

Evolución y futuro de la endocrinología

*Antonio Picó Alfonso**

Profesor de Medicina. Universidad Miguel Hernández de Elche

EXCMO. SR. PRESIDENTE;
EXCEMAS. E ILMAS. AUTORIDADES;
SRS. ACADÉMICOS;
SEÑORAS Y SEÑORES:

La Endocrinología y Nutrición es un área de la medicina relativamente reciente pues su desarrollo corresponde al siglo XX. Sin embargo hoy constituye la especialidad más amplia de la medicina, la que mejor se adapta a los grandes retos que afronta la humanidad: envejecimiento, obesidad y diabetes, y la que, sin duda alguna, más ha favorecido y favorece una aproximación multidisciplinar con mayor relación con la investigación básica y traslacional.

Definición de la Especialidad (R.DTO 127/84)

La Endocrinología y Nutrición es la rama de la Medicina que se ocupa del estudio de la fisiología y patología del Sistema Endocrino, así como del metabolismo de las sustancias nutritivas y de las consecuencias patológicas derivadas de sus alteraciones. Incluye igualmente el conocimiento teórico y práctico de las correspondientes técnicas diagnósticas, terapéuticas y medidas dietéticas y de las normas de Medicina Preventiva relacionadas con estos campos.

Evolución de la Endocrinología

En el año 1939, Adair (Adair 1939), publicó un artículo titulado “Endocrinology and de Future Man”, que comenzaba diciendo que “desde Adán en el jardín del Edén, ha habido una preocupación perenne de la humanidad para sobrevivir y reproducirse mientras que la enfermedad y la peste han cobrado un miserable peaje a la vida humana y generado sufrimiento a través de los años”. Pero conforme el hombre ha ido aprendiendo los métodos para vivir mejor, ha ido ganando gradualmente la batalla contra la enfermedad, de forma que la humanidad tiene una gran deuda con hombres como Koch, Welch, Jenner, Eberth, Weichelbaum, Gorgas, Semilweiss y muchos otros por su contribución a prolongar la esperanza de vida. Sin embargo la batalla no está ganada completamente por cuanto continúa existiendo un deseo creciente de vivir más y mejor. Es el deseo que llevó a Ponce de León a los pantanales de Florida en busca de la “Fuente de la Juventud”. Es el mismo deseo que hoy estimula al científico hacia nuevas cotas del conocimiento de la salud. En sus manos está el siguiente gran logro en la longevidad humana. ”Yo (Adair, sic) lanzo la profecía de que los nuevos grandes logros en la longevidad humana serán llevado a cabo por Endocrinólogos, pues la Endocrinología es la nueva rama de la medicina de investigación y logros científicos”.

Siguiendo a Cawadias, (Cawadias 1940) se pueden diferenciar 3 periodos en la evolución de la endocrinología, que, aún siguiendo un orden cronológico, se solapan entre ellos:

1. El periodo descriptivo
2. El periodo de Endocrinología analítica
3. El periodo contemporáneo de Endocrinología sintética

Descripción de las glándulas endocrinas

La descripción anatómica de las glándulas endocrinas comienza con aquéllas clásicas: las gónadas y el hígado fueron conocidos por los primeros médicos; el timo, por los alejandrinos en la tercera centuria antes de Cristo; la glándula tiroidea, la pineal y la glándula pituitaria fueron descritos por Galeno; las suprarrenales por Bartolommeo Eustachi en el siglo VI; los islotes pancreáticos fueron hallados por Langerhans en 1869 y finalmente las glándulas paratiroides por Ivan Victor Sandström, en 1880.

A partir de finales del siglo XIX, el término " **glándulas endocrinas**" cubrió un amplio campo de la medicina. Se demostró que todas las células del cuerpo poseen una función **incretina**, un término de completa actualidad a raíz de la reciente introducción de los inhibidores de la DPP4 y de los agonistas de GLP-1 en el tratamiento de la diabetes tipo 2. La secreción interna, concepto que desarrollaré a continuación, es una función de todas las células. Hay células, sin embargo, aisladas en varios tejidos, que poseen este poder incretina en mayor grado. Un paso adelante en la especialización de la secreción interna viene representado por la formación de grupos de estas células endocrinas constituyendo órganos endocrinos difusos. Estos fueron descritos inicialmente por Masson (Masson 1914) como "órganos argentafines", diseminados en la membrana mucosa del tracto gastrointestinal. La forma más avanzada de especialización la constituye el agrupamiento de tales células en glándulas endocrinas reales.

El periodo de Endocrinología analítica: concepto de secreción interna y mensajero químico

Aunque la primera referencia al concepto de secreción interna data del siglo XVIII cuando Theophile de Bordeau (Bordeu 1775) notificó por primera vez "emanaciones de varios tejidos corporales que penetran en la sangre", y en 1855 Claude Bernard (Bernard 1855) impartió su conferencia sobre Fisiología Experimental y Thomas Addison (Addison 1855) publicó su clásico "On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Suprarenal Capsules", el concepto de "**Mensajero químico**" se atribuye a Charles-Edouard Brown-Séquard, profesor de la Universidad de Francia, en la conferencia que impartió en 1889 en la Société de Biologie de Paris que publicó

posteriormente en 1891 (BROWN-SEQUARD 1891). En dicha conferencia informó que la autoadministración de un extracto acuoso de testículo de animal había aumentado su fuerza física, su capacidad intelectual y su potencia sexual. Pese a las grandes críticas que su conferencia suscitó por la falta de método científico en la consecución de sus resultados, el hecho de que Charles-Edouard Brown-Séquard fuera nacido de madre francesa y padre americano, naciera en las islas británicas de Mauricio y trabajara en estos 3 países, contribuyó enormemente a la divulgación de la endocrinología y encajó perfectamente en la obsesión inicialmente mencionada del hombre por rejuvenecerse.

Desde entonces, el conocimiento fisiológico de las glándulas endocrinas progresó de forma muy rápida. Su secreción interna se mostró como constituida por sustancias químicas específicas, **las hormonas**, término utilizado por primera vez por Starling en 1905. En un periodo corto de tiempo se obtuvieron pruebas de la existencia de múltiples mensajeros químicos y a partir del trabajo de Stockard and Papanicolaou (STOCKARD 1917) y el perfeccionamiento de las técnicas químicas, se trabajó activamente en el aislamiento, purificación y determinación química de las hormonas.

Algunos de los grandes logros iniciales en el campo se resumen en la tabla 1.

Tabla 1.

Tabla	Algunos hitos iniciales de la Endocrinología (Medvei) (98)
1889	Brown-Séquard se autoadministra extractos testiculares
1891	Murray trata el mixedema con extractos tiroideos
1894	Oliver and Schaefer describen la epinefrina
1895	Eugen Bauman describe la iodotironina como el principio activo de la glándula tiroidea
1903	Baylis and Starling aíslan la secretina de la secreción duodenal y acuñan el término "hormona"
1909	Bouin and Ancel deducen el papel de las células de Leydig en la diferenciación sexual masculina
1909	MacCallum and Voetlin descubren la relación entre las glándulas

paratiroides y el calcio

1913 Farmi and von den Velden tratan la diabetes insípida con extractos de hipófisis posterior

1921 Evans and Long describen la hormona de crecimiento

1922 Descubrimiento de la insulina por Banting and Best

Periodo de Endocrinología Sintética

Una fase posterior en la historia de la fisiología de las glándulas endocrinas es el descubrimiento de la integración de estas glándulas y su papel regulador en los procesos metabólicos corporales. A través del trabajo de Harvey Cushing (CUSHING 1912) y de Langdon-Brown (LANGDON-BROWN 1935), las glándulas endocrinas se muestran como constituyentes de un sistema integrado por la hipófisis. Trabajos experimentales iniciales demostraron que este sistema regula el metabolismo (término introducido por Michael Foster in 1876), es decir, los procesos químicos del cuerpo. Todas las células del cuerpo poseen funciones metabólicas especiales. Si estas células trabajaran de forma independiente, el resultado sería el caos. El sistema endocrino regula, correlaciona e integra todos estos metabolismos celulares locales y así contribuye a lo que Claude Bernard llamó la “fixity of the internal environment (the blood and all intercelular fluids)” que es la condición absoluta de la “free life”.

Se comenzaron a encontrar conexiones entre las funciones hormonales y nerviosas y se demostró que las glándulas endocrinas y sus secreciones se encontraban bajo la influencia del sistema nervioso, aunque también fueran capaces de funcionar de forma independiente. El perfeccionamiento de las técnicas anatómicas permitió mostrar la penetración de terminaciones de las fibras nerviosas en las glándulas endocrinas, no sólo en los vasos sino alrededor de las células secretorias. Las conexiones nerviosas entre el hipotálamo y la hipófisis, el sistema endocrino central, fueron estudiadas y demostradas por L. Greving (1918) y Roussy y Mossinger (1933). Adicionalmente, Ransom describió un tracto nervioso característico entre el núcleo supra-óptico del hipotálamo y la hipófisis posterior. Simultáneamente Cannon y MacLeod mostraron la influencia de la estimulación nerviosa sobre la secreción hormonal de adrenalina e insulina respectivamente y también se describieron los reflejos olfato-gonadales, óptico-ovárico y óptico-testicular, paradigmáticos de cómo estímulos aplicados en diferentes partes del cuerpo inducían la secreción de las hormonas hipofisarias. De ahí, el paso a demostrar clínicamente el papel de los factores emocionales, actuando a través de las conexiones cortico-diencefálicas en la génesis del hipertiroidismo, hipogonadismo e hipo-insulinismo, fue casi automático, proporcionándose pruebas

clínicas y experimentales de que las llamadas enfermedades endocrinas eran debidas a lesiones nerviosas (Camus and Roussy)

Mientras estas investigaciones demostraron la conexión íntima entre órganos de secreción hormonal y el Sistema Nervioso, otras mostraron que la así llamada función nerviosa es de hecho una función neurohormonal, es decir, que los impulsos nerviosos actuaban a través de la liberación hormonal en las terminaciones de la fibras nerviosas. T. R. Elliott (ELLIOTT 1904) fue el primero en 1904 en concebir que las fibras nerviosas simpáticas actuaban a través de la liberación en sus terminaciones de sustancias químicas especiales, y esta idea fue desarrollada en los experimentos de Loewi of Graz (1921) and Cannon (1933) (CANNON 1933). Las hormonas liberadas en las terminaciones de las fibras simpáticas se denominaron **adrenilergic hormnione or sympathin**. A su vez Dixon (1906), Loewi (1921) y principalmente Dale (1930) (DALE 1930) demostraron que la acción de los nervios parasimpaticos ocurría también a través de la liberación en las terminaciones de estos nervios de una hormona colinérgica, la aceticolina.

El resultado de estos estudios fue la constatación de que lo que se entendía por función hormonal estaba bajo el control del sistema nervioso y que lo que se entendía por función nerviosa era en realidad neurohormonal. El sistema endocrino aparece ya, por tanto, en esta fase del conocimiento científico, como el sistema de integración química del cuerpo, trabajando en armonía con el sistema de integración nerviosa del cuerpo, es decir, con el sistema nervioso, lo que permitió la unificación de ambos sistemas en uno, el sistema neurohormonal que incluye la endocrinología y la neurología. Esta tendencia de pensamiento queda ampliamente recogida en el trabajo de Sir Humphry Rolleston's en "the Endocrines in Health and Disease" (ROLLESTON 1936) donde se defiende que a través del sistema neurohormonal, la estructura cuerpo-mente se adapta a los estímulos ambientales y su componente efector se divide en 3 secciones: neurosomática (sistema motor cerebrospinal), neurovisceral (sistema vegetativo) y neurometabólica o neuroendocrina.

Nosografía del sistema endocrino

La primera descripción de una enfermedad endocrina, esto es, el primer trabajo que relaciona ciertos síntomas complejos con órganos endocrinos, antecede mucho al conocimiento de la fisiología endocrina. Se recoge en los escritos de Hipocrates quién estudio el hipo-orquidismo (la enfermedad de Scyths) y el climaterio hipo-ovárico. Sin embargo, sólo tras los avances realizados en el conocimiento de la fisiología glandular se introdujeron las enfermedades endocrinas en la nosografía. Las primeras de éstas se recogen en la tabla 2.

Tabla 2

Tabla	Primeras enfermedades endocrinas reconocidas como tales
1855	Descripción del Hypo-adrenalism por Thomas Addison,
1870	Descripción del hipotiroidismo congénito por Charles Henry
1873	Descripción del hipotiroidismo adulto por Sir William Gull's

Además, gracias a la inclusión del páncreas y del hígado como órganos endocrinos, las enfermedades denominadas metabólicas tales como la diabetes, la obesidad e incluso la gota fueron incluidas en la nosografía endocrina. Es clarificador el título del tratado clásico de Barker “Endocrinología y Metabolismo” sobre los estados anómalos de los reguladores del metabolismo, eso es, las hormonas y las vitaminas (que son un tipo de hormonas externas).

Organoterapia

De forma simultánea a los avances descritos, en una época en la que pocos fármacos eran efectivos, se utilizó la epinefrina como sustancia presora y se dispuso de extractos de órganos para el tratamiento (organoterapia) de 3 trastornos principales: hipotiroidismo, diabetes insípida y diabetes mellitus. La **organoterapia** comenzó con Brown-Sequard en 1889, alcanzó un pico notable con la introducción de los extractos tiroideos por G.R. Murray en 1890 (MURRAY 1890) y se desarrolló de forma intensa en los años siguientes. Los hechos más remarcables fueron la introducción de la insulino-terapia por Banting y Best en 1921, de varias hormonas sexuales y de la cortina para el tratamiento de la insuficiencia suprarrenal.

Sin embargo, con el conocimiento posterior de las conexiones neurohormonales, el concepto de enfermedad endocrina evolucionó de un trastorno endocrino exclusivamente local a otro neurohormonal más general, por lo que el punto de vista de la organoterapia localista fue abandonado y sustituido por métodos generalistas, aceptándose el papel de la psicoterapia, dietoterapia, medicina física y ciertas medicinas constitucionales. Incluso la cirugía endocrina se convirtió en más efectiva cuando era utilizada en conjunción con estos tratamientos. Probablemente en ninguna otra área de la medicina, la nosografía y el tratamiento, avanzaron tan estrechamente unidos a los avances en el conocimiento fisiológico como en la endocrinología.

El desarrollo de las hormonas

Tal como formuló Doisy (Doisy 1936) el desarrollo de una hormona implica una serie de etapas:

- Identificación del tejido que produce una hormona
- Desarrollo de métodos de bioensayo para identificar la hormona
- Preparación de los extractos activos que puede ser purificados, rinentes
- El aislamiento, identificación de la estructura y síntesis de la hormona.

Desde principios del siglo XX los clínicos se interesaron en la identificación de órganos secretores y de sus productos de secreción y gracias a los avances en la fisiología y la farmacología fue posible el desarrollo de bioensayos mientras que la purificación, el análisis estructural y la síntesis de hormonas requirieron la participación de la química orgánica.

El potencial terapéutico y financiero de las hormonas fue evidente desde el principio, lo que propició que las empresas farmacéuticas se involucraran en el desarrollo de las mismas. En 1901 el apoyo de la compañía Parke-Davis permitió a los estadounidenses Jokicki Takamine y T.B. Aldrich, purificar hormonas nativas y establecer su estructura. En el año 1904, el químico alemán Friedrich Stolz sintetizó la adrenalina.

Consolidación de la endocrinología (Wilson 2005)

A mediados de la década de 1920 la endocrinología había completado sus inicios. En 1910, Artur Biedl, catedrático de Patología General y Experimental en la Universidad Alemana de Praga, había publicado un libro de texto de endocrinología (Biedl 1910) que se tradujo rápidamente al Inglés en el que figuraban más de 8500 referencias, y durante los primeros 20 años del siglo XX se publicaron más de 400 trabajos al año. La segunda edición del libro de Biedl en 1916 tenía ya casi 10 000 referencias.

Se formaron sociedades de Endocrinología (bajo una diversa variedad de nombres) en muchos países, y se publicaron revistas específicas a partir de 1917, la primera de las cuales fue la revista *Endocrinology* en Estados Unidos, seguidas por otras revistas en Italia (*Endocrinologia e Constituzional Pathologica*), Francia (*Revue Francaise d'Endocrinologie*) y Alemania (*Endokrinologie*). Según Medvei (Medvei 1982), la cantidad de publicaciones en el campo aumentó a cerca de 1.500 documentos al año a finales de la década de 1920.

Se favoreció la colaboración entre científicos clínicos y básicos. La investigación comenzó a ser financiada en gran parte por la industria farmacéutica. y la endocrinología experimentó un crecimiento notable para convertirse en una rama principal de la medicina y de la ciencia biomédica.

En los últimos 75 años, el campo de la endocrinología ha experimentado cambios importantes o, en la jerga actual, cambios de paradigma. Estos cambios incluyen el reconocimiento del control de retroalimentación o control feed-back, el impacto de la química orgánica, la introducción de isótopos artificiales, el reconocimiento del papel

del desarrollo de las hormonas, el desarrollo del radioinmunoensayo, el cambio de enfoque hacia la acción hormonal, el impacto de la biología molecular, y la unificación de la endocrinología, inmunología y neurología en una sola disciplina.

➤ *El Control de Retroalimentación o Feedback* (Foreman 1992)

El hecho de que las cantidades de producción y las concentraciones sanguíneas de las hormonas estén controladas por mecanismos de retroalimentación negativa y positiva constituye el paradigma central y unificador de la endocrinología desde la justificación de las pruebas de función endocrina hasta el desarrollo de los anticonceptivos. De hecho el concepto de control de retroalimentación se formuló por primera vez en endocrinología reproductiva (Foreman 1992).

En 1909 Tandler y Grosz describieron el crecimiento hipofisario después de la castración de hombres, pero la primera evidencia experimental del control de retroalimentación de las gonadotrofinas la obtuvieron Carl Moore y Dorothy Price (Moore 1930), quienes describieron una relación recíproca entre los testículos y la hipófisis anterior. Demostraron que las hormonas testiculares suprimían la hipófisis reduciendo la secreción de gonadotrofinas y que las gonadotrofinas eran esenciales para la espermatogénesis y la producción de andrógenos por los testículos, y que los andrógenos actuaban directa y de forma independiente en los tejidos diana. Posteriormente observaron que los ovarios y la hipófisis tenían una relación recíproca similar a la de los testículos y en 1932, Walter Hohlweg y Junkmann Karl, científicos del laboratorio Schering en Berlín, ampliaron los conceptos de Moore y Price al deducir que las gónadas, el sistema nervioso central y la glándula pituitaria interactuaban en un sistema triangular (Wohlweg 1932). (fig. 2)

La aplicación del término *feed-back* por primera vez a los sistemas de control endocrino fue recogida Roy G. Hoskins en una editorial del *Journal of Clinical Endocrinology* (Hoskins 1949) y su utilización para describir los mecanismos de control aplicables a todos los sistemas hormonales, ejerció un efecto unificador en la Endocrinología similar a la incorporación por Starling de la palabra "*hormona*".

➤ *El impacto de la Química Orgánica*

La mayoría de las investigaciones endocrinas iniciales y los primeros fármacos endocrinos producidos en diferentes laboratorios, utilizaron extractos tisulares que variaban en pureza y en potencia, pero el hecho de que las hormonas constituyan sólo componentes traza de los extractos de la mayoría de órganos (el cortisol es de aproximadamente 1 millonésima parte de el peso de las glándulas suprarrenales) dificultó sobremanera el análisis estructural de las hormonas mediante métodos espectroscópicos. Como consecuencia, sólo tres hormonas (adrenalina, tiroxina e

insulina) se habían cristalizado en 1926, y la estructura se había resuelto sólo para la adrenalina.

El impacto de los avances en la química orgánica en la década de 1920 comenzó con el conocimiento de la estructura de la tiroxina por Harrington y Barger (Harrington 1927). Posteriormente, la elucidación de la estructura del colesterol y de los ácidos biliares por Wieland y Windaus propició una era notable durante la cual se purificaron la vitamina D₂ y 10 hormonas esteroideas entre 1929 y 1954 (Tabla 3).

Tabla 3

Hormone	Material inicial	Compañía farmacéutica
Oestrone	Orina de mujer	Schering
Oestradiol	4 toneladas de cerdo	Schering
Progesterone	20 kg de cuerpo lúteo de cerdo	Schering; Squibb
Vitamin D ₂	8 g de ergosterol	IG Farben
Androsterone	25 000 l de orina de hombre	Schering
Testosterone	Toneladas de testes de toro	Organon
Corticosterone/DOCA	1000 kg de adrenal de vaca	Ciba; Organon
Cortisone	150 toneladas de adrenal de vaca	Parke-Davis; Merck
Aldosterone	500 kg de adrenal de vaca	Ciba

En cambio, el análisis estructural de las hormonas peptídicas fue más lento y no se produjo hasta la década de 1950 con la elucidación de las estructuras de la vasopresina y la oxitocina por du Vigneaud y de la insulina por Sanger.

La elucidación de la estructura de las hormonas también hizo posible la síntesis química de muchas de ellas. La adrenalina fue sintetizada por Stolz en 1904, y Harrington y Barger sintetizaron la tiroxina en 1927, pero las compañías farmacéuticas continuaron produciendo hormonas a partir de extractos de los animales durante muchos años.

➤ *Introducción de los isótopos artificiales*

El descubrimiento en la década de 1930 por los Joliot-Curie en Francia que los isótopos artificiales pueden ser producidos por el bombardeo de neutrones tuvo un enorme impacto en todas las ramas de la ciencia biológica. El primer impacto de los isótopos en endocrinología fue en el campo de la patología tiroidea (Becker 1996). En

1939 Glenn Sebourg en la Universidad de California en Berkeley produjo ^{131}I odo con una vida media de 8 días y en 1942, en la reunión de la Sociedad Americana para la Investigación Clínica, Hertz y Roberts, del MGH y Hamilton y Lawrence de la Universidad de California, reportaron su éxito en el tratamiento del hipertiroidismo con ^{131}I odo (Hamilton 1939), y en 1946, Seidlin, en Nueva York, consiguió la regresión de metástasis funcionantes de cáncer de tiroides con yodo radiactivo (Seidlin 1946) de forma que el yodo radiactivo transformó por completo el campo de la patología tiroidea tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico.

El desarrollo de otros isótopos radiactivos, incluidos los de carbono, hidrógeno, azufre y fósforo, hizo posible la elucidación de las vías involucradas en la síntesis de hormonas y su degradación, el desarrollo de técnicas de dilución isotópica para mejorar los ensayos de determinación hormonal, la cuantificación de las tasas de producción y degradación de las hormonas y la caracterización de los receptores hormonales mediante el desarrollo de hormonas radioactivas de alta actividad específica.

➤ Desarrollo del Radioinmunoensayo

Hasta la introducción de los isótopos artificiales, se habían desarrollado algunos ensayos fluorométricos para la medición de algunas hormonas en plasma y orina, pero tenían importantes limitaciones en su aplicabilidad clínica, por lo que la endocrinología clínica continuó, en gran parte, siendo descriptiva.

Esta situación cambió radicalmente con el desarrollo del radioinmunoensayo, resultado de la colaboración entre un físico, Rosalyn Yalow, y un científico médico, Solomon Berson (Yalow 1991). Estos científicos, observaron en 1956 anticuerpos frente a la insulina en el plasma de los diabéticos que habían sido tratados con insulina y extrapolaron esta observación para desarrollar un radioinmunoensayo de insulina, con base en la idea brillante de que el desplazamiento de la unión de la insulina radiactiva con el anticuerpo por la insulina endógena podría ser utilizado para medir la cantidad de insulina no radiactiva en fluidos biológicos. En un período corto, se desarrollaron radioinmunoanálisis sensibles y de alta especificidad para muchos péptidos y hormonas tiroideas y esteroideas y se extendió la sensibilidad de los mismos de concentraciones nanomolares a picomolares e incluso inferiores. Esta técnica tuvo un gran impacto por igual en la investigación endocrina que en la endocrinología clínica. Actualmente, ensayos Inmunométricos y las técnicas de Cromatografía/espectroscopia pueden detectar moléculas con concentraciones aún menores.

➤ *El concepto de receptor hormonal*

Dos escenarios habían dominado la Endocrinología desde el principio: uno concerniente a las situaciones de la deficiencia de hormonas y el otro centrado en los efectos del exceso de hormonas. Poca atención se había prestado a los mecanismos por

los que las hormonas ejercen sus efectos en sus tejidos diana. La investigación clínica y básica endocrina cambió a partir de la deducción por Albright, Burnett, Smith y Parsons en 1942 (Albright 1942) de que el pseudohipoparatiroidismo se debe a un defecto en alguna sustancia hipotética en las células diana con la que la hormona paratiroidea normalmente reacciona. Posteriormente se identificaron síndromes de resistencia a muchas otras hormonas (Verhoeven 1979) y el concepto de que una endocrinopatía podía resultar de que los tejidos no respondan a concentraciones normales o elevadas de una hormona supuso un cambio de paradigma desde la secreción hormonal a la acción hormonal.

➤ *El impacto de la biología molecular*

La irrupción de la biología molecular en la endocrinología ha tenido un profundo impacto. En primer lugar, la clonación de los genes que codifican las hormonas peptídicas ha hecho posible la producción de hormonas por tecnología de ADN recombinante. Esta tecnología resultó ser de enorme importancia, ya que hasta entonces, o no era posible la extracción orgánica de suficiente hormona (caso de la hormona de crecimiento), o era poco práctico debido a un incesante incremento en la demanda (caso de la insulina, las 2 primeras hormonas que se obtuvieron mediante esta tecnología). Actualmente, muchas otras hormonas son producidas por tecnología de ADN recombinante.

En segundo lugar se han identificado nuevas hormonas (como la leptina y la orexina) mediante la clonación posicional o funcional de genes.

En tercer lugar, la clonación de cDNAs de receptores de hormonas y de enzimas implicadas en la síntesis de hormonas y su metabolismo, ha permitido identificar mutaciones que influyen en la función (o cantidad) de las proteínas. El diagnóstico molecular se ha convertido en algo habitual y se han identificado genes críticos en el desarrollo.

En cuarto lugar el uso de tecnología knock-out y knock-in ha permitido no depender de los experimentos de la naturaleza, tales como los estados de resistencia hormonal, para conocer la función hormonal.

En quinto lugar, la genómica funcional y proteómica ofrece unas grandes expectativas en la futura investigación endocrinológica

Situación actual de la Endocrinología

Los profundos cambios en el campo de la endocrinología en los últimos 75 años se deben en gran parte, como he comentado, a la aplicación de los avances en otros campos de la química, la física, la biología celular y molecular, la genética, la inmunología, la neurología y la cibernética. Del estudio de la acción hormonal se ha

evolucionado a la endocrinología molecular dentro de la biología celular y sucesivos avances han limado las separaciones entre la endocrinología, la neurobiología y la inmunología.

La ciencia endocrina sigue siendo una de las disciplinas más dinámicas de la ciencia biomédica, y la endocrinología es la más cuantitativa de las especialidades clínicas y probablemente no hay ningún campo de la medicina en el que la colaboración entre las ciencias clínicas y básicas haya sido más productiva. De hecho 15 de los Premios Nobel de Medicina del siglo XX se alcanzaron en el campo de la Endocrinología (Tabla 4)

Tabla 4. Premios Nobel en el campo de la Endocrinología

Premiado	Año	Tema
Kocher	1909	Fisiología y cirugía del tiroides
Banting, Macleod	1923	Descubrimiento de la insulina
Dale, Loewi	1936	Transmisión química de los impulsos nerviosos
Butenandt, Ruzicka	1939	Descubrimiento y síntesis de los esteroides sexuales
Houssay	1947	Control hipofisario del metabolismo de la glucosa
Kendall, Hench, Reifenstein	1950	Hormonas de la corteza adrenal
du Vigneaud	1955	Oxytocina and vasopresina
Sanger	1958	Estructura de la insulina
Huggins	1966	Tratamiento hormonal del cáncer de próstata
von Euler, Katz, Axelrod	1970	Transmisores humorales en las terminaciones nerviosas
Sutherland	1971	Mecanismos de acción de las hormonas
Guillemin, Schally	1977	Hormonas peptídicas en el cerebro

Yalow	1956	Radioinmunoensayo de las hormonas peptídicas
Bergstrom, Samuelsson, Vane	1982	Descubrimientos relacionados con las prostaglandinas
Cohen, Levi-Montalcini	1986	Descubrimiento de las hormonas de crecimiento
Gilman, Rodbell	1994	Proteína G en la transducción de señal

Los próximos 60 años (Waljit S Dhillon 2006)_(Waters 2006)

En los próximos 60 años, los libros de endocrinología tendrán que ser re-escritos sobre la base de que:

1. Actualmente se sabe que las células endocrinas no liberan, una sola hormona sino muchas, que las mismas hormonas pueden ligar diferentes tipos de receptores y que éstos pueden unirse a diferentes hormonas.
2. La categorización hasta ahora del mecanismo de acción de las hormonas peptídicas y esteroideas se considera actualmente como desfasada y artificial. Estudios recientes sugieren que muchas de las acciones rápidas de las hormonas esteroideas pueden estar mediadas por vías no genómicas y que las proteínas transportadoras juegan roles más dinámicos que el mero transporte hormonal.
3. La síntesis hormonal parece ligada a claves tales como sensores metabólicos que responden tanto a señales intra como extracelulares.
4. Se descubrirán nuevos órganos endocrinos y nuevas hormonas. Hasta hace poco, tal como se ha visto, muchas hormonas fueron descubiertas y caracterizadas por ensayos funcionales tras su extracción a partir de tejidos específicos, lo que supuso la utilización de cantidades enormes de tejido para ello. Actualmente, la farmacología reversa ha revolucionado este proceso, permitiendo el descubrimiento de un importante número de hormonas, incluyendo la hormona del hambre o Ghrelina (Kojima M 1999) y la hormona reproductiva Kisspeptina (Seminara SB 2003), a partir de la identificación de los diversos ligandos que unen a un receptor. La farmacología reversa ha demostrado que diferentes categorías de moléculas pueden actuar como hormonas.
5. Nuevos descubrimientos han incrementado la complejidad de los ejes endocrinos, previamente considerados como bien descritos. Por ejemplo, el descubrimiento de la tiroestimulina (Nakabayashi K 2002) y la acción del

- derivado de T3, 3-iodothyronamima, mediando las acciones no genómicas de las hormonas tiroideas vía GPCR, obligan a reevaluar el eje tiroideo.
6. El conocimiento de la importancia de los mecanismos de regulación post-traslacional en la modulación de numerosas funciones endocrinas, más allá de la concentración hormonal o de la expresión del receptor.
 7. La constatación de que además del corazón, pulmón e hígado, órganos supuestamente inertes metabólicamente, como el tejido adiposo, el endotelio vascular o la piel, son considerados actualmente órganos endocrinos activos
 8. El concepto del cerebro como una caja negra separado de los órganos periféricos está siendo sustituido por un modelo más integrador en el que el cerebro influye directamente y es influenciado por la función endocrina periférica.
 9. El uso de arrays permitirá el estudio de gran cantidad de genes y la identificación de aquellos involucrados en la respuesta a estímulos fisiológicos y el descubrimiento de nuevos genes asociados a enfermedades
 10. El desarrollo de las llamadas -ómicas (genómica, proteómica, farmacogenómica fisiómica) permitirá una aproximación mucho más amplia e integradora de la biología

Y qué ocurrirá con el paciente endocrinológico y la especialidad Endocrinología clínica? (S W J Lamberts 2003)

Existe una evolución continua entre y dentro de las especialidades médicas, tanto científicamente como en términos de práctica clínica. Esta evolución afecta también a la endocrinología clínica, una subespecialidad de la medicina interna y de la pediatría que quedó establecida en los años 50. Algunos piensan que la Endocrinología tiene actualmente un problema de identidad debido que cada vez más médicos generales, cardiólogos, nefrólogos, urólogos y ginecólogos participan activamente en el cuidado de los pacientes endocrinos. El caso de la diabetes es especialmente paradigmático al pasar de ser una enfermedad (la diabetes tipo 1) tratada exclusivamente por endocrinólogos a ser tratada por médicos generales, internistas, nefrólogos y cardiólogos sin o con a menudo una formación marginal en endocrinología. Además como los endocrinólogos en general no realizan procedimientos sofisticados ni caros, su contribución financiera al gasto sanitario es más pequeña que la de otras subespecialidades y esto paradójicamente repercute de forma negativa en la pervivencia de la especialidad.

La endocrinología clínica es una de las disciplinas más cuantitativas y exactas a la vez que una de las más agradecidas en resultados. Sin embargo, la curación definitiva de las enfermedades endocrinas se obtiene únicamente por medios quirúrgicos, mientras que muchos tratamientos médicos endocrinológicos son imperfectos y no están directamente dirigidos a las alteraciones fisiopatológicas subyacentes. Estas “half-way technologies” (Thomas L 1977) han creado al paciente “endocrino crónico” y muchos de estos enfermos permanecerán bajo control endocrino durante periodos prolongados de

tiempo. Pese a los indudables avances en la síntesis de hormonas y desarrollo de moléculas de diseño como los análogos de insulina, el tratamiento sustitutivo hormonal de las enfermedades endocrinas no es perfecto y, aunque la mortalidad de las mismas ha desaparecido virtualmente, la calidad de vida de estos pacientes continúa siendo sub-óptima. En gran parte esto es debido a que las concentraciones hormonales séricas utilizadas para la titulación de dosis de las respectivas hormonas administradas, no refleja necesariamente los efectos tisulares en tejidos diana no endocrinos. En la actualidad, la industria farmacéutica muestra un elevado interés en la investigación en el campo del tratamiento hormonal sustitutivo y es esperable que éste mejore mediante la determinación de las dosis terapéuticas necesarias sobre la base de la caracterización individual de set-points de los ejes endocrinos así como del estudio de polimorfismos en los receptores hormonales, por ejemplo de hormona tiroideas, glucocorticoides e IGF-I que pueden condicionar la respuesta terapéutica.

Por otro lado, aunque muchos investigadores “genocéntricos” predicen que los marcadores genéticos de susceptibilidad de padecer una determinada enfermedad tendrán en un futuro inmediato un gran impacto en la medicina en general y en la endocrinología en particular (Collins 1999), no se puede olvidar que, en contraste con las enfermedades monogénicas de elevada penetrancia, los polimorfismos génicos encontrados en grandes estudios poblacionales asociados a determinados riesgos, no son suficientemente sólidos para indicar un tratamiento preventivo, por lo que, por el momento, el endocrinólogo clínico continuará utilizando los mecanismos intermedios predictivos bien conocidos como los auto-anticuerpos órgano-específicos, grosor de la íntima de la arteria carótida....como modelos predictivos de enfermedades metabólicas complejas de alta prevalencia.

Mientras tanto, la biología molecular continuará ofreciendo nuevos avances en la base molecular de la regulación tisular de la sensibilidad hormonal, en las funciones fisiológicas de muchos receptores nucleares huérfanos y en el rol fisiopatológico de las nuevas hormonas que se descubren cada año.

Además se producirá un cambio en el perfil del “paciente endocrino”. El impacto de los fármacos “life-style” y la prevención del envejecimiento ejercerán, sin lugar a dudas, un gran impacto sobre el perfil del paciente atendido por los endocrinólogos, especialmente en la medicina privada no universitaria.

Un debate reciente en el *British Medical Journal* (R. 2002) sobre “no enfermedades” concluyó que el concepto de los que és y no és una enfermedad, es resbaladizo. En él se insistió además, en que las compañías farmacéuticas muestran un claro interés en “medicalizar” los problemas ordinarios de la vida para los que están intentando diseñar fármacos específicos (Moynihan R 2002). El campo de la endocrinología es especialmente vulnerable a una tendencia en la que los nuevos medicamentos son solicitados por personas sanas. Ejemplos manifiestos son la talla baja, el sobrepeso, la

reproducción, el área sexual y el enlentecimiento del proceso fisiológico de envejecimiento, en lo que internet ha ejercido una gran influencia (Tattersall 2002). Estas tendencias modificarán sin duda el perfil de las consultas endocrinológicas, especialmente aquéllas de hospitales o clínicas no universitarias. Todo dependerá de la actitud, interés y reacción de los endocrinólogos a nivel individual pero también de las Sociedades Científicas Nacionales. Aún así, la medicalización del paciente anciano se está implantando lentamente en las clínicas endocrinológicas y los fármacos “life-style” están formando lentamente parte de la farmacopea endocrinológica pese a que el concepto de “función endocrina insuficiente en la persona anciana” es controvertido por cuanto estudios en los modelos animales demuestran que la disminución fisiológica de la secreción hormonal durante el envejecimiento prolonga la vida en lugar de acortarla. Incorporar los artículos de este mes de agosto sobre el consumo de testosterona en USA

Finalmente el endocrinólogo tendrá que competir con otras subespecialidades por el paciente endocrinológico, para demostrar que la calidad del cuidado por endocrinólogos clínicos no sólo de las enfermedades endocrinológicas sino también de la obesidad, aterosclerosis y por supuesto de la diabetes es más coste-efectivo que cuando es proporcionado por otras subespecialidades. Un estudio reciente comparaba la calidad del cuidado de pacientes diabéticos proporcionado por médicos generales o por endocrinólogos, sin encontrar diferencias significativas entre ambos colectivos en el cuidado de los pacientes, pero cuando se midieron resultados tales como la HbA1c, el LDL-colesterol o al excreción de microalbuminuria o examen de fondo de ojo, los datos proporcionaron clara evidencia que el mejor cuidado fue ofrecido por endocrinólogos (Greenfield S 2002). Todos estos aspectos están siendo analizados por diferentes sociedades científicas de la Europa Occidental, entre ellas por la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.

Futuro de la Endocrinología como Especialidad en España y la Comunidad Valenciana (Picó 2012).

Para predecir el futuro de la Especialidad en nuestro país es necesario conocer la evolución de la misma en el pasado, al menos en el pasado más reciente, a sabiendas que no será correcto alargar las tendencias por la globalización de la sociedad y el cambio inevitable del modelo económico que ya se está produciendo.

A lo largo de su historia más reciente, la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición ha realizado diferentes encuestas con el objetivo de conocer la realidad de la Especialidad en España y realizar recomendaciones futuras.

Las más relevantes han sido:

- Atención Endocrinológica en España (Vázquez JA, Gaztambide S 1993)
- Encuesta Nacional sobre la situación de la Endocrinología y Nutrición en los sistemas públicos de salud españoles (Torres 2004)

- Situación de la endocrinología y la nutrición clínica hospitalarias en España (M. Gálvez 2008).

En 1990, la ratio media de especialistas en Endocrinología en España era de 1,47 especialistas por 100.000 habitantes, situándose nuestra Comunidad en 1,09 especialistas por 100.000 habitantes. En la siguiente encuesta realizada por la SEEN, la situación había cambiado sustancialmente. La media nacional había aumentado a 1,76 endocrinólogos por 100.000 habitantes y también la situación de la CV con ya 1,68 endocrinólogos por 100.000 habitantes. Se consideró que en este aumento de endocrinólogos entre 1990 y 2003 tuvo mucho que ver la influencia de la NUTRICIÓN, toda vez que el número de hospitales donde la nutrición era realizada o liderada por endocrinólogos había pasado de 99 en el año 1990 a 210 en el año 2003.

La situación continuó mejorando de forma que en la encuesta de la SEEN del año 2008, el número de endocrinólogos españoles era de 783 y la ratio por 100.000 habitantes había aumentado a 2,38, de forma que el déficit nacional estimado de especialistas de acuerdo a la recomendación de 3 por cada 100.000 habitantes se había reducido de un 36 % a un 26 % en España y de 43,5 a un 29 % en la CV. Pese a esta evidente mejoría, la encuesta reveló que el número de endocrinólogos dedicados a la nutrición era de 0,31 especialistas por 100.000 habitantes, muy por debajo del 1 recomendado, lo que abría perspectivas de crecimiento.

A fecha de hoy, hay censados en la SEEN 1421 especialistas, lo que supone una ratio de 3 especialistas por 100.000 habitantes, habiéndose alcanzado por tanto las recomendaciones de la SEEN, y según los datos proporcionados por la SVEDYN habrían en este momento unos 85 especialistas en endocrinología activos en nuestra comunidad (1,65 especialistas por cada 100.000 habitantes).

Escenarios de futuro

Por incierto que sea el futuro, y a pesar del muy elevado riesgo de errar en las predicciones, es necesario hacer éstas para poder para una correcta planificación de la asistencia endocrinológica en nuestro país para los próximos años.

La masa crítica de la Especialidad de endocrinología, como el de otras especialidades, se basa en la relación entre la entrada y salida de especialistas al sistema y los posibles cambios en la demanda de de los mismos.

La oferta de especialistas depende del número de especialistas que reciben formación MIR en la especialidad cada año, de la entrada de especialistas procedentes de otros países, de la salida de especialistas españoles a otros países, de las jubilaciones y de las defunciones. Por otro lado la demanda de especialistas depende de la evolución del número de visitas médicas, de la demora en días para una primera visita y del envejecimiento de la población que tiene una repercusión directa sobre la prevalencia de determinadas enfermedades endocrinológicas como la obesidad, la diabetes mellitus, las dislipemias, la osteoporosis, la disfunción tiroidea, de la implicación de la Atención Primaria y otras especialidades en el cuidado del paciente endocrinológico y del grado de la penetración de los modelos de gestión privada.

La formación anual de especialistas en Endocrinología ha aumentado de forma ininterrumpida desde el año 2000 cuando se llegó a un nadir de 21 especialistas formados anualmente hasta el año 2009 cuando se llegó al zenit de 75 especialistas/año que se ha mantenido hasta este año. A estos datos habría que sumar los especialistas formados fuera de España que se incorporan anualmente a la actividad clínica en nuestro país, pero pueden ser bastantes. Sin embargo, este aspecto puede invertirse y ser los especialistas españoles los que abandonen el país.

Se ha estimado que en los próximos 15 años se jubilarán en España el 30 % de los endocrinólogos (224) y que habrá un 5 % de defunciones.

Respecto a la evolución de la demanda, uno de los aspectos básicos de la actividad endocrinológica es la actividad asistencial en consultas, por lo que su evolución será una de las variables determinantes más importantes del futuro de nuestra especialidad.

Datos proporcionados por la Consellería de Sanitat muestran la evolución de la consultas de endocrinología durante los últimos 10 años, observándose un aumento de un 40 %.

Otro aspecto básico que influirá en la demanda es la evolución demográfica y el envejecimiento de la población. España ha experimentado un importante aumento demográfico durante el último siglo pasando de 21 millones de habitantes en los años 20 del siglo pasado a más de 47 millones en el año 2012; sin embargo esta tendencia se ha reducido últimamente por la disminución de la natalidad, regreso de muchos inmigrantes a sus países de origen y la emigración española a otros países. Datos recientes del INE estiman que el crecimiento de la población española se irá reduciendo a partir del 2018 y es hará negativo para el 2045.

Pero más importante que el avance demográfico es el envejecimiento de la población debido a su incidencia en determinadas enfermedades de la especialidad. La esperanza de vida al nacer ha pasado de 35 años en el año 1900 a los 80 años en el año 2010 y seguirá aumentando hasta los 87 años para los hombres y 90 años para las mujeres de forma que la población mayor de 64 años se duplicará en 40 años y pasará a representar más del 30% del total de la población.

Este envejecimiento de la población va incidir mucho en la prevalencia de enfermedades como la obesidad o la diabetes, pero también la osteoporosis o las enfermedades tiroideas. La prevalencia de la diabetes en España prácticamente se ha duplicado durante los últimos 15 años y en el estudio Valencia se observa cómo se duplica tanto en hombres como en mujeres por encima de los 60 años.

De forma paralela ha ido aumentando la prevalencia de obesidad durante los últimos 20 años. Datos del Ministerio de Sanidad y Consumo, basados en encuestas de salud, muestran un aumento de la prevalencia de obesidad del 7 al 16 % desde el año 1987 al año 2006 y el estudio Dorica pone de manifiesto que estos datos se duplican a partir de los 65 años. Los datos actuales son todavía mucho más preocupantes.

Finalmente, la frecuencia de osteoporosis y de hipotiroidismo en mujeres de más de 65 años es superior al 25 y 17 % respectivamente.

Toda vez que según la encuesta del año 2003, los procesos más atendidos por los especialistas en endocrinología eran la diabetes, las enfermedades tiroideas y la obesidad, parece evidente que, tanto por este lado como por el aumento de la tendencia de frecuentación de consultas, la demanda de endocrinólogos se incrementará durante los próximos años, aunque no necesariamente en el sector público.

Aunque, hasta ahora el gasto sanitario se ha mantenido e incluso aumentado en nuestro país, el PIB se está contrayendo y la renta per cápita decreciendo. De seguir esta tendencia, supondría una proyección negativa del cociente gasto sanitario/PIB durante los próximos años hasta el punto que para el año 2020 de cada 100 € de gasto público 50 € estarían destinados al gasto sanitario.

Obviamente ésta es una situación de difícil sostenibilidad por lo que la posibilidad de implantación generalizada de un modelo de gestión privada de la sanidad siguiendo el modelo de las Sociedades de Seguro Libre americanas comienza a consolidarse. De hecho, el gasto privado en sanidad ha aumentado de forma significativa a partir de la década de los 90 y probablemente continuará haciéndole pese a la contracción del PIB. La tasa de endocrinólogos por 100.000 habitantes atendidos por una HMO media americana es de 1,07 que extrapolándolo a toda la población americana supondría 1,12 especialistas por 100.000 habitantes.

El hospital de Alzira, referente del modelo Alzira de implementación progresiva en nuestra comunidad atiende 248000 habitantes con 3 endocrinólogos, lo que supone una ratio de 1,2 endocrinólogos por 100.000 habitantes, tan sólo ligeramente superior a la calculada para las HMOs americanas. Luego, pese al incremento de la demanda expuesto, la aplicación de estas ratio a nivel nacional y comunitario supondría, paradójicamente, un excedente actual de 854 y 28 endocrinólogos respectivamente, lo cual es una situación preocupante que merece una reflexión y una plan estratégico serio a nivel nacional para salvaguardar la especialidad de Endocrinología y Nutrición.

Como conclusión me gustaría resaltar que:

- La Endocrinología es la especialidad donde probablemente la colaboración entre ciencias clínicas y básicas haya sido la más productiva de cualquier área de la medicina.
- El envejecimiento de la población con el consiguiente aumento de enfermedades relacionadas con la especialidad aumentará la demanda de endocrinólogos en un futuro, aunque la competencia de otras especialidades y los modelos de gestión privada suponen un riesgo claro para la supervivencia de la especialidad.
- El perfil del endocrinólogo deberá adaptarse a la demanda de la sociedad y afrontar con valentía y honestidad el tratamiento del envejecimiento y otras situaciones límite entre la enfermedad y la salud.

Bibliografia

Adair, R.T. «Endocrinology and the Future of Man.» *Journal of the National Medical Association*, 1939: 216-20.

Addison, T. *On the Constitutional and Local Effects of Disease of the of the suprarrenal capsules*. London, 1855.

Albright, F., Burnett, C.H., Smith, P.H. & Parson, W. « Pseudohypoparathyroidism – an example of 'Seabright–Bantam' syndrome. *Endocrinology*, 30, 922–932.» *Endocrinology*, 30, 1942: 922–932.

Becker, D.V. & Sawin, C.T. «Radiodine and thyroid disease: the beginning. *Seminars in Nuclear Medicine*, 26, » *Seminars in Nuclear Medicine*, 26, 1996: 155–164.

Bernard, C. «Lessons de Physiologie experimentale.» Paris, 1855, 100.

Biedl, A. *Internal Secretion: The Basic Physiology and Significance for Pathology*. Berlin: Urban & Schwarzenberg, 1910.

Bordeu, Theophile DE. *Recherches sur les maladies chroniques*. 1775.

Brown-Sequard, C.-E., and D'ARSONVAL,. *Comtt. rend. Soc. de biol.*, 1891: 248.

Cannon, W. B. *Scienice*, 78, 1933: 43.

Cawadias, P. “The History of Endocrinology.” *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 1940: 25-30.

Collins, FS. Shattuck Lecture - Medical and societal consequences of the Human Genome Project. *New England Journal of Medicine*, 341, 1999: 28-37.

Cushing, H. *The Pituitary Body and Its Disorders*. Philadelphia., 1912.

Dale, H, and Gaddum, J. H. *J. Physiol.*, 1930: 109.

Doisy, E.A. *Sex Hormones*. Lawrence.: Porter Lectures Delivered at the University of Kansas School of Medicine. University of Kansas Press, 1936.

Elliott, T. R. *J. Physiol.*, 31, *Proceed. Phvsiol. Soc.*, xx., 1904.

Foreman, D. The concept of negative feedback – Moore and Price. . *Endocrinology*, 131, 1992: 87–89.

Gálvez, MA. Situación de la endocrinología y nutrición clínica hospitalarias en Esapaña. *Endocrinol Nutr*, 2008: 54-59.

Gálvez, MA. Situación de la endocrinología y la nutrición clínica hospitalarias en España. *Endocrinol Nutr*, 2008: 54-9.

Greenfield S, Kaplan SH, Kahn R, Ninomiya J & Griffith JL. Profiling care provided by different groups of physicians: effects of patient case-mix (bias) and physician-level clustering on quality assessment results. *Annals of Internal Medicine*, 136, 2002: 111-121.

Hamilton, J.G. & Soley, M.H. Studies in iodine metabolism by the use of a new radioactive isotope of iodine. *American Journal of Physiology*, 127, 557-572. *American Journal of Physiology*, 127, 1939: 557-572.

Harrington, C.R. & Barger, G. Chemistry of thyroxine. III. Constitution and synthesis of thyroxine. *Biochemical Journal*, 21, 1927: 169-183.

Hoskins, R.G. The thyroid-pituitary apparatus as a servo (feedback) mechanism. *Journal of Clinical Endocrinology*, 9, 1949: 1429-1431.

Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H & Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402, 1999: 656-660.

Langdon-Brown, W. *The Integration of the Endocrines*. Cambridge, 1935.

Masson, P. La glande endocrine de l'intestin chez l'homme. *Compt. rend. Acad. d.s.*, 1914: 59.

Medvei, V.C. *A History of Endocrinology*. Lancaster: MTP Press Limited, 1982.

Moore, C.R. & Price, D. The question of sex hormone antagonism. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 28, 1930: 38-40.

Moynihan R, Smith R. Too much medicine?. *British Medical Journal*, 324, 2002: 859-60.

Murray, G. R. Northumberland and Durham. *Med. J.*, 1890: 91.

Nakabayashi K, et al. Thyrostimulin, a heterodimer of two new human glycoprotein hormone subunits, activates the thyroid-stimulating hormone receptor. *Journal of Clinical Investigation*, 109, 2002: 1445-1452.

Picó, Antonio. Futuro de la Endocrinología. Conferencia de clausura del Congreso anual de la Sociedad Valenciana de Endocrinología, Diabetes y Nutrición, Valencia, 2012.

Smith, R.. In search of 'non-disease'. *British Medical Journal*, 324, 2002: 883-885.

Rolleston, H. - *The Endocrine Organs in Health and Disease*. Oxford University Press., 1936.

S W J Lamberts, J A Romijn and W M Wiersinga. The future endocrine patient. Reflections on the future of clinical endocrinology. *European Journal of Endocrinology*, 149, 2003: 169–175.

Seidlin, S.M., Mainelli, L.D. & Oshry, E. Radioactive iodine therapy: effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid. *Journal of the American Medical Association*, 132, 1946: 838–847.

Seminara SB, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *New England Journal of Medicine*, 349, 203: 1614-1629.

Stockard, C. R., and Papanicolau, G. N. *Am. J. Anat.*, 22, 1917: 225.

Tattersall, RL. The expert patient: a new approach to chronic disease management for the twenty-first century. *Clinical Medicine*, 2,, 2002: 227-29.

Thomas L. On the science and technology of medicine. *Daedalus*, 1977: 35-46.

Torres, E. Encuesta Nacional sobre la situación de la Endocrinología y Nutrición en los sistemas públicos de salud españoles. *Endocrinol Nutr.* 51, 2004: 21-5.

Verhoeven, G.F.M. & Wilson, J.D. The syndromes of primary hormone resistance. *Metabolism*, 28, 1979: 253–289.

Waljit S Dhillon, Kevin G Murphy and Steve Bloom. Endocrinology: the next 60 years. *Journal of Endocrinology*, 190, 2006: 7-10.

Waters, Michael J. Endocrinology: the next 60 years – the helix and the chip. *Journal of Endocrinology*, 190, 2006: 11-12.

Wilson, Jean D. The evolution of endocrinology. *Clinical Endocrinology*, 2005: 389-396.

Wohlweg, W. & Junkmann, K. The hormonal and neurogenic regulation of the function of the anterior pituitary. *Klinische Wochenschrift*, 11, 1932: 321–323.

Yalow, R.S. Remembrance project: Origins of RIA. *Endocrinology*, 129, 1694–1695. *Endocrinology*, 129,, 1991: 1694–1695.