. Becker.
2006 Gilbert H. Daniels
2005 Ernest L. Mazzaferri
2004 E. Brad Thompson
2003 Leslie J. DeGroot
2002 William F. Ganong
2001 Leonard Wartofsky
2000 Stanley G. Korenman

1999 Daniel D. Federman

1998 Neena B. Schwartz

Conferencia Edwin B. Astwood

2007 Lawrence C. Chan

2006 Mitchell A. Lazar

2005 Willa Hsueh

2004 Paolo Sassone-Corsi

2003 Jeffrey S. Flier

2002 P. Reed Larsen

2001 David L. Garbers

2000 Jeffrey M. Rosen

1999 David D. Moore

1998 Allen M. Spiegel

1997 John D. Baxter

1996 Alfred G. Gilman

1995 Kenneth S. Korach

1994 Patricia K. Donahoe

1993 Ronald Evans

1992 Michael O. Thorner

1991 Marc E. Lippman

1990 Stephen B. Baylin

1989 Jerrold M. Olefsky

1988 Walter L. Miller

1987 C. Ronald Kahn

1986 Lelio Orci

1985 Gerald D. Aurbach

1984 Michael P. Czech

1983 Lawrence G. Raisz

1982 Wylie W. Vale

1981 Susan E. Leeman
1980 Anthony R. Means
1979 Joel F. Habener
1978 Jack H. Oppenheimer
1977 Armen H. Tashjian

Premio Ernst Oppenheimer

2007 Rohit N. Kulkarni
2006 Charis Eng
2005 Steven A. Kliewer
2004 Ursula B. Kaiser
2003 Donald P. McDonnell
2002 Leonard P. Freedman
2001 John Donald Scott
2000 Christopher K. Glass
1999 David W. Russell
1998 Roger D. Cone
1997 Pamela L. Mellon
1996 Keith L. Parker
1995 Deborah L. Segaloff
1994 Kelly E. Mayo
1993 Margaret A. Shupnik
1992 J. Larry Jameson
1991 Perrin C. White
1990 Michael Karin
1989 P. Michael Conn
1988 Geoffrey L. Green
1987 Aaron J. W. Hsueh
1986 Betty A. Eipper y Richard E.
Mains

1985 Olli A. Janne
1984 Benita S. Katzenellenbogen
1983 Michael G. Rosenfeld
1982 Robert J. Lefkowitz
1981 Bruce D. Weintraub
1980 Inder J. Chopra
1979 John C. Brown
1978 Cornelia P. Channing
1977 Anthony W. Norman
1976 Roger A. Gorski
1975 Bert O'Malley
1974 Jesse Roth
1973 Richard J. Wurtman
1972 Jean D. Wilson
1971 Jack Gorski
1970 Donald Steiner
1969 Jack L. Kostyo
1968 John T. Potts
1967 David M. Kipnis
1966 Samuel McCann
1965 Sidney Ingbar
1964 Kenneth J. Ryan
1963 George F. Cahill, Jr
1962 Richard Egdahl
1961 Ernst Knobil
1960 Don Harry Nelson
1959 Gordon L. Farrell
1958 Monte A. Greer
1957 Nicholas S. Halmi
1956 Alfred M. Bongiovanni
1955 Jack Gross

1954 I. N. Rosenberg
1953 Sidney Roberts y
Clara M. Szego
1952 Seymour Lieberman
1951 Albert Segaloff
1950 Oscar M. Hechter
1949 George Sayers
1948 Carl Heller
1947 Choh Hao Li
1946 Martin M. Hoffman
1945 Jane A. Russell
1944 Edwin B. Astwood

Premio Fred Conrad Koch

2007 John D. Baxter
2006 Gerald M. Reaven
2005 William F. Crowley, Jr.
2004 Patricia K. Donahoe
2003 Maria I. New
2002 Jan-Ake Gustafsson
2001 Robert J. Lefkowitz
2000 C. Ronald Kahn
1999 Ronald M. Evans y Michael G. Rosenfeld
1998 Anthony R. Means

- 1997 Wylie W. Vale
- 1996 Roy Hertz
- 1995 Jack Gorski
- 1994 Susan E. Leeman
- 1993 Jean D. Wilson
- 1992 Melvin M. Grumbach y Selna L. Kaplan
- 1991 John T. Potts, Jr.
- 1990 Donald F. Steiner
- 1989 Judson J. Van Wyk
- 1988 Bert W. O'Malley
- 1987 Henry G. Friesen
- 1986 Stanley Cohen (Premio Nóbel)
- 1985 Jesse Roth
- 1984 Elwood V. Jensen
- 1983 Roger H. Unger
- 1982 Ernst Knobil
- 1981 Choh Hao Li
- 1980 Berta Scharrer
- 1979 Samuel M. McCann

1978 Frederic C. Bartter

1977 Griff T. Ross

1976 Paul L. Munson

1975 William H. Daughaday

1974 Alexander Albert

1973 Charles H. Sawyer y John W. Everett

1972 Solomon A. Berson y Rosalyn S. Yalow (esta última, Nóbél)

1971 Roy O. Greep

1970 Seymour Lieberman

1969 Robert W. Bates

1968 Roland K. Meyer

1967 Edwin B. Astwood

1966 Harold L. Mason

1965 T. F. Gallagher

1964 Leo T. Samuels

1963 D.J. Ingle

1962 Eleanor H. Venning

1961 Lawson Wilkins

1960 Emil Witschi

1959 Wilbur W. Swingle

Premio Robert H. Williams

2007 Lewis E. Braverman

2006 Richard J. Santen

2005 Gordon H. Williams

2004 David M. de Kretser

2003 Armen H. Tashjian, Jr.

2002 Samuel Refetoff

2001 Jesse Roth

2000 William W. Chin

1999 Joel F. Habener

1998 Delbert A. Fisher

1997 Hiroo Imura

1996 Isidore Edelman

1995 David N. Orth

1994 Robert M. Blizzard

1993 Willard P. VanderLaan

1992 Claude Migeon

1991 William D. Odell

1990 Louis V. Avioli

1989 David H. Solomon

1988 Maria I. New

1987 Jack Gorski

1986 Seymour Reichlin

1985 Neena B. Schwartz

1984 Robert J. Ryan

1983 Joseph E. Rall

1982 G. Donald Whedon

1981 Joseph Meites
1980 Melvin H. Grumbach
1979 Sidney H. Ingbar
1978 Roy O. Greep
1977 Alfred E. Wilhelmi
1976 Mortimer B. Lipsett
1975 Edwin B. Astwood
1974 Andrew V. Nalbandov
1973 John S.L. Browne
1972 Robert H. Williams
1971 Grant W. Liddle

Premio Sidney H. Ingbar

2007 Robert A. Vigersky.
2006 Robert D. Utiger
2005 P. Michael Conn
2004 Margaret A. Shupnik
2003 Robert B. Jaffe
2002 John W. Funder
2001 Janet Schlechte
2000 Frank Talamantes
1999 M. Susan Smith
Phillip Gorden,
1998 Ronald Margolis y
Phillip F. Smith
1997 William Rosner
1996 C. Wayne Bardin
1995 Joseph Edward Rall y
Jacob Robbins
1994 Nicholas C. Ling,

- Maurice Manning y
Jean Rivier
1993 Gabriel Bialy
1992 Nettie C. Karpin
1991 Frankie L. Trull
1990 Robert A. Tolman
1989 Hilton A. Salhanik
1987 Selna L. Kaplan
1986 Nicholas P. Christy
1985 Alfred E. Wilhelmi
1983 Gordon G. Niswender
1982 Claude J. Migeon
1981 David Rodbard
1979 A. F. Parlow
1978 Harold Papkoff y
Darrell N. Ward
1977 A. Rees Midgley, Jr.
1975 Maurice Raben
G. Donald Whedon,
1974 Robert Towner Hill,
Morris M. Graff
1973 Robert M. Blizzard
1971 Leo E. Reichert, Jr.
1970 Roger Guillemin y
Andrew V Schally
1969 Richard E. Bailey
1967 Murray Saffran
1966 David Coleman
1963 Mamoru Watanabe
1962 Frank Magiill
1961 J. M. McKenzie

1959 Henry Boright
1958 Eugene Spaziani
1957 Giovanni Costa
1952 John C. Laidlow
1950 Lawrence E. Shulman
1949 Ernest M. Brown
1948 Ernest M. Brown
1947 Samuel Dvoskin

Geoffrey Harry Premio Sociedad Europea de Endocrinología

2006 - Felipe Casanueva, España
2005 - Ron de Kloet, Holanda
2003 - Béla Hálász, Hungría
2001 - Giovanni Faglia, Italia
2000 - SWJ Lamberts, Holanda

Premio Revista Europea de Endocrinología

2006 - S Costagliola, Bélgica
2005 - M Santoro, Italia
2003 - P M Stewart, Reino Unido
2001 - S O'Rahilly, Reino Unido
1998 - R V Thakker, Reino Unido

Dentro de este importante grupo de investigadores, es difícil destacar quienes hicieron más con sus aportes. En el texto de este libro hemos procurado mencionar a los más importantes, y en particular a aquellos que han recibido alguno de los Premios Nóbel, por regla general de Fisiología o Medicina y el de Química.

15

ENDOCRINOLOGÍA MOLECULAR

Descubrimiento de receptores hormonales

Recordamos como el desarrollo de la ciencia de las hormonas tuvo primero descripciones anatómicas de órganos (con absoluto desconocimiento o ideas erradas sobre su función) y la presencia de varias enfermedades endocrinas de las que se ignoraba su causa. En el siglo XX se fueron entretejiendo los diferentes hallazgos y se llegó a la conclusión de que las enfermedades eran –desde el punto de vista funcional- de deficiencia hormonal o de exceso. Se fue observando que –con excepción de ausencia congénita de órganos o resección quirúrgica de los mismos- otros factores como los auto inmunes podían llevar a la atrofia tisular o a la infiltración de células linfoides, pérdida de tejido e hipertrofia e hiperplasia de los mismos, por el mecanismo de insuficiente producción hormonal, aumento de las hormonas hipofisiarias y subsiguiente hipertrofia compensatoria. Llegó un momento en que la endocrinología clásica llegó a una comprensión bastante completa y acertada, hasta cuando las nuevas tecnologías y algunos experimentos de la naturaleza como el observado por Albright con la resistencia a la PTH en el pseudo-hipoparatiroidismo, que llevaron a endocrinólogos y biólogos moleculares al descubrimiento de los receptores y de los mecanismos de acción hormonal, además de encontrarse que las mismas hormonas, amén de autacoides, eicosanoides, prostaglandinas, leucotrienos, citoquinas, tenían acciones locales, por lo que se incorporó al conocimiento endocrino propiamente dicho al de las acciones paracrinas, autocrinas, yuxtacrinas e intracrinas. Es decir, que el control no sólo era a distancia, sino también local. En las sinapsis actúan diferentes neurotransmisores, al igual que en el sistema nervioso central y en el control del funcionamiento visceral. El descubrimiento de las células APUD por A.G. Pearse, mostró que innumerables paquetes de células endocrinas se encuentran insertados en números sistemas como el digestivo, cardiovascular, endotelio, riñón, hueso y muchos otros. Las hormonas entonces –para interactuar con los órganos blanco- necesitan de receptores de membrana, citosólicos o nucleares, que modulan la respuesta a través de la transcripción genética en el ADN, generación de mensajes de ARN y acción sobre los polisomas para la producción de proteínas específicas. En realidad el concepto de receptor fijador vino de los estudios farmacológicos. La primera descripción vino de Brown y Gillespie en 1957, que dedujeron que en las terminaciones nerviosas debían existir receptores para norepinefrina. La caracterización de dos categorías amplias de receptores, los de membrana -que influyen en la transducción de señales- y las proteínas intracelulares que regulan la transcripción y que controlan la transcripción genética. Esto se pudo desarrollar gracias a la disponibilidad de hormonas marcadas con isótopos radiactivos de actividad altamente específica. Se estudiaron –en animales y en humanos- los receptores normales y los anormales.

Mecanismos de acción hormonal

Un sobresaliente investigador en este campo fue **Earl Sutherland**, quien descubrió que el estimulante de la acción de la fosforilasa hepática -el AMP cíclico- actuaba como un segundo mensajero. Había una buena posibilidad de que las hormonas actuaran a nivel celular, porque no siempre la desorganización de las células destruía su sensibilidad a algunas hormonas. Al estudiar la influencia de la epinefrina y el glucagón sobre la glicogenólisis hepática, Sutherland y sus colaboradores encontraron que el AMP cíclico actuaba como segundo mensajero. En años posteriores se logró identificar este mecanismo de acción en las demás hormonas péptidas (LH, ACTH, TSH, PTH y muchas otras).

En años posteriores, el reconocimiento a investigadores en este campo ha sido hecho a los endocrinólogos moleculares, pues ya la clínica ha quedado bastante bien definida. Autacoides, citoquinas, prostaglandinas y leucotrienos empezaron a incorporarse, pues muy frecuentemente tienen acción autocrina, paracrina, yuxtacrina e intracrina. Ya hemos visto que muchos llaman eventualmente hormonas a estos mensajeros químicos responsables de las señales inter o intracelulares, sin que tengan necesariamente una acción a distancia o endocrina propiamente dicha. Es decir, que lo importante es que están codificadas para llevar un mensaje. No son enzimas ni intermediarios metabólicos.

Neurotransmisores y eicosanoides

Otros premios Nóbel de la endocrinología fueron von Euler, Katz y Axelrod en 1970, por sus estudios sobre **transmisores humorales** en las terminales nerviosas; Bergstrom, Samuelsson y Vane -1982- por descubrimientos relacionados con las prostaglandinas. Las **prostaglandinas** son un grupo único de ácidos grasos cíclicos y efectos biológicos potentes que comprometen casi todos los órganos de la especie humana y de otras especies. En la década de los treinta se descubrió una acción biológica de estos compuestos por investigadores que trabajaron de manera independiente (Kurzrok, Lieb, Goldblatt y von Euler). Observaron ellos que extractos de vesículas seminales o de semen humano producían contracción en el útero aislado y además bajaban la presión arterial. Fue von Euler el que los caracterizó como ácidos grasos y los denominó prostaglandinas. En 1960, Bergström y Sjovall aislaron e identificaron dos clases de prostaglandinas en las vesículas de oveja: PGE y PGF. Posteriormente se aisló la medulina por Lee (en medula de riñón de conejo), luego una serie de subclases más, y también un derivado no prostaglandínico de las prostaglandinas, el tromboxano. En un equilibrio pro y anticoagulante quedaron tromboxano y prostaciclina, y posteriormente se estudiaron los leucotrienos, sustancias que tienen que ver con la contractilidad del músculo liso. El cromoglicato es -por ejemplo- una sustancia que inhibe los leucotrienos y que se ha utilizado en la prevención de crisis asmáticas desencadenadas por el ejercicio físico.

Genética y endocrinología

Después de que **James Watson** y **Francis Crick** publicaron en la revista Nature su descripción de la estructura en doble hélice del ADN, sobrevino una explosión en investigación sobre biología molecular y genética, que se encuentra ahora en el desarrollo del genoma humano: fue la revolución de la biotecnología. Años después Crick y Gamov presentaron el dogma central que explica cómo funciona el ADN para fabricar una proteína, pues su secuencia determina la secuencia de los aminoácidos de la proteína.

Stanley N. Cohen y **Rita Levi-Montalcini** fueron premiados en 1986, por su descubrimiento de los **factores de crecimiento**. Cohen nació en Brooklyn –hijo de emigrantes judío-rusos- y fue ejemplo permanente de superación, habiendo estudiado en escuelas públicas. Trabajó durante varios años en el laboratorio de investigación de Rita Levi-Montalcini, que había descubierto el factor de crecimiento celular. Cohen pudo demostrar que el factor de crecimiento era una cadena peptídica. Pero Cohen también trabajó con los plásmidos de bacterias, y es considerado uno de los padres de la ingeniería genética y de la tecnología del ADN recombinante (con Herbert Boyer, co-fundador luego de la firma Genentech), con la cual se pueden producir cantidades sin fin de hormonas péptidas como las actuales insulinas humanas y la hormona del crecimiento humana. Fue Paul Berg sin embargo quien aisló y empleó una enzima restrictiva para cortar el ADN y usó una ligasa para pegar los trozos de ADN y formar una molécula circular híbrida, la primera molécula de ADN recombinante. Watson y Crick compartieron el Nobel en 1962 (que también debiera haber recibido la ya fallecida Rosalind Franklin, pionera de estas investigaciones) y después, muchos otros que han trabajado en este campo. Finalmente, debemos mencionar a Gilman y Rodbell –quienes fueron premiados en 1994- porque dilucidaron el papel de las **proteínas G** de las membranas, en la transducción de las señales. Quedó claro entonces que péptidos y catecolaminas actúan a través de AMPc y proteínas G principalmente, mientras que esteroides y triyodotironina lo hacen sobre receptores nucleares. La genética juega además un papel importante en la endocrinología, ya que las patologías congénitas de este sistema tienen uno –o varios- genes involucrados. Inicialmente se supo que algunos síndromes endocrinos ocurrían en familias, por lo que se asumió que se relacionaban con factores hereditarios. Esto no solamente se ha venido a comprobar hasta la saciedad, sino que también se han venido encontrando genes mutantes como causa de enfermedades monogénicas y poligénicas, así como detectando –merced al proyecto del genoma humano- los diferentes loci que determinan la producción de las diferentes hormonas.

Cuando recordamos cómo el ruso Pavlov observó con cierta ironía los descubrimientos de Bayliss y Starling y la postulación de la teoría de control endocrino de las células (en aquella época de carácter opuesto), no imaginaríamos que el sistema inmunitario entraría en la colada. Los tres sistemas actuarían de manera independiente (al menos el control químico y el neurológico, según Starling). Pero de manera lenta aunque segura, se fue desarrollando el concepto neuro-endocrino, por investigadores reconocidos como T. R. Elliot, Henry Dale, Otto Loewi, Walter Cannon, Ernst y Berta Scharer. En cuanto al sistema inmune, desde hacer varias décadas ya se sabía que los corticoides regulaban las células inmunes (son inmuno-supresores), y más tarde se supo que, tanto las citoquinas influyen los tejidos endocrinos como que estos también sintetizan citoquinas.

El futuro de la endocrinología

Con ocasión de los sesenta años de la fundación del Journal of Endocrinology y de la Sociedad de Endocrinología del Reino Unido, se publicaron un par de artículos de expertos que intentaron pronosticar cómo será la endocrinología en los próximos sesenta años. El australiano Ho dice que la práctica futura de la especialidad estará influenciada por tendencias seculares (el mundo está envejeciendo y volviéndose obeso y diabético), el consumidor esperará respuestas al problema del envejecimiento –o retornará a la expectativa del rejuvenecimiento, como en las épocas de Brown-Séquard), y respuestas a

todos los demás motivos de consulta actuales al endocrinólogo (además de figura esbelta, quieren mejorar la estatura, la musculatura, la potencia y el deseo sexual, tener una piel tersa, etc.) que tienen mucho que ver con la endocrinología cosmética. La salud se globalizará y se esperarán mejores drogas para tratar las enfermedades. Los pacientes – ahora llamados consumidores o usuarios- serán personas mejor informadas sobre los adelantos de la ciencia y las expectativas que se generan (vgr. Investigación en células madre o pluripotenciales). Por otro lado, el mundo de las hormonas ya dejó de ser el clásico de los ejes hipotálamo-hipófisis-órgano periférico, y ahora comprenden una multitud de señales diversas. Se desarrollará la fármaco-genómica y se caracterizarán mejor las influencias genéticas sobre el organismo. Madurará la paracrinología, que discierne de manera exacta los requerimientos hormonales a nivel celular, y la intracrinología, o las modificaciones de la hormona primaria (con ciertas acciones) y la secundaria, que se produce dentro del órgano (y que tiene otras acciones). Un enfoque de polifarmacia para los trastornos de la comida y del peso (por ejemplo, antiorexigénicos como análogos de la leptina, antagonistas del neuropéptido Y más anorexiantes como agonistas del receptor de melacortina y antagonistas de receptores cannabinoides, asociados con moduladores del receptor olfatorio, que le quiten a los alimentos el gusto atractivo). Los dogmas centrales o paradigmas endocrinos pueden ser cuestionados, los textos de la materia se re-escribirán, ya que las células endocrinas no liberan una sola hormona sino varias, que se pueden ligar a un variado número de receptores que a su vez pueden ligarse a diversas hormonas con diversas afinidades. Se descubrirán nuevas hormonas y nuevos órganos endocrinos, pues actualmente casi todos los órganos y tejidos producen hormonas. Habrán nuevas funciones para hormonas ya descubiertas (Vgr. Oxitocina es también la hormona de la confianza, la ghrelina, la del hambre, las endorfinas las de la felicidad, etc.). Se estudiarán mejor los efectos no genómicos de las hormonas esteroides, la barrera conceptual entre el cerebro y los órganos periféricos se volverá más permeable, nuevas técnicas de biología molecular harán posibles experimentos hasta ahora imposibles, se formularán hormonas especiales a pacientes normales (como dar Ghrelina para mejorar la memoria, esteroides anabólicos para aumentar la musculatura, hormonas digestivas para bajar de peso, hormonas reproductivas para controlar la actividad sexual, etc). Muchos trastornos endocrinos –hasta ahora considerados idiopáticos- tendrán una causa curable o prevenible, el diseño de medicamentos con acción hormonal será mejor, y también se controlarán agentes tóxicos con acciones hormonales que se encuentran en el ambiente. Se generarán preguntas sobre el papel de las hormonas en el espacio sideral y en los otros planetas de nuestra propia galaxia y de otras que el hombre podrá visitar si dispone de una tecnología más avanzada. No pensemos en lo que será el hombre en mil años, no siquiera en cien, pensemos en veinticinco o cincuenta años, cuántos cambios no habrá. Aunque –repetimos- no se puede predecir el futuro con cierto grado de probabilidad, si sabemos que muchas de estas expectativas y otras más se cumplirán, para hacer a la humanidad más longeva, productiva y con mayor bienestar. No eterna ¡por supuesto! aunque ojalá sí, más justa y más fraterna. Y cuando –esperamos- se logren todas estas mejoras, se erradique el, se controle el dolor y la violencia, la inequidad y tantas fallas protuberantes de hoy día (¿será posible?), entonces... ¡qué fácil será olvidar la historia!

15

REFERENCIAS

- Amaro-Méndez S. Breve historia de la endocrinología. Editorial Científico-Técnica, La Habana 1975
- Sorkin SZ. The adrenals before Addison. *J Mt Sinai Hosp* 1957; 24: 1238-49
- Freeman K. Epónimos y otros datos históricos de la endocrinología. *English Victorian Society*. Dec. 13, 1997 Silverman JA. Sir William Gull (1819-1890). Limner of anorexia nervosa and myxoedema. A historical essay and encomium. *Eat Weight Disord*. 1997 Sep; 2(3):111-6.
- Medvei VC. *A History of Endocrinology*. Lancaster, Lancashire, England: MTP Pr; 1982
- Shumacker HB Jr. The early history of the adrenal glands with particular reference to theories of function. *Bull Johns Hopkins Univ* 1936; 4: 39-56.
- von Euler US, Harnberg U. I-Noradrenaline in the suprarenal medulla. *Nature* 1949; 163: 642-3.
- Abel, J. J. 1923/24. "Physiological, Chemical, and Clinical Studies of Pituitary Principles." *The Harvey Lectures, Series XIX*, pp. 154-211.
- Addison, T. 1855. "On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Supra-renal Capsules." In *A Collection of the Published Writings of the late 'Thomas Addison, M. D., eds. Dr. Wilks and Dr. Dalcely. London: The New Sydenham Society, 1968, pp. 209-239.*
- Murray GR 1891 Note on the treatment of myxedema by hypodermic injections of an extract of the thyroid gland of sheep. *BMJ* 2: 796-797
- Osler A. 1896 On six cases of Addison's disease with a report of a case greatly benefited by the use of the suprarenal cortical extract. *Proc Johns Hopkins Med Soc Hopkins Hosp Bull* 7: 208
- López JA. El primer trabajo científico publicado por el doctor Carlos J. Finlay <http://www.bvs.sld.cu/>
- Otero Ruiz E. Comentario a la presentación de Mario Paredes. <http://anm.encolombia.com/medicina23201-comentario-articulo.htm>
- Otero Ruiz E. Los médicos en la historia, James Howard Means. *Universitas Medica* 1963; 5 (9): 217-220.
- Ucrós Cuellar A. Consideraciones histórico-endémicas del coto en Colombia. Bogotá: *Rev. Unidia Vol. 7, No.4: 1-62 (Supl. 1), 1960.*
- Otero Ruiz E. Endocrinología y opoterapia, del receptor a la enfermedad. En *El Arte de Curar*. http://www.afidro.com/arte_curar/p225/m_tex.htm
- Otero Ruiz E. La medicina nuclear, temprana historia y reminiscencias personales. Academia Nacional de Medicina, Bogotá. 2002.
- Charles Best. http://www.pbs.org/wnet/redgold/innovators/bio_best.html
- Jácome A. Diabetes en Colombia. Academia Nacional de Medicina, 2004. Bogotá. <http://encolombia.com/medicina/libros/DiabetesCol-Prologo.htm>
- Bliss M. The discovery of insulin. <http://www.amazon.com/Discovery-Insulin-Michael-Bliss/dp/0226058980>

- John Macleod – Biography. www.whonamedit.com
- John Macleod – Nobel Lecture, May 26, 1925. www.nobelprize-org
- Sir Charles Harington and the structure of thyroxine. Mayo Clin Proc. 1964 Aug; 39:553-9.
- Harington CR, Barger G. Chemistry of Thyroxine - Constitution and Synthesis of Thyroxine. Bioch J. 1927; 21(1): 169–183.
- <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1251886>
- Simpson E. Clinical biochemistry in Scotland, a random history. <http://www.elliottsimpson.com/history/introduction.html>
- Harvey AM, McKusick VA. Osler's Textbook revisited. 1a.edición. New York. Meredith Publishing Co.1967 361 páginas
- Kendall EC. Nobel Lecture: The development of cortisone as therapeutic agent. www.aim25.ac.uk
- The Nobel Prize Internet Archive. Winners of the Nobel Prize in Physiology and Medicine. www.nobelprizes.com
- Enersen OD. Who named it? 1994-2001 www.whonamedit.com
- Warner ME. Witness to a Miracle: The Initial Cortisone Trial: An Interview With Richard Freyberg, MD Mayo Clin Proc. 2001; 76:529-532
- Mackenzie EJ, Mortimer RH. Thyroid nodules and thyroid cancer. Med J Australia 2004; 180: 242-247
- Liljestrand G. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1950. From Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1942-1962, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1964
- Williams JS, Williams GH. 50th Anniversary of Aldosterone. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2364-2372
- Sotomayor-Tribín H. El tránsito hacia los medicamentos modernos, los primeros cuarenta y cinco años del siglo XX. Pp.154-187. En El medicamento en la historia de Colombia.
- Sotomayor H. y col. Schering-Plough, Editorial Nomos, Bogotá. 1977.
- Houssay BA, Taquini AC. Acción vasoconstrictora de la sangre venosa del riñón isquemiado. Rev Soc Arg Biol 1938; 14: 5.
- Braun Menéndez E, Fasciolo JC, Leloir F, et al. La substancia hipertensora de la sangre del riñón isquemiado. Rev Soc Arg Biol 1939; 15: 420.
- Takeda Y, Miyamori I, Yoneda T, et al. Effect of adreno-corticotropin stimulation on the synthesis of 19 nor-aldosterone in man. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 1852
- Babini J. Historia de la Medicina. 2ª. Edición. Barcelona. Gedisa S.A., 1985. 204 páginas.
- Carreras y Sanchis M, Letamendi JD. Artículos sobre ciencias médicas y principios de Medicina. Diccionario Enciclopédico Hispano-Americano de Literatura, Ciencias, Artes, etc. 8ª. Edición. Clinton, MA. WM Jackson Inc.1952. 25 volúmenes.
- Collier's Encyclopedia. Crowell Collier and MacMillan, Inc. 1966.
- Enciclopedia Salvat, Diccionario. 1972. Salvat Editores, Barcelona. 14 Tomos.
- Gómez Gutiérrez A. Del macroscopio al microscopio, historia de la medicina científica. 1ª. Edición, Bogotá. Javegraf, 2002. 435 páginas.

- Guthrie D. Historia de la Medicina. Reimpresión de 1ª. Edición. Barcelona. Salvat editores. 1953. 559 páginas.
- Lain-Entralgo P. Historia de la Medicina. 1ª. Edición. Editorial Masson, Barcelona. 1978. 772 páginas.
- Lyons AS, Petrucelli RJ. Historia de la Medicina. 1ª. Edición en español. Barcelona. Mosby/ Doyma Libros, 1994. 615 páginas.
- Mendoza-Vega J. Lecciones de Historia de la Medicina. 1ª. Edición. Bogotá. Ediciones rosaristas. 1989. 248 páginas.
- National Library of Medicine. Images from the history of medicine (close to 60.000 images). www.nlm.nih.gov/
- Rodríguez Gama A, Quevedo Vélez E. Personajes e hitos milenarios en la medicina. 3ª. Edición. Bogotá. Rev Fac Med U Nal. 2000. 115 páginas.
- Singer C, Underwood EA. Breve historia de la medicina. Ediciones Guadarrama, Madrid. 1966. pp.632-656.
- Snyder C. Syllabus of the history of medicine. Des Moines. 1997. The Virtual Hospital, University of Iowa.
- Jenkins JS. The Voice of the Castrato. Lancet 351 (1998): 1877-80.
- Levine R. Introduction and translation: Oscar Minkowski's Historical development of the theory of pancreatic diabetes. Diabetes 1989: vol. 38
- von Mering, J., and O. Minkowski. 1889. "Diabetes Mellitus After Pancreas Extirpation." In Diabetes, A Medical Odyssey. Tuckahoe, N.Y.: USV Pharmaceutical Corp., pp. 109-127.
- Setchell, B. P.: The testis and tissue transplantation: historical aspects. J Reprod Immunol, 1990; 18: 1
- Hoberman, J. M. and Yesalis, C. E.: The history of synthetic testosterone. Sci Am, 1995; 272: 76
- Freeman E, Bloom DA, McGuire E. A brief history of testosterone. J Urol 2001; 165: 371-3.
- Swazey JP, Reeds K. Today's Medicine, Tomorrow's Science, Essays on Paths of Discovery in the Biomedical Sciences DHEW Publication No. (NIH) 78-244 Public Health Service National Institutes of Health [1978]
http://newman.baruch.cuny.edu/digital/2001/swazey_reeds_1978/default.htm
- Bayliss WM, Starling EH (1902). The mechanism of pancreatic secretion. J Physiol 28, 325-353.
- Enersen OD. Ernest Henry Starling. www.whonamedit.com
- Konturek PC, Konturek SJ. The history of gastro-intestinal hormones and the polish contribution to elucidation of their biology and relation to nervous system. J Physiol Pharmacol. 2003; 54, S3, 83-98 www.jpp.krakow.pl
- Lechago, J.: The endocrine cells of the digestive tract: general concept and historic perspective. Am J Surg Pathol, 11: 63, 1987
- Jørgensen CB. John Hunter, A. A. Berthold, and the Origins of Endocrinology. Acta Historia Scientiarum Naturalium at Medicinalium, 1971. Vol. 24. Odense: Odense University Press.
- Starling EH. 1905. "The Croonian Lectures on the Chemical Correlations of the Functions of the Body. Lecture I." The Lancet. Aug. 5:339-341. Jay, V.: A portrait in history: the extraordinary international career of Dr. Brown-Sequard. Arch Pathol Lab Med, 123: 662, 1999
- Haas, L. F.: Charles Edouard Brown-Sequard (1818-94). J Neurol Neurosurg Psychiatry,

64: 89, 1998

Tattersall, R. B.: Charles-Edouard Brown-Sequard: double-hyphenated neurologist and forgotten father of endocrinology. *Diabet Med*, 11: 728, 1994

Schultheiss, D., Denil, J. and Jonas, U.: Rejuvenation in the early 20th century. *Andrologia*, 29: 351, 1997

Carmichael SW. A history of the Adrenal Medulla, Volume 4. New York. Cambridge University Press, 1986. <http://webpages.ull.es/users/iscsb12/ChromaffinCell/History.html>

Wurtman Rj, Axelrod J. Adrenaline synthesis: Control by the pituitary gland and adrenal glucocorticoids. *Science* 1965; 150: 1464-65

Arango Loboguerrero L. La botica de principios del siglo XX. En "El arte de curar, un viaje a través de la enfermedad en Colombia" 1898-1998" (M.Pérez, E.Otero-Ruiz, eds). Bogotá. Afidro-Editorial Nomos. 1999. pp.: 37-42.

Schwartz TB. Henry Harrower and the turbulent beginnings of endocrinology. *Ann Intern Med* 1999. 131: 702-706

Landero I, Ferester M, Kestenberg J, Rosenstein E. Diccionario de especialidades farmacéuticas. 1944. Editorial PLM, Méjico. 599 páginas.

Harrower, H. R. ed. 1921. *Essays on the Internal Secretions*. Glendale, California: The Harrower Laboratory.

Jácome Roca A. *Fisiología Endocrina* 3ª edición. Academia Nacional de Medicina, Bogotá. 2005.

Auguste Louis Loubatieres. <http://www.resistenciainsulina.com/historia/personas/p045.htm>

Martí ML. Historia de la diabetes. En: Ruiz M. *Diabetes mellitus*. 2a ed., reimpresión actualizada. Asunción: Editorial Akadia, 1999: 1-6.

Fisher DA. A short history of pediatric endocrinology in North America. *Pediatr Res* 2004; 55:716-26

Rueda-González R. Georgeanna Seegar Jones. Pionera de la Fertilización "in vitro". *Medicina (Ac.Col)* anm.encolombia.com/academ27168Georgeanna.htm

Welbourn RB. The history of endocrine surgery. Praeger-Grenwood Editorial (www.amazon.com) *The Pioneers*. ESHRE Monogr. Oxford Univ Press. 2005; 2005: 1-19

Morales A., Johnston B, Heaton J. Testosterone supplementation in hypogonadal impotence: assessment of biochemical measurements and therapeutic outcomes. *J.Urol* 1997; 157: 849.

Morales A, Heaton J, Carson C. Andropause: A Misnomer for a true clinical entity. *J.Urol* 2000; 163: 705

Uribe-Arcila JF. Andropausia: ¿Envejecimiento natural o enfermedad definida? *Rev Col Menopausia* <http://encolombia.com/medicina/menopausia/meno7301contenido.htm>

Morales A. Andropausia. *Medicina (Ac.Col)*.

<http://encolombia.com/medicina/academedicina/medicina23201-indice.htm>

Jácome A. *Diabetes en Colombia*. Academia Nacional de Medicina, 2004. Bogotá.

<http://encolombia.com/medicina/libros/DiabetesCol-Prologo.htm>

Bliss M. The discovery of insulin. <http://www.amazon.com/Discovery-Insulin-Michael-Bliss/dp/0226058980>

Garrison FH. History of Endocrine Doctrine. *Endocr Metab*. 1922; 1:45-78.

Dale HH. Natural Chemical Stimulators. *Edinb Med J* 1938; 45:461-480.

The Endocrines in Theory and Practice. Articles republished from the *British Medical Journal*. 1937.

-  Houssay BA. The role of the hypophysis in carbohydrate metabolism and in diabetes. In Nobel Lectures in Physiology or Medicine, 1942-1962. Amsterdam: Elsevier Publishing Co., 1964, pp. 210-218.
- Cushing H. Disorders of the pituitary gland. Retrospective and prophetic. JAMA. 1921; 76:1721-6.
- Laroche G. L'endocrinologie. Ann D'Endocrinol (Paris). 1939. 1: 1-2.
- Sawin CT. Hormonology. N Engl J Med, 280: 388, 1969
- Goodman HM. Discovery of the luteinizing hormone of the anterior pituitary gland. Am J Physiol Endocr Metab 2004; 287: E818-E819.
- Kresge N, Simoni RD, Hill RH. The Isolation of Adrenocorticotrophic Hormone by Three Pioneers in Molecular Endocrinology: Choh Hao Li, Abraham White, and Cyril Norman Hugh Long. J Biol Chem 2005; 280 (3): 2.
- Yamashiro D, Li CH. Adrenocorticotropins. Total synthesis of the human hormone by the solid-phase method. J Am Chem Soc. 1973; 95, 1310–1315
- Cole RD. Biographical Memoir of Choh Hao Li. National Academy of Sciences 1996; 70; 220–239
- Smith EL. Biographical Memoir of Abraham White, National Academy of Sciences, 1985; 55: 506-536
- Williams RH. ed. 1974. Textbook of Endocrinology. 5th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co.
- Hans Selye.  www.wikipedia.org/
- DuVigneaud V. A Trail of Sulfa Research: From Insulin to Oxytocin Nobel Lecture, December 12, 1955.
- Premio Nóbel de Química 2003: los canales de membrana. Tensiómetro Virtual número dieciséis, octubre 2003.
- The Endocrine Society Awards. Molecular Endocrinology 1997; 11 (9): 1401-1402.
- Guillemin R. Isolation of the luteinizing hormone releasing factor. Am J Obst Gynecol 1977; 129: 214-218, 1977
- Guillemin R. Hypothalamic hormones and hypothalamic releasing factors. J Endocrinol 2005; 184 DOI: 11-21
- Yalow RS. Remembrance project: origins of RIA. Endocrinology 1991; 129: 1694–1695
- Schally A. Autobiography.
http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1977/schally-autobio.html
- Ashby A. Looking back, a pictorial assay of the history of Wyeth-Ayerst. Communiqué, summer 1993. 6-9.
- Frey R, Lesney MS. Anodynes and estrogens, the Pharmaceutical Decade. In “The pharmaceutical century, ten decades of drug discovery” (American Chemical Society, Editor). [www.pubs.acs.org /](http://www.pubs.acs.org/)
- Bullough VL. Science in the Bedroom, A History of Sex Research. 1994. HarperCollins Publishers, New York, N.Y.
<http://www2.hu-berlin.de/sexology/GESUND/ARCHIV/LIBRO.HTML>
- Laroche G. L'endocrinologie. Ann D'Endocrinol (Paris). 1939. 1: 1-2.
- Jácome-Roca A. Historia de los medicamentos. Academia Nacional de Medicina, 2003, Bogotá.
- Sánchez-Torres, F. Ciencia y reproducción humana. 1991; p 88. Empresa Editorial Universidad Nacional, Bogotá

- Parkes AS. The rise of reproductive endocrinology 1926–40, The Sir Henry Dale Lecture for 1965. *Proc Sec Endocr* 1966; 34: xix–xxxii
- Sawin CT. Hormonology. *N Engl J Med*. 1969; 280: 388
- Freeman E, Bloom DA, McGuire E. A brief history of testosterone. *J Urol* 2001; 165: 371-373.
- Kocher T. Concerning Pathological Manifestations in Low-Grade Thyroid Diseases. Lecture on occasion of Nobel Prize in Physiology or Medicine 1909. www.nobelprize.org
- Vieni S, Latteri S, Lo Dico R. Short account of the history of thyroid surgery. *Ann Ital Chir* 2005; 76 :5-7.
- Michler M, Benedum J. The letters from Jacques-Louis Reverdin and Theodore Kocher to Anton v. Eiselsberg. A study on the discovery of deficiency symptoms following total extirpation of the thyroid gland. *Gesnerus* 1970; 27:169-84.
- Wilson JD. Endocrinology: survival as a discipline in the 21st century? *Annual Rev Physiol*. 2000; 62: 947–950.
- Danowski TS. *Clinical Endocrinology, Vol.II. Thyroid*. Williams & Wilkins Co. 1962.
- Hashimoto H. Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). *Archiv für klinische Chirurgie*, Berlin, 1912; 97: 219–248. http://en.wikipedia.org/wiki/Hashimoto%27s_thyroiditis
- Candel FJ y col. Insuficiencia corticoadrenal primaria, Enfermedad de Addison *An. Med. Interna (Madrid)* 2001;18 (9).
- Wilson JD. The evolution of endocrinology. *Clin Endocrinol* 2004. www.medscape.com
- Büttner J. Impacts of Laboratory Methodology on Medical Thinking in the 19th Century. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 57-64
- Casas Morales R. Hiperparatiroidismo en Colombia. Instituto Nacional de Salud, Bogotá, 1991.
- Jácome-Roca A. Pruebas de función tiroidea, fundamentos e interpretación. 1981. Unión Impresores, Bogotá.
- Danowski TS. *Clinical Endocrinology, Vol.II. Thyroid*. Williams & Wilkins Co. 1962.
- Yalow R. Radioimmunoassay: A Probe for Fine Structure of Biological Systems. The Nobel lecture, 1977. http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1977/yalow-lecture
- Grumbach MM, Styne DM 2003 Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology and disorders. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds) *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th Ed. WB Saunders, Philadelphia, pp 1115–1286
- Noonan JA. Hypertelorism with Turner phenotype. A new syndrome with associated congenital heart disease. *Am J Dis Child*. 1968; 116(4):373-80
- Grumbach MM, Barr ML 1958 Cytological tests of chromosomal sex in relation to sexual anomalies in man. *Rec Prog Horm Res* 14: 255–335
- Bongiovanni AM, Eberlein WR, Goldman AS, New MI 1967 Disorders of adrenal steroid biosynthesis. *Recent Prog Horm Res* 23: 375–449
- New MI, Levine LS, Biglieri EG, Pareira J, Ulick S. Evidence for an unidentified steroid in a child with apparent mineralocorticoid hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 924–933
- New MI 2001 Prenatal treatment of CAH: US Experience. *Endocrinol Metab Clin North Am* 20: 1–14
- Jácome Roca A. *Fisiología Endocrina*, tercera edición. Academia Nacional de Medicina, Bogotá.

- Sánchez Medina Guillermo. Identidad sexual, un enfoque biopsico-social. 2005. Academia Nacional de Medicina, Bogotá.
- Sánchez Torres F (Editor). Homosexualidad. 2006. Academia Nacional de Medicina, Bogotá.
- Jácome A. Notas históricas sobre paratiroidología. Rev Soc Col Endocrinol 13:88-93, 1982
- Iglesias-Gamarra A, M Peña Cortés, J Félix Restrepo, F Rondón y Cols. Osteomalacia y raquitismo. Análisis y estudio en diferentes períodos históricos en Colombia. REEMO 2000;9:216-221
- Kodicek E. The story of vitamin D, from vitamin to hormone. Lancet 1974;1: 325-329
- Rasmussen H. the influence of parathyroid function upon the transport of calcium in isolated sacs of rat small intestine. Endocrinology 1959;65:517-519
- DeLuca HF. Vitamin D endocrinology. Ann Intern Med 1976; 85. 366-377
- Martin DL, DeLuca HF. Calcium transport and the role of vitamin D. Arch. Biochem. Physiol. 1969;134:139-148
- Slatopolsky E, Finch J, Ritter C et al. A new analog of Calcitriol, 19-nor-1,25(OH)2D2, suppresses parathyroid hormone secretion in uremic in the absence of hypercalcemia. Am J Kidney Dis 1995; 26(5):852-860
- Iglesias A. Historia de la vitamina D (inédito).
- Eknoyan G. A history of the parathyroid glands. Am J Kidney Dis. 1995; 26(5):801-7. <http://www.medscape.com/viewarticle/502350>
- Bisello A, Hortwitz MJ, Stewart AF. Parathyroid Hormone-Related Protein: An Essential Physiological Regulator of Adult Bone Mass. Endocrinology 2004;145: 3551-3553
- Aidan CJ. The Glandulae Parathyroideae of Ivar Sandstrom: Contributions from Two Continents. American Journal of Surgical Pathology. 1966; 20(9):1123-1144
- Potts JT. Parathyroid hormone: past and present. J Endocrinol 2005, 187: 311-325
- Bauer W, Federman DD. Hyperparathyroidism epitomized: the case of Captain Charles E Martell. Metabolism 1962; 11: 21-29
- Iglesias-Gamarra A, Vásquez-Lamadrid J. Enfermedades metabólicas del hueso, tomo II. 1992. Instituto Nacional de Salud, Bogotá.
- Jácome-Roca A. Fisiopatología paratiroidea, calcitonina, calciferoles y metabolismo óseo. 1985. Bogotá, Gráficas Esfera.
- Jácome A. Intoxicación por vitamina D en una paciente con hipoparatiroidismo postquirúrgico. Rev Soc Col Endocrinol 13:61-65, 1982
- Ramírez J, Jácome A, Delgado C, Matuk A: Problemas diagnósticos del hiperparatiroidismo primario; presentación de cinco casos. Acta Med Col. 5:395-406, 1980
- Mora JC, Gartner G, Jácome-Roca A: Haga su diagnóstico (un caso de hipoparatiroidismo idiopático). Universitas Med 23: 166-171, 1981
- Jácome A. Intoxicación por vitamina D en una paciente con hipoparatiroidismo postquirúrgico. Rev Soc Col Endocrinol 13:61-65, 1982
- Matuk A, Gartner G, Ramírez J: Osteitis fibrosa quística - Manifestación común del hiperparatiroidismo primario. Acta Med Col 8:326-329, 1983
- Jácome A. Osteoporosis post-menopáusica. Rev Col Ortop Traumatol 6:147-154, 1992
- Casas Morales R. Hiperparatiroidismo en Colombia. 1991, Bogotá, Instituto Nacional de Salud.

- Ucrós-Cuéllar A, Gómez-Afanador J. Tres pacientes con trastornos morfológicos sin tetania y con hipo-reactividad a la hormona paratiroidea ¿nueva entidad clínica? Rev Soc Col Endocrinol 1957, 1. 181-196.
- Malagón V, Cabrera A. Hipofosfatasa, informe de cinco casos. Rev Soc Col Endocrinol 1957; 1: 225-248.
- Guardiola O. Dosificación de parathormona por radioinmunoanálisis. Rev Soc Col Endocrinol 1982; 13: 56-60.
- Bernal E, Hernández C, Reyes-Leal B. Hipoparatiroidismo post-tiroidectomía, hipoparatiroidismo primario y pseudo-hipoparatiroidismo, informe de tres casos. Acta Méd Col 1979; 4:187-192.
- Copp DH. Modern view of the physiological role of calcitonins en vertebrates. En “The effects of CCT in man. C. Gennari, G. Segre, Eds.1982. Florence, p.11.
- Orrego A. Calcitonina (tirocalcitonina), su importancia en el humano. Antioquia Méd 1969; 19: 639-646
- Ardila-Ardila E. La calcitonina. Acta Méd Col 1981; 6:33-38
- Villabona G, Pradilla G y col. Presentación de un caso de hipoparatiroidismo. Rev Soc Col Endocrinol 1982; 13: 66-73
- Ordoñez J, Veloza de Reina G. Comentarios a la epidemiología de la urolitiasis en Colombia. Acta Méd Col 1978; 3: 105-110
- Lastra G. Litiasis renal cálcica, utilidad de la perfusión endovenosa de fosfatos en el diagnóstico de las hipercalcemias. Rev Soc Col Endocrinol 1982; 13: 45-56
- Klahr S, Slatopolsky E. Toxicity of parathyroid hormone in uremia. Annu Rev Med. 1986;37:71-8
- Enersen OD. Fuller Albright. www.whonamedit.com
- López M, Carmen MA, Carrasco M. ¿Pseudohipoparatiroidismo o déficit de vitamina D? Rev Méd Chile. 2004; 132 (12): 1527-1531
- Schwartz T, How To Learn from Patients: Fuller Albright's Exploration of Adrenal Function. Ann Intern Med 1995; 123: 225-229.
- Forbes AP. Fuller Albright, his concept of postmenopausal osteoporosis and what came of it. Clin Orthop Relat Res. 1991; 269:128-41
- Mautalen C. Fuller Albright. Un tributo al padre de las osteopatías metabólicas a cien años de su nacimiento. Diagnóstico en osteología 2000; 2:4-6
- <http://www.diagnostico.com.ar/diagnostico/dia113/d-fu113.htm>
- Mendivelso EL, Mesa A. Hiperglicemia y cáncer, conceptos actuales en bioquímica. Vniv Med 1986, 28: 43-51.
- Cirillo V. The suicide of Thomas Addison. J Hist Med Allied Sci. 1985; 40(2):214-5
- Odell WD. Humoral manifestations of cancer. En “Textbook of Endocrinology” (RH Williams,Ed.)6th Edition, WB
- Endocrine Society. The Endocrine Society 2003 Annual Awards. Endocrine Reviews 2003; 24 (4): 558-569
- Otero Ruiz E. Setenta años del cáncer en Colombia. Historia del Instituto Nacional de Cancerología, 1934-1999, I/M Editores Bogotá, 2000
- Mesa A, Cortázar J, Jácome A. Endocrinología y cáncer - Cuarenta años de la consulta en el Instituto Nacional de Cancerología. Medicina (Ac.Col)
- www.anmdecolumbia.org

- Zuckerman S 1984 The launching of the Journal of Endocrinology and the founding of the Society for Endocrinology. *Journal of Endocrinology* **100** 1–6
- Ho KKI. Endocrinology: the next 60 years. *J Endocrinol* **2005; 184**
- Dhillon WS, Murphy KG, Bloom S. Endocrinology: the next 60 years. *J Endocrinol* 2005; 184
- Waters MJ. Endocrinology: the next 60 years – the helix and the chip. *J Endocrinol* 2005; 184
- Hillier SG. One-hundred years of hormones: pathway biology as the fifth force in endocrinology. *J Endocrinol* 2005; 184
- Henderson J. Ernest Starling and ‘Hormones’: an historical commentary. *J Endocrinology* 2005;184
- Starling EH 1905 Croonian Lecture: On the chemical correlation of the functions of the body I. *Lancet* **2** 339–341
- Medvei VC 1993 *The History of Clinical Endocrinology: A Comprehensive Account of Endocrinology from Earliest Times to the Present Day*. Carnforth: Parthenon Press