



## Neurohormonas hipotalámicas: acciones biológicas y aplicaciones clínicas

Ulices Córdoba Saucedo,\* José Eduardo Navarro Zarza,\* Edgar Gerardo Durán Pérez,\* Juan Antonio Peralta Calcanéo,\* Elvira Graciela Alexanderson Rosas\*\*

### RESUMEN

Roger Guillemin obtuvo el Premio Nobel de Medicina por su planteamiento de que la secreción pituitaria estaba controlada por el hipotálamo, y por la investigación y aislamiento de las primeras hormonas hipotalámicas, las cuales fueron descritas posteriormente. En la actualidad, estas hormonas se denominan factores liberadores hipotalámicos. En su mayor parte son péptidos, con excepción de la dopamina, que es una amina biogénica y que constituye el principal factor inhibidor de la prolactina. Además de regular la liberación de hormonas pituitarias, algunos de estos factores controlan el crecimiento celular hipofisiario, la diferenciación, proliferación y síntesis hormonal. Tienen ciertas peculiaridades: pueden actuar como neurotransmisores o neuromoduladores, o sobre una o más hormonas hipofisiarias, realizar un control dual y ejercer en sí mismas un control de retroalimentación negativa. Ya se encuentran disponibles para investigación y tratamiento; además, se han sintetizado análogos para el manejo de diversas enfermedades. Este artículo de revisión trata de los principales factores liberadores disponibles, de sus aspectos biológicos y su aplicación clínica, con el fin de dar un panorama general sobre su uso potencial en la práctica cotidiana.

**Palabras clave:** factores liberadores hipotalámicos, hormonas, análogos.

### ABSTRACT

Roger Guillemin awarded Nobel Prize in Medicine for his idea that the pituitary secretion was controlled by the hypothalam, and for his investigation and isolation of the first hypothalamic hormones; later, they were characterized and denominated hypothalamics releasing factors. Mostly, they are peptides, except for the dopamin, that is a biogenic amine and constitutes the main factor inhibitor of the prolactin. Besides regulating the liberation of pituitary hormones, some of these factors control the cellular pituitary growth, differentiation, proliferation and hormonal synthesis. They have some peculiarities: they can act on one or more pituitary hormones, to exercise dual control, likewise as neurotransmitters or neuromodulators, and to exercise in themselves control of negative feedback. Now they are available for investigation, and analogs have been synthesized for treatment of diverse illnesses. This revision focuses on the main releasing factors available, on their biological aspects and clinical application in order to give a general panorama about their potential use in clinical practices.

**Key words:** hypothalamic releasing factors, hormones, analogs.

**C**on el descubrimiento, en la primera mitad del siglo XX, de que la secreción hipofisiaria era controlada por hormonas liberadoras hipotalámicas hacia la circulación portal, la investigación se centró en encontrar tales factores liberadores. El estudio de las propiedades reguladoras

de la adenohipófisis se realizó en extractos del tallo hipofisiario, la eminencia media, el lóbulo neural y el hipotálamo de ovejas y cerdos. Se requirieron aproximadamente 250,000 fragmentos hipotalámicos para purificar y definir el primer factor: la hormona liberadora de tirotrópina (TRH). La identificación y la caracterización de esta hormona en 1970 y de otras hormonas liberadoras les valió el premio Nobel de Medicina en 1977 a Andrew Schally y Roger Guillemin. Tales sustancias hipofisiotrópicas recibieron inicialmente el nombre de factores liberadores, aunque ahora son comúnmente llamadas hormonas liberadoras.

Todas las hormonas liberadoras son péptidos, con excepción de la dopamina, que es una amina biogénica, y están disponibles para investigación y tratamiento.<sup>1</sup>

En este artículo de revisión se describen las acciones biológicas y las aplicaciones clínicas de los factores

\* Residente del curso universitario de medicina interna.

\*\* Médico internista adscrito al servicio de medicina interna, pabellón 108.  
Hospital General de México.

Correspondencia: Dr. José Eduardo Navarro Zarza. Hospital General de México OD. Servicio de medicina interna, pabellón 108. Dr. Balmis 48, colonia Doctores, CP 06720, México, DF. Calzada del Peñón 81, colonia Azteca, CP 15320, México, DF. Tel.: 5702-6250. E-mail: edyjoe2000@mexico.com.mx  
Recibido: agosto, 2006. Aceptado: octubre, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

liberadores hipotalámicos con mayor utilidad en la actualidad.

### HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINA

El eje hipotálamo-hipófisis-gónada es activado por la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, gonadorelina), que es un decapeptido sintetizado en las neuronas hipotalámicas y secretado hacia la circulación hipotálamo-hipofisiaria. La hormona liberadora de gonadotropina actúa en las células gonadotropas de la adenohipófisis y estimula la liberación y la síntesis de dos gonadotropinas: la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo-estimulante (FSH). En los humanos existen dos formas de hormona liberadora de gonadotropina, denominadas GnRH-I y GnRH-II, codificadas por dos genes diferentes. Aunque estas hormonas comparten estructuras muy similares, su distribución tisular y su regulación de la expresión genética son diferentes, por lo que se infiere que tienen funciones distintas. Las acciones de la hormona liberadora de gonadotropina son mediadas por el receptor de GnRH, que pertenece a un miembro de la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G parecidos a la rodopsina; sin embargo, hasta la fecha, a diferencia de los animales, sólo se ha identificado un subtipo de receptor (r-GnRH-1). Aparte de su rol reproductivo, hay cada vez más pruebas que muestran que ambas hormonas son potencialmente importantes como reguladores autocrinos y paracrinos en sitios extrapituitarios.<sup>2</sup>

Desde su descubrimiento, hace más de 30 años, se han desarrollado y estudiado muchos análogos de hormona liberadora de gonadotropina (tanto agonistas como antagonistas) con mayor potencia biológica. Los GnRH agonistas, tales como triptorelina, leuprolida, busarelina, goserelina, entre otros, se diseñaron inicialmente para proveer agentes con más potencia estimuladora que la hormona liberadora de gonadotropina nativa. Su administración prolongada, sin embargo, resulta en un incremento breve de la síntesis y la liberación de gonadotropinas, seguido de una disminución más duradera de la secreción pituitaria, un efecto de desensibilización. Recientemente, se introdujeron en la práctica clínica los GnRH antagonistas, que inducen una reducción inmediata

de las concentraciones de gonadotropinas, entre las cuales están cetorelix y ganirelix.<sup>3</sup>

Los análogos de hormona liberadora de gonadotropina pueden usarse en el tratamiento de varios trastornos para prevenir el desarrollo dependiente de hormonas sexuales, así como de padecimientos benignos, malignos y otros. A continuación se mencionan algunos ejemplos clínicos específicos del uso de análogos.

#### Padecimientos benignos

##### *Endometriosis*

Como otros agentes endocrinos, los análogos GnRH son efectivos en inducir atrofia de las glándulas endometriales ectópicas y del estroma por supresión de la esteroidogénesis, con mejoría concomitante del dolor y hallazgos físicos.<sup>3</sup> Soysal et al., en un estudio clínico, prospectivo y con asignación al azar compararon los efectos de la administración de goserelina más anastrozol y goserelina simple en la endometriosis grave. Los puntos evaluados fueron: a) primarios, recurrencia de los síntomas y el impacto del tratamiento; b) secundarios, calidad de vida y densidad mineral ósea (DMO). Se incluyeron en el estudio 80 pacientes premenopáusicas con endometriosis grave que recibieron un manejo quirúrgico conservador y se asignaron al azar a uno de dos grupos, durante un seguimiento de 24 meses. En el análisis, se encontró una ventaja estadísticamente significativa, en cuanto a la recurrencia de los síntomas, de la goserelina más anastrozol en comparación con la goserelina sola ( $p = 0.0089$ ). Asimismo, hubo una diferencia significativa en la supresión de las concentraciones de estradiol y mayor pérdida de densidad mineral ósea al final del tratamiento con goserelina vs goserelina más anastrozol ( $p < 0.0001$ ). Los autores concluyeron que el tratamiento combinado incrementa el intervalo libre de dolor y disminuye la recurrencia de los síntomas.<sup>4</sup>

##### *Leiomiomas uterinos*

Dado que su crecimiento y desarrollo es causado por la proliferación dependiente de estrógenos de las células musculares lisas, los anteriores abordajes terapéuticos para antagonizar los efectos de los estrógenos no han sido totalmente exitosos. La administración subcutánea de análogos de GnRH, de manera preoperatoria facilita la operación e incrementa la concentración de hematocrito.<sup>3</sup> Palomba et al., en un estudio prospec-

tivo con asignación al azar, doble ciego y controlado con placebo, evaluaron la efectividad de la adición del raloxifeno a análogos de GnRH en el tratamiento de leiomiomas uterinos, con respecto a la disminución del tamaño y el alivio de los síntomas. Después de la asignación, 100 pacientes premenopáusicas con leiomiomas uterinos sintomáticos recibieron acetato de leuprolida de depósito más raloxifeno en dosis de 60 mg diarios (grupo A) o leuprolida más placebo (grupo B) durante seis ciclos de 28 días. Se evaluó el tamaño de los leiomiomas y el alivio de los síntomas al inicio y después del tratamiento. El análisis estadístico mostró una disminución significativa en el tamaño del leiomioma uterino ( $p \leq 0.05$ ) en el grupo A, pero no hubo diferencia en el alivio de los síntomas, por lo que se concluye que la adición del raloxifeno al análogo de GnRH induce una reducción mayor del tamaño del leiomioma.<sup>5</sup>

#### *Sangrado uterino disfuncional*

Se ha tratado tradicionalmente con progestágenos, anticonceptivos orales, danazol y antiinflamatorios no esteroides (AINEs) o agentes antifibrinolíticos. Si la terapia hormonal falla, en 35% de las pacientes llega a realizarse ablación endometrial y, en su defecto, histerectomía. Pueden efectuarse también procedimientos de mínimo acceso, como la ablación endometrial con destrucción de la capa basal del endometrio. En estudios clínicos, el adelgazamiento del endometrio por los análogos de GnRH simplifica la ablación endometrial, incrementa las tasas de éxito y reduce la pérdida sanguínea adicional al controlar el sangrado perioperatorio. Esto hace que los análogos de GnRH estén indicados para el manejo preoperatorio de la ablación endometrial y, potencialmente, como opción no quirúrgica en los casos de sangrado uterino disfuncional por hiperplasia endometrial sin atipia.<sup>3</sup>

#### *Síndrome premenstrual*

Di Carlo et al., en un estudio prospectivo, doble ciego y controlado con placebo, evaluaron el efecto del acetato de leuprolida más tibolona en el tratamiento del síndrome premenstrual intenso. Se incluyeron 30 pacientes con edades de 23 a 29 años y se asignaron a uno de dos grupos; recibieron tratamiento durante dos ciclos con leuprolida de depósito (3.75 mg por vía intramuscular durante 28 días) y tibolona (2.5 mg/día

por vía oral). Se valoraron los síntomas mediante una escala análoga y se concluyó que la hormona liberadora de gonadotropina no menoscaba el efecto terapéutico de la tibolona, antes bien, disminuye los efectos adversos de manera significativa ( $p \leq 0.005$ ), por lo que la combinación puede administrarse a largo plazo con resultados benéficos.<sup>6</sup>

### **Neoplasias hormona-dependientes**

#### *Cáncer de próstata*

Los agonistas GnRH tienen un rol bien establecido y probado en el manejo del cáncer de próstata, ya que suprimen las concentraciones de testosterona y del antígeno prostático específico. Algunas adaptaciones en las secuencias de aminoácidos condujeron al desarrollo de antagonistas con usos terapéuticos potenciales. El tratamiento con agonistas GnRH produce una intensificación inicial de los síntomas, que puede ser prevenida con la coadministración de antiandrógenos no esteroides o esteroides. En estudios clínicos se ha mostrado que los antagonistas GnRH (cabarelix y cetorelix) producen un rápido menoscabo de la testosterona, pero sin el incremento inicial; sin embargo, no se ha comprobado que estos efectos en corto conduzcan a beneficios a largo plazo.<sup>7</sup>

#### *Neoplasias ginecológicas*

Debido al riesgo elevado de las mujeres de padecer cánceres ginecológicos, en especial el endometrial, por la exposición total incrementada a los estrógenos, los tratamientos quirúrgicos, endocrinos y de quimioterapia suprimen la producción de estas hormonas. En el cáncer de mama, una alternativa de manejo es la supresión de la función ovárica usando análogos GnRH. En estudios experimentales y clínicos se ha comprobado que los agonistas usados como coadyuvantes al tamoxifeno reducen de manera significativa el riesgo de recurrencia, cáncer contralateral y muerte. Más de 80% de los cánceres ováricos epiteliales producen hormona liberadora de gonadotropina y expresan receptores a ésta, indicándole un sistema autocrino, de ahí el potencial terapéutico de los análogos. El uso de GnRH agonistas solos o en combinación con quimioterapia citotóxica no ha demostrado ventajas ni una mejor respuesta; son superiores los resultados con antagonistas GnRH, sobre todo cetorelix, que en

estudios clínicos fase I y II han producido beneficios notorios.<sup>8</sup>

#### *Otras aplicaciones*

En casi 20% de las mujeres a las que se les realizan procedimientos de fertilización in vitro (FIV) hay un incremento prematuro de la hormona luteinizante (LH) que puede afectar de manera negativa al oocito y la calidad del embrión, y disminuir las tasas de embarazo. Con la introducción de los agonistas GnRH, la prevención del incremento inoportuno de la hormona luteinizante surge como una acción útil en varios estudios clínicos.<sup>3</sup>

### **DOPAMINA**

La dopamina se sintetiza principalmente en el sistema nervioso central, aunque también existe producción escasa en la médula adrenal. Las fuentes cerebrales de dopamina son las partes posterior, ventromedial y lateral del hipotálamo, el núcleo arcuato y el núcleo periventricular. La biosíntesis comienza con la activación consecutiva de dos enzimas, la tirosina hidroxilasa y la dopa descarboxilasa, que convertirán el aminoácido tirosina en dopamina. Se conocen a la fecha cinco tipos de receptores de dopamina: D1 y D5 estimulan la adenilciclase y D2 a D4 la inhiben. La dopamina sale del hipotálamo para impedir la liberación de prolactina de la hipófisis anterior. La dopamina como fármaco no cruza la barrera hematoencefálica, tiene una vida media de dos minutos y su acción dura cinco veces más, por lo que se utilizan agonistas de dopamina, como los derivados ergotamínicos bromocriptina, carbegolina y pergolida, además de quinagolida, que no es ergotamínico; todos tienen afinidad muy alta por receptores D2 en la hipófisis. Estos fármacos disminuyen la prolactina circulante y el tamaño de los tumores secretores de prolactina mediante el aumento en la secreción de dopamina en el núcleo arcuato, que no está bajo control de retroalimentación negativa, y directamente en los receptores hipofisarios, inhibiendo la liberación de prolactina. También estimulan la secreción de hormona del crecimiento en sujetos normales y paradójicamente la suprimen en acromegálicos.

La hiperprolactinemia es el trastorno más común del eje hipotálamo-hipofisario. Los agonistas dopami-

nérgicos son el tratamiento usual inicial en pacientes con prolactinomas, ya que reducen el tamaño y las concentraciones de prolactina séricas en 85% a los seis meses de tratamiento; también son eficaces en las alteraciones inducidas por hiperprolactinemia como amenorrea, galactorrea, mastodinia, infertilidad e hipogonadismo. Para tratar la acromegalia, puede utilizarse un agonista de dopamina solo o en combinación con un procedimiento quirúrgico hipofisario, radiación u ocreótida. La carbegolina, la pergolida y la bromocriptina mejoran la función motora y reducen la dosis necesaria de levodopa en la enfermedad de Parkinson.<sup>9</sup>

La cirugía continúa siendo el tratamiento inicial preferido en pacientes con acromegalia; durante muchos años se habían utilizado los agonistas de dopamina como terapia coadyuvante, aunque no se habían evaluado los nuevos fármacos, como la carbegolina, que posee menos efectos secundarios que la bromocriptina, tiene una vida media más larga y requiere menor dosificación. En un estudio se reportó el caso de un paciente con un macroadenoma pituitario con secreción de hormona de crecimiento y prolactina. Antes del tratamiento tenía concentraciones elevadas de esta hormona (GH), de factor de crecimiento similar a insulina 1 (IGF-1) y de prolactina (PRL); después de la administración de carbegolina, las concentraciones de las tres hormonas se normalizaron, disminuyó el tamaño del tumor y mejoró su función gonadal. En este mismo estudio se evaluaron 14 pacientes acromegálicos, siete hombres y siete mujeres, durante seis meses bajo tratamiento sólo con carbegolina. A todos se les realizó un procedimiento quirúrgico transesfenoidal, y dos de los 14 requirieron radioterapia coadyuvante. Doce tenían macroadenomas mayores de 1 cm y dos menores; 9 tumores fueron inmunopositivos para hormona del crecimiento y cinco para ésta y prolactina; ninguno de los pacientes había recibido tratamiento para acromegalia antes de empezar el estudio. Los resultados demostraron que la carbegolina disminuyó las concentraciones de hormona de crecimiento, prolactina y factor de crecimiento similar a insulina 1, pero estas últimas sólo permanecieron bajas en tres sujetos. No se observaron cambios en el tamaño del adenoma residual de los pacientes (siete de ellos). No hubo síntoma de acromegalia durante el tratamiento con

carbegolina y sólo uno refirió disminución del edema de tejidos blandos. Tres pacientes suspendieron el tratamiento debido a efectos secundarios (constipación, cefalea, congestión nasal, cambios de humor, enfriamiento de dedos y descontrol de diabetes). El hecho de que los tumores fueran positivos para la hormona del crecimiento y la prolactina no influyó en el pronóstico de respuesta a los agonistas de dopamina.<sup>9</sup>

Como se mencionó, la neurocirugía es el tratamiento de primera elección para la acromegalia. Los análogos de somatostatina de depósito han mostrado de manera consistente la disminución de hormona del crecimiento y del factor de crecimiento similar a insulina 1 en pacientes acromegálicos, pero en algunos incluso dosis altas de dichos análogos no han inducido un control bioquímico. Muchos de los adenomas provocan hipersecreción de prolactina, por lo que en un estudio realizado en Brasil se evaluó la adición de agonistas de dopamina a análogos de somatostatina de depósito en pacientes resistentes a control. La prueba incluyó a 12 mujeres y cinco hombres en esquema combinado y se observó que este tratamiento disminuyó la hormona del crecimiento (GH) y el factor de crecimiento similar a insulina 1 (IGF-1), normalizando la cifra de la primera en 21% y la del segundo en 42% de los pacientes, por el contrario, en dos pacientes las concentraciones de GH e IGF-1 se incrementaron, pero posteriormente se demostró que uno de ellos tenía un tumor pulmonar carcinoide secretor de hormona liberadora de hormona del crecimiento. No se reportó ningún efecto secundario.<sup>10</sup>

El síndrome de Nelson se define como un tumor pituitario creciente concomitante con concentraciones plasmáticas de hormona adrenocorticotropa (ACTH) e hiperpigmentación que se desarrolla en 8 a 50% de los pacientes a quienes se realizó una adrenalectomía bilateral para el tratamiento de la enfermedad de Cushing. La carencia de retroalimentación negativa de los corticoesteroides en el hipotálamo y la hipófisis podría explicar el rápido crecimiento en estos tumores. Ni el tratamiento quirúrgico ni la radioterapia son completamente exitosos debido a la necesidad de controlar las concentraciones de hormona adrenocorticotropa, por lo que se utilizan fármacos como el ácido valproico y la ciproheptadina, aunque sólo de manera ocasional han disminuido el tamaño de los tumores. La bromo-

criptina es más efectiva que ambos en el control de estas concentraciones en pacientes con síndrome de Nelson. Se reportó un caso de síndrome de Nelson en una mujer de 26 años de edad con tratamiento a largo plazo (cinco años) con ciproheptadina y carbegolina en el que se controló la hormona adrenocorticotropa hasta concentraciones normales y disminuyó el tamaño del tumor hasta que desapareció al final del tratamiento.<sup>11</sup>

Las investigaciones han corroborado que existe una correlación entre la hiperprolactinemia latente y la mastalgia. En un estudio se evaluaron 40 mujeres con mastalgia cíclica y 40 con hiperprolactinemia y se comparó el efecto de fructus agni casti (Agnucaston® 40 mg diarios) con el de la bromocriptina (Parlodel® 2.5 mg dos veces al día). Se midieron las concentraciones séricas de prolactina los días 5 y 8 del ciclo menstrual y el dolor con escala visual análoga. Ambos medicamentos redujeron significativamente las concentraciones de prolactina y el dolor, pero no hubo diferencias importantes entre uno y otro; sin embargo fructus agni casti no provocó efectos secundarios, mientras que 12% de las pacientes tratadas con bromocriptina manifestó náuseas y vómito.<sup>12</sup>

Se reportó el caso de un paciente de 13 años de edad con prolactinoma pituitario y retraso en el crecimiento de dos años, al cual se le dio tratamiento con bromocriptina sola durante 140 semanas. Después de 16 semanas de tratamiento se normalizaron las concentraciones de prolactina, el sujeto recuperó la estatura y el peso acordes a su edad y el tumor mostró regresión. Los autores concluyeron que ésta podría ser la primera línea de tratamiento en pacientes pediátricos.<sup>13</sup>

#### **HORMONA LIBERADORA DE HORMONA DEL CRECIMIENTO**

La hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH) es un péptido hipotalámico de 44 aminoácidos que se secreta por neuronas que se localizan en los núcleos arqueados, y los axones terminan en la capa media de la eminencia media; tiene un promedio de vida de 50 minutos. Es similar a muchos péptidos gastrointestinales como la secretina, la gastrina, el polipéptido intestinal vasoactivo, etc. La secreción de la hormona del crecimiento por las células somatotropas

es estimulada primariamente por la hormona liberadora de hormona del crecimiento y también por la Ghrelin al activar los receptores de secretagogos GHS-R; mientras que la somatostatina inhibe la secreción de esta hormona alterando la expresión de éstos. La Ghrelin es un péptido producido por el hipotálamo y el estómago con acciones anabólicas.<sup>14,15</sup> En estudios clínicos se ha demostrado que la administración de secretagogos de la hormona del crecimiento, como los mencionados GHRH y Ghrelin, pueden considerarse el patrón de referencia de reserva de esta hormona en humanos.<sup>16</sup> Así, los secretagogos de la hormona del crecimiento se han convertido en una alternativa atractiva para el tratamiento de afecciones que pueden beneficiarse de la activación de la hormona y posteriormente del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), ahora la hormona liberadora de hormona del crecimiento (1-44) amida es producida por tecnología recombinante para administración subcutánea y se encuentra en evaluación como tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva y la osteoporosis, así como para el mejoramiento de las funciones orgánicas de los ancianos.<sup>17</sup>

En una etapa temprana, posterior al tratamiento con radioterapia de tumores del sistema nervioso central o leucemias, puede ocurrir una disfunción hipotalámica, provocando deficiencia de hormona liberadora de hormona del crecimiento, y en una etapa tardía puede haber disfunción de las células somatotropas, ya sea por atrofia debida a esta deficiencia o a la propia radiación. Para hacer el diagnóstico, es útil la prueba de estimulación con arginina más hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH + AST), y una vez confirmado, hay que administrar GH.<sup>18</sup> Dicha prueba también ha mostrado ser útil en la deficiencia de hormona de crecimiento causada por craneofaringeomas, histiocitosis o lesión pituitaria inflamatoria.<sup>19</sup>

La hormona liberadora de hormona del crecimiento se expresa en menos de 2% de las células mononucleares de la sangre periférica; lo hacen tanto los monocitos como las células B, y en mayor porcentaje, los linfocitos T. Su expresión en ciertos tumores del sistema inmunitario sugiere que puede ser mitogénica bajo ciertas condiciones y, por lo tanto, participar en la patogénesis de algunos tumores de células inmunitarias. Varios autores han reportado que el tratamiento con hormona

liberadora de hormona del crecimiento de niños con deficiencia de esta última no disminuyó la actividad celular de las células NK. Además, su administración en personas de edad avanzada condujo a una potente activación de la función de los linfocitos T, los monocitos y los linfocitos B al mes de tratamiento. Es poco claro si estos efectos se deben a la activación del eje GH/IGF-1. Con base en estos hallazgos, se propone que la hormona liberadora de hormona del crecimiento puede tener potencial terapéutico en estados de inmunodeficiencia.<sup>20</sup>

### HORMONA LIBERADORA DE CORTICOTROPINA

La hormona liberadora de corticotropina (CRH), un péptido de 41 aminoácidos, es secretada por neuronas que están en la porción anterior de los núcleos paraventriculares y por la placenta humana. Tiene una vida media plasmática aproximada de 60 minutos. La estructura de la hormona liberadora de corticotropina humana es idéntica a la de la rata. En los animales vertebrados induce la secreción de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) actuando directamente en la glándula hipófisis al activar los receptores específicos CRH-R2 que se encuentran en células tirotropas; aún no se concluye qué implicaciones terapéuticas pueda tener esta acción.<sup>21</sup>

El locus coeruleus, núcleo noradrenérgico inervado por neuronas productoras de hormona liberadora de corticotropina, regula la respuesta conductual al estrés y está implicado en el control de la secreción pulsátil de la hormona luteinizante a través de la acción sobre la hormona liberadora de gonadotropinas. La administración central (en el líquido cefalorraquídeo) de la hormona liberadora de corticotropina (10 ng a 1 mcg) suprime los pulsos de secreción de la luteinizante en el locus coeruleus de las ratas, y puede influir en las funciones reproductivas.<sup>22</sup>

La mayoría de los pacientes con enfermedad aguda severa tienen insuficiencia corticoesteroide, aunque casi siempre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenales está intacto y las concentraciones de hormona liberadora de corticotropina son generalmente elevadas; la insuficiencia se debe a la rápida disminución de globulina fijadora de corticoesteroides; al deterioro de la síntesis adrenal de cortisol por el uso de fármacos o

por hemorragia adrenal, sepsis, destrucción adrenal provocada por tumores o infecciones, etc.; en estos pacientes se recomienda la terapia de reemplazo corticoesteroide.<sup>23</sup>

En estudios realizados en ratones se ha encontrado que la deficiencia de hormona liberadora de corticotropina aumenta la inflamación de las vías respiratorias y la disfunción mecánica pulmonar inducida por alérgenos; por lo tanto, se estima que su déficit puede incrementar la gravedad del asma en los seres humanos, implicando la necesidad terapéutica de glucocorticoides.<sup>24</sup>

La hormona liberadora de corticotropina, al igual que la fosfatasa alcalina y la  $\alpha$ -fetoproteína, se han encontrado significativamente elevadas en embarazos que finalizan con parto pretérmino (menos de 35 semanas de gestación). Las altas concentraciones de esta hormona a las 28 semanas de gestación se vinculan con un nacimiento prematuro. Se intenta detectar el valor diagnóstico de este hallazgo para predecir un parto prematuro posterior.<sup>25</sup> Se han registrado bajas concentraciones plasmáticas de factor liberador de corticotropina (CRF, hormona análoga a la CRH producida en la placenta) en mujeres embarazadas, entre las 28 y 29 semanas de gestación, que desarrollan preeclampsia; una concentración de corte de 425.95 pmol/L de factor liberador de corticotropina tuvo una sensibilidad de 94.8% y una especificidad de 96.9% como marcador de preeclampsia.<sup>26</sup>

## SOMATOSTATINA

Se describió inicialmente como una sustancia hipotálamica que inhibe la liberación de hormonas, tanto del crecimiento como de la hipófisis anterior (hormona estimulante de la tiroides, adrenocorticotropa y prolactina). En la actualidad se sabe, sin lugar a dudas, que la somatostatina se encuentra en otros tejidos como el páncreas y algunas partes del tracto gastrointestinal, donde impide la liberación de glucagón y de secretina, renina, péptido intestinal vasoactivo y motilina. Además, es un potente inhibidor de la secreción ácida gástrica y del flujo sanguíneo de la mucosa gástrica.<sup>27,28</sup>

La somatostatina es un polipéptido de 14 residuos de aminoácidos que contiene un enlace disulfuro

interno entre los residuos 3 y 14. Su precursor (prosomatostatina) difiere de ésta por la existencia de una extensión de 14 aminoácidos N-terminal. En estudios de estructura y función se ha demostrado que los residuos 7 a 10 (Phe-Trp-Lys-Thr) son esenciales para la actividad biológica de la somatostatina.<sup>27</sup>

Se han identificado cinco subtipos de receptores de somatostatina (SSTR1 a SSTR5) por medio de una técnica de clonación de genes. Estos subtipos están codificados por genes separados localizados en cromosomas diferentes, se expresan de manera única o distribuida con otros receptores en muchos órganos diana, y difieren en su unión con las moléculas de segundo mensajero y, por lo tanto, en su rango y mecanismo de acción intracelular. Estos subtipos también discrepan en su afinidad para análogos de somatostatina específicos. Muchas de estas diferencias tienen implicaciones importantes para el uso terapéutico y el diagnóstico imagenológico de los análogos de la somatostatina.

## Efectos biológicos

Hay varios receptores de somatostatina y todos son miembros de la familia de acoplados a proteína G. La unión de la somatostatina a sus receptores en la hipófisis da lugar a la inhibición de la adenil ciclasa y de los canales de  $Ca^{2+}$  sensibles a voltaje, así como a la estimulación de los canales de  $K^{+}$ .<sup>28</sup>

La somatostatina no afecta la síntesis de la hormona de crecimiento, pero sí la cronología y la amplitud de los impulsos de su liberación, quizá por atenuación de la acumulación del AMP cíclico y por el decremento del  $Ca^{2+}$  citosólico. Cuando los somatotropos se exponen a la vez a la hormona de liberación de hormona del crecimiento y a la somatostatina, domina esta última y se inhibe la liberación de la hormona de crecimiento.

Dado que los receptores de somatostatina se encuentran distribuidos con abundancia considerable por todo el organismo, no sorprende que tenga muchos efectos biológicos, además de impedir la liberación de la hormona de crecimiento; por ejemplo, la inhibición de la secreción de la hormona estimulante de la tiroides y la prolactina por tirotropos y lactotropos, respectivamente. También se reduce el flujo sanguíneo renal, el hepático, el espláncico y de la mucosa gástrica.<sup>29,30</sup>

**Propiedades farmacológicas y aplicación clínica**

El uso clínico de la somatostatina para inhibir la liberación de la hormona de crecimiento está limitado por varios factores, entre ellos su vida media breve, su falta de selectividad inhibitoria y la hipersecreción de rebote de la hormona del crecimiento cuando se suspende la administración. Existen dos análogos recientemente aprobados por la FDA: octreótida y lancreótida.<sup>29</sup>

La octreótida es un análogo resistente a la desintegración enzimática y tiene una vida media más prolongada (50 minutos) que la somatostatina; inhibe de manera preferente la secreción de hormona del crecimiento sobre la de insulina, y es activa por vía subcutánea. Una vez que se interrumpe su administración, no hay hipersecreción de rebote. La dosis habitual es de 100 mcg por vía subcutánea tres veces al día.<sup>28,29</sup>

Se ha aprobado para el tratamiento de carcinoides y neoplasias metastásicas que secretan péptidos vasoactivos. Sus efectos secundarios se vinculan primordialmente con su acción supresora de la motilidad y la secreción gastrointestinal. Es efectiva en el tratamiento de la acromegalia; casi todos los pacientes acromegálicos responden a la octreótida con disminución de la hormona del crecimiento circulante, además de que en 50% de los casos se reduce el tumor. La octreótida también inhibe la secreción de insulina y previene las concentraciones de la vesícula biliar. Las reacciones adversas del uso prolongado son similares a los efectos producidos por los tumores secretantes de somatostatina, e incluyen esteatorrea, diabetes y colelitiasis.<sup>30</sup>

**HORMONA LIBERADORA DE TIROTROPINA**

La hormona liberadora de tirotropina (pGlu-His-Pro-NH<sub>2</sub>), que es un tripéptido, fue el primer factor liberador hipotalámico en ser identificado. Tiempo después se demostró que sus funciones biológicas van más allá de la regulación del eje tiroideo.<sup>31,32</sup> Más de dos tercios de la hormona liberadora de tirotropina inmunorreactiva en el sistema nervioso central se detectan fuera de la zona tirotrópica del hipotálamo, por lo que se le ha implicado en la regulación del despertar, la función autonómica, el control del ritmo circadiano, el choque hemorrágico y el endotóxico,

en el estado de ánimo, la percepción del dolor, la actividad en las crisis convulsivas y la acción motora espinal.<sup>32</sup> Las funciones de la hormona liberadora de tirotropina inician con la interacción de los receptores sobre las superficies de las células. El primer receptor, R1-TRH (tipo 1), fue aislado de un tumor hipofisiario de ratón; se clonaron de diferentes especies, incluso la humana. El segundo receptor, R2-THR (tipo 2), se identificó en ratas y no se ha descrito aún en humanos.<sup>33</sup> La hormona liberadora de tirotropina se procesa enzimáticamente de un gran precursor prepro-TRH; se distribuye en vías anatómicas a lo largo de neuroejes; se almacena; se libera mediante gránulos secretores en terminales sinápticas y se degrada selectivamente por enzimas específicas.<sup>33,34</sup> Con base en la distribución anatómica de la hormona liberadora de tirotropina y sus diversos efectos biológicos y conductuales, se han conceptualizado cuatro sistemas homeostáticos.

**Sistema neuroendocrino hipotálamo-hipofisiario**

Este eje sirve como controlador del metabolismo. La hormona liberadora de tirotropina hipotalámica (TRH) es la clave de la regulación positiva para la liberación de hormona estimulante de la tiroides en la hipófisis anterior; en contraste, las hormonas tiroideas regulan negativamente la liberación de TRH y el contenido de prepro-TRH hipotalámico. Las pruebas de estimulación de hormona liberadora de tirotropina son una herramienta diagnóstica que mide la respuesta secretora de ésta.

**Sistema tallo cerebral/cerebro medio/médula espinal**

Las neuronas del rafe contienen hormona liberadora de tirotropina, al igual que serotonina y en algunos casos sustancia P, lo que sugiere una interacción fisiológica entre la hormona liberadora de tirotropina y estos elementos neuroactivos. La identificación de los R1-TRH en la sustancia gelatinosa y en la lámina IX en proximidad con el cuerno anterior de alfa-motoneuronas, sugiere la implicación en funciones motoras y en la modulación para la trasmisión del dolor. En modelos animales con daño de la médula espinal, la hormona liberadora de tirotropina produjo una mejoría de la función motora (Faden et al., 1989). La administración de esta hormona en el modelo roedor Rolling Nagoya sobre ataxia hereditaria provocó, ade-



más, disminución de los síntomas atáxicos (Sobue et al., 1983). El sistema en cerebro medio/tallo cerebral propone una variedad de funciones vegetativas con la administración periférica, intracisternal e in situ de hormona liberadora de tiotropina o análogos. Esta administración produce efectos que simulan la secreción gástrica ácida. Otras de sus acciones son su citoprotección, que minimiza la úlcera gástrica inducida por etanol, la elevación de la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea, la secreción de catecolaminas por la médula adrenal y el incremento del esfuerzo respiratorio (Horita et al., 1986).

#### **Sistema límbico/cortical**

Diversos estudios clínicos coinciden sobre la eficacia de la hormona liberadora de tiotropina en el tratamiento de la depresión. Esta hormona se ha encontrado activa en pruebas de conflicto que incluyen respuesta al traumatismo. Otra respuesta conductual que genera es la reversión de la sedación (Horita, 1998). La hormona liberadora de tiotropina acorta el sueño inducido por etanol o barbitúricos; este sorprendente efecto analéptico también se ha observado después de la administración de otros componentes depresores del sistema nervioso central, como los opiáceos, las fenotiazinas y las benzodiazepinas. La hormona liberadora de tiotropina avanza con muchos de sus análogos para aumentar el aprendizaje y la memoria, mejorando las pruebas de realización de laberintos en animales con lesión del septum-medio y también revierte el déficit de memoria producido por escopolamina, exposición a CO<sub>2</sub> o lesiones de los núcleos de la base de Meynert. La inducción de crisis generalizadas a través de procedimientos experimentales, como la administración de fentilenetetrazol, ácido ciánico, toxina tetánica y terapia electroconvulsiva eleva las concentraciones de hormona liberadora de tiotropina y reduce las de R1-TRH en regiones límbicas. Post y Weiss (1996) especularon que la estimulación del sistema neuronal de la hormona liberadora de tiotropina por medio de crisis convulsivas representa un mecanismo compensatorio para terminar la actividad neuronal excesiva.

#### **Sistema cronobiológico**

Existe una interrelación entre la hormona liberadora de tiotropina y el sistema biológico que exhibe

actividad rítmica. La TRH y R1-TRH se localizan en el hipotálamo en el núcleo supraquiasmático, el marcapaso circadiano primario. Aún falta por dilucidar sus efectos.<sup>32,34</sup>

#### **Implicaciones terapéuticas**

En numerosos estudios se ha reportado una respuesta disminuida de la hormona estimulante de la tiroides ante la administración de hormona liberadora de tiotropina en pacientes deprimidos (Loosen y Orange, 1982). Tal respuesta también se ha observado en otros padecimientos psiquiátricos, como esquizofrenia, trastorno bipolar y alcoholismo (Winokur, 1991), con resultados inconsistentes, tanto positivos como negativos, probablemente debido a la variedad farmacocinética del péptido y sus análogos. Itil et al. (1975) comunicaron no sólo la rápida mejoría en los síntomas de depresión después de una monodosis de hormona liberadora de tiotropina, sino también la activación de patrones del electrocardiograma en una manera que simulaba los efectos producidos por estimulantes y por medicación antidepresiva. Mellow y col., (1989) de acuerdo con lo reportado acerca de la mejoría de la función cognitiva en varios animales después de la administración de hormona liberadora de tiotropina, usaron altas dosis por vía intravenosa (0.5 mg/kg) en estudios de voluntarios normales con alteración cognitiva transitoria producida por agentes colinérgicos y de pacientes con enfermedad de Alzheimer. Los resultados indicaron una modesta mejoría en algunos puntos de la función cognitiva en ambos grupos. En pruebas positivas iniciales tras la administración de hormona liberadora de tiotropina a sujetos con esclerosis lateral amiotrófica se notó un aumento de la fuerza motora y la coordinación, con mínima evidencia de este beneficio a largo plazo. En un estudio posmortem, se halló que en muestras de médula espinal de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica las concentraciones de R1-TRH están reducidas 60 a 90% en las regiones de la lámina IX. No hay ensayos controlados con placebo sobre el uso de hormona liberadora de tiotropina en crisis epilépticas, sólo se ha evaluado como terapia adicional. Existen algunas pruebas de su manejo en crisis de espasmo infantil, síndrome de Lennox-Gaston, crisis parciales y crisis mioclónicas. En un estudio realizado por Hartrof

et al., (2004) se determinó el valor de las pruebas de estimulación de hormona liberadora de tirotropina en el diagnóstico de la función tiroide de pacientes con enfermedad hipofisiaria, y se reportó que no hay diferencias en la respuesta tirotrópica a esta hormona. La mejor forma de evaluar el hipotiroidismo central aún es la estimación de tiroxina libre combinada con hormona estimulante de la tiroides inapropiada.<sup>32,35</sup>

#### Uso de análogos de hormona liberadora de tirotropina

Estos compuestos demostraron ser similares en experimentos preclínicos. Al compararse con la hormona liberadora de tirotropina exhiben las siguientes propiedades: afinidad reducida a receptores, resistencia a la degradación metabólica y aumento de la penetración al sistema nervioso central. Existen varios análogos, pero un solo compuesto, el TA-0910, que se ha registrado en Japón con el nombre comercial de Ceredist para el tratamiento de la degeneración espinocefalar.<sup>32,33</sup>

#### Aplicaciones terapéuticas futuras

La hormona liberadora de tirotropina, en su papel como modulador del sistema nervioso central, requiere novedosas conceptualizaciones. Es analéptica sólo cuando el organismo está sedado y es anticonvulsivante únicamente cuando el organismo es amenazado por convulsión; por lo tanto, es un agente homeostático. El rango de efectos fisiológicos y conductuales provee una base para considerar su acción terapéutica en una variedad de padecimientos, como depresión, sobre todo acompañada de hipersomnolencia, síndrome de fatiga crónica, narcolepsia, neurastenia, letargia, sedación secundaria a medicamentos, quimioterapia o radiación, inicio de dificultad respiratoria, intoxicación por sedantes, recuperación de anestesia general, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, trastorno afectivo bipolar y de ansiedad, alteración en el ritmo circadiano, enfermedad de Alzheimer y otras demencias con déficit cognitivo, crisis epilépticas y trastorno de neurona motora. La efectividad de la hormona liberadora de tirotropina en estos padecimientos requiere mayores pruebas científicas.<sup>32</sup>

#### REFERENCIAS

- Guillemin R. Hypothalamic releasing factors. *J Endocrinol* 2005;184:11-28.
- Cheng CK, Leung CK. Molecular biology of GnRH-I, GnRH-II and their receptors in humans. *Endocr Rev* 2005;26:283-306.
- Kiesel LA, Rody A, Grebb RR, Szylagyi A. Clinical uses of GnRH analogues. *Clin Endocrinol* 2002;56:677-87.
- Soysal S, Soysal ME, Oser Z, Gul N, Gezgin T. The effects of post-surgical administration of goserelin plus anastrozole compared to goserelin alone in patients with severe endometriosis: a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2004;19(1):160-7.
- Palomba S, Russo T, Orio F, Nappi C. Effectiveness of combined GnRH analogue plus raloxifene in treatment of uterine leiomyomas. *Hum Reprod* 2002;17(12):3213-9.
- Di Carlo C, Palomba S. Use of leuprolide plus tibolone in the treatment of PMS. *Fertil Steril* 2001;75(2): 380-4.
- Weckermann R. Hormone therapy in prostate cancer. *Eur Urol* 2004;46:279-84.
- Chengalvala MV, Pelletier JC. GnRH agonist and antagonists in cancer therapy. *Curr Med Chem Anti Canc Agents* 2003;3:399-410.
- Freda PU, Reyes CM. Carbegoline therapy of growth hormone & growth hormone/prolactin secreting pituitary tumors. *Pituitary* 2004;(7):21-30.
- Cozzi R, Attanasio R, Lodrini S. Carbegoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status. *Clin Endocrinol* 2004;(61):209-15.
- Casulari L, Naves LA, Mello PA. Nelson's syndrome: complete remission with carbegoline but not with bromocriptine or cyproheptadine treatment. *Horm Res* 2004;(62):300-5.
- Kilicdag EB, Tarim E, Bagis T, Erkanli S, Aslan. Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;(85):292-3.
- Sakazume S, Obata K, Takahashi E, Yoshino A, Murakami N, Sakuta R. Bromocriptine treatment of prolactinoma restores growth hormone secretion and causes a catch up growth in a prepubertal child. *Eur J Pediatr* 2004;(173):472-4.
- Luque RM, Kineman RD, Park S, Peng XD. Homologous and heterologous regulation of pituitary receptors for ghrelin and growth hormone releasing hormone. *Endocrinology* 2004;145:3182-89.
- Tannenbaum GS, Epelbaum J, Bowers CY. Interrelationship between the novel peptide ghrelin and somatostatin/growth hormone-releasing hormone in regulation of pulsatile growth hormone secretion. *Endocrinology* 2003;144:967-74.
- Baldelli R, Otero XL, Camina JP, Gualillo O. Growth hormone secretagogues as diagnostic tools in disease status. *Endocrine* 2001;14:95-99.
- Ehlers MR. Recombinant human GHRH (1-44) NH2. *Endocrine* 2001;14:137-41.
- Darzy KH, Aimaretti G, Wieringa G, Gattamaneni HR, Ghigo E. The usefulness of combined growth hormone (GH)-releasing hormone and arginine stimulation test in the diagnosis of radiation-induced GH deficiency is dependent on the post-irradiation time interval. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:95-102.
- Maghnie M, Cavigioli F, Tinelli C, Autelli M, Arico M. GHRH plus arginine in the diagnosis of acquired GH deficiency of childhood-onset. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2740-4.
- Khorrarn O, Garthwaite M, Golos T. The influence of aging and sex hormones on expression of growth hormone-releasing

- hormone in the human immune system. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3157-61.
21. Groeff R. Corticotropin-releasing hormone (CRH)-induced thyrotropin release is directly mediated through CRH receptor type 2 on thyrotropes. *Endocrinology* 2003;144:5537-44.
  22. Li XF, Bowe JE, Mitchell JC, Brain SD, Lightman SL. The role of the locus coeruleus in corticotropin-releasing hormone and stress-induced suppression of pulsatile luteinizing hormone secretion in the female rat. *Endocrinology* 2005;146:323-31.
  23. Cooper MS, Rabbitt EH, Goddard PE, Bartlett WA, Hewison M. Corticoesteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003;348:727-34.
  24. Silverman ES, Breault DT, Vallone J, Subramanian S, Yilmaz AD, Mathew S. Corticotropin releasing hormone deficiency increases allergen-induced airway inflammation in a mouse model of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:747-54.
  25. Moawad AH, Goldenberg RL, Mercer B, Meis PJ. The preterm prediction study. The value of alkaline phosphatase, a fetoprotein, plasma corticotropin releasing hormone and other markers for the prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:990-6.
  26. Florio P, Imperatore A, Sanseverino F. The measurement of maternal plasma corticotropin releasing factor (CRF) and CRF-binding protein improves the early prediction of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4673-7.
  27. Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *N Engl J Med* 1996;334:246-54.
  28. Freda PU. Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(7):3013-8.
  29. Caron P, Arlot S, Bauters C, Chanson P, Kuhn JM, Pugeat M. Efficacy of the long-acting octreotide formulation (octreotide-Lar) in patients with thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;88(6):2849-53.
  30. Newman CB, Melmed S, George A, Torigian D, Duhaney M, Snyder P. Octreotide as primary therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3034-40.
  31. Jain R, Singh J, Perlman JH, Gershengorn MC. Synthesis and biology of new thyrotropin-releasing hormone (TRH) analogues. *Bioorg Med Chem* 2002;10:189-94.
  32. Gary KA, Sevarino GG, Yarbrough AJ, Prange J. The thyrotropin-releasing hormone (TRH) hypothesis of homeostatic regulation: Implications for TRH-based therapeutics. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;305:410-6.
  33. Sun Y, Lu X, Gershengorn MC. Protein-coupled receptor signalling in neuroendocrine systems. Thyrotropin-releasing hormone receptors: similarities and differences. *J Mol Endocr* 2003;30:87-97.
  34. Hinkle PM, Pekary AE, Senanayaki S. Role of TRH receptors as possible mediators of analeptic actions of TRH-like peptides. *Brain Research* 2002;935:59-64.
  35. Hartoft-Nielsen ML, Lange M, Rasmussen AK, Scherer S. Thyrotropin-releasing hormone stimulation test in patients with pituitary pathology. *Horm Res* 2004;61:53-57.

**NMS Medicina interna, 5ª ed.**

**752 pág. 1 tinta. 21 x 27.5 cm. Pasta suave. © McGraw Hill, 2005**

**ISBN 970-10-5705-8**

**AUTOR: MYERS, Allen R. Dean and Professor of Medicine Temple University School of Medicine  
Associate Vice President Temple University Health Science Center Philadelphia, Pennsylvania.**

NMS Medicina interna continúa ofreciendo en esta nueva edición información práctica, comprensible y directa para reforzar y estudiar los aspectos principales de la medicina interna, punto crucial para tener éxito en una de las residencias más competidas y diversas de la medicina.

Esta quinta edición ha sido completamente revisada y actualizada para presentar al lector toda la información que necesita para tener éxito durante los rotatorios de medicina y el paso 2 del USMLE.

Su fácil estructura, organizada por aparatos y sistemas, permite revisar los puntos esenciales del diagnóstico y el tratamiento de las principales patologías en formato de resumen, lo que ofrece ventajas de lectura rápida, tanto para el estudio como para el recordatorio durante la práctica.

Además, incluye un capítulo sobre dermatología que abarca los trastornos que probablemente se encuentren en los rotatorios de medicina, un CD-ROM al final del libro con más de 60 imágenes a color y todo el material de preguntas y respuestas, así como una amplia sección con casos de estudio que permite no sólo obtener las bases científicas de la medicina interna sino además encontrar su aplicación en la labor cotidiana de estos especialistas, que representan para la salud pública un importante elemento de atención, y para el especialista la entrada y conocimiento a la subespecialidad, indispensable en la complejidad médica de los tiempos actuales.