

Indice

1. El estrés, vino Viejo en botellas nuevas. Carlos Moreno B.
2. Estrés y respuesta inmune. Carlos E. Rodríguez A.
3. Estrés psicológico y enfermedad. Jorge Téllez Vargas.
4. La prolactina y sus aplicaciones en psiconeuroinmunoendocrinología. Gonzalo Illa.
5. Depresión, ansiedad y enfermedad cardiovascular. Jorge Téllez Vargas.
6. Estrés, respuesta inmune y SIDA. Carlos E Rodríguez A.
7. Mecanismos celulares de los antidepresivos. César Arango Dávila.
8. Trastornos Neuropsiquiátricos inducidos por corticoides. Jorge Téllez Vargas.

Carlos Moreno B.

EL ESTRÉS, VINO VIEJO EN BOTELLAS NUEVAS

- El síndrome general de adaptación
- El sistema de estrés
- Conclusiones

EL TÉRMINO estrés fue introducido en medicina, en 1936, por el médico checo HANS SELYE, quien lo tomó de la física, para designar al conjunto de respuestas inespecíficas, observadas en ratas que habían sido sometidas a distintas formas de estímulos, especialmente nocivos, como inyecciones de extractos no purificados, toxinas, bacterias, calor, frío, etc.

La respuesta más frecuente, en esas ratas, consistía en una tríada caracterizada por: 1) úlceras gástricas, 2) hipertrofia de las glándulas suprarrenales (especialmente su corteza) y 3) atrofia del timo y los ganglios linfáticos. SELYE llamó a ese fenómeno síndrome general de adaptación (SGA), y definió como estrés a aquel estado que se manifiesta por el SGA y denominó estresor (en inglés: stressor) al estímulo desencadenante de esa respuesta. Es conveniente aclarar que la tríada patológica observada por SELYE, corresponde solamente a un aspecto del SGA que se caracteriza, además, por otras respuestas en su mayoría no patológicas, que utiliza el organismo para mantener su homeostasis.

Los estudios, que con posterioridad realizó SELYE, le llevaron a plantear que:

1. El estrés no es lo mismo que la "tensión" nerviosa. De hecho, puede producirse estrés en células aisladas que se cultivan fuera del organismo.
2. El estrés no es el resultado específico del daño. Actividades como la práctica de un deporte o un beso apasionado, por ejemplo, pueden producir estrés sin ocasionar un daño visible. Por ello, SELYE utilizó los términos "distress" para el estrés causado por estresores nocivos o desagradables y "eustress" para el ocasionado por estresores agradables o no nocivos.
3. Los estresores son de muy diversas clases. Podemos así hablar de estresores físicos o de estresores psicológicos. En ambos casos producen esencialmente la misma respuesta, por lo que se afirma que ésta es inespecífica.
4. El estrés no es algo que se pueda evitar. Aunque el individuo se halle relajado y dormido, está bajo estrés mientras viva. La completa libertad del estrés es la muerte. En otras palabras, estrés es el precio que pagamos por vivir.
5. El estrés es la respuesta inespecífica del organismo a cualquier demanda a la que sea sometido.

El grado y la magnitud de la reacción de estrés dependen de varios factores, entre ellos: el tipo, número, duración e intensidad de los estresores, los factores genéticos del individuo, su historia personal, el control que se pueda ejercer sobre el estresor, los factores psicológicos como su personalidad, etc. De esta

manera se entiende por qué no se presentan, en todos los individuos, las mismas manifestaciones frente al mismo estresor.

Los planteamientos iniciales de SELYE, sobre el estrés, fueron cambiando en la medida en que su uso se generalizó y se extendió más allá de la medicina. En la actualidad estrés se ha convertido en sinónimo de ansiedad o de angustia, en el ámbito no académico. No es raro escuchar hoy que alguien "está estresado", para indicar que esa persona está angustiada, o está nerviosa.

Por ello, en la última edición del Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española (2001) se define estrés como la "tensión provocada por situaciones agobiantes que originan reacciones psicósomáticas o trastornos psicológicos a veces graves". Se ve, así, cómo el concepto original de SELYE, en menos de 70 años, pasó de ser una reacción inespecífica del organismo tendiente a mantener la homeostasis, a convertirse en una "tensión" productora principalmente de trastornos psicológicos.

No hay, en el momento, una definición única de estrés, que sea universalmente aceptada. Ello complica el estudio del fenómeno, pues al parecer se están analizando simultáneamente procesos diferentes. KIM y YOON lo definen como "cualquier condición que perturba seriamente la homeostasis fisiológica y psicológica, incluyendo desde la ansiedad hasta el trastorno de estrés postraumático; y ello también se ha demostrado que tiene un profundo efecto sobre el funcionamiento cognoscitivo". Aquí, claramente, se está confundiendo el estrés con el estresor, es decir, la causa con el efecto.

HABIB y cols. definieron el estrés como "el estado en el que el cerebro interpreta la cantidad de estimulación como excesiva o su cualidad como amenazadora, respondiendo así de manera generalizada". Esta definición limita la respuesta de estrés a situaciones amenazadoras (distress), y deja de lado las situaciones agradables o placenteras (eustress), lo que está de acuerdo con el uso habitual del lenguaje cotidiano donde estrés es sinónimo de ansiedad o angustia.

EL SISTEMA DE ESTRÉS

La reacción típica de estrés se desarrolla temporalmente en tres fases: reacción de alarma, estado de resistencia y estado de agotamiento.

La reacción de alarma es la fase inicial y consta de dos partes: la primera llamada Fase de choque, se caracteriza generalmente por hipotensión arterial, hipotermia, disminución de la reserva alcalina, hemoconcentración, disminución de la diuresis, hipocloremia, hiperpotasemia y linfocitosis. Al choque sigue el contrachoque, durante el cual se invierte el sentido de las

reacciones humorales y neurovegetativas. Es en esta fase donde puede presentarse la triada patológica descrita por SELYE.

La fase de resistencia es el conjunto de reacciones de adaptación y de los mecanismos de compensación del organismo sometido a estímulos crónicos. Si la capacidad de adaptación del organismo ha sido superada por un exceso de estimulación, puede llegarse a la tercera etapa. Esta, la fase de agotamiento es la etapa final de todo el proceso que lleva, en su caso extremo, a la muerte del organismo.

Aunque, para SELYE, lo característico de la reacción de estrés era la hiperactividad del eje hipófisis-suprarrenal (en esa época no se había identificado la función endocrina del hipotálamo), hoy está plenamente definido que la respuesta es más amplia. Hay una respuesta generalizada de los tres sistemas de control del organismo: 1) el sistema nervioso, especialmente por acción del sistema simpático que incluye la médula suprarrenal, principal productora de adrenalina; 2) el sistema endocrino, particularmente los ejes regulados desde el hipotálamo y la hipófisis, como los de las gónadas, tiroides y corteza suprarrenal; y, 3) el sistema inmune con su amplio repertorio de citocinas, que dan lugar a inhibición de la inmunidad celular y a estimulación de la inmunidad humoral. Estos sistemas de control están íntimamente interrelacionados y dan lugar a respuestas orgánicas, generalizadas, finamente ajustadas, que tienen por objeto restablecer el estado estable (homeostasis) del cuerpo.

Podemos, entonces, hablar de un sistema de estrés. Sin embargo, este sistema es una verdadera "arma de doble filo" pues una alteración en sus respuestas, ocasionada por factores como la hiperactivación o la hipoactivación crónica, estresores de alta intensidad, o daños anatómicos o funcionales en el sistema, pueden ocasionar patologías severas y, aún, la muerte del individuo.

La respuesta fisiológica más prominente en las reacciones de estrés es la liberación de glucocorticoides por las glándulas suprarrenales. Esta respuesta es realizada por el eje hipotálamo-pituitaria-suprarrenal (HPA, por adrenal en inglés).

El control central del eje HPA lo tiene a su cargo una población de neuronas neurosecretoras del núcleo hipotalámico paraventricular (PVN). Este núcleo tiene características mixtas pues está constituido por una porción magnocelular y otra parvocelular. Las células magnocelulares sintetizan hormonas de la neurohipófisis (arginina vasopresina y oxitocina) y las parvocelulares sintetizan un buen número de neuropéptidos, entre los que se destaca la hormona liberadora de corticotropina (CRH).

Al ser estimuladas por estresores, las células del PVN secretan un verdadero cóctel de neuropéptidos en la circulación portal hipotálamo hipofisiaria. La CRH y la arginina vasopresina (AVP), especialmente, inducen la secreción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH). A su vez, el aumento de la ACTH en la sangre es el estímulo fundamental para el inicio de la síntesis y de la secreción de glucocorticoides en la corteza suprarrenal.

Lo anterior permite considerar al PVN como el área integradora de la reacción de estrés, que a su vez se manifiesta mediante la actividad de elementos neurales, endocrinos e inmunológicos, estrechamente interrelacionados.

Elementos neurales

El sistema nervioso vegetativo, con sus 3 divisiones: simpático, parasimpático y entérico, controla numerosas respuestas orgánicas en las reacciones de estrés. Los sistemas cardiovascular, pulmonar y renal, entre otros, son regulados por el simpático y por el parasimpático, mientras que la mayor parte de las funciones gastrointestinales lo son por el sistema entérico.

Entre las respuestas mediadas por el simpático se hallan el incremento de la frecuencia cardíaca, el aumento de la frecuencia respiratoria, y la broncodilatación. El parasimpático puede participar también, en algunos casos, como en la supresión de la secreción gástrica. Son bien conocidos otros efectos del estrés en el sistema digestivo, como las úlceras gástricas (úlceras de estrés), alteraciones en la motilidad intestinal, etc.

El sistema simpático es el principal responsable de la secreción de adrenalina y noradrenalina por parte de la médula suprarrenal que, funcionalmente, es un ganglio simpático. Además de esas catecolaminas y la acetilcolina que son sus neurotransmisores clásicos, el sistema vegetativo tiene poblaciones neuronales que expresan otros neuropéptidos, como CRH, neuropéptido Y (NPY) y somatostatina.

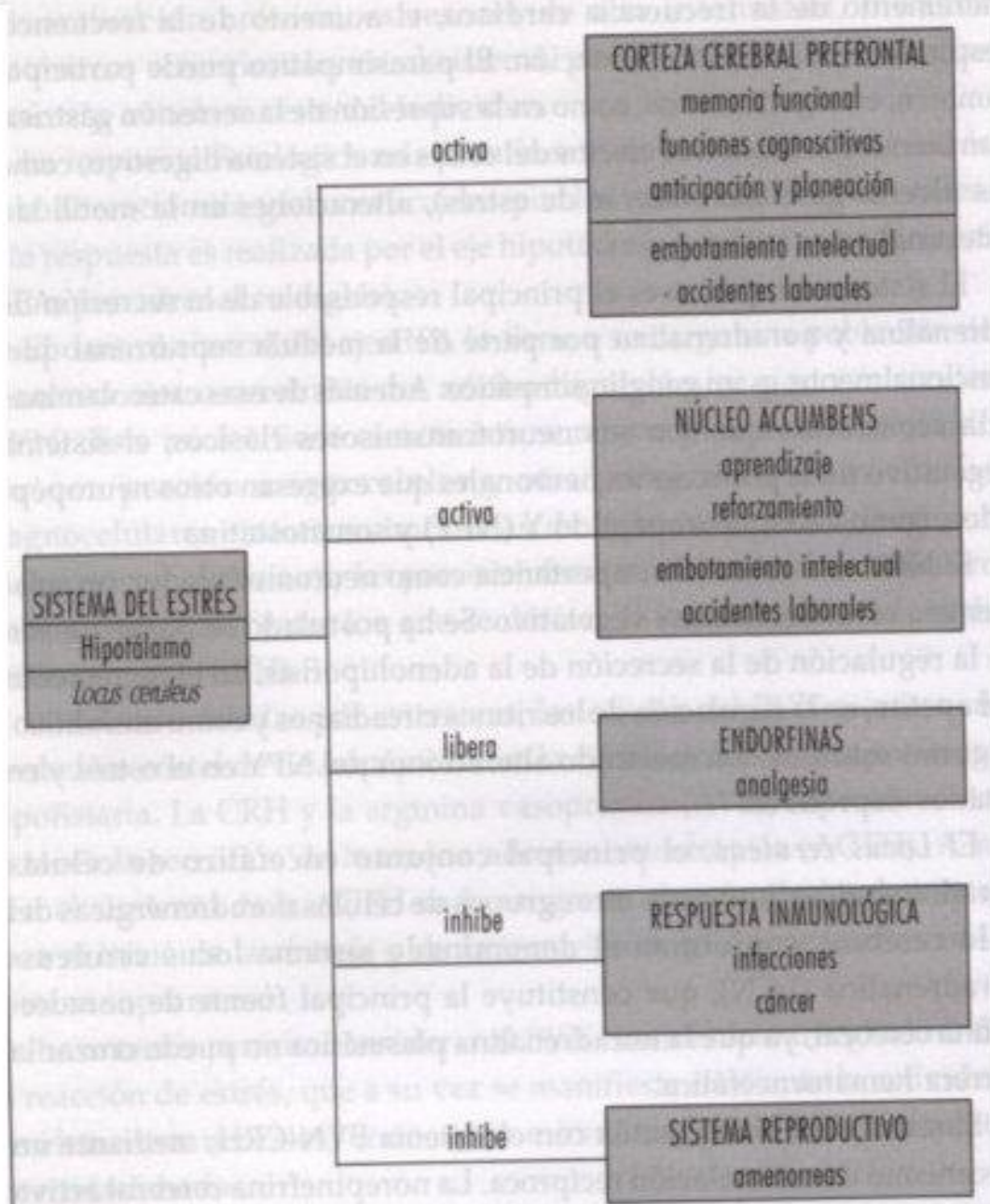
El NPY está cobrando importancia como neuromodulador, no solamente a nivel del sistema vegetativo. Se ha postulado su participación en la regulación de la secreción de la adenohipófisis, en el incremento del apetito, en la regulación de los ritmos circadianos y como ansiolítico. Algunos estudios han mostrado alteraciones del NPY en el estrés y en estados depresivos.

El Locus ceruleus, el principal conjunto encefálico de células noradrenérgicas, junto con otros grupos de células noradrenérgicas del tallo cerebral, conforman el denominado sistema locus ceruleus-noradrenalina (LCN), que constituye la

principal fuente de noradrenalina cerebral, ya que la noradrenalina plasmática no puede cruzar la barrera hematoencefálica.

El sistema LCN interactúa con el sistema PVN-CRH, mediante un mecanismo de estimulación recíproca. La norepinefrina cerebral activa algunas respuestas vegetativas y neuroendocrinas como las del eje HPA, pero, también inhibe otras respuestas como la de ingestión de alimentos y el sueño. Además, activa a la amígdala que es una estructura fundamental para la expresión de conductas relacionadas con el miedo.

FIGURA 1
Funciones del sistema de estrés según la teoría Crausos y Gale. En cursiva se consignan las alteraciones producidas por el estrés prolongado o intenso



Elementos endocrinos

Como se mencionó anteriormente, la principal referencia endocrina del sistema de estrés es la del eje HPA que se manifiesta por el incremento en la secreción de glucocorticoides. El control superior de esta respuesta está dado por la CRH, péptido de 41 aminoácidos, secretado por neuronas de la porción parvocelular del núcleo paraventricular hipotalámico (pPVN). La CRH que, a su vez, es el

principal regulador de la secreción de ACTH hipofisiaria, es liberada en la circulación del sistema porta hipotálamo-hipofisiario en forma de pulsos que tienen a su vez, un ritmo circadiano, con mayor amplitud en las primeras horas de la mañana. El reloj biológico que controla esta secreción, no está definido.

La ACTH es un péptido de 39 aminoácidos que se secreta en la adenohipófisis a partir de una proteína precursora de gran tamaño, la proopiomelanocortina (POMC), de la cual se originan además de la ACTH, el péptido del lóbulo intermedio similar a la corticotropina (CLIP), las formas α , β y γ de la hormona melanoestimulante (MSH), las α y β lipotrofinas (LPH) y 2 opioides endógenos: la β -endorfina y la metencefalina.

La ACTH es la hormona fundamental en la regulación de los glucocorticoides secretados en la capa fascicular (intermedia) de la corteza suprarrenal y también es liberada en forma circadiana y pulsátil. Diversos estresores, así como los cambios de luminosidad ambiental y los patrones de alimentación y actividad, pueden modificar su ritmo de secreción. Esto es más notorio en los casos de estrés agudo, cuando se incrementa la frecuencia y la intensidad de los pulsos de secreción de CRH y de VPA.

Los glucocorticoides (cortisol en los humanos y corticosterona en roedores y aves) ejercen una acción reguladora inhibitoria sobre la actividad del eje HPA, a nivel del hipotálamo, la hipófisis, el hipocampo y la corteza frontal, lo que lleva a la finalización de la respuesta de estrés, actuando fundamentalmente por intermedio de la unión a receptores de glucocorticoides tipo II.

Además de la respuesta del eje HPA, hay numerosa evidencia de la participación de otros sistemas endocrinos en la reacción de estrés, especialmente el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (HPGn) y el eje hipotálamo-hipófisis-hormona de crecimiento (HPG).

Los dos ejes mencionados son inhibidos en varios niveles durante la reacción de estrés. La CRH y los glucocorticoides inhiben la actividad de las neuronas hipotalámicas secretoras de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH), por ejemplo; mientras que la actividad prolongada del eje HPA puede llevar a la supresión de la secreción de la hormona de crecimiento (GH), con sus efectos bien conocidos, especialmente en individuos en etapa de crecimiento.

Elementos inmunes

El tercer componente de la respuesta de estrés son los cambios inmunológicos. Algunos de esos cambios pueden explicarse por la acción de los glucocorticoides que inhiben respuestas inmunológicas e inflamatorias. Pero,

desde mediados de los pasados años ochenta, algunos estudios mostraron que la interleukina-1 (IL-1) causa secreción del eje HPA, lo que es una evidencia de que las citocinas juegan un papel clave en la relación bidireccional entre el sistema inmune y los sistemas nervioso y endocrino. Desde entonces se han ampliado las evidencias experimentales; por ejemplo, los niveles plasmáticos de interleukina-6 (IL-6) en ratas se elevan con estímulos como electrochoques, condicionamiento aversivo, inmovilización o exposición a ambientes novedosos.

En humanos también se ha encontrado elevación de la IL-6, por ejercicio sobre una cinta rodante (treadmill), con picos más pronunciados a los 15 y a los 45 minutos. El que las citocinas puedan elaborarse rápidamente (minutos) como respuesta a estresores que no ocasionan lesiones tisulares ni inflamación, es un fenómeno importante que permite sugerir que las respuestas a esos estresores son similares a las ocasionadas por estresores inflamatorios o infecciosos.

En tejidos neuroendocrinos se han clonado, caracterizado y localizado receptores de citocinas, pero, como se dijo atrás, es evidente que la exposición del eje HPA no se limita solamente a las citocinas transportadas por vía sanguínea, pues se sabe que el sistema nervioso central, la hipófisis y las suprarrenales tienen la capacidad para sintetizar diversas citocinas.

Así, numerosas investigaciones han mostrado que el estrés influye en la respuesta inmunitaria modulando la resistencia del organismo. De manera recíproca, el sistema inmunitario es capaz de activar vías periféricas (nervio vago) y centrales para producir las respuestas adaptativas necesarias para mantener la homeostasis.

CONCLUSIONES

Estrés es un término que, en medicina, tiene una vida relativamente corta (menos de 70 años), pero una larga historia de transformaciones conceptuales. De respuesta inespecífica de "doble filo" frente a los estímulos que tienden a alterar la homeostasis, pasó en el lenguaje cotidiano, a ser considerado como un sinónimo de ansiedad. De respuesta fisiológica necesaria para la vida, se tornó en un estado psicopatológico indeseable.

Pero, si estos cambios se dieron en el ámbito del lenguaje y del pensamiento, no han sido menos los avances en el conocimiento de sus fundamentos biológicos. La respuesta de estrés fue considerada en un principio como una reacción patológica del sistema endocrino y particularmente de las glándulas suprarrenales. Hoy se sabe que la reacción de estrés es una respuesta adaptativa de todo el organismo para mantener la homeostasis y, por consiguiente, la

supervivencia. Tal respuesta es efectuada por los 3 sistemas de control del organismo: los sistemas nervioso, endocrino e inmune que, de manera integrada y mediante comunicación recíproca, conforman un verdadero sistema de estrés, psico-neuro-inmuno-endocrino, necesario para la vida. Alteraciones en este sistema pueden ocasionar patologías que, paradójicamente, en algunos casos, llegan a causar serias lesiones y aún la muerte.

LECTURAS SELECCIONADAS

BAKKER J.M., VAN BEL F., HEIJNEN C.J.

Neonatal corticoids and the developing brain: short term treatment with life-long consequences? TINS, 2001; 24(11) 649-653.

HABIB K., GOLD P.W., CHROUSOS G.P.

Neuroendocrinology of stress. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 2001; 30(3) 695-728.

MORENO C.

¿Estrés o no estrés? That is the question. Rev. Col. Mayor Ntra. Sra. del Rosario, 1999; 92 (582) 104-109.

KIM J.J., YOON K.S.

Stress: metaplastic effects in the hippocampus. TINS, 1998; 21(12) 505-509.

TURNBULL A.V., RIVIER C.L.

Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. Physiological Reviews, 1999; 79: 1-71.

Carlos E. Rodríguez A.

ESTRÉS Y RESPUESTA INMUNE

- El sistema inmune
- Interrelaciones SNC y sistema inmune
- Interrelaciones sistema endocrino y sistema inmune
- Integración de SNC, inmune y endocrino
- Interrelación sistema inmune y conducta

EL AVANCE de las neurociencias en las pasadas cuatro décadas, vino a poner de relieve que los sistemas endocrino e inmune se ven profundamente afectados por los estados emocionales, y que de manera inversa, estos sistemas pueden cambiar el estado emocional, reeditando el interés de los investigadores por las interrelaciones mente-cuerpo.

Como resultado del intento por explicar dichas interrelaciones, ha nacido una nueva disciplina, la psiconeuroinmunoendocrinología (PNIE).

Las bases científicas necesarias para comprender los mecanismos por los cuales estas interrelaciones son posibles fueron sentadas por las investigaciones de HANS SEYLE. El médico checo y sus colaboradores demostraron que el hipotálamo y la hipófisis juegan un papel crucial al controlar la liberación de las hormonas durante el estrés, particularmente los glucocorticoides, los cuales modulan la función inmune. De igual manera, los productos del sistema inmune modulan el funcionamiento endocrino.

El hipotálamo es la estructura anatómica que coordina la respuesta del organismo al estímulo estresante mediante las secreciones de los órganos endocrinos y la acción del sistema nervioso autónomo que inerva los tejidos del sistema inmune. La biología molecular, mediante la dilucidación de los mecanismos implícitos en la transducción de señales, nos ha permitido entender las múltiples posibilidades del cross-talk celular, que se realiza entre neurotransmisores, hormonas o citokinas. De esta manera el SNC puede producir una respuesta neural, neuronal, endocrina, inmune o emocional; inmediata, mediata; única o múltiple y diversa.

En el presente capítulo intentaremos abordar la relación existente entre estrés y respuesta inmune y describiremos brevemente algunas características de los sistemas implicados y su mutua regulación.

EL SISTEMA INMUNE

El sistema inmune está compuesto por diversos tipos de células interdependientes que en forma colectiva protegen al organismo de infecciones ocasionadas por bacterias, parásitos, hongos o virus y del crecimiento de las células tumorales.

La función básica del sistema inmune es reconocer lo que es propio de aquello que no lo es y defender al organismo de sustancias extrañas. Para cumplir esta función recibe información del sistema nervioso central (SNC) y el sistema endocrino. El SNC recibe información de los órganos sensoriales, de los

sistemas inmune y endocrino y de esta manera controla y regula sus respuestas. A su vez, la función del sistema endocrino es recibir información del cerebro y el sistema inmune, y mediante la secreción de hormonas regular la actividad de éstos. El cerebro tendría así una función triangular dirigida al mantenimiento de la homeostasis, que integraría estrechamente los tres sistemas señalados.

El organismo posee dos tipos de inmunidad, una innata y otra adquirida. La innata constituye el inventario básico de los elementos que conforman el organismo desde las etapas tempranas del desarrollo. Está siempre disponible para defenderlo de las amenazas de los invasores extraños e incluye tanto barreras como la piel, las membranas mucosas y el reflejo tusígeno, como sustancias liberadas por los leucocitos, células con función fagocitaria, macrófagos y la microglia del SNC. También contribuyen a la defensa algunas proteínas séricas conocidas como "proteínas de la fase aguda", como la proteína C reactiva. Estas proteínas se liberan en respuesta a la lesión aguda ocasionada por trauma o infección y producen lisis de los microorganismos o aumento de la fagocitosis.

La inmunidad adquirida es más específica y se logra más tarde. Incluye los órganos y células inmunes que participan en la inmunidad celular o humoral, como los anticuerpos y el complemento.

El sistema inmune está constituido por órganos (timo, médula ósea, nódulos linfoides, bazo y algunas mucosas asociadas al tejido linfoide), tejidos y células. El timo y la médula ósea, son los llamados órganos linfoides primarios, en los cuales se produce la diferenciación de los linfocitos. Los linfocitos maduros pasan por vía sanguínea al bazo y los nódulos linfoides que son los órganos linfoides secundarios.

En la médula ósea se originan todas las células inmunes y se diferencian los linfocitos B. Los linfocitos B maduros tienen receptores antígeno-específicos y son transportados por la circulación hacia los órganos linfoides secundarios.

Los linfocitos T responden a los antígenos extraños. Son producidos en el timo a partir de los protimocitos, células progenitoras inmaduras que han migrado desde la médula ósea.

Los nódulos linfoides proporcionan un lugar para la fagocitosis y la producción de anticuerpos, conectan el sistema linfático con el circulatorio, inducen la proliferación y diferenciación de linfocitos, y permiten que circulen nuevamente. Los nódulos linfoides actúan como filtros de antígenos. En su interior se encuentran células T, células B, células dendríticas y macrófagos.

El bazo es el órgano linfoide secundario más grande. Allí se produce la síntesis de anticuerpos y su liberación al torrente sanguíneo.

El sistema inmune está compuesto de cinco clases de células: linfocitos T, linfocitos B, monocitos, células "natural killers" (NK) y granulocitos. Durante la invasión de antígenos o la respuesta inflamatoria los diferentes tipos de linfocitos pueden aumentar o disminuir. La actividad de las células inmunes se mide por la proliferación de linfocitos, la citotoxicidad de las células NK, la fagocitosis y la actividad de neutrófilos y macrófagos, actividades que constituyen marcadores de inflamación, infección y progresión de varias enfermedades.

Las células T se dividen en dos grupos, fenotípicamente diferentes: las células ayudadoras (helper) que corresponde a las llamadas células T-CD4+ que son coordinadoras de la regulación inmunológica y cuya función principal es aumentar o potenciar la respuesta inmune mediante la secreción de factores especializados que activan otras células de la línea blanca y las células supresoras (T-killer) que comprende el subgrupo T-CD8+ que son responsables de la muerte de células tumorales y células infectadas por virus y parásitos. Es necesario aclarar que las células T-CD8+ desempeñan funciones similares a las NK pero son distintas.

La respuesta inmune puede ser celular o humoral. La respuesta inmune de tipo celular es desempeñada por los cinco tipos de leucocitos señalados anteriormente. Los linfocitos necesitan comunicarse entre sí mediante una serie de moléculas que son codificadas por un grupo de genes llamado el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Así, por ejemplo, el reconocimiento de un antígeno por parte de los linfocitos T es un proceso restringido por el MHC.

La inmunidad humoral está dada por inmunoglobulinas llamadas anticuerpos, que son moléculas compuestas de cuatro cadenas de polipéptidos, producidas por los linfocitos B. Existen cinco clases de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgD e IGE) cuya función es combinarse con un antígeno e inactivarlo impidiendo de esta manera que las toxinas y microorganismos entren en las células.

El sistema de complemento está integrado por un grupo de proteínas del suero que actúan en cooperación con el complejo antígeno-anticuerpo. La principal fuente de las proteínas del complemento son los hepatocitos y los macrófagos. El complemento puede ser activado de dos formas, por el complejo antígeno-anticuerpo o por los polisacáridos de la pared celular de algunas bacterias o levaduras.

Cuando un anticuerpo se une a un antígeno se activa el primer componente del complemento, llamado C1. Luego se activan en su orden otros componentes C4, C2, C5, C6, C7, C8, C9. Esta activación lleva a la neutralización del virus o la promoción de la fagocitosis y lisis de las bacterias.

La activación de las células inmunes es regulada posteriormente por péptidos especiales producidos por ellas, llamadas citocinas, que sirven para la comunicación entre los leucocitos. Los receptores para citocinas están ampliamente distribuidos en leucocitos, órganos inmunes y neuronas. Cada citokina posee efectos biológicos diferentes que cambian el comportamiento y función de los leucocitos. Las citocinas de acuerdo a su origen y función se dividen en interleukinas (linfocinas, monocinas), quimocinas, interferones, factores citotóxicos y factores inmunomoduladores.

Recientemente se han descrito las células dendríticas que se originan en la médula ósea y cuya función es más fehaciente que la de los macrófagos; son capaces de capturar los antígenos y llevarlos a los órganos linfoides (timo, bazo y nódulos linfoides) cuando la respuesta inmune se ha iniciado. Las células dendríticas son muy difíciles de aislar; sin embargo, se ha observado que estas células son capaces de capturar grandes cantidades de virus en pacientes infectados por HVI-1. Algunos autores, suponen que las células dendríticas pueden actuar como reservorio de los virus HIV-1 hasta la activación de las células T-CD4+.

Existe también una respuesta autoinmune contra componentes propios del organismo que origina las llamadas enfermedades autoinmunes. Esta respuesta puede ser desencadenada por una infección producida por una bacteria con la cual se comparten algunos genes o por drogas que atacan proteínas comunes a la bacteria y el organismo.

INTERRELACIONES SNC Y SISTEMA INMUNE

El cerebro modula el sistema inmune mediante la inervación directa o por la acción de neurotransmisores, neuropéptidos y hormonas. Las lesiones cerebrales, el estrés, las enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas pueden alterar significativamente la síntesis, liberación y metabolismo de los neurotransmisores y, por lo tanto, alterar la inmunidad celular y humoral. Inversamente, la respuesta inmune e inflamatoria y las enfermedades autoinmunes afectan las funciones del SNC.

El principal nexo entre el cerebro y el sistema inmune lo constituye el sistema nervioso autónomo, simpático y parasimpático. El timo posee inervación vagal mediada principalmente por acetilcolina. La conexión del sistema nervioso autónomo simpático (SNS) con los órganos inmunes es principalmente

noradrenérgica. La noradrenalina (NA) interactúa con las células inmunes del bazo de dos maneras: mediante el contacto directo con los linfocitos y macrófagos del bazo y por difusión directa para unirse a los receptores adrenérgicos localizados en estas células.

En los nódulos linfoides, la NA puede afectar a los linfocitos por activación de los receptores o por la inducción de la liberación de citocinas por otras células.

En el hueso, las fibras noradrenérgicas entran a la médula acompañando a las arterias y allí pueden afectar la hematopoyesis y la migración celular.

Diversos neurotransmisores ejercen sus efectos sobre la función inmune. La NA, dopamina (DA) y adrenalina (A) regulan la actividad hipotalámica, en tanto que la serotonina, acetilcolina, GABA y los opiodes controlan la función de la hipófisis.

Durante varios años se consideró que la barrera hematoencefálica (BHE) separaba completamente al SNC de otros órganos y sistemas de la periferia del organismo. Ahora se ha probado que cuando se presentan trastornos neuropatológicos los leucocitos activados cruzan esta barrera. Igual sucede con las citocinas producidas por los linfocitos que llegan al SNC por varias vías. En el cerebro existen receptores para estas citocinas que ayudan a su transporte. Además, la microglia y las neuronas pueden producir citocinas localmente, las cuales ayudan al desarrollo, diferenciación, reparación y envejecimiento del SNC.

El SNC responde a la activación del sistema inmune con un aumento de las concentraciones de las aminas biógenas en varias de sus regiones, como lo hace frente al estrés. Por el contrario, en el timo y el bazo se reduce la concentración de NA mientras se aumenta la de DA.

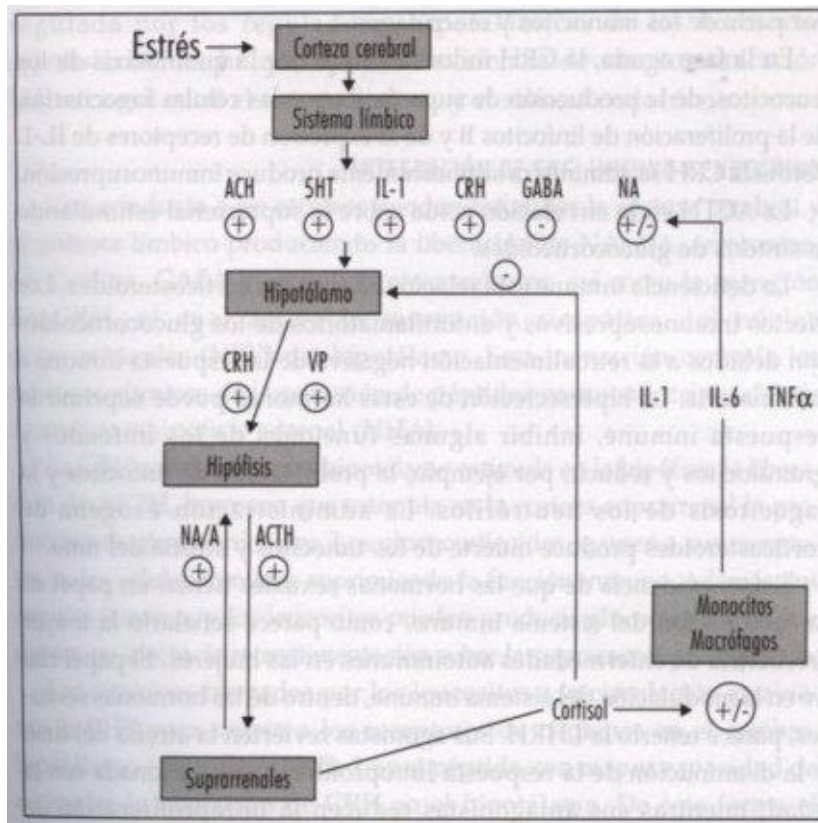
El funcionamiento del SNC y la neurotransmisión pueden presentar anomalías como consecuencia de la alta concentración de citocinas producidas por los leucocitos en respuesta a la infección o durante el proceso inflamatorio. Estos cambios son producidos por la activación del cAMP y de la proteinkinasa C, aumento de la síntesis de óxido nítrico, liberación de ácido araquidónico y cambios en el flujo de los iones de calcio y potasio.

INTERRELACIONES SISTEMA ENDOCRINO Y SISTEMA INMUNE

La comunicación entre el sistema endocrino y el sistema inmune se logra por acción de hormonas y citocinas. El sistema endocrino modula la respuesta del sistema inmune a través de los receptores hormonales que poseen las células inmunes. A la inversa, los tejidos del sistema endocrino poseen receptores para citocinas que permiten modificar su actividad. Además, los leucocitos bajo

condiciones normales o de infección, o por activación de los neurotransmisores pueden producir diferentes hormonas mientras que las células de los tejidos endocrinos en condiciones normales o de estrés pueden producir diferentes citocinas (figura 1)

FIGURA 1
Interrelaciones del sistema inmune y endocrino
Modificado de SONG & LEONARD, 2000



En el timo se encuentran diferentes hormonas como ACTH, vasopresina (VP), CRH, hormona de crecimiento, hormona luteinizante, hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), hormona estimulante de tirotrópina y prolactina.

La CRH es clave en la modulación inmunoendocrina durante la inflamación y el estrés. Es producida a nivel del SNC por el hipotálamo y la pituitaria, mientras que a nivel periférico es producida por el bazo y algunas células inmunes como los linfocitos T y los macrófagos, en los sitios que hay inflamación aguda o crónica. Periféricamente la CRH parece actuar como un mediador proinflamatorio autocrino y paracrino. Después de que se une a los receptores de los leucocitos se produce la activación del cAMP, lo cual estimula la secreción de IL-1, IL-6 y ACTH por parte de los monocitos y macrófagos.

En la fase aguda, la CRH induce aumento de la quimiotaxis de los leucocitos, de la producción de superóxido por las células fagocitarias, de la proliferación de linfocitos B y de la expresión de receptores de IL-1. Pero si la CRH se administra sistémicamente produce inmunosupresión.

La ACTH en la circulación actúa sobre la suprarrenal estimulando la síntesis de glucocorticoides.

La deficiencia inmune está relacionada con los corticosteroides. Los efectos inmunosupresivos y antiinflamatorios de los glucocorticoides son debidos a la retroalimentación negativa de la respuesta inmune e inflamatoria. La hipersecreción de estas hormonas puede suprimir la respuesta inmune, inhibir algunas funciones de los linfocitos y granulocitos y reducir, por ejemplo, la proliferación de linfocitos y la fagocitosis de los neutrófilos. La administración exógena de corticosteroides produce muerte de los timocitos y atrofia del timo.

Existe evidencia de que las hormonas sexuales tienen un papel en la modulación del sistema inmune, como parece señalarlo la mayor frecuencia de enfermedades autoinmunes en las mujeres. El papel clave en la modulación del sistema inmune, dentro de las hormonas sexuales, parece tenerlo la LHRH. Sus agonistas revierten la atrofia del timo y la disminución de la respuesta linfoproliferativa relacionada con la edad, mientras sus antagonistas reducen la linfoproliferación de leucocitos, el porcentaje de células CD4+ y el peso del timo. Los estrógenos agotan los timocitos inmaduros y aumentan la respuesta humoral, mientras la testosterona suprime tanto el desarrollo celular como la producción de anticuerpos.

La hormona de crecimiento y la prolactina estimulan la maduración y diferenciación de los timocitos. En pacientes hipofisectomizados se produce hipoplasia del timo e inmunodeficiencia severa.

El hipotiroidismo inducido por fármacos bloquea completamente la respuesta de las células NK que puede ser revertida por la administración de hormona tiroidea.

Los linfocitos periféricos y otros leucocitos pueden producir hormonas del tipo de ACTH, encefalinas, TSH, hormona de crecimiento, prolactina, péptido intestinal vasoactivo (VIP) y CRH. Su secreción es regulada por los reguladores hipotalámicos de las hormonas hipofisarias, hecho que apoya la evidencia de una comunicación bidireccional entre el sistema inmune y el sistema endocrino.

INTEGRACIÓN DE SNC, INMUNE Y ENDOCRINO

Una conducta o un estresor pueden estimular la corteza cerebral y el sistema límbico produciendo la liberación de NA, DA, serotonina, acetilcolina, GABA y

otros neurotransmisores, así como la secreción de CRH, el cual activa la inervación simpática del núcleo paraventricular (NPV) del hipotálamo. Esta inervación controla los patrones rítmicos de la secreción de péptidos neuroendocrinos del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA).

La CRH secretada por el hipotálamo estimula en la hipófisis la liberación de ACTH, hormona que estimula en la corteza suprarrenal la producción de glucocorticoides. Los glucocorticoides se unen a sus receptores en las células inmunes suprimiendo la función inmune. Además, los órganos inmunes y los leucocitos pueden producir glucocorticoides que ejercen un efecto de retroalimentación sobre la suprarrenal y la hipófisis.

Las citocinas liberadas por los leucocitos a la circulación atraviesan la BHE para unirse a los receptores de citocinas en el cerebro, hipotálamo e hipófisis. La IL-1 es el péptido con mayor capacidad de estimular la liberación de CRH en el hipotálamo. De esta forma el sistema inmune modula la neurotransmisión, la conducta y la secreción hormonal.

La modulación ejercida por el sistema inmune sobre los neurotransmisores, la CRH y otras hormonas no es debida solamente a la acción de los glucocorticoides. En los diferentes tipos de leucocitos se han encontrado receptores para neurotransmisores, CRH y otras hormonas. Los neurotransmisores y la CRH liberados por el SNC, y las hormonas producidas por la hipófisis al entrar al torrente sanguíneo se pueden combinar con estos receptores y modular la respuesta inmune, tanto celular como humoral.

La NA y la CRH producidos por el NPV pueden modificar la actividad del SNS incrementando la liberación de NA y neuropéptido Y (NPY). La inervación simpática de los órganos linfoides y endocrinos (glándula suprarrenal) permite que la NA y el NPY se puedan unir a sus receptores en los linfocitos, células NK y adrenales y regular las funciones endocrinas e inmunes.

INTERRELACIÓN SISTEMA INMUNE Y CONDUCTA

Cuando las personas se enferman presentan una serie de síntomas inespecíficos, como debilidad, malestar, incapacidad para concentrarse, hipersomnias, anorexia, disminución de la actividad y pérdida de interés por las actividades diarias. A este síndrome se le denomina conducta de enfermo, que es el resultado del proceso de debilitamiento que se presenta durante la infección. Investigaciones recientes han establecido que estos síntomas son el resultado de la acción directa del sistema inmune sobre el SNC, como consecuencia de la acción de las citocinas que alteran la neurotransmisión y modulan las funciones endocrinas y, origina, por ende, cambios comportamentales y cognoscitivos.

Existe evidencia de que a través del condicionamiento conductual se puede modular la respuesta inmune. Por ejemplo, utilizando un sabor como estímulo condicionante unido a una sustancia con actividad fisiológica, estímulo no condicionante, durante repetidas ocasiones, se logra que la reexposición al estímulo condicionante sólo desencadene la respuesta fisiológica, y una conducta aversiva frente al sabor utilizado como condicionante.

LECTURAS SELECCIONADAS

DEITOS T.F.H., GASPARY J.F.P.

Teorias Psiconeuroinmunológicas- Implicações Clínicas. *Psiquiatria Biológica*, 1996; 4 (3): 127-36.

FEASTER D.J., GOODKIN K., BLANEY N.T., ET AL.

Longitudinal Psychoneuroimmunologic Relationships in the Natural History of HIV-1 Infection: The Stressor-Support-Coping Model. In: *Psychoneuroimmunology. Stress, Mental Disorders, and Health*. GOODKIN K., Visser A.P. (Ed). American Psychiatric Press, Inc. Washington D.C., 2000.

IRONSON G., ANTONI M.H., SCHNEIDERMAN N., ET AL.

Stress Management and Psychosocial Predictors of Disease Course in HIV-1 Infection. In: *Psychoneuroimmunology. Stress, Mental Disorders, and Health*. GOODKIN K., VISSER A.P. (Ed). American Psychiatric Press, Inc. Washington D.C., 2000.

LINNEMAYER P.A.

The immune system. An overview. Seattle Treatment Education Project, 1993.

KELLER S.E., SCHLEIFER S.J., BARTLETT J.A., ET AL.

Stress, Depression, Immunity, and Health. In: *Psychoneuroimmunology. Stress, Mental Disorders, and Health*. GOODKIN K., VISSER A.P. (Ed). American Psychiatric Press, Inc. Washington D.C., 2000.

SONG C., LEONARD B.E.

Fundamentals of Psychoneuroimmunology. John Wiley & Sons Ltd. Chichester, 2000.

Jorge Téllez-Vargas

Jorge Tellez Vargas

ESTRÉS PSICOLÓGICO Y ENFERMEDAD

- El estrés es una reacción de ajuste
- El estrés psicológico
- La personalidad tipo A
- Temperamento y carácter
- Las teorías de CLONINGER
- Los estresores
- Diferencias de género en el afrontamiento del estrés
- Estrés y enfermedad

EL ESTRÉS es una reacción de ajuste. Como reacción origina tensión a nivel físico y psicológico mediante la estimulación del equipo biológico que posee el hombre para enfrentar los estímulos externos que ponen en peligro su vida.

Es la respuesta universal, vivenciada como miedo, que nos ha acompañado en nuestra evolución, desde la aparición del ser humano en la cadena evolutiva, cuando el hombre de las cavernas enfrentaba los peligros externos para sobrevivir.

A diferencia de los animales el hombre ha aprendido a anticiparse al agresor, a planear estrategias para la lucha, a utilizar el aprendizaje de sus propias experiencias, mediante la utilización del lóbulo frontal del cerebro, su más reciente adquisición en la evolución, que se ha desarrollado y especializado durante más de 40 millones de años. Si bien, a la fecha, el hombre no enfrenta los intensos y sobrehumanos peligros que debió superar el hombre del Neerdenthal para sobrevivir, el hombre de hoy, el hombre que mira con esperanza el siglo XXI, no ha podido deshacerse del miedo.

El miedo implica para todos los animales la disyuntiva de luchar o de huir. Para el hombre, que aparentemente ha logrado superar los estímulos externos que le impedían sobrevivir, el dilema de enfrentar o huir se plantea cuando es atacado por otros animales o por el hombre mismo o cuando las fuerzas de la naturaleza se tornan amenazadores. Pero aún, frente al atracador, frente a una avalancha, frente a un incendio, ante la necesidad imperiosa de huir el hombre puede precaverse, planear, escoger un camino, buscar un artificio. El hombre se convierte en salvador del propio hombre. Es capaz de superar sus propios miedos para preservar sus valores.

La reacción de estrés, se convierte en una oportunidad para lograr la adaptación. El estrés alcanza su verdadero significado y logra su tarea protectora; se transforma en una reacción de ajuste.

El ajuste adaptativo requiere movilizar energías, físicas y psicológicas, y realizar transacciones entre mis propias necesidades y las demandas del medio. Cada ser humano responderá en forma individual, haciendo acopio de sus experiencias, utilizando sus recursos y su creatividad para mantener su equilibrio y disminuir la tensión.

Cada proceso de adaptación es individual e irrepetible, como es única e irrepetible nuestra personalidad, que se convierte en el factor modulador de nuestras respuestas al estrés psicológico, entendido como la respuesta a la tensión que originan en el individuo un desajuste entre sus necesidades y las demandas del entorno.

Varios estudios con animales de experimentación apoyan la hipótesis que postula que el cerebro es capaz de categorizar los estresores y utilizar

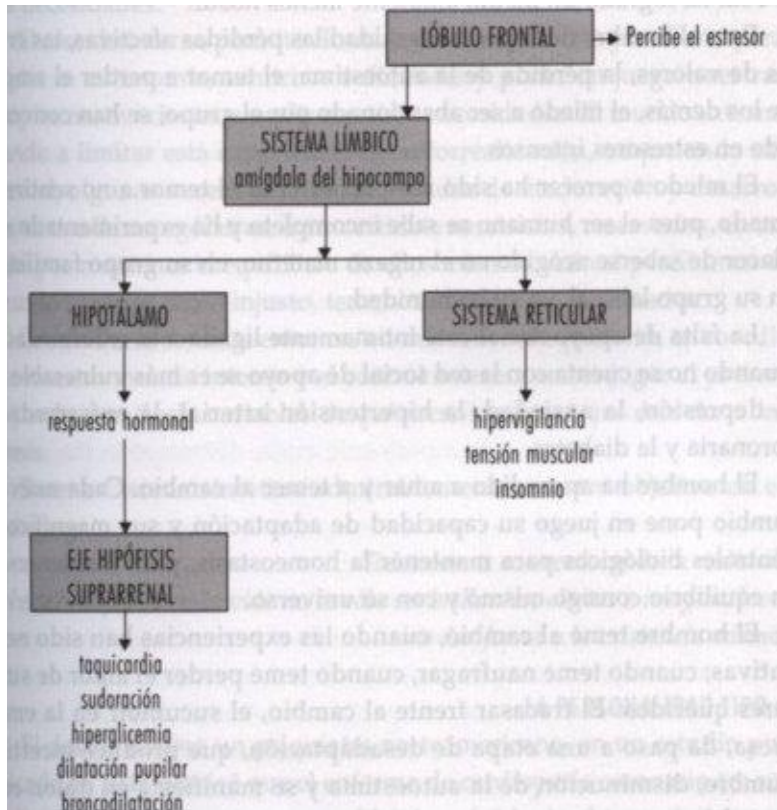
respuestas por vía neural de acuerdo con la categoría que ha asignado a cada estresor. Al parecer, el cerebro es capaz de distinguir por lo menos dos categorías de estresores: físicos y psicológicos, a los cuales responde en forma diferente, merced a cambios en las proteínas c-fos del núcleo.

Se han observado respuestas hormonales diferentes a los estresores, ya sean físicos o emocionales. El estrés físico está relacionado con un incremento de los niveles de noradrenalina, en tanto que el estrés psicológico se relaciona con aumento de la epinefrina.

La neurogénesis es un proceso dinámico por el cual se produce proliferación y maduración de las neuronas, que es regulado por la actividad neuronal y los factores ambientales. La neurogénesis está relacionada con importantes funciones como aprendizaje, memoria, y respuesta a los estímulos novedosos, que se ven interferidas por el estrés crónico. Estudios recientes han puesto de manifiesto la acción neurogénica de algunos antidepresivos, como los ISRS, que han demostrado ser capaces de recuperar la capacidad de producción y modulación de la actividad neurogénica.

El estrés psicológico es mediado por el hipotálamo, estructura encargada de coordinar las respuestas emocionales, las secreciones hormonales y funciones vitales y de adaptación, como el sueño, el hambre, la sed, y la respuesta sexual y mantener estrechas conexiones con el lóbulo frontal y con la amígdala del hipocampo, estructura encargada de almacenar nuestra memoria sensorial.

FIGURA 1
Fisiopatología de las emociones



El equipo biológico así conformado es perfecto y eficiente. El lóbulo frontal percibe el peligro, la amígdala coteja la información con su archivo emocional y el hipotálamo estimula secreciones hormonales, que en milésimas de segundo, originan una respuesta de adaptación integral, que será coordinada por el lóbulo frontal. A diferencia de la respuesta originada frente al estresor físico que es universal y autónoma, la respuesta frente al estrés psicológico es variable en duración y puede ser modificada e intensificada por nosotros mismos.

La respuesta frente al estrés psicológico involucra al síndrome general de adaptación de Selye, que se convierte en un substrato biológico, para mantener la energía necesaria, durante el tiempo requerido, para disminuir la tensión que origina un desequilibrio entre las necesidades y las exigencias. (Figura 1).

La respuesta neuropsicológica a la amenaza se mantiene hasta tanto no se haya logrado restablecer el equilibrio. A la sensación de peligro se suman los efectos de la sobrestimulación del sistema reticular, la hipervigilancia y la tensión muscular, que pueden aumentar el malestar que origina el estresor psicológico primario.

La hipervigilancia y la tensión muscular impiden la relajación y la conciliación del sueño, con lo cual se incrementan las dificultades neuropsicológicas y cognoscitivas y se hace más difícil y ardua la tarea de superar al estresor.

El hombre, en los albores del siglo XXI, ocasionalmente enfrenta amenazas físicas. Ha aprendido a protegerse del frío, del calor y puede predecir con relativa seguridad los tornados y las épocas de lluvia, con lo cual ha logrado un medio ambiente menos hostil.

Para el hombre de la posmodernidad las pérdidas afectivas, las crisis de valores, la pérdida de la autoestima, el temor a perder el amor de los demás, el miedo a ser abandonado por el grupo, se han convertido en estresores intensos.

El miedo a perecer ha sido remplazado por el temor a no sentirse amado, pues el ser humano se sabe incompleto y ha experimentado el placer de saberse acogido en el regazo materno, en su grupo familiar, en su grupo laboral, en su comunidad.

La falta de apoyo social está íntimamente ligada a la enfermedad. Cuando no se cuenta con la red social de apoyo se es más vulnerable a la depresión, la ansiedad, la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria y la diabetes.

El hombre ha aprendido a amar y a temer al cambio. Cada nuevo cambio pone en juego su capacidad de adaptación y sus magníficos controles biológicos para mantener la homeostasis, para mantenerse en equilibrio consigo mismo y con su universo.

El hombre teme al cambio, cuando las experiencias han sido negativas; cuando teme naufragar, cuando teme perder el amor de sus seres queridos. El fracasar frente al cambio, el sucumbir en la empresa, da paso a una etapa de desadaptación, que produce incertidumbre, disminución de la autoestima y se manifiesta en dolor, en ira y desesperanza, que sirven de alimento para incrementar el miedo y percibir el mundo como amenazador y carente de afecto y de comprensión.

El ser humano prefiere esconder la angustia de su fracaso dentro de sí mismo antes que exponerse a perder la estima de quienes ama. Opta por aceptar su fracaso, por renunciar a sus sueños, por no intentar la reconquista, para evitar que un nuevo fracaso, que una nueva herida, además de lacerarle el alma, de herir su orgullo, sea capaz de arrebatarle el amor de sus seres queridos.

Las actividades del ser humano y su proceso diario de adaptación se mueven entre dos polos dispares: de un lado, el control interno, la búsqueda de su

autorrealización y del otro, el mundo de los otros, el control externo. De un lado mis necesidades, del otro tus exigencias, tus necesidades.

El mundo interno permite alcanzar el autodesarrollo y madurar para lograr la autonomía, sentirnos suficientes y poner en juego nuestras propias motivaciones y suplir nuestras necesidades. El mundo externo tiende a limitar esta experiencia de autorrealización, etiquetando sin piedad, algunas veces nuestras actividades de maduración y desarrollo; se nos llama ególatras, introvertidos, narcisistas, reservados, en un afán por mantener el equilibrio de ellos mismos. Aún si percibimos el mundo exterior como injusto, tenemos miedo a no ser amados.

La sabiduría consiste entonces en mantener el equilibrio, en coordinar nuestro mundo interno y el control externo, en conjugar el yo creo, yo puedo, con dosis variables de qué necesitan de mí, qué debo dar a los demás.

DEEPAK CHOPRA sintetiza admirablemente nuestro objetivo en el universo:
Todos somos co-creadores de la realidad.
Nuestro objetivo en la vida no es sólo ser brillantes, alertas e imaginativos,
sino dar forma a la existencia misma.

LA PERSONALIDAD TIPO A

El doctor KEMPLE un psiquiatra norteamericano, en un estudio publicado en 1945 precisó que el enfermo de cardiopatía coronaria era un individuo generalmente muy ambicioso y ávido de obtener éxitos que le reportaran prestigio y poder. La observación más importante de KEMPLE ha sido que si bien sus pacientes se mostraban como hombres de éxito cuando se les interrogaba superficialmente, pronto mostraban una imposibilidad de manifestar su creatividad, con la consiguiente sensación de frustración, aumentada por la sensación de impotencia en el logro de éxitos exteriores en el nivel deseado y una desvalorización incluso de su vida privada, porque carecían de respuestas adecuadas a los cambios del medio y una marcada falta de adaptación. ¡Eran individuos en fase de resistencia, con un alto índice de sobrecarga!

La relación entre personalidad tipo A y enfermedad coronaria fue encontrada por los doctores FRIEDMAN y ROSENMAN, cardiólogos del Instituto Harold Brunn, de San Francisco California, en un estudio con 3.500 pacientes realizado en 1974.

El modelo de conducta tipo A, fue definido por los autores, como un complejo emocional, donde los individuos aparecen atrapados en una lucha denodada y crónica por lograr ciertos objetivos en el menor tiempo posible; logro de

objetivos que es insaciable y se desarrolla en un medio altamente competitivo y no exento de agresividad.

Lo característico en este modelo de comportamiento es la cronicidad de una situación conflictiva, originada por el impulso de hacer y hacer más en menos tiempo o por el choque permanente con alguna persona o con el grupo en el cual trabaja.

Los pacientes con personalidad tipo A, presentaron en el estudio de los doctores FREDMAN y ROSENMAN, cifras elevadas de colesterol y triglicéridos, tendencia a la hiperinsulinemia, disminución de la actividad de la hormona del crecimiento y cifras altas de adrenalina. Además, comparados con los pacientes con otro tipo de comportamiento, presentaron una frecuencia de defunción seis veces mayor.

En situaciones de estrés es el sistema nervioso autónomo el que predomina y determina la respuesta. Cuando el organismo está relajado, y funcionando sin alteraciones, se encuentra en un estado de equilibrio dinámico. En momentos de peligro o de sufrimiento, el sistema simpático predomina sobre el parasimpático, acelerando la frecuencia cardíaca, elevando la presión arterial, cambiando el ritmo respiratorio y coloca al organismo en estado de alerta.

Podría concluirse que los individuos con comportamientos tipo A, mantendrían una sobrecitación del sistema simpático, que no alcanza a ser equilibrada por el parasimpático. Como no queda tiempo para el descanso y la restauración, el sistema simpático continúa excitando los diferentes órganos, que ante la estimulación crónica, terminan por alterar su función y su estructura, originando síntomas y enfermedades.

Los estudios clínicos han demostrado que el aumento del tono cardíaco disminuye la variabilidad cardíaca y hace más propenso al individuo a morir en forma súbita. Los pacientes con trastornos de ansiedad y depresión presentan aumento del tono cardíaco y disminución de la variabilidad cardíaca, lo que parece explicar la alta frecuencia de muerte súbita que se observa en ellos.

TEMPERAMENTO Y CARÁCTER

ROBERTH CLONINGER ha desarrollado una teoría psicobiológica de la personalidad basada en sus estudios con gemelos y niños adoptados y en la observación de las habilidades de aprendizaje de distintas especies animales. Como resultado de sus investigaciones ha diseñado dos pruebas: el Cuestionario Tridimensional de la Personalidad (TPQ) y el Inventario para Temperamento y Carácter (TCI) que han sido utilizadas por varios investigadores en estudios sobre genética y personalidad.

CLONINGER define la personalidad como la organización dinámica de los diferentes sistemas psicobiológicos del individuo que permite modular la adaptación a la experiencia.

La organización de la personalidad se elabora mediante la maduración neurobiológica, las experiencias tempranas, las relaciones interpersonales, las experiencias afectivas, los mecanismos de identificación y la incorporación de las normas sociales.

La conducta humana es el resultado complejo de la interacción de factores genéticos y ambientales. Entre los factores ambientales es necesario destacar el estrés psicológico ocasionado por el abuso sexual o físico y el abandono físico o emocional que originan con frecuencia trastornos de la personalidad, cuando han ocurrido en etapas muy tempranas de la vida y durante un tiempo prolongado.

La personalidad es entonces fruto del neurodesarrollo y de las interacciones del individuo con el ambiente y la cultura que originan formas individuales de comportamiento, que dan identidad al individuo y lo convierten en un ser único e irrepetible.

Los rasgos de personalidad están presentes desde la edad madura del individuo y son patrones persistentes de formas de percibir, relacionarse y pensar sobre el entorno y sobre uno mismo que se ponen de manifiesto en una amplia gama de contextos sociales y personales. Los rasgos de personalidad sólo constituyen trastornos de la personalidad cuando son inflexibles y desadaptativos y cuando causan un deterioro funcional significativo o un malestar subjetivo.

Tradicionalmente se ha definido el temperamento como la predisposición emocional congénita, es decir, la manera básica como un individuo enfrenta y reacciona ante una situación y el carácter como el fruto de la experiencia, que representa el modo como el individuo interpreta las respuestas a los estímulos intrapsíquicos o a los provenientes del medio que lo rodea.

El temperamento es heredado, está basado en las emociones, posee un proceso de desarrollo que se mantiene durante toda la experiencia del individuo y no está influido por el aprendizaje sociocultural.

El temperamento tiene como substrato biológico al sistema límbico y al cuerpo estriado y sus variaciones en un 50% son heredadas.

El carácter, por el contrario es poco heredado y está influenciado por el aprendizaje sociocultural. Su desarrollo se inicia en la infancia, alcanza la madurez en la edad adulta y posee varios niveles de madurez.

Su substrato biológico corresponde al neocórtex y al hipocampo y está orientado a alcanzar metas, conservar valores y obtener capacidad de introspección. Lo maravilloso del carácter es su capacidad de modificar al temperamento permitiendo al individuo aprovechar lo útil y amortiguar las tendencias biológicas o los instintos menos deseables.

CLONINGER define temperamento como las respuestas asociativas de tipo automático a los estímulos emocionales básicos que originan la formación de hábitos y el desarrollo de habilidades, y como carácter a los conceptos de autocuidado y autovigilancia (self-aware) que influyen en nuestra actividad voluntaria y predisponen nuestras actitudes.

Para este autor, el temperamento y el carácter forman parte del mismo proceso de aprendizaje. El temperamento comprende las diferencias individuales en el aprendizaje procedimental, en tanto que el carácter abarca las diferencias en los procesos cognoscitivos, como las relaciones del individuo consigo mismo y con los otros. El carácter comprende los procesos abstractos y simbólicos que están altamente desarrollados en el ser humano, tales como comportamiento autodirigido, empatía social, cooperación en grupo y creación o invención de nuevos símbolos.

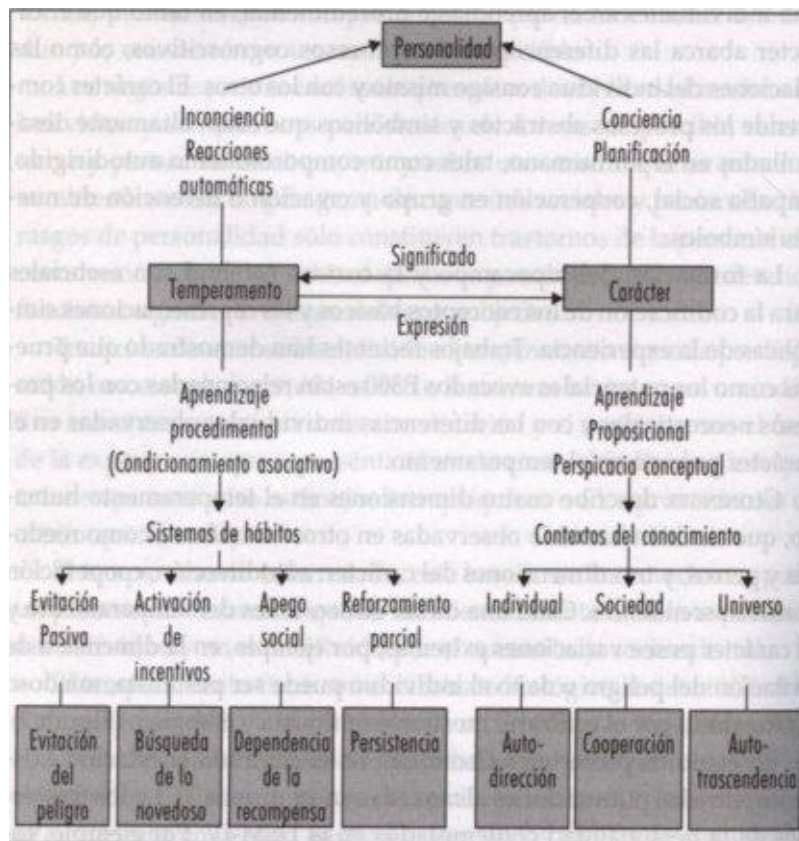
La formación del hipocampo y la corteza cerebral son esenciales para la codificación de los conceptos básicos y las representaciones simbólicas de la experiencia. Trabajos recientes han demostrado que pruebas como los potenciales evocados P300 están relacionadas con los procesos neocorticales y con las diferencias individuales observadas en el carácter pero no en el temperamento.

CLONINGER describe cuatro dimensiones en el temperamento humano, que también han sido observadas en otros mamíferos, como roedores y perros, y tres dimensiones del carácter: autodirección, cooperación y autotranscendencia. Cada una de las dimensiones del temperamento y el carácter posee variaciones extremas; por ejemplo, en la dimensión de evitación del peligro o daño el individuo puede ser pesimista, miedoso y fatigable o por el contrario mostrarse optimista y enérgico. (Figura 2).

En estudios posteriores CLONINGER ha encontrado la relación existente entre las puntuaciones alcanzadas en su prueba TCI y los trastornos de la personalidad contemplados en el DSM-IV. Por ejemplo, todos los trastornos de personalidad presentan puntuaciones bajas en las dimensiones de autodirección y cooperación (carácter) y las desviaciones observadas en el temperamento están asociadas con un tipo especial de personalidad, como sucede en las puntuaciones elevadas en la dimensión de búsqueda de emociones, que son más frecuentes y más altas en los trastornos de personalidad del grupo B

(trastornos antisocial, limítrofe, histriónico o narcicista), que están caracterizados por aumento de la impulsividad. Estudios recientes han logrado identificar el substrato neurobiológico de las dimensiones del temperamento y el carácter.

FIGURA 2
Esquema de las dimensiones del temperamento y el carácter propuestas por CLONINGER.



Personalidad

La búsqueda de estímulos novedosos origina la activación de la conducta y está coordinada por el sistema dopaminérgico, tanto mesolímbico como mesofrontal. Las lesiones del núcleo accumbens reducen la respuesta a los nuevos estímulos y disminuyen la actividad espontánea y las conductas de exploración. En pacientes con enfermedad de Parkinson se han obtenido puntajes menores en la dimensión búsqueda de lo novedoso, en tanto que se han observado puntuaciones altas en los pacientes con bulimia, hedonismo sexual, tabaquismo, alcoholismo y abuso de sustancias estimulantes del SNC.

La evitación del daño es la tendencia heredada a ser temeroso, tímido, cauteloso y pasivo. En los individuos pasivos el aprendizaje procedimental depende de los signos condicionantes de castigo que originan una evitación pasiva del aprendizaje, por lo cual responden intensamente a signos aversivos condicionantes.

Las proyecciones serotoninérgicas ascendentes que van de los núcleos del rafé a la sustancia nigra inhiben las neuronas dopaminérgicas de la región nigro-estriada que juega un papel esencial en el proceso de recompensa y castigo. De otro lado, las benzodiazepinas bloquean las respuestas de evitación condicionada mediante la inhibición que hace el GABA de las neuronas serotoninérgicas del rafé. Estos hechos hacen suponer que el GABA y la serotonina están involucrados en el control de la evitación del daño, es decir, en las conductas de inhibición. (Tabla 1)

Los individuos que presentan puntuaciones altas en las dimensiones evitación del peligro y búsqueda de lo novedoso experimentan frecuentes conflictos de aproximación-evitación, como sucede en los bulímicos, en quienes se observa comportamientos opuestos: grandes comilonas y utilización obsesiva de maniobras purgativas.

La noradrenalina parece jugar un papel primordial en la dimensión del temperamento denominada por CLONINGER "dependencia de la recompensa", entendida como la predisposición heredada a desarrollar signos condicionados de recompensa, especialmente a nivel social. La estimulación del locus ceruleus en animales de experimentación o la administración en humanos de clonidina, un agonista alfa-2-presináptico, afectan las respuestas del aprendizaje, especialmente la adquisición de nuevas asociaciones.

Las fibras noradrenérgicas y serotoninérgicas inervan al tálamo, el hipocampo y la corteza cerebral, especialmente el lóbulo temporal, estructura que decodifica las señales sociales, como las imágenes faciales y los gestos sociales de aprobación y de rechazo. Estos hechos explican la actitud que presentan los pacientes con fobia social, quienes continuamente observan y buscan gestos de aprobación o de rechazo en el grupo social.

La persistencia hace que los individuos sean anhelantes, ambiciosos, y determinados para alcanzar logros. Los estudios en seres humanos han demostrado que la persistencia está relacionada en forma muy débil con la dependencia de la recompensa y que es heredada en forma independiente. Esta dimensión del temperamento parece depender de la acción de las vías glutaminérgicas que convierten las señales condicionadas de desaprobación en señales condicionadas de anticipación de la recompensa. Estas conexiones se

interrumpen en las lesiones de la corteza orbitofrontal y originan cambios en el comportamiento con franca desinhibición psicomotriz y falta de persistencia.

Las puntuaciones altas en búsqueda de lo novedoso se correlacionan con un aumento en la actividad metabólica en la corteza del cíngulo y el núcleo caudado izquierdo y una disminución de la actividad metabólica en la corteza prefrontal izquierda. Estos hallazgos sugieren que la corteza prefrontal medial izquierda es la estructura que coordina el proceso de los conflictos aproximación-evitación del comportamiento.

En términos generales, se acepta que la neuromodulación dopaminérgica regula las conductas de búsqueda de lo novedoso, en tanto que la neuromodulación noradrenérgica sería la encargada de la dependencia de la recompensa.

TABLA 1
Correlaciones neurobiológicas de las dimensiones del temperamento
propuestas por CLONINGER.

Dimensión	Estructura cerebral	Neurotransmisor involucrado	Cromosoma involucrado
Búsqueda de lo novedoso	Núcleo accumbens Vías dopaminérgicas Cíngulo, caudado Corteza prefrontal izquierda	Dopamina	10,15
Evitación del daño	Vías serotoninérgicas Núcleo nigroestriado amígdala derecha corteza prefrontal	Serotonina GABA	8,17
Dependencia de la recompensa	Locus ceruleus tálamo, hipocampo lóbulo temporal	Noradrenalina	2
Persistencia	Corteza órbito-frontal	Glutamato	2,3

Si se tienen en cuenta los hallazgos de CLONINGER podemos suponer que la llamada personalidad tipo A corresponde a individuos con alta puntuación en las dimensiones de búsqueda de lo novedoso, evitación del peligro, búsqueda de la recompensa y autonomía y menores puntuaciones en las dimensiones de persistencia, cooperación en grupo y trascendencia.

LOS ESTRESORES

El hacinamiento nos tensiona. El ruido nos irrita. La inseguridad de la ciudad es una amenaza constante. El tráfico desordenado nos crispa los nervios. Los niveles de inflación amenazan nuestro patrimonio. Son los estresores que diariamente nos tensionan y nos incitan a buscar mecanismos de adaptación, individuales y colectivos, para superarlos y para disminuir su impacto en nuestra salud física y mental.

La polución sonora es una fuente ineludible de estrés: los aviones que despegan, el ruido del tráfico, las sirenas policiales, la música estruendosa, los vendedores ambulantes, el fragor de las máquinas. Los trabajadores expuestos a altos niveles de ruido, además de sufrir fatiga acústica que produce sordera irreversible, presentan con frecuencia hipertensión arterial. KNIPSCHLID demostró que los habitantes de áreas ruidosas en torno a los aeropuertos presentan con mayor frecuencia problemas de salud, visitan más a menudo a sus médicos y consumen más medicamentos que aquellas personas que viven en lugares más tranquilos.

Un estresor importante en el ambiente físico es todo aquello que restringe nuestra libertad de movimiento, como las parálisis del sistema de transporte, las congestiones del tránsito en las horas pico, la inmovilización forzosa por una fractura de fémur, la espera en una fila para comprar un boleto para asistir a un concierto o los viajes intercontinentales en avión.

El medio social también origina estrés. La familia, los amigos, los compañeros de trabajo, los vecinos, nos hacen demandas contradictorias sobre nuestro tiempo, nuestro trabajo y nuestra manera de ver el mundo.

La familia es una de las fuentes más poderosas de estrés. Los padres y los hijos a menudo se encuentran en desacuerdo acerca de sus propios valores y expectativas y la utilización de los recursos familiares; desavenencias que se derivan en sentimientos de ira, de frustración y desilusión.

Entre los cónyuges se han identificado cuatro áreas de conflicto: las disputas sobre el dinero, la distribución del tiempo, los roles en la pareja y las discordias acerca de la educación de los hijos.

La vida comunitaria es fuente inagotable de estrés situacional. Los estresores son de diversa índole: la inseguridad, los atracos, el nivel de inflación, las crisis políticas, los servicios públicos, las organizaciones religiosas, la vida comunitaria.

Aún la moda puede ser un factor de estrés. La cultura de las top models con su arquetipo de mujeres delgadas y altas, como la modelo CLAUDIA SCHIFFER, ha desencadenado un frenesí por las dietas, que ha elevado la frecuencia de trastornos como la anorexia nerviosa y la bulimia entre los adolescentes de ambos sexos, con franca mengua de su salud y de su calidad de vida.

El ser humano adopta una actitud ambivalente hacia los cambios, los desea pero los teme. Para evitar el cambio con frecuencia nos aferramos a los estresores y evitamos desarrollar eficientes pautas de adaptación para enfrentar el estrés situacional, permaneciendo indefinidamente limitados por el medio y por nuestras propias limitaciones.

Los estresores situacionales con frecuencia son ineludibles y varían de acuerdo con las diferentes etapas de la vida. En la adolescencia, en la edad madura y en la vejez, un mismo estresor puede originar síntomas diferentes y niveles variables de estrés.

A pesar de la gran variedad de estresores psicosociales que debe afrontar el individuo, sólo dos de ellos (el estrés agudo después de amenaza de muerte y las lesiones que acompañan al estrés postraumático) aparecen en el DSM-IV.

MATTHEW FREEDMAN, médico director ejecutivo del National Center for Posttraumatic Stress Disorder, narra la siguiente anécdota. "Hace varios años yo entrevisté a un hombre que estuvo en tres ocasiones en combate en la guerra de Vietnam. Cuando le pregunté, ¿cuál era la situación más difícil que usted ha vivido? Él me contestó: "Que mi esposa me haya abandonado... eso es más doloroso que haber estado en la guerra".

Para FREEDMAN los estresores psicológicos forman parte de un espectro, unos son más intensos que otros, difieren unos de otros en sus características psicobiológicas, y requieren diferentes clases de tratamientos, farmacológicos o psicoterapéuticos, para enfrentarlos.

El estudio de DE BEURS y cols., mostró que en hombres y mujeres mayores de 55 años, la vulnerabilidad para la depresión y la ansiedad es similar, pero se aprecian variaciones en los eventos vitales que las desencadenan. La muerte del cónyuge o de un familiar está íntimamente ligada a la aparición de crisis depresivas, en tanto que la ansiedad es más frecuentemente desencadenada cuando el cónyuge se enferma gravemente.

La encuesta nacional sobre reacciones al estrés desencadenado por el ataque terrorista del pasado 11 de septiembre, mostró que el 44% de los encuestados reportaron uno o más síntomas de estrés. Como estrategias para el manejo del estrés reportaron hablar del tema con otros (98%), regresar a la actividad religiosa (90%), participar en actividades de grupo (60%) y hacer donaciones para los damnificados (36%). El 35% de los niños presentaron uno o más síntomas de estrés y el 47% estaban preocupados por su propia seguridad o la de sus seres queridos.

El estrés situacional crónico implica para el individuo una respuesta crónica, un permanecer en forma indefinida, según SELYE, en fase de resistencia, consumiendo lentamente sus fuerzas físicas y su libertad.

MC LEAN en un trabajo titulado Trabajo, estrés y presiones psicosociales de cambio, publicado en febrero de 1976, afirmó que los síntomas del estrés son el resultado de la interacción de tres variables: el medio ambiente, al que denominó contexto, los estresores y la vulnerabilidad del individuo en un momento dado.

En el esquema de MC LEAN, un trabajador que desempeña su tarea en un área poco iluminada y con índices altos de polución sonora (contexto o medio ambiente), por el solo hecho de trabajar en esas condiciones y ganar una remuneración escasa (estresor económico) no desarrollará una hipertensión arterial a menos que su vulnerabilidad biológica se encuentra aumentada por

padecer obesidad, malos hábitos alimenticios, sedentarismo y antecedentes de un padre con hipertensión arterial.

Asimismo, una campaña para mejorar la iluminación y disminuir el ruido en el área de trabajo puede hacer más amable la jornada laboral pero resultará ineficaz si el trabajador no se decide a disminuir el nivel de vulnerabilidad mediante la dieta, el ejercicio, la recreación y un tratamiento médico adecuado.

TABLA 2

Eventos	Valor	Eventos	Valor
Muerte del cónyuge	100	Cambio de responsabilidades en el trabajo	29
Divorcio	73	Abandono del hogar por los hijos	29
Separación marital	65	Problemas con la justicia	29
Encarcelamiento	63	Logros personales pendientes	28
Muerte de un miembro de la familia	63	El cónyuge empieza o deja de trabajar	26
Accidente o enfermedad profesional	53	Empezar o terminar el colegio o la universidad	26
Matrimonio	50	Cambio en las condiciones de vida	25
Trabajo de alto riesgo	47	Revisión de hábitos personales	24
Reconciliación marital	45	Problemas con el jefe o empleador	23
Jubilación	45	Cambio en horario o condiciones de trabajo	20
Enfermedad de un miembro de la familia	44	Cambio de residencia	20
Embarazo	40	Cambio de colegio o universidad	20
Dificultades sexuales	39	Cambio en la recreación	19
Llegada de un nuevo miembro a la familia	39	Cambio en actividades religiosas	19
Reajustes en negocios	39	Hipoteca o préstamo pequeño	17
Cambio en estado financiero	38	Cambio en los hábitos de sueño	17
Muerte de un amigo íntimo	37	Cambio en el número de la familia nuclear	15
Cambio a diferente línea de trabajo	36	Cambio en los hábitos alimenticios	15
Cambio en el número de discusiones conyugales	35	Vacaciones	13
Préstamo duradero	31	Navidad	12
Comprar la hipoteca	30	Violación mínima de leyes	11

Escala de HOLMES y RAHE que pretende medir los riesgos y la vulnerabilidad en el último año. Si la puntuación es de 150-199 puntos: la probabilidad de enfermarse es de un 40%. Si es de 200-299 puntos: la posibilidad es de un 50% y si es de 300 puntos o más, la probabilidad de enfermar es de un 80%.

Se han observado diferencias de género en el manejo del estrés. El estudio de WOLF y cols. demostró que las mujeres jóvenes afrontan mejor el estrés que los hombres jóvenes, pero los hombres mayores lo afrontan más exitosamente que las mujeres ancianas. La diferencia parece deberse a cambios hormonales que implican un aumento mayor de cortisol en los hombres jóvenes y menores concentraciones de estradiol en las mujeres posmenopáusicas. Este hecho hace suponer a los autores, que el estradiol puede ser considerado como una hormona antiestrés.

ESTRÉS Y ENFERMEDAD

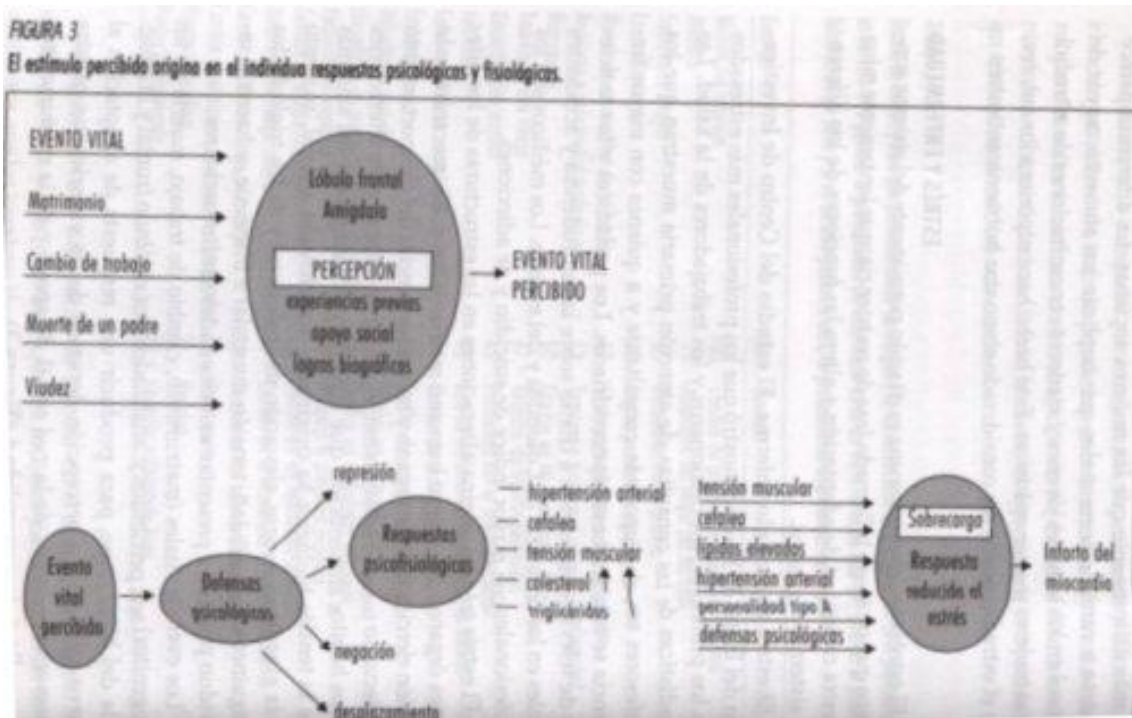
El estrés crónico origina una excitación permanente del sistema simpático que prolonga la llamada fase de resistencia, que lentamente mina nuestra capacidad de adaptación y altera las funciones de los diferentes sistemas orgánicos.

El estrés prolongado enferma. El estudio del Centro de Investigación del Estrés de Madrid mostró que los profesionales más estresados son los profesores, los camioneros y los trabajadores de la salud. Las estadísticas de las consultas de

atención primaria muestran que los profesores son el grupo más consultante y a quienes con mayor frecuencia se rotulan como hipocondríacos. Los periódicos y los noticieros de televisión informan a diario sobre la imprudencia y accidentes fatales en las carreteras de Colombia y del mundo. Los médicos son los profesionales con mayor índice de suicidio y de adicciones.

El estrés crónico origina alteraciones en las estructuras de los diferentes órganos del cuerpo humano mediante un doble mecanismo: la tensión ejercida sobre el órgano y las consecuencias del comportamiento inadecuado como el tabaquismo, el abuso de alcohol y las alteraciones de los hábitos alimenticios, que contribuyen a empeorar los síntomas que la tensión biológica ha originado: hipertensión arterial, aumento de la glucosa en sangre, elevación del colesterol y de los triglicéridos sanguíneos, irritabilidad, tensión muscular e insomnio, y hacen al individuo proclive a presentar enfermedades cardiovasculares.

Los eventos vitales (matrimonio, cambio de trabajo, muerte de un progenitor) son percibidos y analizados por el lóbulo frontal y la amígdala del hipocampo, para producir una respuesta de adaptación al nuevo estímulo. La percepción depende de las experiencias previas (memoria sensorial), de la red social de apoyo y de la maduración y desarrollo de la personalidad. (Figura 3)



La viudez es el evento vital que implica mayores dificultades en la adaptación, porque rompe el equilibrio que el individuo tenía a nivel individual, a nivel de pareja y a nivel social. La desadaptación será mayor si el cónyuge sobreviviente

se encuentra anciano, enfermo, en malas condiciones económicas y si la relación de pareja se había mantenido en un estado de dependencia o frustración intensas. Igual puede suceder con la pérdida del empleo, a mayor edad será más difícil obtener un nuevo empleo, que satisfaga nuestras necesidades individuales, que valore nuestra experiencia y cuyo salario permita cubrir las necesidades económicas.

Las estadísticas muestran que los viudos, separados y solteros presentan con mayor frecuencia crisis de depresión, ansiedad, intentos de suicidio, enfermedad coronaria y falla cardíaca.

Una vez percibido y analizado el evento vital, se ponen en juego las defensas psicológicas y las respuestas psicofisiológicas, para producir una respuesta integral, con miras a la adaptación y a la restauración de la homeostasis.

Las respuestas psicológicas corresponden a los mecanismos de defensa, que son inconscientes y automáticos. Frente a un estímulo muy intenso y doloroso el individuo puede optar por la negación del mismo y producir un episodio de exaltación afectiva, fuera de la realidad, frente a la muerte de un ser querido. La paciente a quien se le ha diagnosticado un cáncer, puede manejar los temores que implica el diagnóstico, con una negación del cáncer y decidir no "asistir al médico, porque los médicos siempre se equivocan".

Las respuestas psicofisiológicas también son automáticas y algunas de ellas las percibimos cuando enfrentamos la situación traumática, como cefaleas, taquicardia, cambios en el humor, tensión muscular o diarrea.

Un segundo grupo de respuestas, no es percibido por el individuo, porque corresponde a la respuesta bioquímica y molecular del organismo en su proceso de adaptación: la elevación del colesterol y de los triglicéridos, la disminución de la glucosa en sangre o el aumento de las cifras de tensión arterial deben ser valoradas mediante análisis de laboratorio o un examen médico.

La respuesta de adaptación psicofisiológica pierde su eficacia con el paso del tiempo. La fase de resistencia da paso a la etapa de agotamiento, que se experimenta tanto a nivel biológico, como en el funcionamiento de la personalidad y en las relaciones con el medio. La cefalea intensa y la tensión muscular ocasionan alteraciones en la postura que repercuten en el equilibrio y funcionamiento de la columna vertebral. El colesterol y los triglicéridos elevados aumentan el proceso de aterosclerosis y predisponen al infarto cardíaco o a una trombosis cerebral.

La energía utilizada por el yo en el manejo de la tensión psicológica impide que el rendimiento intelectual sea óptimo. La irritabilidad impide la concentración en las tareas y origina alteraciones en la memoria de trabajo y en la capacidad de juicio.

Las alteraciones del humor y el abuso de alcohol y de sustancias como la marihuana, la cocaína y el basuco contribuyen a alterar la red social de apoyo y a aumentar el desequilibrio emocional y físico.

El estrés prolongado disminuye las defensas psicológicas y biológicas, aumenta la vulnerabilidad a un nuevo estresor y predispone al infarto de miocardio, cuya frecuencia aumenta en forma importante en los dos primeros años que siguen a la jubilación.

El estrés altera al hipotálamo responsable de la respuesta de saciedad en la alimentación, originando crisis de anorexia o de bulimia, con las consabidas alteraciones en el peso corporal, que como en el caso de la obesidad, multiplican las posibilidades de sufrir enfermedad coronaria o hemorragias cerebrales.

La obesidad es un síntoma pero también es una fuente de estrés, que disminuye la autoestima, aumenta la ansiedad y limita las relaciones interpersonales.

En la respuesta de adaptación al estrés se libera la glucosa almacenada en el hígado y se limita la acción de la insulina secretada por el páncreas para permitir una mayor concentración de glucosa en el torrente sanguíneo y suplir las exigencias de energía del organismo para hacer frente al estresor. En el estrés prolongado, donde la huida no es posible, no es factible quemar el exceso de energía ni utilizar el exceso de azúcar circulante en la sangre, por lo cual se origina insulinoresistencia que predispone al individuo a la diabetes. El estrés no solamente predispone a la diabetes, sino que puede agravar un estado diabético preexistente.

El 40% de las alteraciones de la piel están relacionados con el estrés. La psoriasis, el acné, las urticarias, el herpes simple son cuadros clínicos que se exacerbaban ante una situación estresante y, como en la obesidad, el padecerlos hiere la autoestima y limita las relaciones interpersonales, aumentando los niveles de estrés.

El estrés, el tabaco y el alcohol están relacionados con la aparición de la enfermedad ácido-péptica. El aumento de la concentración de ácido gástrico que lesiona los factores protectores de la mucosa gástrica, la disminución de las concentraciones de zinc, la alteración de la bomba de protones y los malos hábitos dietéticos originados por el estrés crónico se han invocado como los responsables de la úlcera gástrica o duodenal, factores que son intensificados por el consumo de alcohol y de tabaco, que en ocasiones son utilizados por el individuo para serenarse o para disminuir la ansiedad originada en su desequilibrio emocional.

COROLARIO

Disminuir nuestra vulnerabilidad es la clave para enfrentar y superar al estrés. La estrategia es disminuir la vulnerabilidad biológica, psicológica y social.

Realizar una caminata cuando se está estresado, no solamente nos relaja y nos hace sentir mejor, sino que logra disminuir las concentraciones urinarias de noradrenalina y cortisol.

Durante el ejercicio físico se observa un aumento de las concentraciones urinarias del ácido fenilacético, que están relacionadas con el incremento de la feniletilamina, sustancia que posee efectos antidepresivos. Así, es posible afrontar el estrés en los dos niveles, el físico y el emocional.

Las nuevas investigaciones respaldan la hipótesis de SELYE que supuso la existencia de un síndrome general de adaptación inespecífico para afrontar el estrés. Las estrategias conscientes que empleamos y nuestro estilo de vida nos permiten superar o disminuir la fase de resistencia y alejar la fase de agotamiento, tan íntimamente ligada al caos, la desadaptación y la muerte.

Así, es posible afrontar el estrés en los dos niveles, el físico y el emocional. Sólo así lograremos sobrevivir como especie.

LECTURAS SELECCIONADAS

CLONINGER C.R., SVRAKIC D.M.

Integrative psychobiological approach to psychiatric assessment and treatment. *Psychiatry*, 1997; 60: 120-41.

CLONINGER C.R.

The genetics and psychobiology of the seven-factor model of personality. In: *Biology of Personality Disorders*. SILK K.R. (Ed). American Psychiatric Press Inc. Washington, D.C., 1998.

DAYAS C.V., BULLER K.M., CRANE J.W., XU Y., ET AL.

Stressor categorization: acute physical and psychological stressors elicit distinctive recruitment patterns in the amygdala and in medullary noradrenergic cell groups. *Eur J Neuroscience*, 2001; 14(7): 1143-52.

DE BEURS, BEEKMAN A., GEERLINGS S., DEEG DORLY, ET AL.

On becoming depressed or anxious in late life: similar vulnerability factors but different effects of stressful life events. *Br J Psychiatry*, 2001; 179: 426-31.

ESCOBAR U., ALARCÓN R.

Relajación. Aplicaciones psicopsicológicas. Ediciones Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, 1990.

IVANCEVICH J.M., MATTESON M.T.

Estrés y trabajo. Una perspectiva gerencial. Segunda edición. Editorial Trillas, México, 1985.

SHUSTER M.A., STEIN B.D., JAYCOX L.H., LOLLINS R., ET AL.
A national survey of stress reactions after the september 11, 2001, terrorist attacks. *New Engl J Med*, 2001; 345: 1507-12.

SIEVER L.J., DAVIS L.
A Psychobiological perspective on the personality disorders. *Am J Psychiatry*, 1991; 148: 1647-58.

STARKMAN M., GERBASKI S., BERENT S., ET AL.
Hippocampal formation volume, memory dysfunction and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biol Psychiatry*, 1992; 32: 756-65.

STOUEMIRE A., HALES R.E.
Psychological factors affecting medical conditions and DSM-IV. An overview. In: *Psychological factors affecting medical conditions*. Stoudemire A (ed). American Psychiatric Press Inc. Washington, D.C., 1995.

SUE D., SUE D., SUE S.
Comportamiento anormal. Cuarta edición, McGraw-Hill. México, 1994.

TURCOTTE P.R.
Calidad de vida en el trabajo. Antiestrés y creatividad. Editorial Trillas, México, 1982.

VELLUCCI S.V.
The autonomic and behavioral responses to stress. In: *Stress, stress hormones and the immune system*. BUCKINGHAM J.C., GILLIES G.E., COWELL A.M. (eds.) John Wiley & Sons. Chichester, UK, 1998.

WOLF O.
Women cope better with stress. Trabajo presentado en la reunión anual de Society for Neuroscience. San Diego, USA,

Gonzalo Illa

LA PROLACTINA Y SUS APLICACIONES EN PSICONEUROINMUNOENDOC RINOLOGÍA

- Prolactina y comportamiento sexual
- Prolactina y estrés
- Prolactina e inmunología
- Hiperprolactinemias
- Hipoprolactinemia
- Prolactina y su aplicación en psiquiatría

EL EJE PROLACTÍNICO, al igual que los ejes dependientes de la unidad hipotálamo-hipófisis es modulado mediante la acción de diferentes neurotransmisores, cuyas acciones no han sido aún esclarecidas.

Ante el estímulo central, las células basófilas de la adenohipófisis sintetizan la prolactina (PRL), que viaja por el plasma hacia sus receptores específicos, localizados en casi todos los órganos: hipotálamo (donde se encuentra el mayor número receptores para la ligazón -binding-), hipófisis, sustancia nigra, plexos coroideos, glándula mamaria, útero, ovario, testículo, vesícula seminal, glándulas sudoríparas y lagrimales, tejido adiposo, músculo, riñón, hígado, bazo, ganglios linfáticos, timo, médula ósea y células inmunes.

Este hecho nos permite pensar que la PRL es una hormona que no posee un órgano blanco específico pero sí una heterogenicidad funcional, cuyos mecanismos de acción endocrinos, paracrinós y autocrinos, le permiten comportarse como hormona y como factor de crecimiento, como neurotransmisor y como inmunomodulador.

La PRL puede ser sintetizada en cualquiera de los órganos que poseen receptores específicos y no exclusivamente por los lactotrofos de la hipófisis; sin embargo, una parte importante de la síntesis de PRL se lleva a cabo en las células somatotropas. Se ha observado en pacientes con hipofisectomía, que la actividad biológica se conserva entre un 20-50%, dependiendo del tiempo posquirúrgico transcurrido. La PRL periférica llegaría al SNC a través de los plexos coroideos porque no atraviesa la barrera hemato encefálica (BHE).

Hoy se sabe que la PRL, la hormona de crecimiento (GH) y el lactógeno placentario se encuentran íntimamente relacionados por compartir la familia de genes que codifican para cada una de estas moléculas. Se supone que antiguamente constituyeron un único gen, que se ha diferenciado durante la evolución humana. Así parece corroborarlo el hecho de que la hormona de crecimiento humana (GH) posee una leve acción lactogénica, por su similitud estructural con la PRL.

La molécula de la PRL ha sufrido cambios estructurales pero ha mantenido porciones estables durante el proceso evolutivo. Actualmente se conocen variantes estructurales de la molécula de PRL, con diferencias en sus localizaciones y actividades biológicas. (Tabla 1)

TABLA 1

Variaciones de la molécula de prolactina

A nivel hipofisiario

Variaciones genéticas

- o 23 K PRL es la forma principal de la mayoría de las especies y la de mayor concentración en hipófisis y plasma.
- o 21 K PRL en roedores y humanos, sufre la delección de algunos aminoácidos.
- o 25 K PRL en roedores, resulta de la remoción de intrones.

Variaciones postrasducción

- o PRL fragmentada (cleaved) en humanos, por acción de enzimas proteolíticas (splicing alternativos).
- o PRL glicosilada en la mayoría de las especies, más de una forma en humanos. Modularía la expresión de otras variantes.
- o PRL fosforilada determinaría modificación en las acciones biológicas.
- o PRL deaminada aislada en humanos, regularía la acción sobre el receptor.
- o PRL sulfatada acción sobre el aclaramiento (clearance) plasmático.
- o Polímeros 3 tipos (big-big, big, little) serían formas de almacenamiento unidos por puentes disulfuro, que pueden transformarse en monómeros en la secreción.

A nivel periférico

Variantes metabólicamente modificadas

-PRL unida a proteínas de unión, son las formas más grandes aisladas en el plasma humano y en otras especies.

-PRL unida a Ig-G, en plasma humano, con acción inmunomoduladora.

-Fragmentos inmunorreactivos en el órgano blanco, serían modificaciones peptídicas que actuarían como factores de crecimiento o inhibidores de los mismos.

La tabla muestra la heterogenicidad biológica de la PRL y abre un interrogante sobre las correlaciones funcionales de la PRL que deberá ser aclarado en estudios posteriores que evalúen la relación existente entre estas variantes moleculares y los mecanismos de funcionamiento de los receptores involucrados.

El receptor prolactínico presenta cinco isoformas que varían en localización, tamaño y mecanismos de transducción, pero todas sus isoformas muestran igual sitio de unión al ligando. El gen que lo codifica se encuentra en el brazo corto del cromosoma 5, donde también se encuentra el gen del receptor de la GH.

Ambos receptores poseen estructura y función muy similares (comparten la tercera parte de la molécula) y pertenecen a una superfamilia de receptores de citoquinas clase 1, que incluye a los receptores de las interleuquinas, los factores estimuladores de colonias granulocíticas y macrofágicas y las leptinas, entre otros.

La PRL es una molécula que posee una vida media muy corta (5-10 minutos) y sus concentraciones plasmáticas varían normalmente entre 5-20 ng/ml. Las variaciones fisiológicas se encuentran determinadas por el sexo (valores mayores en mujeres) y la etapa vital del individuo, siendo mayor su concentración en el feto y en los neonatos, durante el embarazo y la lactancia (con un mayor incremento nocturno) y en la fase lútea de los ciclos de las mujeres en edad reproductiva. En los hombres presenta un leve descenso después de la sexta década.

La producción de PRL posee también un ritmo circadiano con un pico durante la mañana, sin mostrar correlaciones con otros patrones hormonales, lo que sugiere un mecanismo de control diferente para la hormona. Su ritmo de secreción es pulsátil con picos cada 95 minutos y una mayor concentración durante la noche. Se supone que una vez alcanzadas las concentraciones de 50 ng/ml se originan cambios biológicos, que al parecer, no tienen correlación clínica.

La PRL es regulada por el hipotálamo mediante la acción de neurohormonas, neurotransmisores y neuromoduladores. El eje prolactínico es el único eje que posee en su modulación un predominio del tono inhibitorio. Durante muchos años se afirmó que la inhibición se producía por la acción del factor inhibidor de PRL (PIF) pero actualmente se piensa que es la dopamina quien realiza el papel inhibitorio a nivel del hipotálamo, mediante un mecanismo de retroalimentación negativa (feedback) sobre receptores de neuronas dopaminérgicas del núcleo arcuato en la vía tuberoinfundibular, el cual aumenta la liberación (output) y el recambio de dopamina.

Este hecho explica porqué en las lesiones hipotalámicas se alteran los patrones secretorios hipofisarios, con excepción de la PRL.

La producción de PRL es estimulada, mediante un mecanismo reflejo, por la succión del pezón, aunque la mujer no se encuentre en puerperio. Se ha

observado que el estrés también estimula su síntesis, mediante un mecanismo que se explicará posteriormente. (Tabla 2)

TABLA 2

Factores moduladores del eje prolactínico

Estimuladores del eje Inhibidores del eje

TRH Dopamina (vía receptores D2)

Hipotiroidismo primario Glucocorticoides

Serotonina MSH (ante el estrés)

Estrés (no es inhibido por PIF) Somatostatina (en presencia de estrógenos)

VIP (por acción paracrina) GABA

Sustancia P Acetilcolina

Angiotensina II Noradrenalina

Neurotensina Histamina (H2)

Oxitocina Zinc

Melatonina Hipotiroidismo secundario

Estrógenos (en altas concentraciones) Otros PIFs

IL-6

Succión del pezón

PROLACTINA Y COMPORTAMIENTO SEXUAL

En los últimos años el desarrollo de investigaciones en el campo de la biología molecular, ha ampliado el conocimiento en los aspectos fisiológicos de muchas moléculas, siendo la PRL un buen ejemplo de la multiplicidad funcional, tanto a nivel periférico como central, que va más allá de la tradicional vinculación con el embarazo y la lactancia.

La conducta maternal

La PRL ha sido asociada con la conducta maternal debido al incremento fisiológico de sus concentraciones plasmáticas durante el embarazo. La estimulación directa de la PRL sobre la glándula mamaria, determina el crecimiento y desarrollo de los alvéolos, promoviendo la síntesis láctea y la lactopoyesis. Por otra parte, el incremento de las demandas metabólicas durante la lactancia requiere por parte del organismo una serie de cambios y adaptaciones, donde la PRL participa como hormona anabólica, aumentando la masa a nivel graso y muscular. Es importante destacar que los cambios en la producción de prolactina se presentan tanto en mujeres como en hombres que asumen la función maternal.

En ratas hipofisectomizadas se ha observado un retardo en la aparición de las conductas maternas (cuidado de su cría), retardo que disminuye después de la administración de prolactina. Se ha observado en los monos machos que cargan con sus crías concentraciones cinco veces mayores de prolactina que en los monos que no lo hacen. Además, la GH puede actuar como un factor estimulante de la conducta maternal en ratas a las que se le ha extirpado tanto la hipófisis como los ovarios, pero no se ha dilucidado si lo hace a través de sus propios receptores o de los receptores de prolactina.

Al mencionar los cambios comportamentales es necesario tener en cuenta que éstos involucran tanto a la cría como a su entorno. En estudios con animales de experimentación, se observa que la PRL está relacionada con las conductas reproductivas, incrementa la ingesta en algunas especies y participa en el balance del agua y la respuesta al estrés. La acción ejercida por la prolactina es mayor en las especies menos evolucionadas.

Conductas de apareamiento

La secreción de PRL inhibe la liberación de la GnRH (por aumento del tono opioide) y de las gonadotrofinas y disminuye la sensibilidad gonadal a las gonadotrofinas, tanto en el ovario como en el testículo, produciéndose un descenso en las concentraciones de estrógenos y testosterona circulantes.

Este hecho está relacionado con la disminución de las conductas de apareamiento en animales y de la libido en humanos, que puede revertirse con la administración de bromocriptina (antagonista prolactínico), observándose mejoría del 50% de los pacientes con iniciación de sensaciones de orgasmo. En la población masculina la hiperprolactinemia y la disminución de la libido son difíciles de analizar porque están asociadas con niveles bajos de testosterona.

PROLACTINA Y ESTRÉS

La PRL es una hormona muy lábil al estrés. Sus concentraciones plasmáticas se elevan en el estrés agudo (entrevistas clínicas, procesos quirúrgicos menores y mayores, exámenes ginecológicos y durante el ataque de pánico) mediante la acción de los factores estimulantes, acción que no puede ser compensada por los factores inhibitorios. A pesar de ser la PRL una hormona dosificada frecuentemente no se ha podido establecer el valor diagnóstico de sus concentraciones y su relación con la respuesta al estrés.

Se ha observado un aumento en las concentraciones plasmáticas de PRL durante las conductas de afrontamiento o coping pasivo, pero no en los comportamientos de coping activo, lo cual permite sospechar una relación de la PRL con los comportamientos pasivos ante situaciones de crisis, del tipo de retirada, sumisión y pasividad.

PROLACTINA E INMUNOLOGÍA

Las investigaciones han demostrado que la PRL juega un papel importante en los procesos de inmunomodulación y autoinmunidad, y puede promover el crecimiento neuronal y la sinaptogénesis.

La PRL se comporta como una sustancia inmunoestimulante, que mediante mecanismos autocrinos, paracrinos y endocrinos, interactúa con las células, los tejidos y órganos relacionados con la respuesta inmune. Las variaciones en las concentraciones normales de la hormona, sean por déficit o por aumento, comprometen la respuesta inmunológica.

Inmunomodulación

Se ha observado en ratas hipofisectomizadas que es posible revertir la inmunosupresión mediante la administración de PRL y GH, en tanto que en ratas no hipofisectomizadas se produce una respuesta inmunosupresora al administrarles bromocriptina, y se aumenta la susceptibilidad a las infecciones.

La PRL puede ser sintetizada por los linfocitos (PRL-like), junto a otras sustancias como el péptido vasoactivo intestinal (VIP) y la somatostatina (sustancias inhibitorias). Esta síntesis, exclusiva del sistema inmune, es una función paracrina o autocrina, que estimula la proliferación linfocitaria y corresponde a una acción inmunomoduladora que no produce modificaciones biológicas o clínicas a otro nivel del organismo.

La PRL cumple una función neuroinmunomoduladora que se expresa en las siguientes acciones: modula la acción y síntesis de linfoquinas, actúa en forma sinérgica con la IL-1, IL-6, IL-4 y el IFN gamma, facilita la producción de anticuerpos (Ig E), estimula la linfoproliferación a nivel periférico, favorece la mitosis de astrocitos a nivel central y aumenta el factor regulador de interferones.

Con respecto al sistema inmune, no ha sido descrito el efecto inhibitorio que ejerce la dopamina sobre la PRL, porque al parecer, la PRL hipofisiaria no es igual a la linfocitaria, y por lo tanto la PRL central no sería un ligando preferencial de los receptores linfocitarios.

Autoinmunidad

Uno de los hallazgos más significativos en esta área fue la elevación de la PRL sérica a los 7 días del rechazo a trasplantes. Este dato junto con el aumento sérico de PRL, que se observa previo al rechazo, permite considerar a la hormona como un predictor del rechazo autoinmune.

Los estudios recientes han mostrado que el receptor sobre el cual actúa la ciclosporina (principal droga inmunosupresora para evitar el rechazo de tejidos), es el receptor linfocitario de PRL y que la ciclosporina actúa como un agonista competitivo de dicho receptor. Hoy se estudia la posibilidad de administrar inhibidores de la prolactina, tipo bromocriptina, para poder utilizar menores dosis de ciclosporina y disminuir los efectos tóxicos de la misma, o administrar dexametasona que inhibe la síntesis de la PRL linfocitaria.

La PRL sérica se encuentra elevada, asociada a un aumento en la síntesis de anticuerpos, en diferentes enfermedades autoinmunes, como la enfermedad de Graves, el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoidea y las encefalitis autoinmunes. En otras patologías, como la uveítis, el cáncer, el rechazo a los trasplantes y los abortos por incompatibilidad, sólo se observa un incremento en los niveles de la PRL.

Estos hechos permiten suponer que la PRL cumple un papel modulador en la expresión de genes implicados en los procesos de autoinmunidad. Sin embargo, este papel modulador puede estar influenciado por el estrés biológico que origina, por sí misma, la patología autoinmune.

Otras acciones inmunes

La PRL puede también desempeñar un papel restaurador en algunos órganos linfáticos, como el timo, o actuar como sustancia inductora en la formación de receptores de IL-2, en las células del bazo.

A nivel de la población de células inmunitarias, hay trabajos que ponen de manifiesto que la PRL inhibe las células natural killer (NK) y estimula la producción de células B, hechos que relacionan a la PRL con la patogénia tumoral y con la modulación de la respuesta inmune de tipo humoral.

En un trabajo realizado en Argentina por ALBERTO INTEBI y cols., se observó en un grupo de mujeres con hiperprolactinemia que presentaban tumores hipofisarios no secretantes de GH ni de PRL, un aumento de la diferenciación espontánea y disminución en la respuesta a la diferenciación inducida de linfocitos B a plasmocitos, aumento en la diferenciación a plasmocitos inducida por antígenos (corroborada por una mayor concentración de inmunoglobulinas), disminución en la migración de polimorfonucleares (PMN) neutrófilos, menor respuesta de los linfocitos B al estímulo mitógeno PMM, como si se encontrara determinado por una preactivación de dichos linfocitos. Este último hallazgo ha sido observado también en pacientes con aumento en la

hormona de crecimiento (acromegalia), lo cual corrobora que la prolactina y la GH comparten acciones sobre el sistema inmune.

En estudios recientes con animales de experimentación se ha observado que la PRL parece poseer una acción antitumoral. Se ha demostrado que el receptor prolactínico es similar al receptor para interferón, pudiendo ser éste compartido con otras sustancias inmunomoduladoras, hecho que abre un importante campo en la investigación de nuevos recursos terapéuticos y de nuevas investigaciones de biología molecular.

HIPERPROLACTINEMIAS

Con frecuencia acuden a la consulta del psiquiatra pacientes que presentan hiperprolactinemia, razón por la cual hemos considerado necesario hacer la revisión del tema en el presente capítulo.

Las causas de hiperprolactinemia son múltiples (Tabla 3). Sin embargo, comentaremos brevemente las más frecuentes o las que tienen mayor relevancia en la práctica psiquiátrica.

TABLA 3

Causas de hiperprolactinemia. (Modificada de WILSON J.D., et al., 1998)

Fisiológicas

Embarazo

Puerperio

Madres sin lactancia (días 1-7)

Madres con lactancia: posamamantamiento

Estimulación del pezón en hombres y mujeres

Período neonatal (2-3 meses)

Coito

Ejercicio

Estrés

Sueño

Patológicas

Tumores secretores de la hipófisis

Trastornos hipotálamo-hipofisarios

Funcionales?

Tumores: craneofaringioma, gliomas, metástasis, etc.

Histiocitosis X

Inflamatorios: encefalitis, TBC, sarcoidosis

Sección del tallo hipofisario

Hipotiroidismo

Falla renal

Cirrosis

Farmacológicas

TRH

Drogas psicotrópicas dopaminérgicas: neurolepticos, opiáceos

Precusores y antagonistas de serotonina: triptofano, buspirona

Anticonceptivos orales

Terapia de remplazo hormonal

Antihipertensivos: metildopa, reserpina

Fármacos con acción gastrointestinal: metoclopropamida, ranitidina

En primer lugar, es necesario descartar que la elevación de los niveles de PRL sean el resultado de iatrogenia por el uso de fármacos de acción dopaminérgica, como los neurolepticos y algunos antipsicóticos atípicos como la risperidona.

Con frecuencia no es necesario suspender el tratamiento con los antipsicóticos, porque la hiperprolactinemia revierte con la administración de bromocriptina. Sin embargo, algunos clínicos prefieren cambiar los neurolepticos por antipsicóticos atípicos (olanzapina, clozapina, quetiapina, ziprasidona) que no incrementan los niveles de prolactina.

El hipotiroidismo puede cursar con hiperprolactinemia, debido a la acción moduladora de la TRH, pudiéndose encontrar déficit en las concentraciones de T3 y T4. Sin embargo, en varios casos en los cuales se observa alteración de la prueba TRH-TSH los niveles de prolactina permanecen dentro de límites normales.

Sin lugar a dudas, el adenoma de hipófisis es la causa orgánica más frecuente de hiperprolactinemia y puede tener, desde el punto de vista clínico, repercusiones a nivel sistémico. (Figura 1)

El estrés, especialmente el estrés agudo, está relacionado con los niveles elevados de prolactina. También se observan elevaciones de la hormona en plasma en pacientes con estados depresivos, ansiedad, hostilidad y experiencias traumáticas tempranas (padres violentos, separaciones, abandonos, duelos, etc.). De esta manera, la hiperprolactinemia puede ser un indicador de la posible etiología del trastorno afectivo que padece nuestro paciente.

De otro lado, aunque los niveles de PRL sean debidos a una lesión estructural (adenoma hipofisiario, por ejemplo), pueden ser modificados por la respuesta emocional del paciente y su vivencia frente a la entidad médica.

FIGURA 1

Prolactinomas

Microprolactinoma.
Corte coronal en T1.

Microadenoma hipofisiario gigante que invade
el tercer ventrículo.
Corte sagital en T1.

Microadenoma hipofisiario.
Corte coronal en T2.
Nótese el desplazamiento hacia arriba
del hipotálamo y del tercer ventrículo

Cortesía Servicio de Resonancia Magnética. Hospital San José, Bogotá, D.C. -
Colombia.

Aspectos clínicos

Los síntomas de hiperprolactinemia están relacionados con la inhibición de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) secundaria a los niveles elevados de PRL, tales como, oligomenorrea, amenorrea, galactorrea, impotencia e infertilidad.

Los síntomas de tipo endocrino pueden acompañarse de síntomas depresivos y disminución de la libido, como consecuencia del déficit en la producción de las hormonas sexuales.

La cefalea, el aumento de peso y la disfunción sexual son síntomas menos frecuentes.

En algunos pacientes se ha observado un comportamiento de evitación secundario a la dificultad que tienen para enfrentar las consecuencias de los cambios hormonales, como disminución de la libido, aumento de peso o falta de maduración de los caracteres sexuales secundarios.

Desde el punto de vista psicodinámico, algunos autores describen conductas regresivas en pacientes con hiperprolactinemias. El bienestar de estos pacientes depende de la estabilidad de sus relaciones y no de las cifras de prolactina, por lo cual es necesario encuadrarlos dentro de un tratamiento psicoterapéutico.

Como corolario es necesario precisar que el diagnóstico de hiperprolactinemia lo hace la clínica y que no se puede descartar este diagnóstico por los valores normales de PRL. Debemos recordar que la PRL es una hormona muy lábil y

que con frecuencia, sus niveles elevados no se observan con la primera pesquisa en el laboratorio.

HIPOPROLACTINEMIA

La hipoprolactinemia es rara y no tiene repercusión clínica, a menos que la paciente se encuentre en período de lactancia.

PROLACTINA Y SU APLICACIÓN EN PSIQUIATRÍA

En los párrafos anteriores hemos comentado el comportamiento de la PRL ante el estrés, y la posibilidad de observar niveles elevados de prolactina en pacientes que reciben medicaciones de tipo dopaminérgico, así como, los cambios comportamentales y de afrontamiento que exhiben los pacientes y la relación entre hiperprolactinemia y estados depresivos.

En la práctica diaria es frecuente encontrar pacientes que presentan trastornos depresivos e hiperprolactinemia, sin que existan patología orgánica o funcional que expliquen el hallazgo. En estos casos, una elevación sérica mayor a 10mg/ml sobre el valor máximo normal, nos orienta terapéuticamente a administrar antidepresivos del tipo de los inhibidores de la recaptación de dopamina, como el Amineptino (Survector®). Como se trata de un fármaco desinhibidor que aumenta la disponibilidad de dopamina a nivel central, es necesario utilizarlo con precaución en pacientes con síntomas delirantes, larvados o manifiestos, porque se puede intensificar el componente paranoide. Otra alternativa terapéutica es el bupropión, que es una molécula con acción inhibitoria de la recaptación de dopamina y noradrenalina, que ha mostrado buenos resultados en el tratamiento de la depresión y en la supresión del tabaquismo.

Las experiencias traumáticas tempranas, son situaciones que determinan patrones de estrés crónico, pero muchas al ser reevaluadas se viven y se comportan como estrés agudo. Algunos investigadores han encontrado que un 85-90% de las pacientes con hiperprolactinemia presentaron un mayor número de sucesos traumáticos tempranos, del tipo de abuso sexual, abuso físico o violencia intrafamiliar.

Se ha observado una prevalencia mayor de hiperprolactinemias en pacientes con depresión, ansiedad y alexitimia, siendo aún un tema de controversia en las depresiones mono y bipolares. Se supone que estos hallazgos pueden estar relacionados con acciones de la serotonina sobre la regulación del eje de la prolactina.

La relación observada entre los trastornos afectivos y la hiperprolactinemia sugiere que se valoren los niveles de prolactina en los pacientes que presentan trastornos afectivos y con conflictos emocionales, ya sean de carácter sintomáticos, reactivos o endógenos.

Las investigaciones clínicas sobre el papel de la prolactina han puesto de manifiesto que la hormona no está relacionada exclusivamente con la lactancia y la disminución de la libido. Por el contrario, se trata de una hormona que desempeña un papel preponderante en la regulación de otros ejes hormonales (tiroides, gonadotrofinas), en la respuesta inmunológica y en las conductas de afrontamiento del estrés.

Es imprescindible considerar a la PRL como un indicador del funcionamiento del sistema psiconeuroinmunoendocrinológico. Su conocimiento y estudio nos puede alertar sobre los factores de riesgo y los acontecimientos somáticos y psíquicos de nuestros pacientes.

LECTURAS SELECCIONADAS

ARIAS P., ARZT E., BONET J., Y COLS.

Estrés y procesos de enfermedad. Psiconeuroinmunoendocrinología. Modelos de integración mente-cuerpo. Editorial Biblos, Buenos Aires, Argentina, 1998.

BEN-JONATHAN N., HNASKO R.

Dopamine as a Prolactin (PRL) Inhibitor. *Endocr Rev*, 2001; 22(6): 724-63.

BOLE-FEYSOT C., GOFFIN V., EDERY M., ET AL.

Prolactin and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev*, 1998; 3: 225-68.

CALANDRA R., DE NICOLA A.F.

Endocrinología molecular. Editorial El Ateneo, Buenos Aires, Argentina, 1985.

COLOMBANI-VIDAL M.E., SCAGLIA H.

Formas moleculares de prolactina. *Boletín Informativo de la Sociedad Argentina de Andrología*, 1996; 5(4): 79-92.

HADDAD P.M., HELLEWEIL J.S., WIECK A.

Antipsychotic induced hyperprolactinaemia: a series of illustrative case reports. *J Psychopharmacol*, 2001; 15(4): 293-5.

LINKOWSKI P., SPIEGEL K., KERKHOF S M., ET AL.

Genetic and environmental Influences on prolactin secretion during wake and during sleep. *Am J Physiol*, 1998; 274: 909-19.

MAJUMDER B., BISWAS R., CHATTOPADHYAY U.

Prolactin regulates antitumor immune response through induction of tumoricidal macrophages and release of IL-12. *Int J Cancer*, 2002; 97(4): 493-500.

NEILL J.D., NAGY G.N.

Prolactin secretion and its control. In: *The physiology of reproduction*. Knobil E., Neill J.D. (eds). Raven Press. New York, 1994.

NEMEROFF C.B.

Neuroendocrinology. CRC Press, Florida, 1992.

NEMEROFF C.B., LOOSEN E.T.:

Handbook of clinical psychoneuroendocrinology. Wiley J & Sons. New York, 1987.

WILSON J.D., FOSTER D.W., KRONENBERG H.M., REED LARSEN P.

Textbook of endocrinology 9th edition. Ed. W. Williams, B. Sanders, Philadelphia, USA, 1998.

Jorge Téllez-Vargas

DEPRESIÓN, ANSIEDAD Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

- Depresión, ansiedad y cirugía cardiovascular
- Depresión e infarto de miocardio
- Factores psicológicos y falla cardíaca
- Factores biológicos
- La red social de apoyo
- Ansiedad, enfermedad cardíaca y género
- Antidepresivos y enfermedad cardíaca

EXISTE CONSENSO para aceptar que las crisis emocionales están íntimamente relacionadas con la enfermedad cardíaca, especialmente con la enfermedad isquémica coronaria, pero los diferentes estudios realizados no han comprobado esta hipótesis en forma concluyente.

Sin embargo, los diferentes trabajos de investigación han puesto de manifiesto que la presencia de estrés psicosocial y de trastornos psiquiátricos, son factores de riesgo para la enfermedad coronaria. Los resultados del estudio Whitehall II publicados este año, comprueban esta hipótesis, especialmente en varones.

La depresión es la segunda causa de incapacidad después de la enfermedad cardíaca isquémica (ECI), pero con frecuencia se asocia a los trastornos cardiovasculares e incrementa las cifras de morbimortalidad.

En las últimas dos décadas los estudios han puesto en evidencia la relación existente entre depresión, enfermedad cardiovascular y mortalidad. Los pacientes deprimidos con ECI tienen un riesgo de morir 3-5 veces mayor que los pacientes con enfermedad cardiovascular sin depresión.

La rehabilitación de los pacientes deprimidos después de sufrir un accidente cerebrovascular (ACV) o un infarto agudo de miocardio (IAM) es más difícil que la rehabilitación de los pacientes no deprimidos. La recuperación intrahospitalaria es más lenta y menos exitosa y sus estilos de vida están relacionados con una menor tasa de sobrevivencia, al ser dados de alta.

El tratamiento de la depresión mejora el pronóstico. El tratamiento debe ser individualizado y debe contemplar la creación de programas de rehabilitación cardíaca e incrementar el apoyo social.

Los cambios a nivel afectivo y cognoscitivo pueden ser desencadenados por la cirugía cardíaca. En los pacientes a quienes se les ha practicado revascularización cardíaca (bypass coronario) se observa compromiso de la memoria y disminución de la capacidad de concentración. Este hecho se presenta aún en pacientes a quienes se les aplica la nueva técnica quirúrgica denominada off-pump en la cual sólo se inmoviliza una porción del corazón. En estos pacientes se observa un menor compromiso cognoscitivo, comparados con los pacientes que son colocados en el corazón artificial, en quienes se produce franco deterioro cognoscitivo en un 23%. Los cambios cognoscitivos varían de intensidad y pueden permanecer durante varios meses. KALKMAN y cols. han observado que el 31% de una muestra de 281 pacientes presentaban compromiso de la memoria y de la atención un año después de la cirugía coronaria.

En el presente capítulo se analizan las relaciones que existen entre la depresión y la ECI y su incidencia en el pronóstico y tratamiento de los pacientes

deprimidos. Asimismo, se analizan los factores inherentes a la prescripción de antidepresivos en pacientes con enfermedad coronaria, infarto de miocardio o falla cardíaca.

DEPRESIÓN POSINFARTO DE MIOCARDIO

La depresión es frecuente en pacientes que se recuperan de IAM. Uno de cada seis pacientes (15-22%) presentan un episodio depresivo mayor pero se observan síntomas depresivos en el 65% de los pacientes con IAM. Los diferentes autores tienden a considerar la depresión como un factor independiente que incrementa la mortalidad después del IAM.

BAREFOOT y cols. encontraron que al cabo de diez años del IAM los pacientes deprimidos presentaban un riesgo mayor de muerte por causa cardíaca (72%) que los pacientes no deprimidos. En otro estudio de seguimiento de su cohorte durante más de 27 años ha encontrado que los síntomas depresivos incrementan en un 170% los infartos de miocardio y en un 159% la mortalidad total.

El estudio realizado por LESPÉRANCE y cols. en un grupo de 896 pacientes con IAM, a quienes se aplicó el inventario de depresión de Beck en el momento de ser admitidos al hospital y un año después del IAM, demostró que la mejoría de los síntomas depresivos en los pacientes que presentaban depresión leve, está asociada a la disminución de las cifras de mortalidad cardíaca. Los pacientes con puntajes altos de depresión (depresión severa) mantuvieron un pronóstico peor, cinco años más tarde, aún cuando los síntomas depresivos hubieran mejorado.

TABLA 1

Depresión y enfermedad cardiovascular

La depresión es frecuente después del infarto de miocardio.

Es un factor de riesgo de mortalidad.

Frecuentemente se asocia con tabaquismo.

Aumenta el tono simpático y la actividad plaquetaria.

Se asocia con una menor adherencia al tratamiento médico.

La mejoría de los síntomas depresivos disminuye la tasa de mortalidad.

Los ISRS son los antidepresivos de elección.

No se conoce el mecanismo responsable de esta asociación. Se han invocado varias hipótesis, que tiene en cuenta diversos factores, entre ellos los siguientes: Falta de adherencia al tratamiento. La depresión se asocia con una pobre adherencia al tratamiento, a seguir las recomendaciones dietéticas y a no

realizar cambios en el estilo de vida, que sean capaces de incrementar las cifras de supervivencia. El estilo de vida del paciente deprimido no permite que se modifiquen hábitos de vida y se impida un nuevo episodio de IAM o la aparición de una falla cardíaca (ICC).

El estudio de TSUYUKI y cols. realizado durante 43 semanas, con 768 pacientes participantes en el estudio piloto y en la evaluación de estrategias para la disfunción ventricular izquierda, demostró que el exceso en el consumo de sal en las comidas fue responsable del 22% de las recaídas, las infecciones del tracto respiratorio alto del 11% y la falta de adherencia al tratamiento del 7% de las nuevas hospitalizaciones. El autor supone que si los pacientes logran adoptar un nuevo estilo de vida, consumirán una menor cantidad de sal en sus comidas, controlarán diariamente su peso, harán más ejercicio físico y con ello, disminuirán en un 30% el riesgo de padecer un nuevo IAM.

Cambios en el tono cardíaco. Durante la crisis depresiva se aumenta el tono simpático y disminuye el tono parasimpático del corazón lo cual hace al paciente más susceptible a presentar arritmias ventriculares. Los cambios en el tono autonómico del corazón producen taquicardia, aumento en las concentraciones de catecolaminas y disminución de la tasa de variabilidad cardíaca (HRV), factores que influyen negativamente en la función y reactividad del corazón.

Aumento de la actividad plaquetaria. En la crisis depresiva se presenta una disminución de la biodisponibilidad de la serotonina, que a su vez, incrementa la actividad de las plaquetas, fenómeno íntimamente ligado a la producción de trombosis. En los pacientes deprimidos se ha observado, inclusive antes de presentarse el infarto de miocardio, aumento de la función procoagulante, cifras elevadas del factor plaquetario 4 (PF4) y de la α -tromboglobulina (BTG), factores que son considerados como marcadores de la actividad plaquetaria. Estos hechos hacen suponer que los niveles elevados de serotonina en las plaquetas promueven la trombogénesis e incrementa el riesgo de presentar un IAM.

Los ISRS reducen el riesgo de IAM al atenuar la activación plaquetaria producida por la serotonina, como parece demostrarlo el trabajo de SAUER y cols. con 853 pacientes que presentaron un primer episodio de IAM comparados con 2.990 pacientes del grupo de control. En el estudio fueron controladas, mediante regresión logística, variables como edad, sexo, raza, nivel de educación, índice de masa corporal, ejercicio físico, número de cigarrillos consumidos cada día, consumo de aspirina, número de visitas al médico, historia familiar de IAM e historia previa de enfermedad coronaria, diabetes, hipertensión arterial e hipercolesterolemia. La diferencia del odds ratio entre los

pacientes que recibieron ISRS y el grupo control fue de 0.35 (95% CI 0.18-0.68; $p < 0.01$).

Papel de la serotonina. La serotonina es un inhibidor del tono simpático. Los ISRS han mostrado ser eficaces en el trastorno del pánico, entidad en la que se aprecia disminución de la variabilidad cardíaca, y facilitan la recuperación autonómica del corazón después del IAM en pacientes deprimidos. Además, como se comentó anteriormente, la serotonina influye sobre la actividad de las plaquetas.

MC FARLANE y cols. estudiaron 38 pacientes post IAM durante dos años y observaron que la sertralina mejoró en ellos la frecuencia y la tasa de variabilidad cardíaca.

Otros factores biológicos. Algunos investigadores han encontrado en los pacientes deprimidos aumento del calcio en plaquetas y una mayor disponibilidad del óxido nítrico (NO) producido por la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS). El NO inhibe la agregación plaquetaria, por lo cual una alteración en su producción, puede representar un factor de riesgo para la vasoconstricción de las coronarias.

Estudios preliminares con la paroxetina han demostrado que el antidepresivo disminuye los niveles de NOS.

Falta de apoyo emocional. El estudio Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) estima que el 25% de los pacientes con enfermedad cardíaca presentan depresión y aislamiento social después del IAM y presentan un riesgo 3-4 veces mayor de mortalidad. A los 2.481 pacientes que participaron en el programa se les aplicó la entrevista estructurada de Hamilton para depresión (DISH) y el instrumento de apoyo social de ENRICHD, una escala que consta de cinco ítems.

Los pacientes del estudio ENRICHD que recibieron tratamiento psicoterapéutico mediante sesiones de terapia cognoscitiva y comportamental a nivel individual y grupal durante seis meses, disminuyeron sus puntuaciones en las escalas de Hamilton y de apoyo social, mejoraron su comportamiento social y psicológico e incrementaron su calidad de vida, en comparación con el grupo control que recibió "un cuidado médico de rutina", sin ayuda psicoterapéutica.

Al cabo de tres años, el grupo que recibió tratamiento psicoterapéutico no mostró diferencias con el grupo de tratamiento de rutina, en cuanto a la presencia de un nuevo episodio de IAM. Este hecho hace suponer que el tratamiento de la depresión y del aislamiento social debe iniciarse en forma

temprana, mucho antes que se presente el IAM, para que sea exitoso y se mantengan los resultados terapéuticos.

FACTORES PSICOLÓGICOS Y FALLA CARDÍACA

La falla cardíaca (ICC) es el estado final de varias enfermedades cardíacas y constituye la mayor causa de morbimortalidad. Se calcula que representa el 5% de todas las admisiones hospitalarias, porcentaje que se espera aumente en los próximos años.

A pesar de los avances en el manejo terapéutico de la ICC, la mortalidad en un año está cercana al 40%, cifra similar a la producida por los cánceres más agresivos. Los pacientes que logran sobrevivir presentan estrés psicológico intenso, disminución del funcionamiento social y reducción de su calidad de vida. Además, los estresores psicosociales con frecuencia precipitan las hospitalizaciones, como sucede en el 49% de los pacientes con ICC, comparados con el 24% de los pacientes admitidos por otras entidades médicas.

Depresión. La depresión contribuye a la alta frecuencia de readmisiones hospitalarias de los pacientes con ICC. Está asociada con la falta de adherencia al tratamiento médico, especialmente en pacientes jóvenes, enfermos crónicos o incapacitados y en pacientes ancianos.

Se han utilizado diferentes escalas para medir la depresión (Hamilton, Zung, MADRS, Inventario de Beck) pero estas escalas no permiten precisar el significado clínico de algunos síntomas somáticos, como el insomnio y la fatiga, que pueden formar parte de la constelación depresiva pero pueden ser síntomas primarios de la ICC.

Los síntomas depresivos severos se presentan hasta en el 85% de los pacientes hospitalizados por ICC y están relacionados con una pobre percepción del estado de salud y una reducción significativa del funcionamiento del paciente.

Los síntomas depresivos severos se correlacionan con la hipercortisolemia y, en forma negativa, con los niveles séricos de sodio y el recuento de linfocitos en sangre. La correlación observada entre depresión, niveles de cortisol y recuento linfocitario sugiere que los efectos negativos de la depresión son debidos a una disfunción neuroendocrina o inmune pero no obedecen a la disfunción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo o a obstrucción pulmonar.

La depresión es un predictor independiente de mortalidad debida a las complicaciones médicas que se presentan durante los dos años siguientes al primer episodio de falla cardíaca. Así lo han demostrado los estudios longitudinales, en los cuales se han controlado variables como sexo, edad y el factor natriurético proatrial N-fragmento terminal (proANF) 1-98, factor que es liberado en el torrente sanguíneo durante el elongamiento (stretch) valvular, la

falla cardíaca y el aumento de la presión pulmonar. El factor pro ANF 1-98 es considerado como un indicador de la severidad de la falla cardíaca.

Ansiedad. Con frecuencia se observa en la clínica que la ansiedad acompaña a la depresión, pero a pesar de esta evidencia, no existen suficientes trabajos de investigación que relacionen la ansiedad y la ICC.

El estrés y la ansiedad incrementan la frecuencia cardíaca, lo cual produce un efecto negativo en la perfusión coronaria y acorta el período diastólico. La taquicardia reduce la oxigenación del miocardio e incrementa la demanda de oxígeno por parte del corazón.

TABLA 2

Ansiedad y enfermedad cardiovascular.

La ansiedad incrementa las recaídas clínicas.

Los estresores psicosociales precipitan las hospitalizaciones.

La ansiedad influye sobre la perfusión coronaria.

Los trastornos de ansiedad están relacionados con una mayor frecuencia de muertes súbitas.

Las mujeres presentan mayores niveles de ansiedad en las primeras fases de la enfermedad cardíaca.

Los estudios epidemiológicos retrospectivos señalan que uno de cada cuatro individuos que mueren súbitamente presentan un estrés intenso en el período inmediato al desenlace fatal. Altos niveles de ansiedad afectan el funcionamiento físico, interfieren con el desempeño de roles e incrementan el riesgo de enfermedad cardíaca y de sus secuelas.

Los trabajos epidemiológicos implican a la ansiedad con el desarrollo de enfermedad cardíaca y la mayor presentación de muertes súbitas, tanto en hombres como en mujeres. El estrés crónico produce arterosclerosis y disfunción endotelial, fenómenos patológicos que están íntimamente ligados con la aparición de enfermedad coronaria.

La ansiedad es un predictor significativo de depresión, tanto en hombres como en mujeres. Diferentes estudios han puesto de relieve la mayor susceptibilidad de la mujer a la ansiedad y a la depresión, siendo más frecuente en mujeres que en hombres la presentación de trastornos de ansiedad y trastornos depresivos. A pesar de estar la mujer en un mayor riesgo de presentar ansiedad y enfermedad cardíaca, son escasos los estudios que tienen en cuenta la vulnerabilidad de la mujer hacia los trastornos de ansiedad y la patología cardíaca.

Los pacientes con trastornos de ansiedad muestran reducción de la fase de variabilidad cardíaca y alteración en el tono cardíaco, lo cual origina un aumento en la estimulación simpática, hipertensión arterial, alteración del control vagal, arritmias ventriculares y muertes súbitas.

La ansiedad es tres veces mayor en hombres y mujeres con enfermedad cardíaca. Los pacientes ansiosos se perciben a sí mismos como incapaces y limitados para desempeñar sus labores diarias. Con frecuencia, los niveles de ansiedad interfieren con un buen desempeño físico después de la cirugía cardiovascular.

El estudio de PLACH y cols. mostró que los niveles de ansiedad relacionados con la enfermedad cardíaca son mayores en mujeres con edades comprendidas entre 40-55 años. Este grupo de mujeres de "edad media" vivencian a la enfermedad cardíaca como una amenaza hacia su vida y su desempeño diario, poseen un pobre balance en la recompensa de sus roles familiares y perciben incongruencias entre sus funciones ideales y su estado actual. En edades posteriores disminuyen los roles de responsabilidad y las obligaciones laborales, familiares y sociales cambian para la mujer, con lo cual decrecen los niveles de ansiedad frente a la enfermedad cardiovascular. En la mujer anciana, la enfermedad cardíaca, puede ser considerada como un cambio más en su estado de salud y puede ser vivida como un fenómeno más dentro del proceso de envejecimiento.

Comparados con los hombres las mujeres presentan mayores niveles de ansiedad y depresión y mayor frecuencia de trastornos del sueño, previos a la cirugía cardíaca y mayores niveles de ansiedad durante la fase de tratamiento intrahospitalario del IAM. Después de la intervención quirúrgica o de la fase de hospitalización disminuyen en la mujer los niveles de ansiedad y depresión y se aprecia un aumento en el grado de satisfacción con la vida familiar. En el hombre al ser dado de alta, por el contrario, aumentan la ansiedad y la depresión y disminuye el grado de satisfacción en la vida familiar. Este hecho es debido, al parecer, a que la mujer puede encargarse en forma precoz de las tareas domésticas, en tanto que el hombre debe esperar en su hogar, durante varias semanas antes de reintegrarse a su trabajo.

EL ROL DEL APOYO SOCIAL

Diferentes estudios han puesto de manifiesto el papel protector que la red de apoyo social brinda al paciente, al disminuir el número de eventos adversos y la posibilidad de nuevos episodios de ICC.

Por el contrario, la falta de apoyo social se asocia con un riesgo mayor de presentar eventos cardíacos fatales y no fatales, especialmente en pacientes ancianos. Este hecho es más significativo en mujeres que en varones.

Si se toman en cuenta los hallazgos del trabajo Whitehall II podemos concluir, en primer lugar, que los varones son más sensibles al estrés psicosocial que desencadena en ellos un mayor número de eventos cardíacos y, en segundo lugar, que las mujeres son más sensibles a la falta de apoyo social después de sufrir un primer episodio de falla cardíaca.

ANTIDEPRESIVOS Y ENFERMEDAD CORONARIA

Más del 45% de los pacientes hospitalizados por IAM presentan depresión, que es considerada como un factor de riesgo independiente que incrementa la morbimortalidad.

Los estudios de HIPPISEY-COX y cols. han puesto en evidencia que la depresión es un factor de riesgo para enfermedad cardíaca, especialmente en los hombres. El riesgo aumenta cuando se prescriben antidepresivos no serotoninérgicos, como los antidepresivos tricíclicos (ADT) que pueden desencadenar arritmias cardíacas.

El trabajo de HIPPISEY-COX y cols. con 933 pacientes pertenecientes al Trent Focus Collaborative Research Network, a quienes se atendió cinco años antes del diagnóstico de ECI (angina pectoris, IAM, o cirugía cardíaca) y fueron apareados con el grupo control, por edad, sexo, presencia de enfermedades como diabetes mellitus e hipertensión arterial, tabaquismo e índice de masa corporal. Los antidepresivos fueron administrados a ambos grupos de pacientes durante 7.5 años, en promedio, lo cual representa 47.551 años/paciente de tratamiento antidepresivo

El estudio demostró que los pacientes con enfermedad isquémica cardíaca reciben antidepresivos, especialmente ADT, muchos años antes que se presente el evento isquémico. La doxepina fue el antidepresivo que mostró un mayor efecto cardiotoxico, seguido por la amitriptilina. Los ISRS no presentaron niveles significativos de cardiotoxicidad.

Los hallazgos del estudio hacen concluir a los autores que el riesgo de enfermedad isquémica se incrementa con las dosis de los antidepresivos y la duración del tratamiento farmacológico, especialmente cuando se prescriben los antidepresivos que poseen un efecto arritmogénico.

De otro lado, los ADT producen aumento del intervalo QTc, arritmias e hipotensión ortostática, eventos que pueden precipitar un IAM. Además, incrementan la insulinoresistencia en pacientes diabéticos no

insulinodependientes con lo cual incrementan el riesgo de ateromatosis, circunstancia ligada estrechamente a la enfermedad coronaria de tipo isquémico.

Los ISRS no producen cambios electrocardiográficos e, inclusive, la fluoxetina ha demostrado en algunos estudios que mejora la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y reduce la frecuencia cardíaca.

Aunque algunos autores han alertado sobre la posibilidad de hemorragias en los tratamientos con ISRS, los diferentes estudios no han demostrado alteraciones en el tiempo parcial de tromboplastina (PTT).

El bupropión no produce hipotensión ortostática ni alteraciones en el ECG y ha demostrado, en algunos estudios, que puede disminuir la frecuencia de las contracciones ventriculares prematuras.

No existen datos concluyentes sobre la prescripción de antidepresivos duales, tipo venlafaxina y mirtazapina.

TRATAMIENTO

Es necesario identificar en forma precoz los síntomas depresivos y ansiosos en los pacientes con posible enfermedad cardíaca, para evitar los episodios de IAM o ICC, las recaídas y los desenlaces fatales.

El identificar y tratar adecuadamente los síntomas depresivos en los pacientes con ICC produce aumento en los niveles de funcionamiento social y personal del paciente, mayor adherencia al tratamiento médico, los regímenes dietéticos y la rehabilitación cardíaca, incremento en la calidad de vida y disminución del número de recaídas y hospitalizaciones.

Como se comentó anteriormente los antidepresivos serotoninérgicos están indicados en estos pacientes, no solamente por su papel antidepresivo, sino por su acción serotoninérgica que puede corregir las alteraciones en el tono autonómico y la variabilidad cardíacos, así como la activación plaquetaria.

Los diferentes estudios han mostrado las bondades de la terapia cognoscitiva comportamental para incrementar la adherencia del paciente al tratamiento médico, a la rehabilitación cardíaca y a los cambios del estilo de vida. La terapia cognoscitiva y comportamental ha demostrado ser útil en el tratamiento del abuso de cigarrillo, tan íntimamente ligado a la patología cardíaca, y hoy en día, considerado como comorbilidad frecuente de los estados depresivos.

LECTURAS SELECCIONADAS

GUCK T.P., KAVAN M., ELSASSER G., BARONE E.J.

Assessment and treatment of depression following myocardial infarction. *Am Fam Physician*, 2001; 64: 641-8.

GOODNICK P.J., HERNÁNDEZ M.

Treatment of depression in comorbid medical illness. *Exp Opin Pharmacotherapy*, 2000; 1(7) 1367-83.

HIPPISLEY-COX J, PRINGLE M, HAMMERSLEY V., ET AL.

Antidepressants as risk factor for ischaemic heart disease: case-control study primary care. *Br J Medicine*, 2001; 323: 666-9.

KALKMAN C.J., MARK D., NEWMAN M.F.

Newer bypass technique only bit better for memory. *J Am Med Ass*, 2002; 287: 1405-8.

LESPERANCE F., FRASURE-SMITH N., TALAJIC M., BOURASSA M.

Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation*, 2002; 105: 1049-53.

MCMAHOM K., LIP G.

Psychological factors in heart failure. A review of the literature. *Arch Intern Med*, 2002; 162(5): 509-16.

PLACH S.K.

Anxiety in women with heart disease. *Psychiatric Times*, 2002; 19(3): 1-6.

SEREBRUANY V.L., GURBEL P.A., O'CONNOR C.M.

Platelet inhibitor by sertraline and N-desmethilsertraline: a possible missing link between depression, coronary events and mortality. Benefits of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Res*, 2001; 43(5): 453-62.

SAUER W.H., BERLIN J.A., KIMMEL S.E.

Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and myocardial infarction. *Circulation*, 2001; 104: 1894-8.

STANSFELD S.A., FUHRER R., SHIPLEY M.J., MARMOT M.G.

Psychological distress as a risk factor for coronary heart disease in the Whitehall II Study. *Int J Epidemiology*, 2002; 31: 248-55.

TSUYUKI R.T.

Patient counseling may reduce congestive heart failure exacerbation frequency. *Arch Intern Med*, 2001; 161: 2337-42.

ZIEGELSTEIN R.C.

Depression in patients recovering from myocardial infarction. *JAMA*, 2001;
286(13): 1621-7.

Carlos E. Rodríguez A.

ESTRÉS, RESPUESTA INMUNE Y SIDA.

- Estresores y enfermedad
- Evaluación de los estresores
- Trastornos afectivos y respuesta inmune
- Estrés, sistema inmune y sida
- Manejo cognoscitivo y comportamental

A PESAR de la dicotomía mente-cuerpo presente en la historia del pensamiento médico, desde la antigüedad hasta avanzado el siglo XX, algunos investigadores clínicos han insistido en subrayar la importancia de los factores emocionales en la enfermedad física. Cuando tratamos enfermedades como el sida, para predecir su evolución, en ocasiones resulta más importante comprender lo que está sucediendo en la mente del enfermo que conocer la evolución del compromiso orgánico.

El avance de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y los cambios que se presentan en el sistema inmunológico y en la conducta de las personas afectadas han despertado un marcado interés por parte de los estudiosos de la psiconeuroinmunoendocrinología (PNIE). Hoy en día se sabe más acerca de las características inmunológicas de los diferentes estados del sida que de cualquier otra enfermedad e, inclusive, se postula que algunas citokinas (interleukinas, interferones y el factor de necrosis tumoral) pueden servir como marcadores de la progresión de la enfermedad.

En el presente capítulo intentaremos abordar los aspectos psiconeuroinmunoendocrínicos implicados en la infección por HIV y trataremos de comprender, mediante la propuesta de un modelo teórico, los eventos que, desencadenados por fenómenos como el estrés psicosocial, alteran el sistema inmune e influyen en el curso clínico y el pronóstico del sida.

En un capítulo anterior hemos señalado las interrelaciones de la respuesta cerebral a nivel psiconeuroinmunoendocrino. A continuación examinaremos las evidencias que la investigación ha aportado a la comprensión de las múltiples interrelaciones de la respuesta cerebral y el sida, entidad en la cual el estrés aparece como un elemento de gran relevancia en la progresión de la infección y en el afrontamiento de la enfermedad.

ESTRESORES Y ENFERMEDAD

Los hombres homosexuales infectados con VIH-1 enfrentan un gran número de estresores. En la medida en que la infección progresa, deben enfrentar los cambios en su estado salud y condición laboral, la preocupación sobre la cobertura de sus servicios en salud, incremento de los costos de atención médica, el deterioro de la calidad de vida y de la capacidad de cuidar de sí mismos. Muchos de ellos deben enfrentar la muerte de la pareja o los amigos, y el rechazo de la familia, situaciones que los conducen a un aislamiento social progresivo.

El estrés afectivo es muy intenso en este grupo de pacientes, con la subsecuente aparición de trastornos depresivos, en especial las reacciones de adaptación con

ánimo depresivo en el 80% de los casos. La tasa de suicidio en estos pacientes es 36 veces mayor que en pacientes no infectados. Los pacientes seropositivos presentan con frecuencia niveles elevados de ansiedad, especialmente durante la fase prodrómica de la enfermedad y cuando aparecen los síntomas de progresión de la enfermedad.

Existen serias dificultades metodológicas que deben ser superadas para poder demostrar en la cascada de eventos vitales la conexión existente, entre los estresores vitales y la función inmune y de ésta con los efectos sobre la salud y la progresión del sida.

Los cambios que sufre la función inmune en presencia de los eventos vitales estresantes con frecuencia no son asociados con cambios en la salud. Esto es debido al limitado poder de los estudios de investigación que utilizan muestras de tamaño no adecuado, a los cambios pequeños y temporales en la función inmune, o a la selección inadecuada de marcadores inmunológicos o indicadores de salud.

Existe una gama muy amplia de estresores y reacciones psicobiológicas al estrés, lo que obliga a tener cautela al aplicar los conceptos básicos del proceso de estrés, en los estudios de PNIE.

EVALUACIÓN DE LOS ESTRESORES

Las investigaciones sobre los efectos de los estresores vitales sobre el sistema inmune y los estudios de condicionamiento comportamental han brindado evidencia suficiente acerca de la complejidad de la relación entre función inmune, estresores y conducta.

Medir las reacciones de estrés es un problema serio, porque las observaciones y juicios clínicos no coinciden, la mayoría de las veces, con la autopercepción del malestar. Esto se debe a la falta de precisión de las medidas en las escalas y a la presencia de mecanismos de defensa como la negación que mantiene la ilusión de salud mental.

Diferenciar los estresores de las reacciones al estrés resulta útil en muchos contextos. Sin embargo, una reacción atribuida al estrés puede servir como estresor para otras reacciones. Por ejemplo, la depresión mayor con frecuencia no tiene un evento externo precipitante, en tanto que respuestas de estrés paradigmáticas como el duelo secundario a una pérdida, son fenomenológicamente indistinguibles de una depresión mayor. Además, estados reactivos como el trastorno de estrés postraumático, que tienen un

evento externo precipitante, pueden presentar síntomas similares a un cuadro de depresión mayor.

La investigación acerca de los estresores vitales se ve complicada por dos factores: los estresores se pueden caracterizar de muy diversas maneras, y diferentes tipos de estrés están asociados con diversas reacciones inmunes. Sin embargo, hay evidencia suficiente sobre la relación entre el estrés y las medidas de la función inmune, niveles de inmunoglobulinas y medidas de recuento celular. El estrés puede ser un evento observable, crónico o agudo, interpersonal o no social.

El dilema consiste en si se deben emplear escalas de mediciones cuantitativas objetivas o autoinformes cualitativos, sabiendo que cada uno de ellos obtiene mejores resultados en determinados modelos de investigación.

TRASTORNOS AFECTIVOS Y RESPUESTA INMUNE

Los estresores vitales y las reacciones de estrés asociadas pueden estar entrelazadas de manera inextricable. El desarrollo de un trastorno afectivo puede estar involucrado en los efectos inmunes de una reacción de duelo o separación. Los cambios afectivos y los síntomas neurovegetativos que presenta una persona en duelo sugieren la presencia de un trastorno afectivo, y la depresión como el duelo, están asociados al incremento de la prevalencia de enfermedades neoplásicas e infecciosas.

Hay estudios, como los realizados por IRWIN y cols. que muestran una respuesta linfoproliferativa reducida en individuos en duelo que presentaban síntomas depresivos y la presencia de una correlación negativa fuerte entre la severidad de los síntomas depresivos, la actividad de las células NK y el recuento de células CD8+. Entre las personas en duelo, los indicadores de inmunocompetencia son más bajos en aquéllos que tienen síntomas depresivos, y las alteraciones inmunológicas parecen estar más relacionadas con el ánimo disfórico que con las situaciones específicas.

Sin embargo, existe evidencia importante de que las alteraciones del afecto no son suficientes para causar cambios en el sistema inmune. Cuando se consideran otros factores como edad, sexo, severidad de la depresión y hospitalización se han observado relaciones diferentes con cada una de las variables. Por ejemplo, la edad y la severidad de los síntomas han mostrado tener los efectos más consistentes, en tanto que la severidad de la depresión está moderadamente asociada con la disminución del funcionamiento inmune.

La edad y la hospitalización tienen un efecto más notable en estas relaciones. Tanto el recuento como la supresión de la función celular inmune son más evidentes en pacientes ancianos. La edad puede reflejar un cambio en la

capacidad de defensa inmunológica, pero también podría reflejar variaciones en el estilo de afrontar los problemas. Por ejemplo, en hombres ancianos en duelo, la inmunosupresión ocurre inmediatamente después de la pérdida, mientras que en hombres jóvenes la reacción inmune es más tardía e intensa. Esta diferencia en el tiempo de reacción es consistente con los efectos del envejecimiento y con la diferencia de estilos en el afrontamiento de los problemas, por parte de ancianos y jóvenes. Igual sucede con la hospitalización, pero la superposición de estas dos variables hace difícil saber cuál es el peso de cada una de ellas como factor de causalidad.

Para establecer si existe relación entre los factores psicológicos y la salud es necesario identificar los mecanismos que median esta relación. La investigación se puede hacer por vía de la respuesta neuro-endocrina-inmune o por vía de la respuesta comportamental. En esta última se analizan los hábitos y las respuestas a situaciones que pueden tener efectos significativos sobre la capacidad del organismo para mantenerse saludable y resistir a la enfermedad. Por ejemplo, los eventos estresantes pueden hacer que la persona aumente o disminuya el ejercicio físico, altere los patrones de sueño, y cambie la dieta, o consuma alcohol, café, nicotina y otras drogas psicotrópicas.

Las investigaciones recientes en PNIE consideran estas conductas como covariantes o antecedentes directos de los cambios inmunes. Algunas de estas conductas pueden también tener un impacto positivo sobre la función inmune y la salud. El considerar la vía comportamental como covariable, permite que las investigaciones en PNIE puedan evaluar la vía neuro-endocrino-inmune y analizar las alteraciones fisiológicas que pueden precipitar cambios observables en la función inmune. Por ejemplo, diferentes reacciones emocionales están acompañadas por patrones hormonales divergentes que a su vez se ven afectados por las características de la personalidad. (Figura 1).

FIGURA 1

Interrelaciones del comportamiento con los sistemas inmune y endocrino.
Modificado de SONG & LEONARD, 2000

Comportamiento

Cerebro

CRH

SNS Neurotransmisores

Péptidos Hipotálamo

CRH

Médula ósea

Timo GH, PRL, LH Hipófisis

Bazo

Células inmunes Citokinas Suprarrenal

Glucocorticoides

Inmunidad celular y humoral

Es necesario aclarar el papel de los estados emocionales y afectivos en la activación de los distintos ejes neurohormonales para poder sentar las bases de intervenciones clínicas dirigidas a reducir el efecto deletéreo del estrés sobre el sistema inmune y la salud.

La investigación en PNIE es muy compleja porque requiere el análisis de los antecedentes psicosociales, biológicos y conductuales, de las mediciones endocrinas y de los indicadores de inmunidad y sus efectos sobre la salud. Este hecho explica la heterogeneidad en el diseño de los estudios, la dificultad para extraer conclusiones con bases suficientes y la imposibilidad de generalizar los resultados.

Para afrontar estas dificultades se utiliza el metaanálisis, técnica estadística que permite combinar los resultados de varias investigaciones, resumiéndolos en un resultado de mayor poder estadístico e investigativo.

Es necesario ser cuidadosos a la hora de hacer generalizaciones de los resultados de los estudios de metaanálisis, porque es imperioso tener en cuenta los diferentes criterios de selección y métodos, y las diferentes interacciones entre variables que no están presentes en todos los estudios analizados.

ESTRÉS, SISTEMA INMUNE Y SIDA

Los estudios de metaanálisis han mostrado que el estrés en general se asocia con una disminución de todas las medidas de la función inmunológica, en tanto que el estrés no social se asocia con la disminución de la actividad de la fitohemaglutinina (PHA) y las células NK. El estrés interpersonal tiende a ser el menos potente de los estresores, pero los estresores interpersonales o sociales pueden afectar diferentes componentes del sistema inmune como lo hace el estrés no social.

Los eventos agudos y objetivos tienen un efecto importante sobre la actividad de las células NK. El estrés produce disminución del recuento de las células B, T, y NK y aumento en el total de células blancas. Las células CD8+ tienden a ser más sensibles al estrés agudo, y su disminución muestra una asociación más fuerte a los eventos objetivos que la encontrada en el recuento de otras células. El estrés prolongado tiene una relación inversa con el recuento de células CD8+. Estos hallazgos tienen implicaciones importantes en la progresión del sida. El paso de un estado asintomático luego de la infección por VIH-1 a un estado sintomático temprano o a un sida está asociado con el grado creciente de inmunocompromiso. El intervalo de esta progresión es muy variable, así como el curso clínico entre el diagnóstico y el tiempo de supervivencia.

La tasa a la cual se produce el deterioro del sistema inmune no se relaciona en forma consistente con el progreso clínico de la enfermedad, ni es constante en una misma persona. Se estima que sólo el 2% de las personas infectadas por VIH-1 desarrolla sida en los dos años siguientes y solamente el 11% lo hace en los 4 primeros años. El tiempo promedio entre la infección inicial y el sida es de 8-10 años, y se está prolongando con los nuevos tratamientos.

Los factores comportamentales influyen en la duración de este período. El funcionamiento psicosocial de una persona puede modificar no sólo su salud mental sino su perfil inmunológico y su estado de salud.

Existen resultados contradictorios en las investigaciones sobre los efectos de los factores psicosociales sobre la infección por VIH. Las diferencias parecen ser debidas al uso de distintas metodologías. Por ejemplo, el considerar el dominio psicosocial como una sola variable y correlacionarla con múltiples medidas inmunológicas no permite probar el papel potencial de los factores comportamentales en la progresión de la infección. Esto se debe a que para cada medida de inmunidad existen diferentes variables de control, al igual que para cada variable psicosocial considerada individualmente.

El modelo de Stressor-Support-Coping (SSC) propuesto por GOODKIN y cols. para el análisis de la progresión de la infección cervical por el virus del papiloma humano hasta la neoplasia intraepitelial cervical puede ser útil para caracterizar el contexto de funcionamiento psicosocial de un individuo, aplicándolo al bienestar psicológico, inmunológico y físico de una persona seropositiva para VIH-1.

Este modelo usado para cáncer cervical, permite organizar y comprender el papel de los factores psicosociales en la infección por VIH-1. Teóricamente, los estresores sociales (especialmente aquellos que son incontrolables, impredecibles, severos y crónicos) están asociados con cambios inmunes fenotípicos (recuento de células CD4+) y funcionales (disminución de la citotoxicidad de los linfocitos T), eventos que a su vez, están asociados con la progresión de la enfermedad.

El modelo considera dos esferas en el dominio psicosocial: la interna y la externa. En la medida en que los estresores de la esfera externa son impredecibles, incontrolables y crónicos, tienen mayor posibilidad de causar perturbaciones en el bienestar psicológico del individuo (incrementando el estrés psicológico), la función inmune, y la salud física.

El impacto de los estresores vitales puede ser mediado por el soporte social que también forma parte de la esfera externa. Cuando éste es insuficiente, insatisfactorio, o no se dispone de él, puede producir limitaciones progresivas. Además, el soporte social afecta el sistema inmune y la salud física aunque no exista interacción con un evento vital estresante.

Los factores de la esfera interna comprenden los procesos y actitudes que un individuo emplea para afrontar los eventos vitales estresantes. Por ejemplo, si un individuo es excesivamente respetuoso y colaborador, socialmente aislado, pesimista, desesperanzado, temeroso de su condición física, no expresa sus emociones y tiene un estilo pasivo para enfrentar las dificultades, se incrementa el efecto deletéreo de los estresores vitales sobre el bienestar psicológico, la función inmune y la salud física. Por el contrario, el poseer un apoyo social suficiente y satisfactorio, utilizar estrategias activas para enfrentar los problemas (realizar acciones constructivas, hacer un plan estratégico), y mantener una actitud positiva (optimista, esperanzada, no tener preocupaciones físicas injustificadas, ser sociable y poseer una expresión emocional adecuada), puede disminuir los potenciales efectos destructivos de los factores externos y tener efectos saludables sobre los tres dominios señalados.

La forma de hacer frente a los problemas tiene dos componentes: una disposición básica y una estrategia específica para cada situación. La respuesta a los eventos estresantes basada en los recursos internos puede verse limitada por una forma maladaptativa de enfrentar las dificultades, especialmente cuando se usan mecanismos como la negación, la distracción o la evitación. Esta forma de disposición básica tiene mayor probabilidad de producir un mayor grado de desadaptación psicológica.

Debido a la activación neuroendocrina del sistema simpático adrenomedular y del eje límbico-hipotalámico-hipófisis-adrenal (LHHA), se puede observar en el segundo dominio, disminución de las medidas de inmunidad celular, incluyendo proliferación de linfocitos, citotoxicidad de las células NK y citotoxicidad de los linfocitos T específica para VIH. El incremento en la carga viral de VIH-1 asociado a los eventos anteriores podría predecir los cambios en el tercer dominio, y una progresión clínica más rápida de la enfermedad con disminución del tiempo de supervivencia.

En resumen, los factores de la esfera interna (actitud para enfrentar problemas) y externa (estresores vitales y soporte social), pueden afectar directa o indirectamente los tres dominios (bienestar psicológico, medidas de inmunidad celular, y salud física), resultados que están íntimamente relacionados entre sí. En los estudios de investigación se ha observado que los problemas psicológicos debidos al estrés, afectan la función inmune, y a su vez, la salud y la progresión de la enfermedad y que existe una retroalimentación en el sentido opuesto, del sistema inmune sobre la conducta.

De esta forma podemos suponer que un estilo pasivo y maladaptativo para afrontar las dificultades, las actitudes pesimistas, desesperanzadas y ansiosas frente a los problemas físicos y el apoyo social insuficiente o ausente aumentan los efectos devastadores de los estresores sociales en la evolución clínica del sida, estresores que a su turno, están relacionados con el deterioro de la función celular inmune y el avance más rápido de la enfermedad.

FEASTER, GOODKIN y col. utilizaron el modelo SSC para estudiar una cohorte natural de 118 hombres homosexuales seropositivos para VIH-1 y 54 hombres homosexuales seronegativos para VIH-1, en la Escuela de Medicina de la Universidad de Miami. Se propusieron encontrar una categorización contextual completa del dominio psicosocial que permitiera evaluar los efectos sobre los tres dominios resultado: estrés psicológico, función inmune y salud física. Para tal fin, utilizaron un modelo de ecuaciones estructurales que permitió examinar las interrelaciones de los tres dominios dependientes y el papel de las variables del dominio independiente: estresores vitales, soporte social y estilo para afrontar dificultades.

El estudio longitudinal mostró que existe relación entre el dominio psicosocial y los dominios resultado, dentro del Modelo SSC. La evidencia indicó que los niveles de los estresores vitales contribuyen a los niveles de estrés psicológico en la población de pacientes estudiados. En el estado sintomático temprano de la infección por HIV-1, el nivel de estresores existentes es menos importante que la disponibilidad de soporte social en la aparición del estrés psicológico.

En el dominio inmunológico, la cantidad de estresores vitales y el estilo para afrontar las dificultades resultaron ser de capital importancia. Existen indicios de que la cantidad de estresores vitales posee una relación menos fuerte con las medidas inmunológicas en los pacientes infectados que en los individuos en riesgo para la infección. Esto puede parecer sorprendente, pero no lo es tanto, porque la infección por HIV-1 afecta directamente al sistema inmune, y hace que éste responda de una manera menos eficaz a los cambios psicosociales y a otros factores que lo afectan. Además, un estresor único pero potente como el duelo frente a una pérdida demostró ocasionar efectos inmunológicos

significativos sobre la citotoxicidad de las células NK y la respuesta linfoproliferativa, en pacientes infectados con HIV-1.

El estilo activo para afrontar las dificultades fue importante para predecir el comportamiento de estas medidas inmunológicas frente a la pérdida, así como la progresión del recuento de células CD4+ y de los niveles de $\gamma 2$ microglobulina, medidas que se emplean para evaluar la progresión de la infección por HIV-1.

En el dominio de la salud física, la evidencia indica que el papel de estos predictores fue similar, siendo el estilo activo en el afrontamiento de las dificultades, el de mayor relevancia clínica en la fase sintomática temprana de la infección. El énfasis en este estilo activo y la terapia de apoyo mostraron ser más importantes para los individuos seropositivos sintomáticos que para los asintomáticos. Estas intervenciones pueden tener un efecto directo, si no inmediato, sobre la calidad de vida de las personas infectadas al reducir el estrés psicológico y se puede esperar que con estas intervenciones se logre actuar sobre la función inmune y la salud física.

Aunque los resultados de este estudio de cohorte longitudinal muestran que los factores psicosociales juegan un papel importante en la infección por HIV-1, hay que tener en cuenta que existen diferencias entre el análisis de los datos de un estudio transversal y uno longitudinal. Por ejemplo en el Modelo SSC originalmente se describen los estresores con parámetros de predictibilidad, control y duración, en tanto que, en este estudio longitudinal no hay información sobre estos parámetros, información que permitiría una mejor relación contextual entre estresores y estilos de afrontamiento de dificultades.

El estilo pasivo de afrontar problemas es considerado frecuentemente como maladaptativo. Sin embargo, algunos tipos de estilos pasivos para afrontar problemas, como la escasa expresión de emociones o el cambio hacia la espiritualidad, pueden ser la respuesta más apropiada frente a los estresores incontrolables. En la investigación de FEASTER, GOODKIN y cols. se consideran las medidas de afrontamiento de problemas como una disposición, en tanto que la medida situacional de las estrategias de afrontamiento podría correlacionar mejor los estresores con estrategias. Esto es muy importante en el caso de estresores específicos como la pérdida afectiva.

MANEJO COGNOSCITIVO Y COMPORTAMENTAL

Los resultados de estas investigaciones han estimulado el desarrollo de intervenciones que comprenden estrategias para el manejo cognoscitivo comportamental del estrés y técnicas de relajación dirigidas a los individuos

seropositivos para HIV-1 que presentan un elevado número de estresores, escasa disponibilidad de soporte social y marcado estilo pasivo de afrontamiento de problemas.

El manejo cognoscitivo comportamental del estrés relacionado con el sida comprende:

- o Estrategias para aprender a reconocer el estrés, los estresores y las reacciones al estrés.
- o Reconocimiento de los patrones automáticos de pensamiento y de los diálogos internos negativos para remplazarlos por un pensamiento racional.
- o Desarrollo de un estilo más adaptativo para el afrontamiento del estrés.
- o Estrategias para la focalización de problemas y emociones.
- o Manejo de emociones difíciles como el enojo.
- o Incremento de la asertividad y desarrollo de destrezas de negociación.
- o Uso y conservación del soporte social y participación en grupos.
- o Información sobre la enfermedad, estilos de vida saludables y sexo seguro.

La terapia grupal de apoyo es especialmente útil en pacientes con soporte social pobre y especialmente, en el caso específico de pérdidas múltiples asociadas a la infección por HIV-1. El escaso uso de un estilo activo de afrontamiento de problemas y el predominio de la pasividad pueden ser indicación de una terapia de tipo cognoscitivo-comportamental dirigida al cambio de patrones cognoscitivos acerca de la selección de estrategias de afrontamiento y confrontación con los estresores vitales.

La presencia de un número elevado de estresores puede ser indicación de terapias de relajación muscular profunda, meditación o biorretroalimentación. Estas estrategias profilácticas son análogas a los cuidados médicos primarios dirigidos a evitar complicaciones letales en pacientes seropositivos para HIV-1.

Muy seguramente, en un futuro cercano, se incluirán a las intervenciones comportamentales profilácticas dirigidas al estrés psicológico, el soporte inmunológico y la detención de la progresión clínica de la enfermedad dentro de los planes de la profilaxis médica primaria para lograr el verdadero desarrollo del modelo biopsicosocial en la atención en salud de los pacientes infectados por HIV.

LECTURAS SELECCIONADAS

DEITOS TFH, GASPARY J.F.P.

Teorias Psiconeuroimunológicas- Implicações Clínicas. *Psiquiatria Biológica*. 1996; 4 (3): 127-36.

FEASTER D.J., GOODKIN K., BLANEY N.T., ET AL.

Longitudinal Psychoneuroimmunologic Relationships in the Natural History of HIV-1 Infection: The Stressor-Support-Coping Model. In: *Psychoneuroimmunology. Stress, Mental Disorders, and Health*. GOODKIN K, VISSER A.P. (Ed). American Psychiatric Press, Inc. Washington D.C., 2000.

IRONSON G., ANTONI M.H., SCHNEIDERMAN N., ET AL.

Stress Management and Psychosocial Predictors of Disease Course in HIV-1 Infection. In: *Psychoneuroimmunology. Stress, Mental Disorders, and Health*. GOODKIN K, VISSER A.P. (Ed). American Psychiatric Press, Inc. Washington D.C., 2000.

KELLER S.E., SCHLEIFER S.J., BARTLETT J.A., ET AL.

Stress, Depression, Immunity, and Health. In: *Psychoneuroimmunology. Stress, Mental Disorders, and Health*. GOODKIN K, VISSER A.P. (Ed). American Psychiatric Press, Inc. Washington D.C., 2000.

SONG C., LEONARD B.E.

Fundamentals of Psychoneuroimmunology. John Wiley & Sons Ltd. Chichester, 2000.

César A. Arango Dávila

MECANISMOS CELULARES DE LOS ANTIDEPRESIVOS

- Primeros mensajeros
- Segundos mensajeros
- Terceros mensajeros
- Cuartos mensajeros
- Quintos mensajeros
- Genética del receptor de recaptación de serotonina y respuesta antidepresiva
- Otros efectos celulares de los antidepresivos

LA PRIMERA hipótesis comprobable relacionada con el origen biológico de la depresión partió de la observación de que muchos pacientes que tomaban reserpina, un medicamento antihipertensivo, desarrollaban cuadros depresivos

graves. Experimentos de laboratorio mostraron que la reserpina tenía la capacidad de disminuir de forma dramática las aminas biógenas del cerebro, especialmente la norepinefrina y la serotonina mediante un mecanismo de desanimación y disminución de la síntesis de estos neurotransmisores.

Se planteó que la depresión podría ser el resultado de la disminución en la disponibilidad de aminas biógenas en el cerebro y que el incremento de estos neurotransmisores en el espacio sináptico podrían aliviarla. Observaciones clínicas mostraron que algunos medicamentos utilizados para el tratamiento de la tuberculosis mejoraban en forma notable el estado de ánimo de los pacientes; al Rimifón (hidrácido del ácido isonicotínico) y a la iproniazida se les comprobó el efecto de inhibir a la enzima monoaminoxidasa. A partir de estas moléculas se sintetizaron posteriormente la tranilcipromina y la fenelzina, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) que incrementaban las aminas biógenas en el cerebro.

Además de los IMAO, todos los medicamentos antidepresivos utilizados en la clínica como los antidepresivos tricíclicos (ADT), los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores selectivos de recaptación de norepinefrina (ISRN) y los antidepresivos modernos con acción dual tienen la capacidad de incrementar la serotonina y la norepinefrina en el cerebro. Partiendo de este hecho, se ha reforzado la teoría de que la depresión puede ser una alteración en la disponibilidad de serotonina o norepinefrina. Sin embargo, las mediciones de estos neurotransmisores en estudios preclínicos y clínicos no han sido concluyentes en demostrar su relación directa con la etiopatogenia de la depresión.

Cuando se usan medicamentos antidepresivos se puede comprobar que la respuesta clínica no depende directamente de la modificación de la disponibilidad de la serotonina en el espacio sináptico. Minutos u horas después del consumo de un ISRS, cuando éste ha sido absorbido y alcanza el cerebro pueden aparecer manifestaciones clínicas que resultan del incremento de la actividad de la serotonina como inquietud, ansiedad y temblor. La respuesta clínica antidepresiva es evidente sólo a partir de la tercera a la quinta semana del tratamiento, mucho tiempo después del incremento del neurotransmisor en el espacio sináptico, lo que hace pensar que son otros sucesos, seguramente de origen intracelular, los responsables específicos de la respuesta antidepresiva.

En los últimos treinta años se han hecho investigaciones que permiten explicar la forma como los receptores neuronales generan cambios en el interior de las células. Desde hace veinte años se evalúan las modificaciones en la transcripción del ADN y la relación entre la estimulación de los receptores y la

expresión genética de las neuronas. La sistematización de la información proveniente de estas investigaciones ha permitido perfilar una secuencia de sucesos en los que se observa que la transmisión intracelular de la información se hace paso a paso y que cada paso presenta una peculiaridad bioquímica o fisiológica que influye sobre el paso siguiente.

Por tratarse de la traducción secuencial de la información desde la superficie celular hasta el núcleo celular para desencadenar la respuesta definitiva, a las sustancias implicadas en estos procesos se les ha denominado mensajeros. La fisiopatología de la depresión tiene relación con modificaciones en cualquiera de los niveles de las cascadas y, por otro lado, el mecanismo de acción de los antidepresivos repercute en estos sistemas.

PRIMEROS MENSAJEROS

En la etiopatogenia y farmacología de la depresión han tenido gran importancia la serotonina y la norepinefrina [1] (Tabla 1, Figura 1), neurotransmisores aminérgicos que actúan sobre un receptor [1A] usualmente metabotrófico que desencadena a través de unas moléculas transductoras (proteínas G) (Tabla 1[1B]) la activación o inhibición de algunas enzimas (Tabla 1[1C]) que incrementan o disminuyen la concentración de un segundo mensajero (Tabla 1[2]).

Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y los ADT fueron los medicamentos de elección durante varias décadas y su efectividad abrió las puertas para la comprensión de los posibles mecanismos fisiopatológicos de la depresión. En la última década los ISRS, como la fluoxetina y la sertralina se han constituido en fármacos de elección para el tratamiento de la depresión, no sólo porque su efectividad es comparable a la de los ADT, por la seguridad en el uso y porque sus efectos colaterales son menos molestos y menos frecuentes. El mecanismo básico de estos nuevos medicamentos es la inhibición selectiva de la recaptación de serotonina y el bloqueo de la molécula encargada del transporte de la serotonina del espacio sináptico al interior de la célula.

FIGURA 1

Los antidepresivos aumentan la disponibilidad de serotonina y norepinefrina en el espacio sináptico, se genera una cascada de sucesos que termina en la activación de un segundo mensajero.

Inhibición Aumento de Estimulación Disociación Activación
Antidepresivo de recaptación NE y 5-HT de de de
de NE y 5-HT en la sinapsis receptores proteína G adenilciclase

SEGUNDOS MENSAJEROS

Son el producto de la activación de una enzima sobre la cual actúa la proteína G (Tabla 2), pueden producir efectos sobre determinadas enzimas que desencadenan respuestas fisiológicas de diferente índole. Usualmente actúan sobre las denominadas proteinkinasa (Tabla 1[2A]), enzimas que tienen la capacidad de generar a través de la fosforilación cambios en proteínas específicas de las células como receptores, proteínas del citoesqueleto y enzimas de síntesis de neurotransmisores (Figura 2).

TABLA 1

Secuencia de sucesos intracelulares ocasionada por la activación de los receptores de norepinefrina y serotonina. Obsérvese que hay una importante confluencia en los factores de transcripción y la activación de genes de expresión rápida o cuartos mensajeros.

1 1A 1B 1C 2 2A

Primer Receptor Proteína G Enzima Segundo Protein
mensajero mensajero kinasas

Norepinefrina α GS Activa cAMP PKA
adenilciclase

Serotonina 5HT_{1A} / $1B$ / $1C$ Gi/Go Inhibe TMAMPc PKA
norepinefrina β_2 adenilciclase

Serotonina 5HT_{2A} y 5HT_{2C} Gq/G11 Activa cIP_3
Norepinefrina α_1 fosfolipasa C cDAG PKC

Esteroides β Receptor GS Activa cAMP PKA
esteroideo adenilciclase

1 3 3A 4 Primer mensajero Tercer mensajero Factor de transcripción Cuarto
mensajero

Norepinefrina CREB? β CRE Fos, JunB,
SRF β SRE FosB,
 β β SIE β fosB,
SIF? β IRE Zif/268,
IRBP? Fos, Jun, Prodinorfina
Serotonina CREB? β CRE Fos, JunB,

Norepinefrina SRF? ?SRE FosB,
? ?SIE FosB,
SIF? ?IRE Zif/268,
IRBP? Fos, Jun, Prodinorfina

Serotonina Norepinefrina IRBP? ?IRE JunB, Fos y Jun

Esteroides Fosforilación del Receptor JunB, Fos y Jun
receptor esteroideo esteroideo fosforilado

Abreviaturas

CBP: CREB Binding Protein
CRE: Cyclic AMP Responder Element
CREB: Cyclic AMP Responder Element
Binding Protein
DAG: Diacilglicerol
IP3: Fosfatidilinositol 3
IRBP: IRE Binding Protein
IRE: Inverted Repeat Element
PKA: Protein Kinasa A
PKC: Protein Kinasa C
SER: Serum Responder Element
SIE: SIF Responder Element
SIF: Sis-inducible Factor
SRF: Serum Responder Factor

FIGURA 2

Sucesos intracelulares desencadenados por la activación de un neurotransmisor metabotrófico de serotonina o norepinefrina. Los cambios en el grado de fosforilación de proteínas se pueden detectar a las horas o a los pocos días de iniciado un antidepresivo, pero no se encuentran en relación directa con el efecto antidepresivo a pesar de modificar la sensibilidad de receptores, proteínas estructurales y enzimas

Activación de la Modificación en el grado o Hiposensibilidad de receptores adenilciclasa de fosforilación de proteínas presinápticos 5HT1A, 1B y 1C y ?2 de receptores o Hipersensibilidad de receptores postsinápticos 5HT1A y ?1

Síntesis Activación Fosforilación Cambios
de de subunidad catalítica de la proteína asociada del citoesqueleto y
AMPC de proteinkinasa a microtúbulos MAP2 los complejos sinápticos

Modificación en el grado o Tirosina hidroxilasa
de fosforilación de enzimas o Triptófano hidroxilasa

TERCEROS MENSAJEROS

Consisten generalmente en los denominados factores de transcripción (Tabla 1[3]) que son fosforilados por las proteinkinasa activadas por los segundos mensajeros. El más conocido es el CREB (Cyclic AMP Response Element Binding Protein) y sobre el cual confluyen las cascadas de respuestas desencadenadas por la serotonina y la norepinefrina. Este factor de transcripción induce la activación de determinados genes (Tabla 1[3A]) especialmente los genes c-fos y c-jun.

CUARTOS MENSAJEROS

Corresponde a las proteínas producidas por la activación de los genes c-fos y c-jun entre otros. Estas proteínas hacen parte del complejo transcripcional AP-1 que tiene la capacidad de activar genes de proteínas estructurales o funcionales de las neuronas como microtúbulos, receptores o enzimas. Tiene especial importancia la síntesis de sustancias neurotróficas como el BDNF (Brain Neurotrophic Derived Factor) y la neurotensina-3 que promueven la división celular en el giro dentado del hipocampo y en la corteza rinal y, además, ejercen importantes efectos tróficos incrementando la conectividad y la profusión dendrítica (Tabla 1 [4] y Figura 3).

QUINTOS MENSAJEROS

Son las proteínas sintetizadas como resultado de la activación del cuarto mensajero. Estas proteínas al ser transportadas a su sitio de actividad implican un cambio en la realidad fisiológica de la neurona (Figura 3)

FIGURA 3

Efecto intranuclear de los receptores metabotróficos de norepinefrina o de serotonina. Los cambios en la transcripción genética y de la síntesis proteica

podrían ser los aspectos implicados en la respuesta clínica a largo plazo de los antidepresivos.

Fosforilación del CREB

Cambios Incremento Cambios Síntesis

en la síntesis de de la síntesis en la síntesis de factores

receptores de 5HT, de fragmentos de enzimas de de

NE y glucocorticoides de microtúbulos neurotransmisores crecimiento

Modificación Cambios estructurales Modificación Neurogénesis

de la excitabilidad del citoesqueleto, de la disponibilidad y elongación

de la neurona las dendritas y los de neurotransmisores de dendritas

complejos sinápticos en el espacio sináptico

GENÉTICA DEL RECEPTOR DE RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y RESPUESTA ANTIDEPRESIVA

Como se comentó anteriormente el mecanismo básico de los ISRS es la inhibición selectiva de la recaptación de serotonina y el bloqueo de la molécula encargada del transporte de la serotonina del espacio sináptico al interior de la célula. El gen de la proteína que constituye este transportador de serotonina (5-HTT) se encuentra localizado en el cromosoma 17.

En la población humana se conocen dos formas diferentes del mismo gen con isoformas variadas (polimorfismo genético). El primero consiste en variaciones de las secuencias repetitivas localizadas en la región reguladora proximal 5' del ADN a la cual se le denomina región polimórfica ligada a 5-HTT (5-HTTLPR) que es responsable de la diversidad en la capacidad de transcripción del gen. El segundo, consiste en variaciones en el número de segmentos repetitivos de 17 pares de bases en el intron 2 del gen, se le denomina gen con número variable de secuencias repetitivas (VNTRs).

Tanto el tipo de gen 5-HTTLPR como el VNTRs pueden tener alelos largos (l) o alelos cortos (s), cuya prevalencia varía, en forma importante, en las diferentes poblaciones humanas. En los orientales, el alelo más prevalente del tipo 5-HTTLPR es el s, mientras que el alelo más prevalente del tipo VNTRs es el l. En ninguno de los casos se ha asociado el par homocigoto s/s del 5-HTTLPR o el par l/l del VNTRs con la presencia de depresión mayor, pero sí se conoce una significativa relación de este polimorfismo con la respuesta farmacológica a los ISRS.

La respuesta a los ISRS de los pacientes con depresión mayor es significativamente mayor en los homocigotos l/l del tipo VNTRs y en los homocigotos s/s del tipo 5-HTTLPR. En los homocigotos l/l del tipo VNTRs la óptima respuesta antidepresiva se comprueba en el 95.4% mientras que en los homocigotos s/s es del 0.0% y en los heterocigotos s/l es del 4.6%. En los homocigotos s/s del tipo 5-HTTLPR la buena respuesta antidepresiva se comprueba en el 64.4%, mientras que en los homocigotos l/l es del 3.4% y los heterocigotos s/l es del 32.2%. Es importante señalar que la mejor respuesta al antidepresivo se observa en los pacientes doble homocigotos que comparten tanto los pares l/l del VNTRs y s/s del 5-HTTLPR, en los cuales la posibilidad de respuesta es de 91.7%.

La conocida secuencia del gen del 5-HTT y su polimorfismo, ha permitido establecer la relación entre un fármaco y la posible respuesta clínica de un individuo. Cada vez se avanza más en la caracterización definitiva de la proteína del 5-HTT, tanto en su secuencia de aminoácidos como en su morfología espacial y el efecto específico de los ISRS. Lo anterior hace evidente el importante papel de los aspectos moleculares en la comprensión de la etiopatogenia, la fisiopatología y el tratamiento farmacológico de la depresión.

OTROS EFECTOS CELULARES DE LOS ANTIDEPRESIVOS

Aunque se tiene el concepto de que el efecto clínico de los antidepresivos es el resultado de su acción sobre los sistemas de monoaminas y serotonina, en los últimos años se viene planteando la posibilidad de mecanismos en los que median los receptores de glutamato tipo N-metil-D-aspartato (NMDA). Investigaciones preclínicas sugieren que el tratamiento crónico con antidepresivos puede ocasionar cambios adaptativos en los receptores NMDA. Estos cambios sugieren un mecanismo de acción de los antidepresivos basado en este sistema de receptores y plantea la hipótesis del papel del glutamato en la fisiopatología de la depresión.

El efecto más conocido de los antidepresivos sobre el sistema de receptores NMDA es producido por la reducción en la afinidad al receptor, establecida con sustancias como los antagonistas no competitivos dizocilpine y MK-801, el antagonista competitivo de alta afinidad CGP 39653 y el antagonista específico de alta afinidad del receptor del coagonista glicina, ácido 5,7-dicloroquinurónico. La disminución de la afinidad a estas sustancias podría corresponder a un cambio del receptor NMDA con repercusiones en la fisiología general de las neuronas piramidales de la corteza cerebral, pues se sabe que ocurre solamente en la corteza cerebral y no en otras regiones del sistema nervioso como el hipocampo, el cuerpo estriado o regiones basales del telencéfalo. Se desconoce el mecanismo mediante el cual los antidepresivos modulan la acción de los

receptores NMDA y se supone que estos fármacos durante su uso crónico, podrían causar cambios en la composición o cambios estequiométricos en las subunidades que conforman el receptor NMDA.

Adquiere especial interés el hecho de que la serotonina produzca un efecto en la liberación de glutamato (ligando natural de los receptores NMDA) aminoácido que en concentraciones superiores a las fisiológicas como ocurre en las fases aguda y subaguda de la isquemia cerebral, se comporta como neurotóxico al ocasionar cambios en la permeabilidad de las membranas a diferentes iones, especialmente al calcio. La activación de los subtipos de receptores serotoninérgicos 5HT1 y 5HT2 disminuye la liberación de glutamato en el espacio sináptico, lo que sugiere un papel protector de la serotonina sobre el fenómeno excitotóxico.

El citalopram una molécula inhibidora de la recaptura de serotonina ha mostrado efectos neuroprotectores en circunstancias de isquemia cerebral experimental en ratas. Se ha observado que tiende a normalizar las concentraciones elevadas de serotonina y su metabolito ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en la isquemia cerebral. El mecanismo preciso de su efecto neuroprotector es desconocido y parece estar asociado con su acción sobre el sistema serotoninérgico, el cual como hemos visto implica cambios en receptores como el NMDA relacionado con fenómenos excitotóxicos y de muerte neuronal.

Se ha observado que la fluoxetina y la nortriptilina producen un resultado terapéutico no sólo antidepressivo, sino también, producen recuperación neurológica y recuperación de las habilidades funcionales y de la función cognoscitiva en pacientes que han presentado lesiones cerebrales vasculares.

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa su agradecimiento al doctor HERNÁN PIMIENTA MSc Profesor Titular y Director del Centro de Estudios Cerebrales de la Universidad del Valle y a la doctora MARTHA ESCOBAR MSc Profesora Titular e Investigadora del Centro de Estudios Cerebrales por la invaluable colaboración en la revisión del manuscrito del presente capítulo. A los integrantes del Grupo de Neurociencias por sus comentarios y observaciones, a la Vicedecanatura de Investigaciones de la Facultad de Salud y a la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad del Valle por el apoyo institucional.

LECTURAS SELECCIONADAS

ANDERSEN G., VESTERGAARD K., LAURITZEN L.
Effective treatment of poststroke depression with selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke* 1994; 25: 1099-1104.

ARANGO C., ESCOBAR M., ROCHA L., PIMIENTA H.
Alteración de los sistemas de neuronas excitatorias e inhibitorias en la corteza cerebral de ratas evaluados en un modelo de isquemia cerebral. *Simposium International de Restauration Neurológica Ciudad de La Habana, febrero de 1999.*

ARANGO C., PIMIENTA H., ESCOBAR M.
Depresión posisquemia cerebral: una aproximación fisiopatológica y clínica. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 2000; 29:4 321-44.

ARANGO C., ANGULO E., ESCOBAR M.I., PIMIENTA J.H.
Sistema serotoninérgico y de la norepinefrina. *Sistema nervioso: neuroanatomía funcional, neurohistología, neurotransmisores, receptores y clínica.* Editorial Universidad del Valle, segunda edición, 1998; 245-53.

CHARNEY D., NESTLER E., BUNNEY B.
Neurobiology of Mental Illness. Oxford University Press, 1999.

DAMM M., TONIN P., DE BONI A., PIZZOLATO G., ET AL.
Effects of fluoxetine on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy. *Stroke* 1996; 27: 1211-4.

ESCOBAR M.I, PIMIENTA J.H.
Sistema nervioso: neuroanatomía funcional, neurohistología, neurotransmisores, receptores y clínica. Editorial Universidad del Valle, segunda edición, 1998.

FOGEL B., SCHIFFER R.
Neuropsychiatry. Editorial Williams and Wilkins, 1998.

KANAI Y., HIROKAWA N.
Sorting mechanism of Tau and MAP2 in neurons: suppressed axonal transport of MAP2 and locally regulated microtubule binding. *Neuron*, 1995; 14: 421-32.

KANDEL E., SCHWARTZ J., JESSEL T.
Essentials of Neural Science and Behavior. Editorial Appleton and Lange, 1998; 743.

LAYER R.T., POPIK P., NOWAK G., PAUL I.A., TRULLAS R., SKOLNIK P.

A unified theory of antidepressant action: evidence for adaptation of the NMDA receptor following chronic antidepressant treatment. *Ion channels pharmacology*, edit Soria and Ceña, Oxford University Press, 1998; 438-56.

LEE J.M., ZIPFEL G., CHOI D.

The changing landscape of ischaemic brain injury mechanism. *Nature*, 1999; 399: A7-A9.

LIPSEY J.R., PEARLSON G.D., ROBINSON R.G.

Nortriptyline treatment of poststroke depression: a double blind study. *Lancet*, 1984; 1: 297-301.

MANJI H.

G proteins: Implications for Psychiatry. *Am J Psychiatry*, 1992; 149: (6) 746-60.

MAYBERG H.S., ROBINSON R.G., WONG D.R.

PET imaging of cortical S2 serotonin receptors after stroke: lateralized changes and relationship to depression. *Am J Psychiatry*, 1988; 145: 937-43.

NAGAO T., IBAYASHI S., SADOSHIMA, IZUMI J., FUJISHIMA M.

Citalopram, a serotonin reuptake inhibitor, and brain ischemia in SHR. *Brain Res Bull*, 1995; 38: 49-52.

PIMIANTA H., ARANGO C., PEDROZA A., ESCOBAR M.

Respuesta neurobiológica a la lesión cerebral isquémica. Foco, penumbra y regiones exofocales. *Neurociencias en Colombia*. (En prensa).

REDING M.J., ORTO L.A., WINTER S.W.

Antridepressant Therapy after stroke: a double blind trial. *Arch Neurol*, 1986; 43: 763-5.

REITH M.

Cerebral Signal Transduction: From First to Fourth Messengers. Editorial Human Press Inc., 2001; 292.

WILSON C.J.

Basal Ganglia. The synaptic organization of the brain. 4^a Edition, Gordon M. Shepherd, Yale University School of Medicine USA, 1998; 329-275

Jorge Téllez-Vargas

TRASTORNOS NEUROPSIQUIATRICOS INDUCIDOS POR LA TERAPIA CON CORTICOIDES

- Síntomas frecuentes
- Síndrome depresivo
- Crisis de agitación o manía
- Factores de riesgo
- Síntomas psiquiátricos y supresión de la corticoterapia
- Patofisiología
- Tratamiento

LA ADMINISTRACIÓN de corticoides produce con frecuencia efectos colaterales indeseables, entre los cuales los síntomas neuropsiquiátricos revisten especial importancia.

Los datos que se poseen son limitados, porque con frecuencia los clínicos no reportan estas complicaciones y dan por hecho, que son un riesgo que se debe asumir al prescribir prednisona o dexametasona, los corticoides más formulados. Sin embargo, los estudios clínicos sugieren que los síntomas de hipomanía, manía, depresión y psicosis son frecuentes en la corticoterapia. Su incidencia se calcula en un 5.7% de los casos, aunque algunos autores, entre ellos LEWIS, los han reportado hasta en un 50% de los tratamientos con corticoides.

En el presente capítulo se han revisado los artículos encontrados en una búsqueda en MEDILINE que se refieren a la prevalencia, las manifestaciones clínicas y el tratamiento de las complicaciones neuropsiquiátricas que acompañan a la corticoterapia. Además, en el aparte de la fisiopatología, se revisan y se tratan de hilvanar las diferentes explicaciones teóricas que se han dado a la aparición de los síntomas indeseables que afectan el pensamiento, el afecto y la conducta de los pacientes que reciben corticoides.

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas aparecen en forma precoz, incluso antes del segundo día de iniciada la terapia con corticoides. La intensidad y frecuencia de los síntomas depende de la dosis y duración de la corticoterapia.

CHROUSOS y cols. observaron dos casos de depresión y delirio en un grupo de 457 pacientes que recibieron corticoterapia (metilprednisona IV o prednisona oral) durante dos semanas como tratamiento para la neuritis óptica desmielinizante aguda. Ambos pacientes recibieron metilprednisona IV (250 mg cada 6 horas) durante tres días y prednisona oral (1 mg/kg/día) durante los siguientes once días. Los síntomas revertieron al suspender el tratamiento, sin dejar secuelas.

Los síntomas neuropsiquiátricos observados durante el tratamiento con corticoides simulan un trastorno bipolar. El paciente puede presentar, en un comienzo, síntomas depresivos y compromiso de la memoria y, días más tarde, presentar un cuadro de franca agitación maníaca.

Además de los síntomas neuropsiquiátricos es necesario tener en cuenta los síntomas físicos originados por los corticoides, tales como, trastornos del sueño, ardor epigástrico, enrojecimiento facial, aumento de peso, fascies de luna llena y síndrome de Cushing.

Cambios emocionales. Los cambios emocionales son difíciles de evaluar. Con frecuencia están presentes antes de iniciar el tratamiento con corticoides y pueden estar relacionados con la disminución en la calidad de vida que origina la enfermedad concomitante. Por ejemplo, el asma produce limitaciones en algunas actividades sociales del adolescente que pueden ser vivenciadas como un temor a ser rechazados por su grupo de iguales.

Crisis de agresividad. En niños son más frecuentes y tempranos los síntomas comportamentales. SOLIDAY y cols. observaron crisis de agresividad en niños con síndrome nefrótico idiopático sensible a corticoides, a quienes se les administró una dosis de 1 mg/kg/día cada 48 horas.

Depresión. Los diferentes estudios han demostrado que los síntomas depresivos se incrementan durante el tratamiento con corticoides.

GIFT y cols. encontraron una mayor frecuencia e intensidad de síntomas depresivos en un grupo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que recibieron corticoides, comparados con el grupo control que presentaba EPOC pero no recibieron corticoterapia.

BENDER y cols. evaluaron los síntomas psicológicos asociados al tratamiento de 32 adolescentes con asma crónica, a quienes les aplicaron "cargas" de prednisona. Los autores observaron que el día en que se aplicó una dosis mayor de esteroides los pacientes presentaron una mayor intensidad en los síntomas depresivos y ansiosos, en tanto que el compromiso de la memoria fue más intenso en los días en que la carga de corticoides fue menor.

No encontraron variaciones dosis-dependientes para la hiperactividad, la impulsividad, el déficit de atención y los trastornos motores finos. Tampoco encontraron asociación entre los síntomas psicológicos y variables como la edad, estatus socioeconómico, coeficiente intelectual y severidad del cuadro asmático. Sin embargo, los pacientes que pertenecían a familias disfuncionales se mostraron más propensos a experimentar cambios psicológicos negativos cuando recibieron dosis altas de corticoides.

Son interesantes los resultados obtenidos por JOFFE y cols. en un grupo de 18 mujeres enfermas de lupus eritematoso sistémico (LES) que recibieron dosis interdiarias de corticoides. Los autores evaluaron los síntomas cognoscitivos y afectivos y encontraron que en 10 pacientes empeoraron los síntomas ansiosos y depresivos, aún en los días en que no recibieron dosis de corticoides.

TABLA 1

Síntomas neuropsiquiátricos originados por la corticoterapia

Los síntomas aparecen precozmente
Los síntomas son dosis dependientes
Síndrome clínico

- o Depresión
- o Ideas de suicidio
- o Irritabilidad
- o Agresividad
- o Crisis de violencia verbal o física
- o Ansiedad
- o Trastornos del sueño
- o Hipomanía o manía
- o Delirios y alucinaciones

Crisis de agitación o manía. Los diferentes autores coinciden en afirmar que en los primeros días del tratamiento con corticoides es frecuente observar síntomas de agitación que pueden llegar a constituir síndromes de hipomanía y manía.

BROWN y cols. evaluaron 32 pacientes asmáticos antes, durante y después del tratamiento con corticoides. A cada paciente se le administró la entrevista estructurada del DSM-IV, y las pruebas de Hamilton para la depresión, la escala de manía de Young, la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) y la Internal State Scale. Los autores observaron un aumento significativo en la puntuación de la escala de manía de Young y en la subescala de desactivación de la Internal State Scale, entre el tercer y el séptimo día de iniciada la terapia con corticoides.

En el mismo período no se observaron variaciones en los síntomas depresivos, que no mostraron variación aun cuando los pacientes mejoraron de sus síntomas obstructivos. Este hecho sugiere que los síntomas depresivos no son secundarios a los síntomas y limitaciones producidos por el asma.

Ideas de suicidio. Los estudios revisados no analizan en forma explícita las ideas de suicidio que acompañan los cuadros depresivos desencadenados por los corticoides. ISHIKURA y cols. en un trabajo realizado con 84 mujeres mayores de 20 años, que padecían LES, en tratamiento ambulatorio, encontró que las ideas de suicidio mostraban correlación con las dosis de corticoides pero no con el grado de actividad o la severidad del LES ni con la historia previa de trastornos neuropsiquiátricos.

Trastornos de la memoria. El compromiso de la memoria verbal y de la memoria a corto plazo es frecuente y está relacionado con la dosis administrada de corticoides. En algunos pacientes puede llegar a ser tan intenso que se pueden observar cuadros de confabulaciones y síndrome de Korsakoff.

Se ha observado que si se administran corticoides a los pacientes con trastorno de estrés postraumático se incrementan las puntuaciones en las escalas de depresión y empeoran los síntomas de compromiso de la memoria.

FACTORES DE RIESGO

El análisis de los artículos revisados permite identificar como factores de riesgo al género femenino y a los pacientes con LES, en quienes la vasculitis cerebral podría ser un factor determinante en la aparición de los síntomas neuropsiquiátricos.

Los autores concuerdan en afirmar que los síntomas aparecen en forma precoz y son dosis dependientes, por lo tanto a mayores dosis de prednisona, por ejemplo, existe una mayor probabilidad de presentación de alteraciones afectivas o psicóticas.

Al parecer, la administración de corticoides diferentes a la prednisona disminuye el riesgo de presentación de cuadros depresivos o psicóticos.

La historia previa de cuadros depresivos parece ser un factor de riesgo, aunque no se considera válido para todos los casos.

TABLA 2

Factores de riesgo para la presentación de síntomas neuropsiquiátricos en la corticoterapia

Género femenino

Lupus eritematoso sistémico

Dosis altas de prednisona

Eventos previos de depresión

SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS Y SUPRESIÓN DE CORTICOTERAPIA

Al suspender la corticoterapia pueden presentarse alteraciones del afecto y de la cognición, similares a los observados durante el tratamiento con corticoides. Se han descrito cuadros de confusión mental, agitación psicomotriz, depresión e inclusive, cuadros delirantes alucinatorios, de contenido referencial o celotípico en pacientes a quienes se les ha suspendido la administración de corticoides después de un prolongado período de terapia.

Los síntomas revierten al reintroducir el corticoide, o uno similar, a dosis bajas. Actualmente no se tiene un cuerpo conceptual que permita explicar en forma satisfactoria este hecho clínico.

PATOFISIOLOGÍA

Los autores suponen que los corticoides producen diferentes alteraciones a nivel de estructuras como el hipocampo o el hipotálamo, alteraciones que serían responsables de los cambios en el afecto, el pensamiento o el comportamiento que se observan en los pacientes sometidos a corticoterapia.

Compromiso del hipocampo. El exceso de corticoesteroides (cortisona) produce en roedores y primates atrofia de las dendritas, astrogliosis y pérdida de neuronas en el hipocampo.

Los estudios en humanos no han obtenido resultados similares. MÜLLER y cols. en un interesante estudio post mortem del hipocampo de pacientes con depresión mayor o trastorno afectivo bipolar que recibieron corticoterapia comparados con un grupo control de pacientes que no recibieron corticoides, no observaron alteraciones morfológicas ni pérdida celular pero sí encontraron cambios en la organización de las sinapsis (crecimiento asociado a la proteína B-50) y patrones de astrogliosis reactiva (incremento de la proteína GFAP: glial fibrillary acid protein) en las áreas CA1 y CA3 del hipocampo. Estos hallazgos sugieren que los corticoides producen cambios "funcionales" en el hipocampo, que pueden ser responsables de los trastornos cognoscitivos, tales como desatención y compromiso de la memoria verbal y de trabajo (memoria a corto plazo) que se observan en los pacientes que reciben corticoides.

El hipocampo desempeña un papel importante en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA). La administración de glucocorticoides produce supresión del eje hipófisis-suprarrenal que se manifiesta por la disminución en la secreción de ACTH. La supresión se produce en forma precoz, su intensidad no está relacionada con la duración de la corticoterapia y no responde a la administración de CRH.

No se ha dilucidado, y seguramente será objeto de estudios posteriores, si los cambios producidos por los corticoides en el hipocampo revierten al suspender su administración o si los antidepresivos serotoninérgicos, los antagonistas CRH, los antiglucocorticoides, las medicaciones gabaérgicas e inclusive la psicoterapia, pueden disminuir la vulnerabilidad del hipocampo y revertir las alteraciones funcionales producidas por los corticoides.

La hiperfagia, la depresión, la irritabilidad y la agresividad producidas por la corticoterapia mejoran con los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) pero no mejoran el compromiso de la memoria. Por el contrario, los ISRS son capaces de mejorar tanto los síntomas depresivos como el compromiso de la memoria en los pacientes con episodio depresivo mayor. Este hecho sugiere que los corticoides producen una lesión funcional (o estructural) a nivel del hipocampo, que puede ser más intensa que la observada en los pacientes con depresión endógena.

Compromiso del hipotálamo. El hipotálamo, además de regular las funciones secretoras de la hipófisis, controla el balance hídrico mediante los mecanismos de la sed, regula la ingesta de alimentos y la temperatura corporal e influye sobre el estado de conciencia, el sueño, las emociones y el comportamiento.

Las técnicas de tomografía cerebral y resonancia magnética cerebral han permitido evaluar el compromiso del hipotálamo y las manifestaciones clínicas posteriores a hemorragias o infartos en el área hipotalámica. Las manifestaciones clínicas del compromiso del hipotálamo incluyen, además del panhipopituitarismo, síntomas como hiperfagia, polidipsia, mareos, poiquiloterma, agresividad, depresión, irritabilidad, confusión mental y compromiso de la memoria. Los síntomas comportamentales y cognoscitivos que sugieren compromiso del hipotálamo se aprecian frecuentemente en los pacientes que reciben corticoides.

Alteración hormonal. En la depresión y en la enfermedad de Alzheimer se han encontrado cifras altas de cortisol plasmático y disminución de los niveles de somatostatina en el LCR (CFS-SLI). Los esteroides producen disminución de los niveles de CFS-SLI en voluntarios sanos, reducción que está inversamente relacionada con la intensidad de la supresión de ACTH producida por los corticoides. Este hallazgo de WOLKOWITZ y cols. sugiere la presencia de una alteración funcional entre la concentración plasmática de los corticoides, la producción de somatostatina y la liberación de ACTH por la hipófisis. La administración de dosis altas de corticoides produciría una ruptura de esta relación y desencadenaría la aparición de los síntomas neuropsiquiátricos.

Alteración inmune. Una hipótesis reciente, propuesta por REICHENBERG y cols. relaciona la presencia de síntomas neuropsiquiátricos en la terapia con corticoides con un compromiso de las citocinas, especialmente con los niveles de factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α), interleukinas 1 y 6 y el factor TNF soluble de los receptores. Los resultados de las investigaciones son preliminares y no permiten obtener conclusiones adecuadas.

TRATAMIENTO

El clínico debe estar alerta e identificar los síntomas precoces (ansiedad, agitación) de las complicaciones neuropsiquiátricas del tratamiento con corticoides.

En el tratamiento es indispensable suprimir la administración o reducir la dosis del corticoide. El tratamiento de las diferentes complicaciones neuropsiquiátricas es sintomático, su recuperación es lenta y requiere varias semanas de tratamiento.

Depresión. Los cuadros depresivos se presentan en el 40% de las terapias con corticoides y su intensidad disminuye con la suspensión de los corticoides y con la administración de antidepresivos serotoninérgicos.

Los mejores resultados terapéuticos se han obtenido con los ISRS. Los resultados se observan desde la primera semana de tratamiento pero la administración del antidepresivo se debe mantener por un tiempo prudencial, aunque se haya suspendido la administración del corticoide y los síntomas depresivos hayan desaparecido. El antidepresivo debe prescribirse a dosis adecuadas y no debe reducirse la dosis, porque se ha observado que al hacerlo empeoran los síntomas depresivos.

Algunos autores como YOSHIMURA y cols. han observado que la prednisolona incrementa la concentración plasmática de la fluvo-xamina, debido a que ambas medicaciones son metabolizadas por la isoenzima 3A4 del citocromo P-450. Como consecuencia de esta interacción se requiere una dosis menor de fluvoxamina, lo cual lo hace el antidepresivo candidato para el tratamiento de los síntomas depresivos originados por la corticoterapia.

Los antidepresivos tricíclicos empeoran los síntomas al interferir la producción de CRH por vía noradrenérgica. No existen reportes sobre la utilidad de los nuevos antidepresivos de acción dual como la venlafaxina y la mirtazapina.

Psicosis. Las crisis psicóticas y de agitación requieren la administración de antipsicóticos. Los neurolépticos o antipsicóticos típicos, como el haloperidol, han demostrado ser eficaces en la yugulación de los síntomas psicóticos.

Estudios recientes han observado que los antipsicóticos típicos pueden producir alteraciones en el hipocampo, limitación que sumada al alto riesgo de producción de síntomas extrapiramidales, sugiere que para el tratamiento de las crisis psicóticas se prescriba como primera opción, los antipsicóticos atípicos (olanzapina, quetiapina, ziprasidona, risperidona) que poseen, además, acción sobre los receptores serotoninérgicos.

La clozapina, no estaría indicada, por el riesgo que tiene de producir leucopenia, que con frecuencia se observa en los tratamientos con corticoides.

En algunos casos es necesario emplear la terapia electroconvulsiva para el manejo de los cuadros psicóticos.

LECTURAS SELECCIONADAS

BEADER B.G., LERNER J.A., POLAND J.E.

Association between corticosteroids and psychologic change in hospitalized asthmatic children. *Ann Allergy*, 1991; 66(5): 414-9.

BROWN E.S., SUPPES T.

Mood symptoms during corticosteroid therapy: a review. *Harv Rev Psychiatry*, 1998; 5(5): 239-46.

BROWN E.S., BAUER M.S., SUPPES T., KHAN D.A., ET AL.

Comparison of the internal state scale to clinician-administered scales in asthma patients receiving corticosteroid therapy. *Gen Hosp Psychiatry*, 2000; 22(3): 180-3.

BROWN E.S., SUPPES T., KHAN D.A., CARMODY III T.J.

Mood changes during prednisone burst in outpatients with asthma. *J Clin Psychopharmacol*, 2002; 22(1): 55-61.

CHROUSOS G.A., KATTAH J.C., BECK R.W., CLEARY P.A.

Side effects of glucocorticoid treatment. Experience of the optic neuritis treatment trial. *JAMA*, 1993; 269(16): 2110-2.

GIFT A.G., WOOD R.M., CAHILL C.A.

Depression, somatization and steroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Nurs Stud*, 1989; 26(3): 281-6.

HASSANYEH F., MURRAY R.B., RODGERS H.

Adrenocortical suppression presenting with agitated depression morbid jealousy and a dementia-like state. *Br J Psychiatry*, 1991; 159: 870-2.

HOSCHL C., HAYEK T.

Hippocampal damage mediated by corticosteroids. A neuropsychiatric research challenge. *Eur Arch Psych Clin Neurosciences*, 2001; 251(8): 1181-8.

ISHIKURA R., MORIMOTO N., TANAKA K., KINUKAWA N., ET AL.

Factors associated with anxiety, depression and suicide ideation in female outpatients with SLE in Japan. *Clin Rheumatol*, 2001; 20(6): 394-400.

JOFFE R.T., DENIKOFF K.D., RUBINOW D.R., TSOKOS G., ET AL.

Mood effects of alternate-day corticosteroid therapy in patients with systemic lupus erithematosus. *Gen Hosp Psychiatry*, 1988; 10(1): 56-60.

LEWIS D.A., SMITH R.E.

Steroid-induced psychiatric syndromes: A case report of 14 cases and a review of the literature. *J Aff Disorder*, 1983; 5: 319-22.

LING M.H.M., PERRY M.K., TSUANG M.T.

Side effects of corticosteroid therapy: Psychiatric aspects. *Arch Gen Psychiatry*, 1981; 38: 471-7.

MARTIN J.B., RISKIND P.N.

Neurologic manifestations of hypothalamic disease. *Prog Brain Res*, 1992; 93: 31-40.

REICHENBERG A., YIRMIYA R., SCHULD A., KRAUS T., ET AL.

Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry*, 2001; 58(5): 445-52.

SCHLAGHECKE R., KORNELY E., SANTEN R.T., RIDDESKAMP P.

The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-release hormone. *N Engl J Med*, 1992; 326(4): 266-7.

SOLIDAY E., GREY S., LAUDE M.B.

Behavioral effects of corticoids in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatrics*, 1999; 104(4): 51-6.

WOLKOWITZ O.M., RUBINOW E., BRIER A., DORAN A.R., ET AL.

Prednisone decrease CSF somatostatin in healthy humans: implications for neuropsychiatric illness. *Life Sci*, 2001; 41(16): 1929-33.

YOSHIMURA R.

Successful treatment of steroid-induced depression with low dosage of fluvoxamine. *Aust New Zel J Psychiatry*, 2001; 35(6): 855-6.