



# VERTEX

REVISTA ARGENTINA DE PSIQUIATRIA

21



## PSICONEUROINMUNO- ENDOCRINOLOGIA

*Ader / Arzt / Bas / Bonet*

*Costas / Intebi / Luchina / Páez Pereda*

*Revista de Experiencias Clínicas y Neurociencias / Dossier / El Rescate y la Memoria / Confrontaciones / Señales*

Volumen VI - Nº 21 Setiembre - Octubre - Noviembre 1995

Director:  
**Juan Carlos Stagnaro**  
Director Asociado para Europa:  
**Dominique Wintrebert**

### Comité Científico

F. Alvarez (Bs. As.), V. Baremlit (Barcelona), I. Berenstein (Bs. As.), S. Bermann (Córdoba), P. Berner (Viena), J. Bergeret (Lyon), E. Bringas (Córdoba), F. Caroli (París), B. Dubrovsky (Montreal), R. H. Etchegoyen (Bs. As.), N. Feldman (Rosario), J. Forbes (San Pablo), O. Gershanik (Bs. As.), A. E. Goldchluk (Bs. As.), M. Hernández (Lima), O. Kernberg (Nueva York), G. Lanteri-Laura (París), H. Lôo (París), M.A. Matterazzi (Bs. As.), E. Mejías Valenzuela (Madrid), J. Mendlewicz (Bruselas), A. Mossotti (Santa Fe), J. Nazar (Mendoza), P. Noël (París), E. Olivera (Córdoba), M. Palestini (Sgo. de Chile), H. Pelegrina Cetrán (Madrid), J. Postel (París), D. Rabinovich (Bs. As.), D. J. Rapela (Córdoba), L. Ricon (Bs. As.), E. Rodríguez Echandía (Mendoza), F. Rotelli (Trieste), B. Samuel-Lajeunesse (París), C. Solomonoff (Rosario), I. Vegh (Bs. As.), H. Vezzetti (Bs. As.), E. Zarifian (Caen), L. M. Zieher (Bs. As.), P. Zöpke (Rosario).

### Secretaría de Redacción:

Norberto Aldo Conti (Coordinador);  
Sergio Strejilevich, Fabián Triskier

### Corresponsales en:

**CAPITAL FEDERAL Y PCIA. DE BUENOS AIRES:** N. Conti (Hosp. J.T. Borda); R. Epstein (AP de BA); S. B. Carpintero (Hosp. C.T. García); A. Mantero (Hosp. Francés); A. Gimenez (A.P.A.); S. Sarubi (Hosp. P. de Elizalde); P. Gabay (Hosp. Santojanni y Ramos Mejía); D. Matusevich (Hosp. Italiano y Asoc. Esc. Arg. de Psicot. para Grad.); L. Milano (Hosp. J. Fernández); H. Reggiani (Hosp. B. Moyano); V. Dubrovsky (Hosp. T. Alvear); L. Millas (Hosp. Rivadavia); N. Stepansky (Hosp. R. Gutiérrez); E. Wahlberg (Hosp. Español); D. Millas (Hosp. T. Alvarez); J. M. Paz (Hosp. Zubizarreta); M. Podruzny (Mar del Plata); N. Koldobsky (La Plata). **CORDOBA:** H. López, C. Curtó, A. Sassatelli. **CHUBUT:** J. L. Tuñón. **ENTRE RIOS:** J. H. Garcilaso. **JUJUY:** C. Rey Campero; M. Sánchez. **LA PAMPA:** C. Lisofsky. **MENDOZA:** B. Gutiérrez; J. J. Herrera; O. Voloschin. **NEUQUÉN:** E. Stein. **RIO NEGRO:** D. Jerez. **SALTA:** J. M. Moltrasio. **SAN JUAN:** M. T. Aciar. **SAN LUIS:** G. Bazán. **SANTA CRUZ:** E. Osorio. **SANTA FE:** M. T. Colovini. **TUCUMAN:** A. Fiorio.

### Corresponsales en el Exterior:

**ALEMANIA Y AUSTRIA:** A. Woitzuck. **AMÉRICA CENTRAL:** D. Herrera Salinas. **CHILE:** A. San Martín. **CUBA:** L. Artiles Visbal. **ESPAÑA:** J. Giménez Avello, A. Berenstein, M. A. Díaz. **ESCOCIA:** I. McIntosh. **EE.UU.:** A. Sudilovsky (Pittsburg); C. Toppelberg (Cambridge); A. Yaryura Tobías (Nueva York). **FRANCIA:** D. Kamienny. **INGLATERRA:** C. Bronstein. **ITALIA:** M. Soboleosky. **ISRAEL:** L. Mauas. **MÉXICO:** M. Krassoievitch; S. Villaseñor Bayardo. **SUIZA:** N. Feldman. **URUGUAY:** M. Viñar.

Gerencia y Administración:  
Carlos De Lorenzo  
Diseño:  
Ana Herrera  
Coordinación y Corrección  
Mabel Penette

Composición y Armado:  
Omega Laser Gráfica  
Callao 157 P.B. "C"  
(1022) Buenos Aires  
Impreso en:  
Chulca impresora s. a.  
Doblas 1753  
(1424) Buenos Aires  
Tel.: 921-5817 922-4937

**Informes y correspondencia:**  
**VERTEX**, Callao 157 P. B. "C",  
(1022), Capital Federal, Argentina,  
Tel. 373-0690 - 953-2353. Fax: 373-0690

**En Europa: Correspondencia  
Informes y Suscripciones**  
Dominique Wintrebert, 63, Bvd. de Picpus,  
(75012) París, FRANCIA Tel.: (33-1)  
43.43.82.22. Fax: (33-1) 43.43.24.64

Reg. Nacional de la Prop. Intelectual: N° 207187 - ISSN 0327-6139

Hecho el depósito que marca la ley.

VERTEX VOL. VI N° 21 SETIEMBRE - OCTUBRE - NOVIEMBRE 1995

Todos los derechos reservados. © Copyright by POLEMOS S.A.

\* Vertex, Revista Argentina de Psiquiatría, es una publicación de Pólemos, Sociedad Anónima.

El dossier de este número se ilustró con obras reproducidas en el libro "Desde el pop-art a la nueva imagen" de Jorge Glusberg Ediciones de arte Gaglianone.

Prohibida su reproducción total o parcial por cualquier medio, sin previo consentimiento de su Editor Responsable. Los artículos firmados y las opiniones vertidas en entrevistas no representan necesariamente la opinión de la revista y son de exclusiva responsabilidad de sus autores.

Volumen VI - Nº 21 - Setiembre - Octubre - Noviembre 1995

## SUMARIO

### REVISTA DE EXPERIENCIAS CLINICAS Y NEUROCIENCIAS

- "Niveles de 5 HIAA - HVA y Mopeg en líquido cefalorraquídeo postmortem en suicidas y no suicidas", Christian Lupo, Irma Giolito y Carlos A. García. **pág. 165.**
- "Alexitimia, ¿un indicador posible en prevención?", Roberto Sivak y Adriana Wiater. **pág. 169.**

### DOSSIER

- **PSICONEUROINMUNOENDOCRINOLOGIA.** Introducción, R. Ader, **pág. 175; Sistema inmunitario: aspectos básicos y modelos para el estudio de su interacción funcional con el sistema neuroendócrino**, M. Costas, M. Páez Pereda, E. Arzt, **pág. 178; Psiconeuroinmunoendocrinología: Fundamentos de un modelo de una red funcional intersistémica**, J. L. Bonet, C. Luchina, **pág. 186; Estrés y función inmunitaria**, J. L. Bonet, C. Luchina, **pág. 199; Depresión y sistema inmunoendócrino**, J. L. Bonet, C. Luchina, **pág. 208; Psiconeuroinmunoendocrinología en pacientes infectados con el virus HIV**, A. D. Intebi, **pág. 217; Psiconeuroinmunología y cáncer**, C. Luchina, C. Bas, **pág. 222.**

### EL RESCATE Y LA MEMORIA

- **Electrochoque**, por Ugo Cerletti, **pág. 228. "Del matadero al manicomio"**, J. C. Stagnaro **pág. 229.**

### CONFRONTACIONES

- **¿Adónde querés que vaya? Cuando la Sala se transforma en un lugar para estar**, Mercedes Ascencio, **pág 231; Etica, ecología y salud**, Esther Beker, Cristina P. de Benedetti y Norma P. de Goldvarg, **pág 234.**

### LECTURAS Y SEÑALES

- "Señales", **pág. 237.**

## EDITORIAL

**U**

na avalancha de datos provenientes de muy diversos horizontes científicos multiplica sus embates sobre los cada vez más imprecisos límites de una Psiquiatría que se esfuma por sus bordes y pierde nitidez hasta en su mismo centro conceptual.

La explosión de las neurociencias, de la ingeniería genética, de las distintas especialidades médicas (inmunología, endocrinología, neurología,...) la profusión de técnicas de estudios por imágenes y análisis bioquímico, la difusión omnipresente del criterio estadístico en patología y los instrumentos escalares, los resultados epidemiológicos y su aplicación a la nosografía parecen poder acabar con las viejas maneras del arte clínico, del convivir con el paciente, del encuentro intersubjetivo, de la fascinante búsqueda de la creación de otra verdad en el mismo gesto loco, dolorosamente bello o irrisorio en el que se intenta exponer lo indecible de lo humano. No más "especulaciones", pareciera ser la consigna de prestigio en estos tiempos. Lo no verificable experimentalmente quedaría así relegado al nebuloso campo de las estéticas o las ideologías, ya sin potencia para operar en el terreno de una Salud Mental definitivamente científica en su fisiopsico patología.

La revisión presentada en el Dossier de este número, con el que Vertex culmina sus primeros cinco años de existencia, apunta a dar una muestra de la interpelación que la Psiquiatría recibe actualmente desde el ámbito de las ciencias biomédicas. ¿Cómo incorporar estos datos? ¿Cómo articular el viejo acervo clínico con estos nuevos intentos holísticos? Una fórmula, conservadora, sería la de tomar el modelo presentado aquí como un simple aggiornamiento de la fisiología, ahora más perfeccionada en su descripción de los procesos de feed-back, sin acusar recibo de sus efectos sobre nuestra especialidad. Otra, biomédica a ultranza, consistiría en saludar la feliz llegada de un modelo capaz de explicar biológicamente la conducta humana. Una tercera, quizás más equilibrada, más humilde y autocrítica, sin duda más angustiante, podría ser la de recibir estos datos científicos, estudiarlos en su validez, sopesarlos a la luz de la Clínica y confrontarlos con los modelos que hoy manejamos. Quizás en el marasmo actual del paradigma psiquiátrico en lugar de elegir el encastillamiento conservador o invertir con imprudencia un naturalismo ingenuo podamos tensar nuestro pensamiento para avanzar integrando estos nuevos aportes en una renovada reflexión sobre la subjetividad ■

## REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

- 1) Los artículos deben enviarse a la redacción: VERTEX. Callao 157 P. B. "C" (1022) Buenos Aires, Argentina.
- 2) Los artículos que se envíen deben ser inéditos, redactados en castellano y escritos a máquina por triplicado. El título debe ser breve y preciso. Los originales incluirán apellido y nombre del/los autor/es, títulos profesionales, funciones institucionales en el caso de tenerlas, dirección postal y teléfono. Deberá acompañarse en hoja aparte de 4 ó 5 palabras clave y un resumen en castellano y otro en inglés que no excedan 150 palabras cada uno. El texto total del artículo no deberá exceder de 20 páginas, dactilografiadas a doble espacio a razón de 30 líneas por página.
- 3) Las referencias bibliográficas se ordenarán por orden alfabético al final del trabajo y en la siguiente forma:
  - a) Cuando se trate de artículos de publicaciones periódicas: apellido e iniciales de los nombres del autor, título del artículo, nombre de la publicación en que apareció, año, volumen, número, página inicial y terminal del artículo.
  - b) Cuando se trate de libros: apellido e iniciales de los nombres del autor, título del libro, ciudad de edición, editor y año de aparición de la edición.
- 4) Las notas explicativas al pie de página se señalarán en el texto con asterisco y se entregarán en página suplementaria inmediatamente a la página del texto a que se refiere la nota.
- 5) Gráficos y tablas se presentarán aparte, con su respectivo texto, cuidadosamente numerados y en forma tal que permitan una reducción proporcionada cuando fuese necesario.
- 6) El artículo será leído en forma anónima por, al menos dos miembros del Comité Científico quienes permanecerán también anónimos. Ellos informarán a la Redacción sobre la conveniencia o no de la publicación del artículo concernido y recomendarán eventuales modificaciones para su aceptación.
- 7) La revista no se hace responsable de los artículos que aparecen firmados ni de las opiniones vertidas por personas entrevistadas.
- 8) Los artículos, aceptados o no, no serán devueltos.
- 9) Todo artículo aceptado por la redacción no puede ser reproducido en otra revista o publicación sin previo acuerdo de la redacción.



# Niveles de 5 HIAA - HVA y MOPEG en líquido cefalorraquídeo post-mortem en suicidas y no suicidas

Christian Lupo, Irma Giolito, Carlos A. García

Departamento de Neuroquímica. Instituto de Estudios Bioquímicos. Mendoza 1180 - 2000 Rosario, Santa Fe, Argentina.

## Resumen

Existen evidencias de que los neurotransmisores del SNC juegan un papel importante en las enfermedades mentales. Las conductas impulsivas, agresivas y la depresión son alteraciones mentales que están involucradas en la génesis del suicidio; sobre esta base los autores midieron los niveles de 5HIAA, MOPEG y HVA en el LCR obtenido de la cisterna magna de 13 suicidas cuyos resultados se compararon con los de 18 no-suicidas. El nivel promedio de cada metabolito en el grupo suicida fue menor que en los no-suicidas. También la relación 5HIAA/HVA (9,7) fue mayor en suicidas que en no-suicidas (1,96). Estos hallazgos pueden reflejar bajos niveles de neurotransmisores en el SNC y además un *turn-over* alterado del metabolismo de los neurotransmisores, lo cual se constituiría en un indicio de que los bajos niveles de neurotransmisores están involucrados en el desarrollo de las conductas suicidas.

**Palabras Clave:** Acido 5-Hidroxiindolacético (5HIAA) - Acido Homovanílico (HVA) - Metoxihidroxifenilglicol (MOPEG) - Suicidio.

## LEVELS OF 5HIAA-HVA AND MOPEG IN CEREBROSPINAL FLUID POST-MORTEM IN SUICIDAL AND NOT-SUICIDAL PATIENTS

### Summary

Impulsive and aggressive behaviors and depression are involved in suicide. There are evidences that CNS neurotransmitters should play an important role as determinants for mental disorders. On this basis the authors measured the levels 5HIAA, MOPEG and HVA in postmortem CSF drawn from cisterna magna on 13 suicidal cases whose results has been compared to those of 18 non suicidal deaths. The average level of each metabolite in the suicidal group was lower than non suicidal cases. On the other han the ratio HVA/5HIAA (9,7) was higher in suicidal cases than the other group (1,96). These findings may reflect low levels of neurotransmitters in the CNS and an altered turnover of their metabolism which in our opinion become a strong indication that CNS neurotransmitters low levels should have implications on the development of suicidal behaviors.

**Key Words:** 5-Hydroxyindoleacetic acid (5HIAA) - Homovanillic acid (HVA) - Metoxyhydroxyphenylglycol (MOPEG) - Suicide.

## NIVEUX DE 5HIAA ET DE MOPEG DANS LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN POSTMORTEM CHEZ DES SUICIDAIRES ET DES NON-SUICIDAIRES

### Résumé

Les neurotransmetteurs du SNC joueraient un rôle important dans les maladies mentales. Les conduites impulsives, agressives et la dépression sont des altérations mentales comprises dans la genèse du suicide; sur cette base, les auteurs ont mesuré les niveaux de 5HIAA, MOPEG et HVA dans le LCR obtenue de la citerne magne de 13 suicidaires dont les résultats ont été comparés à ceux de 18 non-suicidaires. Le niveau moyen de chaque métabolite dans le groupe des suicidaires était moins élevé que dans le groupe non-suicidaire. De même, la relation 5HIAA/HVA (9,7) a été plus importante pour les suicidaires que pour les non-suicidaires (1,96). Ces trouvailles peuvent refléter de bas niveaux de neurotransmetteurs dans le SNC, ainsi qu'un "turn over" altéré du métabolisme des neurotransmetteurs, ce qui serait un indice clair: les bas niveaux des neurotransmetteurs participent au développement des conduites suicidaires.

**Mots Clé:** Acido 5-Hidroxiindolacético (5HIAA) - Acide Homovanílico (HVA) - Metoxihidroxifenilglicol (MOPEG) - Suicide.

## Introducción

El suicidio es la complicación más grave de la enfermedad depresiva (un 30-70% de los suicidios consumados se relacionan con la depresión)(21). Entre los que realizan una tentativa seria, la frecuencia del suicidio consumado durante el año subsiguiente a aquélla es del 2%(1).

Otros dos componentes claves en la conducta suicida son: la violencia y la impulsividad. El suicidio se constituiría como una forma de violencia dirigida internamente (agresividad interiorizada). La impulsividad se caracteriza por ser un comportamiento directo, automático, forzado, que escapa al control del yo y se desarrolla bajo un estado crepuscular de la conciencia(20).

Tanto el estado suicida como sus factores condicionantes más inmediatos son consecuencia de un proceso patológico que responde a causas psicológicas y biológicas.

Dentro de los determinantes biológicos podrían estar implicados los sistemas catecolaminérgicos e indolamínicos. Diversas investigaciones apoyan su rol en los trastornos depresivos, en el control de los impulsos y en la conducta agresiva, pudiendo ser en parte responsables del riesgo suicida o de la consumación del acto suicida.

La disminución de la actividad serotoninérgica se ha relacionado con los intentos de suicidio. Existen evidencias de la función que cumple la serotonina en el control de los impulsos, la conducta agresiva y los trastornos depresivos, tres elementos condicionantes en la determinación de la conducta suicida(1, 20). Diversos investigadores han encontrado niveles disminuidos de 5-hidroxi-indolacético (SHIAA) en Líquido Cefalorraquídeo (LCR) en sujetos que intentaron el suicidio y en material post-mortem de los sujetos que consumaron el suicidio(12).

En aquellos sujetos que intentaron el suicidio, las bajas más significativas en los niveles de SHIAA en LCR estaban asociadas con una mayor incidencia de intentos como así también a una mayor violencia del mismo.

La hipótesis catecolaminérgica en la génesis de los trastornos

Modo	Grupo "suicida"		
	SHIAA μmol/L	HVA μmol/L	Mopeg μmol/L
Ahorcamiento	2,39	6,89	1,05
	0,28	9,57	0,51
	0,20	3,77	0,26
	0,95	2,87	0,38
	3,58	10,1	1,39
	0,12	5,32	0,13
	0,09	5,82	0,02
	2,95	6,75	0,44
	1,07	3,68	0,35
Salto al vacío	0,09	1,4	0,56
Disparo por Arma de fuego	0,12	8,86	0,35
	0,43	1,47	0,82
	0,51	6,75	0,27
Promedios	0,58	5,63	0,50

Modo	Grupo "no suicida"		
	SHIAA μmol/L	HVA μmol/L	Mopeg μmol/L
Accidentes*	0,01	0,98	0,06
	0,63	1,15	0,24
	2,92	5,1	15,8
	0,13	3,84	0,19
	73,7	42,09	0,96
	0,12	2,7	0,
	0,09	9,22	0,52
Muerte natural**	0,01	1,84	0,056
	3,05	9,22	0,95
	2,19	0,19	0,28
	0,12	2,83	0,06
	0,08	1,26	0,61
	0,06	45,9	0,26
	0,08	9,49	10,29
	1,09	70,2	0,58
1,51	9,22	0,37	
0,88	4,22	0,61	
Promedios	6,00	11,80	1,95

SHIAA: t = 3, 13 p<0, 025; HVA: t = 0, 94 NS; MOPEG: t = 1, 02 NS.  
Material descartado:

\*Muerte Accidental por electrocución: 47,59 14,76 10,12  
27,72 13,66 0,29

\*\*Muerte natural por desnutrición: 0,2 8,78 0,63  
0,06 8,20 0,40  
0,87 8,39 13,6

afectivos está avalada por varios autores, sin embargo existen limitados estudios sobre la medición de niveles de 3 metoxi-4 hidroxifeniletiglicol (MOPEG) en LCR de suicidas, mientras que trabajos sobre el metabolismo dopaminérgico en sujetos suicidas apoyarían su posible intervención en la conducta suicida(7).

Apreciar el riesgo de suicidio y tomar las medidas necesarias para impedirlo es una de las tareas psiquiátricas más importantes y difíciles.

## Objetivo

Medición de 5-HIAA, Acido homovanílico(HVA), 3- metoxi-4hidroxifeniletiglicol (MOPEG) en Líquido Cefalorraquídeo (LCR) postmortem de sujetos suicidas y no suicidas con el propósito de estudiar eventuales modificaciones y su posible correlación con la consumación del acto suicida.

## Material y Método

Se extrajeron muestras de LCR *post mortem* por punción suboccipital (cisternal) de cadáveres ingresados al Instituto Médico Legal de Rosario.

Las muestras de LCR estudiadas correspondieron a líquidos cefalorraquídeos incoloros; los que presentaron ligera hemólisis fueron centrifugados; posteriormente las muestras fueron conservadas a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta su procesamiento.

Las causas de las muertes fueron clasificadas como:

### A. Suicidas (n=13):

- por ahorcamiento
- por salto al vacío
- por disparo de arma de fuego

### B. No -Suicidas (n=18):

- por muerte natural \*
- por accidente

Los tres metabolitos estudiados fueron:

- 5-hidroxiindolácetico (5HIAA) derivado de la 5-hidroxitriptamina.
- Acido Homovanílico (HVA): derivado de la dopamina.

\* De acuerdo a la certificación del médico forense.

- 3-metoxi-4-hidroxifeniletiglicol (MOPEG): derivado alcohólico de la noradrenalina.

## Instrumental

Se utilizó un cromatógrafo líquido de Alta Presión Hewlett Packard serie 1050, isocrático, con registrador-integrador HP 3386 serie II. Con columna de fase reversa ODS (250 x 4.6 mm) Sigma Chemical Co. y detector electroquímico programable 1049 serie A (HP).

Fueron cuantificados por Cromatografía Líquida de Alta Presión con detector electroquímico (9, 11, 18).

Fases Móviles: Fueron utilizadas las siguientes fases móviles

a. para la medición de 5HIAA y HVA: buffer Fosfato Monopotásico 50 mM Acetonitrilo 12%.

b. para la medición de MOPEG: buffer Fosfato Monopotásico 25mM-Acetonitrilo 3%.

Se trabajó con un flujo de fase móvil de 1,2 ml/min y 1 ml/min para a. y b., respectivamente. Sobre alícuotas del material en estudio se efectuaron diluciones, hidrólisis enzimáticas y ultrafiltraciones.

Los *standards* de 5HIAA, HVA y MOPEG se obtuvieron del laboratorio Sigma Chemical Co (USA).

Las concentraciones de 5HIAA, HVA y MOPEG de cada una de las muestras fueron calculadas por la relación de altura de picos con respecto a soluciones patrones como *standards* externos. Los valores fueron expresados en  $\mu\text{mol/L}$ .

## Resultados

Se hallaron los siguientes resultados (Cuadros 1 y 2):

	HVA/5HIAA
Suicidas	9,7
No suicidas	1,96

## Discusión

Se examinaron los niveles de 5HIAA, HVA y MOPEG en LC cisternal de material *post-mortem* de sujetos suicidas y no suicidas, con el propósito primario de establecer eventuales diferencias entre ambos grupos estudiados.

Para el análisis de nuestros resultados se hace una consideración de las causas que motivaron la exclusión del material proveniente de sujetos muertos por electrocución y desnutrición, debido a que estas dos situaciones promueven cambios de las tasas de aminas. La electrocución se acompaña de un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, aumento del flujo sanguíneo cerebral, aceleración del metabolismo de la Noradrenalina y Dopamina, siendo menos conocidos los efectos sobre la vía serotoninérgica(13). En cuanto a la desnutrición, la falta de aporte prolongada de los precursores que provienen de la dieta necesariamente llevarán a una falta de producción de aminas y en consecuencia, de sus metabolitos(6).

Nuestros resultados aportan evidencias de una disminución de los niveles de 5HIAA-HVA y MOPEG en los pacientes suicidas comparados con los del grupo no suicida.

En nuestros resultados, se encontró un valor promedio de MOPEG disminuido en el grupo suicida con respecto al grupo no suicida.

Diversos autores reportan que no existe relación entre las concentraciones de MOPEG en plasma y LCR; cantidades importantes pueden provenir de la médula espinal. Esto se demuestra en el hecho que el MOPEG no presenta gradiente entre el LCR lumbar y el LCR ventricular en el hombre, a diferencia del 5HIAA y el HVA(3, 7, 8, 17). Sin embargo, otros autores reportan una significativa correlación positiva entre niveles de MOPEG en LCR y plasma en pacientes con trastornos afectivos no medicados (14, 15). Debido a que el material que analizamos se extrajo de cisterna magna, los niveles hallados no estarían sometidos a las variables antes mencionadas, lo cual podría reflejar la actividad noradrenérgica central.

En relación a los metabolitos ácidos 5HIAA y HVA, también encontramos una disminución en los promedios de 5HIAA y HVA en el grupo suicida respecto del no suicida. Nuestros resultados son concordantes con los de otros



grupos de investigadores, lo cual plantearía una disfunción serotoninérgica/dopaminérgica involucrada en la génesis de la conducta suicida (2, 5, 16, 19).

Se ha discutido ampliamente acerca de la variabilidad de la medición de estas sustancias a nivel lumbar, dado que podría estar reflejando orígenes tanto del SNC como periférico. Tanto uno como otros están documentados, pero cabe destacar como se hizo para el análisis del MOPEG, que la extracción de la muestra se realizó a nivel cisternal, dato que apoya la evidencia de nuestros resultados.

El cálculo del promedio HVA/5-HIM podría indicar una relación entre los *turn over* de estos transmisores. Calculado el índice HVA/SHIAA en los dos grupos estudiados se encontró un valor más alto en el grupo suicida res-

pecto del no suicida lo cual confirmaría la disminución en el *turn over* central de serotonina. Otros autores han reportado la utilización del índice HVA/SHIAA en pacientes depresivos *versus* controles (1, 4, 7, 10).

### Conclusión

Nuestros resultados preliminares muestran un compromiso del sistema neurotransmisor central lo cual concuerda con los estudios que evalúan el comportamiento biológico de la conducta suicida. La neurotransmisión serotoninérgica parece ser la más comprometida y relacionada con diversos trastornos psicopatológicos, lo que podría indicar ser más que un factor etiológico un componente de vulnerabilidad biológica. Cree-

mos de importancia continuar con el desarrollo de líneas de investigación que nos aporten mayores datos en la búsqueda de marcadores biológicos confiables y accesibles, que puedan ser utilizados como métodos complementarios al momento de decidir el abordaje terapéutico. Si es posible prevenir el suicidio, la enfermedad subyacente podrá ser tratada y de ese modo evitar una conducta suicida posterior ■

### Agradecimiento

Los autores agradecen a los Doctores Oscar G. Sánchez y Alberto L. Chiodo del Instituto Médico Legal de Rosario por la provisión de los materiales biológicos y apoyatura técnico-científica que permitieron la realización del presente trabajo.

### Referencias bibliográficas

1. Asberg, M., "Biología de las Conductas Suicidas" Cap. VI *Psiquiatría Biológica* J. Mendelewicz. Ed. Masson, (1990).
2. Banki C. M., Arato M., Papp, Z., "Cerebrospinal fluid amine metabolites and neuroendocrine findings: Biochemical markers in suicidal patients" *J. Affective Disorders* (1984) 6: 341-350.
3. Berney B. S., Walters J. R., Kuhor M. J., Roth J. y Aghajanian G. K., *Psychopharmacol. Comm.* (1993)1: 177-190.
4. Beskow J., Gottfrieds C., "Determination of monoamine and monoamine metabolites in human brain post-mortem studies in a group suicides and in a control group". *Acta Psychiatr. Scand* (1976) 53: 7-20.
5. Cremniter D., Thenanult M., Janain S., Meindinger A., Delmar C., Gaillard, M., "Serotonin and suicide. A preliminary study concerning a sample of violent suicidal patients" *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* (1994) 9: 871-878.
6. Fava M., Copelad P., Schweiger U. y Helzog D., "Neurochemical abnormalities Anorexia nervosa and Bulimia nervosa" *J. American Psychiatry* (1989)146: 8, 963-971.
7. Garelis E., Young N., Lal y T. Sourkes., "Monoamines metabolites in lumbar CSF: the question of their origin in relation to clinical studies" *Brain Research* (1974)79: 1-8.
8. Garvey M. J., Hollon S. D., Tuason V. B., "Relationship between 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol and suicide" *Neuropsychobiology* (1994) 29: 3: 112-116.
9. Gironi G., Segheni G., Niccolai M., Mammini P., "Simultaneous liquid-Chromatographic determination of urinary vanillyl mandelic acid, homovanillic acid and 5-hydroxyindolacetic acid" *Clin. Chem.* (1988) 34/12 2504-2506.
10. Greenwald C., Kahn R., Stren R., "Relationships between homovanillic acid concentration measured in CSF and plasma". *Biol. Psychiatry* (1993); 33: 37A-162A.
11. Joseph M., Kadam B., "Simple high performance liquid chromatographic method for the concurrent determination of the amine metabolites, 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol, 5-hydroxyphenylglycol, 5-hydroxyindolacetic acid, homovanillic acid in urine using electrochemical detection" *J. Chromatogr.* (1981); 226: 361-368.
12. Lakshmi Reddy., Sumant Khama et al., "CSF Amine Metabolites in Depression". *Biol. Psychiatry* (1992) 31: 112-118.
13. Loo H., Raffaitu F., Benkelfat, "La Convulsivoterapia" Cap. XV *Psiquiatría Biológica*. Mendlewicz, J., Ed Masson (1990).
14. Mark A., Philip W., Gold J., Dale J., "Plasma and Cerebrospinal fluid monoamine metabolism in patients with Chronic Fatigue Syndrome: Preliminary Findings. *Biol. Psychiatry* (1992); 32: 10651 077.
15. Mendels J., Fraser A., Fitzgerald R., "Biogenic amine metabolites in CSF of depressed and manic patients". (1982) *Science* 175: 1380-1381.
16. Papechsi, R., Mc Clure, D., "HVA and SHIAA in CSF of depressed patients". *Arch. Gen. Psychiatry* (1992) 25: 354-358.
17. Shama R. P., Jaraid J. I., Faul K., Davis J. M., Janicak C. A. K., "C. S. Fand plasma MHPG and the CSF MHPG Index pretreatment levels in diagnostic groups and response to somatic treatments" *Psychiatry Research* 51: 1(Jan 1994) 51-60.
18. Subash M. N., Padmashree T., "CSF monoamine metabolites-HPLC/ED method" In *J. Clin. Biochem.* (1988)3: 53-57.
19. Tetsuro Ohmori., Ramesh C., Arora y Herbert Meltzer., "Serotonergic measures in suicide Brain: The concentration of 5-HIAA, HVA and Tryptophan in frontal Cortex of suicide victims". *Biol. Psychiatry* (1992); 32: 57-61.
20. Van Prag, H., Plutchick A., "Violence and suicidality; perspectives in clinical and psychobiological Research" *Life* (1986) Vol. 60 Pág. 51.
21. Vieta E., Nieto E., Gastó C., y Cirera E., "Serious suicide attempts in affective patients" *J. Affective Disorders* (1992)24: 147-151.

# Alexitimia, ¿un indicador posible en prevención?

**Roberto Sivak** *Coordinador del Equipo de Psicopatología de la División Psicopatología del Hosp. "T. Alvarez". J. T. P. Dpto. Salud mental UBA. Secretario del Capítulo de Psicopatología (APSA). Montevideo 724 6° "21". 1019, Bs. As.*

**Adriana Wiater** *Docente de la Cátedra de Técnicas de Evaluación Psicológica. Facultad de Psicología UBA. Ex becaria de Iniciación CONICET. Integrante del Equipo de Psicopatología Hosp. "T. Alvarez". Juramento 2801, 17 "B", Buenos Aires*

## Introducción

**E**n el presente trabajo nos proponemos presentar el constructo alexitimia y actualizar datos sobre una "epidemiología" del mismo, en relación a trastornos psicopatológicos, toxicomanías, alcoholismo y conductas "de acción". Comentaremos algunos resultados de nuestras investigaciones en especial en psicopatología y propondremos la importancia de este indicador clínico en una perspectiva de prevención.

Una comunicación preliminar de este trabajo fue presentada en el Congreso Interinstitucional de Psicopatología organizado en el

Hospital "T. de Alvear" en setiembre de 1993 y en el XXIV Congreso Interamericano de Psicología realizado en Santiago de Chile el mismo año(15).

El constructo alexitimia es descrito en 1967 en Boston por Nemiah y Sifneos. El término remite al griego y significa literalmente "ausencia de verbalización de afectos o sentimientos". Se refiere a un estilo cognitivo caracterizado por la inhabilidad para verbalizar sentimientos y discriminarlos, presentando tendencia a la acción frente a situaciones conflictivas. Los pacientes evidenciaban relaciones personales rígidas y estereotipadas, mostrando enorme re-

sistencia a las interpretaciones psicoanalíticas tradicionales(4, 8, 9, 13, 14).

Entre las etiologías posibles se han señalado probables alteraciones bioquímicas en los haces dopaminérgicos, que llevarían a una desconexión entre los hemisferios cerebrales (hipótesis neurológica)(12, 17). La hipótesis psicodinámica se refiere a las perturbaciones en la dinámica temprana de las relaciones madre-hijo o bien a situaciones traumáticas afectivas. La hipótesis socio-cultural remite a la importancia del nivel cultural alcanzado así como a las particularidades expresivas de ciertas comunidades, algunas de ellas minorías en situación de marginación social.

## Resumen

Se presenta el constructo teórico alexitimia. Se describe el trabajo realizado desde 1988 para adaptar la Escala TAS de Taylor al castellano con el objeto de operacionalizar el constructo y evaluar su incidencia en la presentación de trastornos somáticos. Una muestra de 137 pacientes con diversos trastornos somáticos evidenció diferencias significativas en el grado de alexitimia respecto a la muestra control, hallándose los puntajes más altos en pacientes con trastornos gastroenterológicos. Por último se plantea el posible valor del constructo en una perspectiva de prevención.

**Palabras Clave:** Alexitimia - Trastorno psicofisiológico - Escala de Alexitimia.

## ALEXITHYMIA: A POSSIBLE INDICATOR IN HEALTH PREVENTION?

### Summary

This article presents the alexithymia construct. The steps given since 1988 in order to translate Taylor's TAS scale to the spanish, are described. The objective of this translation was to make the construct operable and to evaluate its incidence in the occurrence of somatic disorders. The results found in a sample of 137 patients with diverse somatic disorders showed significant differences in the alexithymia level, with respect to the control, specially in gastroenterological patients. Last but not least, the possible importance of the alexithymia construct in health prevention is presented.

**Key Words:** Alexithymia - Applied Psychoanalysis - Alexithymia's scale

## ALEXITIMIE: UN INDICATEUR POSSIBLE DANS LA PRÉVENTION?

### Résumé

Les auteurs présentent la construction théorique alexitimie. Ils décrivent les étapes depuis 1988 pour adapter l'Échelle TAS de Taylor à l'espagnol dans le but d'opérationnaliser dite construction et évaluer son incidence dans la présentation des troubles somatiques. Un échantillon de 137 patients avec divers troubles somatiques a montré des différences importantes quant au degré d'alexitimie par rapport à l'échantillon de contrôle, les nombres de points les plus élevés étant ceux des patients avec des troubles gastroentérologiques. Finalement ils mettent la valeur possible de la construction théorique dans une perspective de prévention.

**Mots Clé:** alexitimie - Trouble psychophysiologique - Echelle d'alexitimie.

*Entre los indicadores clínicos, Taylor refiere:*

1. Dificultad para diferenciar sentimientos de sensaciones corporales,
  2. Dificultad para explicar o describir sentimientos,
  3. Falta de capacidad introspectiva,
  4. Tendencia al conformismo social,
  5. Empobrecimiento de la capacidad para fantasear,
- Rebeca Retamales menciona indicadores esenciales y secundarios.

*Entre los esenciales*

- a. Pensamiento simbólico reducido o ausente,
- b. Limitada capacidad para fantasear,
- c. Dificultad para expresar con palabras las emociones.

*Entre los secundarios:*

- a. Alto grado de conformismo social,
- b. Relaciones sociales estereotipadas,

c. Impulsividad como expresión de conflictos,

d. Personalidad inmadura,

e. Resistencia a la terapia tradicional.

Hemos decidido no profundizar en este trabajo sobre las controversias de las distintas escuelas psicoanalíticas en relación a si se trata del reflejo de un modo deficitario de procesamiento psíquico (los americanos han respetado y respetan los trabajos pioneros de Pierre Marty), un modo defensivo de preservar el aparato frente al dolor psíquico (Mc Dougall), o sólo un aspecto del fenómeno psicossomático (Lacan).

Nos detendremos un momento en los modos de evaluarlo. Los indicadores referidos nos son de utilidad en las entrevistas clínicas. Consideramos de importancia su detección precoz, pues permitiría planificar una terapéutica adecuada tomando en cuenta las características de estos pacientes.

Se han diseñado diferentes modalidades de evaluación de alexitimia como escalas, cuestionarios, guías de observación y técnicas proyectivas y de análisis de contenido verbal.

A comienzos de la década de los '80 Graeme Taylor y Michael Bagby de la Universidad de Toronto, Canadá, diseñan la Escala T.A.S (*Toronto Alexithymia Scale*), autoadministrable. Consiste en 26 ítems, en los que el entrevistado debe marcar: si está totalmente en desacuerdo, un poco en desacuerdo, ni de acuerdo ni en desacuerdo, algo de acuerdo o totalmente de acuerdo. Esta escala está compuesta por ítems directos e inversos para su puntuación. Se realizaron estudios de confiabilidad como test-retest ( $r = 0,82$ ) y se aplicó la técnica de división por mitades. También se hicieron estudios de análisis factorial(1, 2).

En principio, y en el marco de un proyecto conjunto entre el Equipo de Psicossomática del Hospital "T. Alvarez" y la Cátedra de Técnicas de Evaluación de la UBA (TIT. Lic. María Martina Casullo) se la proporcionó traducida al castellano a los pacientes que concurrían para ser atendidos en nuestro Equipo. Manifestaban dificultades para comprender la consigna, algunos ítems y la manera de puntuarlos con números del 1 al 5.

Cuadro 1

Sujetos	N	Rango de puntajes	X	S	Modo
Varones	84	36-90	56,15	11,10	52
Mujeres	180	30-100	60,65	11,88	56
Total	264	30-100	59,29	11,83	56

t= 0,59 no significativo al 0,05 gl 262  
Puntaje de corte: 71

Cuadro 2

Muestra	N	Rango	X	S
Pob. general sin trastorno	30	33-72	56,93	10,46
Trastornos gastroenterológicos	30	40-106	71,23	15,25
Trastornos cardiológicos	30	46-80	66,13	8,62
Asma	45	34,86	63,06	13,41
Artritis Rematoidea	10	47-81	69,40	9,23
Obesidad	22	38-86	63,41	12,43

Se realizó una prueba piloto a cargo de las licenciadas Maristany y Wiater (becarias de iniciación CONICET y ayudantes de la Cátedra mencionada), en la que se administró la TAS a una muestra de adultos con estudios secundarios y primarios solicitándoles indicar lo que dificultaba la comprensión del protocolo, para revisar y modificar el Instrumento con el objeto de mejorar su validez lingüística. Participaron también alumnos de la U.B.A. en la experiencia.

Finalmente se realizó la adaptación de la TAS, como Escala Alexitimia U.B.A. (ver página 3). Se administró esta escala a una muestra de 264 casos de población general. También se administró esta escala a una muestra, descripta a continuación, de pacientes psicossomáticos a fin de comparar los resultados con una muestra control de población sin trastornos psicossomáticos.

La muestra estaba compuesta de la siguiente manera:

- 45 casos de pacientes con asma
- 10 casos de artritis reumatoidea
- 22 casos de obesidad
- 50 casos de pacientes con trastornos gastroenterológicos
- 50 casos de pacientes con trastornos cardiológicos
- 50 casos de población general sin trastornos psicossomáticos.

Método descriptivo/  
comparativo

#### Resultados y conclusiones

Se realizaron algunas modificaciones de la TAS, como el formato de la Escala, encolumnando las alternativas, en tres opciones: generalmente/si; a veces; y nunca/no. Al proporcionarla, las personas manifestaban mayor comprensión de la tarea. Se proporcionó a una muestra de 264 casos (Cuadro 1).

A continuación presentamos los resultados de la evaluación de la escala de alexitimia UBA de los distintos grupos de pacientes psicossomáticos y de población general sin trastorno (Cuadro 2).

Procedimos a calcular t con el objeto de evaluar las diferencias entre los valores medios (x) entre población sin trastorno y cada una de las muestras.

*Trastornos gastroenterológicos* (16 casos de úlcera, 6 casos de colon irritable, 1 caso de colitis ulcerosa y 7 casos de gastritis):  $t = 4,23$  significativo al 0,01 gl 58

*Trastornos cardiológicos*: (22 casos de hipertensión esencial, 3 casos de arritmia, 5 casos de infarto):  $t = 3,72$  significativo al 0,01 gl 58

*Asma*.  $t = 2,11$  significativo al 0,05 gl 73

Hospital Teodoro Alvarez

M.C.B.A. - División Psicopatología y Salud Mental  
 Equipo de Psicopatología  
 Coordinador Dr Roberto E. Sivak

Escala de alexitimia  
 (U.B.A.) - (CONICET)

Lea con atención las siguientes 26 frases. Marque su respuesta con una cruz, en una de las 3 columnas, teniendo en cuenta lo que usted piensa o siente sobre cada una de ellas. Trate de ser lo más sincero/a posible

	Generalmente Si	A veces	Nunca No
1 Cuando lloro, sé por qué lo hago .....			
2 Ponerse a fantasear es perder el tiempo .....			
3 Quisiera ser menos tímido/a .....			
4 Me confundo y no sé bien qué estoy sintiendo .....			
5 Fantaseo sobre el futuro .....			
6 Me resulta tan fácil como a las demás personas tener amigos .....			
7 Poder resolver un problema es más importante que preguntarse por qué se lo resolvió de esa manera .....			
8 Me es difícil encontrar palabras para expresar lo que siento .....			
9 Me gusta que los demás se den cuenta si estoy preocupado/a por algo .....			
10 Tengo sensaciones en mi cuerpo que ni siquiera los médicos logran entender .....			
11 No me alcanza con saber que una tarea está hecha, necesito saber cómo y por qué se hizo .....			
12 Puedo contar lo que siento sin problemas .....			
13 Prefiero más analizar mis problemas que simplemente contarlos .....			
14 Cuando me siento mal, no sé si estoy triste, asustado/a, enojado/a .....			
15 Uso mi imaginación .....			
16 Sueño despierto/a cuando no tengo nada que hacer .....			
17 Me sorprende por ciertas sensaciones que tengo en mi cuerpo .....			
18 Me pongo a fantasear .....			
19 Prefiero aceptar las cosas tal como pasen, que tratar de entender por qué suceden de esa forma .....			
20 Tengo sensaciones que no puedo explicar con palabras .....			
21 Es importante tener emociones, poder sentir cosas .....			
22 Me resulta difícil decir lo que siento acerca de la gente .....			
23 La gente me pide que cuente mejor mis sentimientos .....			
24 Uno/a debería buscar explicaciones más profundas .....			
25 No sé que está pasando adentro mío .....			
26 Cuando me enojo, no sé por qué estoy enojado/a .....			

Nombre:.....  
 Escolaridad: .....  
 Ocupación: .....

Edad:.....  
 Lugar donde vive:.....

Artritis reumatoidea  $t = 3,35$  significativo al 0,01 gl 38

Obesidad  $t = 2,04$  significativo al 0,05 gl 50.

Se observan diferencias significativas entre todas las medias aritméticas de las muestras con trastorno con respecto a la muestra sin trastorno orgánico.

Si consideramos como puntaje de corte el valor 71 para considerar el nivel de alexitimia, en la muestra de población sin trastorno se observaron 3 casos; en la muestra de casos gastroenterológicos se observan 17 casos (56,67% de la muestra); en la muestra car-

diológica son 10 los casos (33,33%); en los pacientes obesos son 7 (31,81%) y en la muestra con artritis reumatoidea 6 casos (60%). Se observarían más casos de alexitimia en las muestras de casos gastroenterológicos y de artritis reumatoidea. Se corrobora la hipótesis de partida acerca de que es factible encontrar un nivel mayor de alexitimia en pacientes con trastornos psicopatológicos, y dentro de este grupo en la muestra de casos gastroenterológicos, lo cual coincide con otros estudios realizados. La alexitimia debería considerarse como grados diversos

de dificultad, y los pacientes gastroenterológicos presentarían mayor grado de dificultad.

Consideramos conveniente proseguir la evaluación en relación a patologías específicas.

Estos resultados constituyen parte de las muestras actualmente en estudio.

Epidemiología de la alexitimia

De la bibliografía consultada de los últimos 15 años se puede referir:

a. *Patologías somáticas:*

La alexitimia se halla con mayor frecuencia en pacientes con trastornos psicossomáticos que en pacientes neuróticos.

Se ha renunciado a una relación unívoca entre alexitimia y enfermedad somática, pero no se duda que aquélla representa un indicador de mayor vulnerabilidad.

*b. Ejemplos de estudios realizados:*

20 a 45% de alexitímicos en pacientes gastroenterológicos; 42 a 48% de alexitimia en pacientes diabéticos; 27% de pacientes alexitímicos entre los poliartríticos.

*c. Adicciones y toxicomanías:*

Haviland halla entre un 50 a un 54% de pacientes alexitímicos en grupos de alcohólicos(5, 6).

Taylor halla un 50% de pacientes alexitímicos entre toxicómanos(16).

*d. Conductas de acción:*

No hemos hallado datos sobre nivel de alexitimia en pacientes con conductas de acción, impulsivas o psicopáticas. Los elementos clínicos son referidos por Marty, Taylor y Joyce Mc Dougall(10, 11, 16) a partir de observaciones clínicas, en lo que sería un cortocircuito en el procesamiento psíquico que lleva a un "acto síntoma" según Joyce Mc Dougall(11).

### Alexitimia y Prevención

Prevención secundaria para Caplan es el nombre que los especialistas en salud pública dan a los programas tendientes a reducir la incapacidad debida a un trastorno, disminuyendo el dominio o la población en riesgo del trastor-

no mismo. La población en riesgo incluye a todos los miembros de la comunidad que podrían sufrir el trastorno(3).

La reducción del riesgo, dice el autor, puede tener lugar de dos maneras:

a. haciendo descender la proporción de casos nuevos, modificando los factores que llevan al trastorno, o

b. haciendo descender la proporción de los casos declarados al acortar su duración mediante el diagnóstico precoz y el tratamiento efectivo.

Caplan planteaba que los programas de prevención secundaria deben prestar atención no sólo a los problemas técnicos profesionales de prevención y terapia sino también a la logística de la óptima utilización de los recursos (especialistas y conocimientos).

El psiquiatra, decía (podríamos decir el profesional de la Salud Mental), debe estar relacionado no sólo con los pacientes que atiende en el consultorio o en hospitales, sino también con el resto de los individuos enfermos de la comunidad. En relación a este punto, podríamos incluir los pacientes que consultan a cualquier clínico ante primeras manifestaciones somáticas y que presentan indicadores clínicos o psicométricos de alexitimia.

Caplan enumera formas de lograr un diagnóstico precoz:

a. perfeccionando los medios para identificar el trastorno a partir de unos pocos y leves signos, síntomas y alteraciones objetivas mínimas,

b. alertando a los sospechosos y a sus redes sociales acerca de los indicios más débiles y motivándolos para que procuren una investigación diagnóstica precoz (en nuestro caso médicos clínicos, médicos especialistas, familiares, quizás abogados, jueces, trabajadores sociales),

c. proporcionando facilidades para que tal investigación se realice sin demora. Se podría, dice Caplan, desarrollar procedimientos de búsqueda por medio de los cuales se examine sistemáticamente a poblaciones enteras para identificar los casos aún antes de la aparición de los síntomas mínimos que llevarían al sujeto a un consultorio.

Tenemos, dice el autor, la necesidad de adaptar nuestra práctica a las demandas de la comunidad que nos provee de recursos.

### Conclusiones

Coincidiendo con Caplan, creemos que una de las responsabilidades del profesional de la Salud Mental es poner sus herramientas conceptuales y técnicas -tanto diagnósticas como terapéuticas- en una perspectiva preventiva. La detección de la alexitimia como indicador clínico de la llamada "organización psicossomática" presenta la posibilidad de objetivar un factor de vulnerabilidad psíquica para la posibilidad de la eclosión de trastornos somáticos, toxicomanías y conductas de acción. A la vez, tendría utilidad en la elección de recursos terapéuticos diferentes al abordaje clásico de las neurosis. En este sentido, consideramos de importancia la incorporación de métodos de evaluación tanto cualitativos como cuantitativos ■

### Agradecimiento

Los autores agradecen a los integrantes del Equipo de Psicossomática del Hosp. "T. Alvarez", a los Dres. Davlos, Dzembrosky, Giammatteo, Abayú, Kohan, Bursztein, Bursztyl, Romano, Brussino (Jefes y colaboradores de los distintos Servicios) y a la Lic. M. Casullo por el apoyo brindado a este trabajo.

**L'INFORMATION  
PSYCHIATRIQUE**  
Revue mensuelle des psychiatres des hôpitaux

**L'INFO  
PSY**

10 Números por año

La mejor actualización de la Clínica psiquiátrica francesa,  
comentarios de libros, artículos históricos

Informes y suscripción en la Argentina - Tel.: 953-2353

## Bibliografía

1. Bagby M., Taylor G., Parker, J., "Construct validity of the Toronto Alexithymia Scale". *Psychotherapy and Psychosomatics*; 1988, 50: 29-34.
2. Bagby M., Taylor G., Ryand D., "Toronto Alexithymia Scale: relationship with personality and psychopathology measures". *Psychotherapy and Psychosomatics*; 1986, 45: 207-215.
3. Caplan, G., *Principios de psiquiatría preventiva*. Paidós, 1990, Bs. As.
4. Casullo, M., *Alexitimia, consideraciones teóricas y empíricas*. Tekne, 1989, Bs. As.
5. Haviland M., Snaw D., Mac Murray J., Cummings M., "Validation of the Toronto Alexithymia Scale with substance abusers". *Psychotherapy and Psychosomatics*; 1988, 50: 81-87.
6. Haviland M., Mac Murray J., Cummings M., "The relationship between alexithymia and depressive symptoms in a sample of newly abstinent alcoholic patients". *Psychotherapy and Psychosomatics*; 1988, 49: 37-40.
7. Krystal J., Giller C., Cicheiti D., "Assessment of alexithymia in posttraumatic stress disorder and somatic illness: Introduction of a reliable measure". *Psychotherapy and Psychosomatics*; 1988, 50: 29-34.
8. Lesser, I., "A review of the alexithymia concept". *Psychosom. Medicine*; 1981, 43: 531-543.
9. Lolas F., Von Rad M., "Alexithymia. Psychosomatic Medicine, theory, physiology and practice". Volumen I; *Internat. University Press*, 1989, Connecticut.
10. Marty P., De Muzan M., "La pensée opératoire" *Rev. Fran. de Psychoanalyse*, 1963, 27.
11. Mc Dougall J., *Alegato por cierta anomalía*. Petrel, 1984, Barcelona.
12. Sifneos, P., "Alexithymia and its relationship to Hemispheric specialization. Affect and creativity". *Psych. Clin. North. Am.*; 1988, 11: 287-292.
13. Sivak, R., "Alexitimia, importancia teórica y clínica en psicósomática". *Revista Argentina de Medicina Psicosomática*; 1990, N° 55.
14. Sivak, R., Wiater, A., "Alexitimia: Evaluación del constructo alexitimia en pacientes orgánicos". *11 Jornadas Interinstitucionales de Psicósomática*. Hospital T. Alvarez, 1991.
15. Sivak, R., Wiater, A., "Evaluación de alexitimia en pacientes con trastornos psicósomáticos". Presentado en el *XXIV Congreso Interamericano de Psicología*, Santiago de Chile, 1993.
16. Taylor, G., "Alexithymia, concept, measurement and implications for treatment". *Am. J. Psychiatry*; 1984, 141: 6, June.
17. Tenhouten W., Walter D., Hoppe K., Bogen J., "Alexithymia and the split brain. EEG alpha band. Interhemispheric coherence analysis". *Psychotherapy and Psychosomatics*; 1987, 47 (1) 1-10.



INSTITUTO  
**ERNA**

ATENCIÓN INTEGRAL  
DE CUADROS DE  
PSICOSIS  
INFANTO-JUVENIL

NIÑOS - ADOLESCENTES - RESIDENCIA  
*Atención Obras Sociales*

DIRECTOR GENERAL: LIC. F. ADRIANO RUFFO

INFORMES: THAMES 1678/80 Cap. Fed. (1414)  
Telef.: 832-5774 de Lunes a Viernes de 10 a 17 hs.

## PAIDOS 50º Aniversario

**Fernando Ulloa**  
NOVELA CLÍNICA PSICOANALÍTICA

**Ricardo Rodulfo** (comp.)  
TRASTORNOS NARCISISTAS  
NO PSICÓTICOS

**José Milmaniene**  
EL GOCE Y LA LEY

**Jacques Lacan y otros**  
ANÁLISIS DE LAS ALUCINACIONES

**Anne-Marie Merle-Béral**  
EL CUERPO DE LA CURA

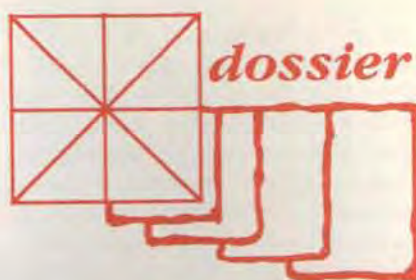
**R. Corominas y M. J. Sanz**  
EL MINUSVÁLIDO FÍSICO Y SU ENTORNO

**César E. Merea**  
LA EXTENSIÓN DEL PSICOANÁLISIS

**Louise Kaplan**  
PERVERSIONES FEMENINAS



**Helena Distéfano**  
*La cantera interior, la conquista del sentimiento*  
Acrílico sobre tela  
1,10 x 0,70



# PSICONEUROINMUNOENDOCRINOLOGIA

*Coordinación: Dr. José Luis Bonet y Dr. Carlos Luchina*

## Introducción

Roberto Ader\*



*\* Director de la División de Medicina Psicosocial y del Comportamiento. Director del Centro de Investigación en Psiconeuroinmunología. Departamento de Psiquiatría, Escuela de Medicina de la Universidad de Rochester, Medical Center, 260 Crittenden Boulevard, Rochester, Nueva York, 14620, EE.UU.*



Una vez escuché decir, hablando de medicina del comportamiento, que el león y el cordero pueden estar echados juntos, pero que el cordero no lo hará por mucho tiempo. Esto es también así en la Psiconeuroinmunología, una disciplina nueva e híbrida que creó heterogéneos compañeros de ruta. Sus investigadores, que se juntaron entre sí y con colaboradores de disciplinas distintas a la propia—cualquiera sea ella—son especialmente conscientes de la necesidad de una mayor disponibilidad para tolerar la ambigüedad y la complejidad que necesariamente sobreviene si uno es sensible a la interdependencia de los sistemas. Al mismo tiempo, una apreciación de la naturaleza integrada de las funciones adaptativas, revela sutiles componentes de panoramas que no están sugeridos por una única visión de la escena. La Psiconeuroinmunología, si no el más conspicuo, es el ejemplo más reciente de un campo científico que se ha desarrollado y ahora prospera explorando y cultivando los fértiles territorios segregados por las arbitrarias e ilusorias fronteras de la ciencia biomédica.

Las barreras disciplinarias, codificadas por las burocracias, son históricas ficciones que pueden restringir la imaginación y las tecnologías apoyando lo que Werner Heisenberg afirma: "Lo que observamos no es natural en sí mismo, pero está naturalmente revelado por nuestro método de investigarlo".

La Psiconeuroinmunología es el estudio integrado del comportamiento, neural, endócrino y de las funciones inmunitarias, que permite a un organismo adaptarse a las múltiples demandas que están constantemente presentes sobre él, desde su medio ambiente interno y externo. Sin embargo el sistema nervioso y el Sistema Inmunitario (SI) evolucionaron para producir cada uno funciones específicas. La premisa subyacente a la Psiconeuroinmunología—sostenida por datos que se han acumulado en gran cantidad—es que cada uno de aquellos sistemas es capaz de responder a la información derivada del otro. Sin embargo, antes se pensaba que el SI era

un agente autónomo de defensa, un sistema de interacciones celulares complejas, que se procesan independientemente de aquello que va sucediendo en el resto del cuerpo. Esta afirmación, todavía sostenida por muchos, dirigió los caminos de la investigación en inmunología de los EE.UU. Afortunadamente estas actitudes parecen estar modificándose.

Un reciente informe originado en el Instituto de Medicina de la Academia Nacional de Ciencias, sostiene, por ejemplo, que "...los datos obtenidos en recientes investigaciones, aunque todavía motivo de discusión, cuestionan profundamente el concepto, largo tiempo sostenido, de que el Sistema Nervioso, el Endócrino y el Inmunitario, son entidades totalmente separadas y que operan independientemente".

En un reciente libro de texto de Inmunología, en la sección dedicada a las relaciones entre el SI y el Neuroendócrino, se concluye lo siguiente: "los estudios psiconeuroinmunológicos clínicos y experimentales realizados hasta la fecha, confirman la creencia largamente sostenida de que el SI no funciona con completa autonomía".

Esto es, de hecho, lo que la investigación que se desarrolló durante la década pasada, o un poco antes, permite afirmar en un 95%, y lo que ahora conocemos acerca de la relación entre los elementos conductuales, nerviosos, endócrinos e inmunitarios del proceso de adaptación.

Schopenhauer observó que "toda verdad atraviesa tres estadios: primero es ridiculizada; segundo es violentamente antagonizada y tercero es aceptada como evidente en sí misma". Parecería entonces, que la Psiconeuroinmunología está en algún lugar entre el segundo y el tercer estadio. Es el nivel por el que estamos atravesando actualmente.

Es interesante, pero no sorprendente que la primera, la mayor, o la única evidencia convincente de que hay una relación entre el cerebro y el SI proviene de un investigador que experimentó clínicamente de primera mano con ese fenómeno. Últimamente, el Dr. Riley, un microbiólogo, me comentó que iba a co-

menzar estudios sobre estrés, función inmunitaria y cáncer, y en el curso de una investigación en la cual un grupo de animales tenía que ser sacrificado, encontró que los últimos animales en ser sacrificados tenían un nivel más alto de corticosterona en plasma que los primeros de la muestra. Riley no recuerda o no está al tanto de que esos hallazgos hayan aparecido en la literatura neuroendocrinológica diez años antes (Friedman y yo publicamos un artículo describiendo eso y observaciones relacionadas en 1968). De la misma manera, el alerta emocional asociado con los procedimientos comunes de laboratorio, afectó los resultados de su investigación y fue un fenómeno que atrajo su atención.

En su Introducción a la primera edición de "Psiconeuroinmunología" (1981), Robert Good describió cómo el impacto de la relación de la función cerebral en la función inmunitaria se le impuso. Él y sus colegas encontraron que bajo hipnosis, sujetos sensibilizados a quienes se les indujo a no responder al desafío antigénico de una inmunización en un brazo, de hecho respondieron a esa prueba en el otro brazo y no en el primero. Este estudio nunca fue publicado porque los autores fueron aventajados por un grupo británico, que publicó un estudio similar, con observaciones más extensas sobre el efecto de la hipnosis en la inmunidad. Esta experiencia sin embargo sensibilizó a R. Good, quien como inmunólogo experimental y clínico, estuvo en una posición de observador privilegiado de los efectos de la interacción del SNC y el SI, en muy variadas condiciones experimentales y clínicas.

Los coordinadores de este Dossier, desarrollan algunas de las preguntas a las que arribaron al adoptar la premisa de la interacción existente entre el cerebro y el SI.

Algunas de éstas son preguntas nuevas y otras son viejas cuestiones armadas con herramientas conceptuales y tecnológicas originadas en investigaciones de cada disciplina, que ahora pueden ser dirigidas con mayor adecuación que en el pasado. Bonet y Luchina y los demás autores discuten

los supuestos reduccionistas, a veces implícitos y a veces explícitos, reforzados por los avances extraordinarios en las ciencias biomédicas, que en su desarrollo tecnológico intentan "desmitificar" la causa psicológica para reemplazarla por la causa específica, "real": una única causa que explicaría la conducta o la psicopatología. Por el contrario, mi opinión, con la de los autores, es plantear que el avance tecnológico a nivel de la biología, la psicología, y la investigación sociológica, posibilitará el estudio de la interacción biopsicosocial de una manera más responsablemente enfocada hacia estudios experimentales que elucidarán aún más profundamente las interrelaciones que hoy reconocemos o apreciamos como válidas. El rol de la interacción SNC-SI mediando:

1. en los efectos de los factores psicosociales sobre diferentes estados de enfermedad,

2. en el diagnóstico y tratamiento de aquellas enfermedades que están consideradas comúnmente como enfermedades neurológicas o inmunológicas en sí mismas;

3. el involucramiento de la interacción del SNC-SI en la patogénesis y el tratamiento de los trastornos afectivos o esquizofrénicos, que también pueden ser considerados en esta tendencia integradora.

Teniendo en cuenta el breve tiempo en el cual la atención ha sido dirigida hacia las interacciones SNC-SI, se ha acumulado una gran cantidad de información. Los tejidos linfoides primarios y secundarios tienen inervación simpática, y la estimulación o la interrupción de estas conexiones modifica las funciones inmunitarias; los receptores en los linfocitos son capaces de recibir señales nerviosas y endócrinas, y, recíprocamente, el cerebro es capaz de detectar señales liberadas de un SI activado. Similarmente los estudios experimentales y clínicos indican que la conducta, incluyendo el alerta emocional, es capaz de influenciar las funciones inmunitarias; y los estados inmunológicos tienen consecuencias en la conducta. Muchos de estos datos están contenidos en esta revisión que hacen los autores.

Sin embargo, considerando el nivel de sofisticación que ahora caracteriza el "estado del arte" en neuroendocrinología, por ejemplo, hay varias preguntas básicas que pueden ser realizadas, pero que aún no tienen respuesta. Los datos empíricos que existen hoy, proveen una fundamentación sustancial y racional para puntualizar las interrelaciones funcionales entre el cerebro y el SI, que se reflejan, por ejemplo, en las alteraciones inducidas por el estrés o condicionadas por la reactividad inmunitaria. Y recíprocamente las alteraciones de base inmunológica que influyen la conducta.

De hecho somos incapaces de definir la significación funcional de estas conexiones neuroanatómicas y neuroendócrinas, que han sido encontradas, y que conectan el SNC y el SI y, por otra parte, no podemos aún especificar los mecanismos neuroanatómicos o neuroendócrinos que subyacen a estas relaciones funcionales entre el cerebro y la inmunidad cuya existencia ha sido demostrada.

De acuerdo a la experiencia obtenida en otras disciplinas de este tipo, producir algunos interrogantes es sencillo. Contestarlos, sin embargo no lo es tanto. En su mayor parte, las dificultades radican en la pobreza de información básica y en la necesidad de diseñar investigaciones que sean consistentes con la naturaleza del comportamiento de los componentes del sistema integrado. La diferencia en la cinética de la res-

puesta neural, endócrina e inmunitaria hacia los estímulos internos y externos, y la relación temporal entre la estimulación neural e inmunogénica son ejemplos demostrativos de los problemas inherentes al evaluar las interacciones entre el SNC y el SI.

Hay, además, cuestiones que están en un estado incipiente de desarrollo. La pregunta acerca de la significación clínica de los cambios inducidos psicológicamente en la función inmunitaria es prematura. Aún no tenemos una adecuada descripción de los efectos cuantitativos o cualitativos del estrés en la función inmunitaria y no tenemos una adecuada comprensión del involucramiento de las funciones inmunitarias en muchos procesos patológicos.

Pero aún así pienso que la Psiconeuroinmunología es un muy desafiante campo de estudio, y que los desarrollos y las potencialidades del mismo van a ser fruto de la imaginación de sucesivas generaciones de investigadores y clínicos creativos ■

# Sistema inmunitario: aspectos básicos y modelos para el estudio de su interacción funcional con el sistema neuroendócrino

Mónica Costas\*  
Marcelo Páez Pereda\*\*  
Eduardo Arzt\*\*

## 1 Respuesta inmunitaria

### a. Concepto y tipos de células

Los seres vivos están expuestos constantemente a una variedad de agentes infecciosos capaces de provocar un gran número de patologías; por ello, la existencia de un Sistema Inmunitario (SI) altamente elaborado en los organismos vertebrados constituye un elemento esencial para la supervivencia. El punto fundamental para el montaje de una respuesta inmunitaria específica y efectiva es el reconocimiento de marcadores químicos que distingan lo propio de lo que no lo es, esto es llevado a cabo por células especializadas: los *linfocitos B* y *T*. Estos últimos dan lugar a la *respuesta inmunitaria celular*, mientras que moléculas específicas, las *inmunoglobulinas* producidas por los linfocitos B, dan lugar a la *respuesta inmunitaria humoral*. Las

moléculas de reconocimiento para el agente infeccioso son proteínas de superficie celular como el receptor de la célula T, o bien el receptor de la célula B, que en este caso está constituido por inmunoglobulinas que en vez de ser secretadas permanecen asociadas a la membrana celular. Por otro lado, las inmunoglobulinas (o *anticuerpos*) una vez excretados a la sangre o a la linfa pueden unirse al agente infeccioso (*antígeno*) libre, neutralizándolo para su destrucción por otros componentes del SI (sistema de complemento, opsonización por células fagocíticas y citotoxicidad dependiente de anticuerpos).

Existe una gran diversidad de moléculas de reconocimiento, cada célula T presenta receptores con una especificidad determinada para el reconocimiento de un antígeno y lo mismo ocurre con los anticuerpos producidos por cada célula B. Si bien cada linfocito es capaz de producir distintos tipos de inmunoglobulinas (*IgA; IgD; IgM; IgG; IgE*), todos los anticuerpos provenientes de una misma célula, tendrán una porción de su molécula idéntica, que es precisamente la responsable del reconocimiento antigénico. Esta variabilidad se explica a través de reordenamientos genéticos a nivel del ADN. Las células B y T tienen origen en la médula ósea. Las células T completan su maduración en el timo, mientras que las células B, maduran en mamíferos en la médula ósea y el bazo y en aves en la bolsa de Fa-

bricius. En la maduración, expresan proteínas de membrana específicas de cada subpoblación celular que pueden ser reconocidas por anticuerpos monoclonales, son marcadores específicos de cada subtipo celular y se denominan CD (*cluster* de diferenciación). Durante el desarrollo adquieren también la capacidad de reconocer lo propio como tal, lo que resulta crucial en el correcto funcionamiento de una respuesta inmunitaria. Esto es de suma importancia en la funcionalidad de las células T, pues si bien no son productoras de anticuerpos, una subpoblación denominada *T-citotóxica (CD8+)*, tiene la capacidad de reconocer antígenos presentados en la superficie de otras células propias, infectadas por un virus, por ejemplo, o células provenientes de otro individuo, con marcador diferente, y destruirlas. El fino mecanismo de selección de los clones de células T capaces de cumplir esta función de modo específico, preservando la vida de todas las células sanas de un individuo es lo que se llama "*educación tímica*" y da lugar a la eliminación de todos los clones de células T que reconocen lo propio con demasiada afinidad y que darían origen a células T autorreactivas. Los estudios sobre rechazos de injertos han constituido un gran aporte para el conocimiento de la funcionalidad de los linfocitos T.

### b. Complejo Mayor de Histocompatibilidad. Reconocimiento del antígeno

A principios de los años '30, ciertas investigaciones demostraron que el rechazo se debía a la presencia de moléculas antigénicas en la superficie de las células donantes. Estas proteínas, que marcan a las células como propias o foráneas son codificadas en

\* Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)

\*\* Departamento de Biología. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. UBA  
Instituto de Investigaciones Médicas. Facultad de Medicina, UBA, Donato Alvarez 3150. Buenos Aires, Argentina.

una región del ADN que se denomina *Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC)*. Por otro lado, a través de una serie de experimentos, se ha demostrado, que si se aislaban células T citotóxicas de una estirpe de ratón específicas para células infectadas por un virus, eran capaces, *in vitro*, de destruir células de la misma estirpe infectadas por el virus; sin embargo, si las células infectadas por el mismo virus provenían de otra estirpe de ratón, no se observaba lisis. Estos estudios constituyen una clara evidencia de que el reconocimiento de lo foráneo está asociado al reconocimiento de lo propio, o sea de moléculas del MHC. Estas moléculas, también presentan diversidad, pero básicamente, existen dos clases: I y II. Las proteínas de la clase I se expresan en la superficie de todas las células nucleadas de los vertebrados superiores asociadas a la proteína, B-2 microglobulina (que no es MHC), mientras que las de clase II se expresan sólo en la superficie de determinados tipos celulares, las células presentadoras de antígenos y también los linfocitos B, que pueden cumplir esta función. La expresión de estas proteínas resulta fundamental en la activación, así como en la citotoxicidad de las células T. Las células T, como se mencionó anteriormente, no reconocen antígenos libres, sino que para su activación, requieren de *células presentadoras del antígeno (CPA)*, las que en general son *macrófagos* u otros tipos celulares con capacidad fagocítica. Estas células, tienen la capacidad de fagocitar el antígeno y procesarlo. Todo virus o bacteria presenta un gran número de estructuras moleculares susceptibles de ser reconocidas por clones específicos de células T o anticuerpos. Como resultado del procesamiento del antígeno estas estructuras moleculares son presentadas en la membrana de la célula fagocítica en el contexto de moléculas del MHC. A través de este reconocimiento: molécula antigénica, moléculas del MHC y otras moléculas accesorias, las células T que se unen al antígeno con mayor afinidad, entran en mitosis y se dividen rápidamente, dando origen cada una de ellas a una progenie de células hijas con la

Citoquina	Tipo celular que la produce	Funciones principales dentro del sistema inmune
IL-1	Macrófagos y monocitos activados	Activación proliferación y maduración de células T y B Inducción de citoquinas
IL-2	Células T activadas(Th-1)	Proliferación de células T y NK. Inducción de IFN- $\gamma$
IL-3	Células T	Viabilidad y diferenciación de células progenitoras hematopoyéticas
IL-4	Células T activadas (Th-2)	Factor de crecimiento de células B y otros tipos celulares
IL-5	Células T activadas (Th-2)	Proliferación de células B y diferenciación de otros tipos celulares
IL-6	Gran variedad de tipos celulares	Crecimiento y diferenciación de linfocitos T y B, sinergismo con IL-1
IL-7	Células del estroma	Factor de crecimiento de precursores de células T y B. Proliferación de T maduras

misma especificidad que la célula progenitora, proceso denominado *expansión clonal*.

### c. Cooperación celular-citocinas

Sin embargo, la *activación linfocitaria* no es responsabilidad exclusiva del antígeno. Tanto la activación, así como el desarrollo de una respuesta inmunitaria están bajo el estricto control de otras moléculas moduladoras; algunas de ellas, fueron descubiertas originalmente como un producto de las células del SI y se las denominó *citocinas* (ver tabla 1), en el caso de las citocinas producidas por macrófagos o monocitos, se las llamó *monoquinas*. Hoy se sabe que muchas de estas moléculas son producidas en otros tejidos, tales como el sistema nervioso central, y que además pueden modular otros aspectos fisiológicos relativos al crecimiento y proliferación celular, el desarrollo, así como la síntesis de otras moléculas. La interacción de la célula T con la célula presentadora (macrófago) a través del reconocimiento antigénico, activa e induce al macrófago a la producción de *interleuquina 1 (IL-1)*, mientras que esta monoquina, actuando sobre receptores presentes en los

linfocitos T (en particular la subpoblación T-helper o CD4+), induce la producción de otras citoquinas, como IL-2 y su receptor (IL-2R), IL-4 e IFN- $\gamma$  (tabla 1). De acuerdo con el tipo de citoquinas que secretan los T-helper se clasifican en Th-1 (productores de IL-2 e IFN- $\gamma$ ) y Th-2 (productores de IL-4 e IL-5). La IL-2, actuando en forma autócrina, es la encargada de llevar la señal mitogénica para que los linfocitos T se dividan, y dado que la expresión del IL-2R depende de la estimulación antigénica, este es el que determina la duración y especificidad de la respuesta proliferativa (Figura 1).

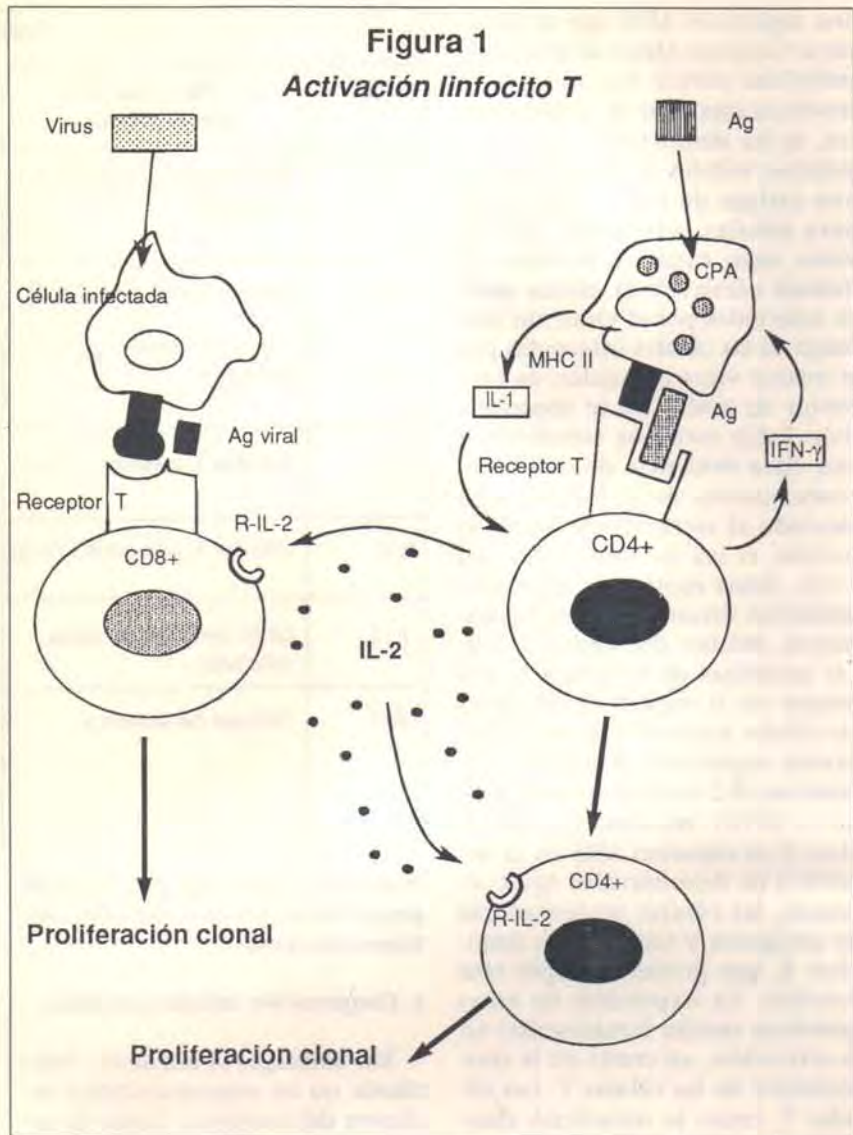
Los linfocitos T-helper, si bien no tienen la capacidad de destruir antígenos libres o asociados a otras células, son las subpoblaciones responsables de la modulación de la respuesta inmunológica a través de la producción de citoquinas, así como por interacción directa con células B activadas. La activación de los linfocitos Th, requiere de células presentadoras, al igual que los CD8+, solo que, a diferencia de estos últimos, el reconocimiento del antígeno ocurre en el contexto de moléculas del MHC clase II, mientras que los CD8+ utilizan moléculas clase I (Fig. 1).

Los linfocitos B, no requieren de células presentadoras. Son las células productoras de anticuerpos y se activan a través del reconocimiento de *antígenos libres*, por medio de sus inmunoglobulinas de superficie que actúan como receptores. La otra señal, está dada por la interacción con los linfocitos helper CD4+ activados en el contexto de moléculas del MHC clase II que secretan IL-4 e IL-5. Los linfocitos B activados, se diferencian hasta *plasmocitos*, con la consiguiente producción de anticuerpos solubles, que conservan la misma especificidad que las inmunoglobulinas de superficie. Existe, sin embargo, un pequeño número de moléculas que son capaces de activar a los linfocitos B en ausencia de colaboración T. Se denominan *antígenos T-independientes*, y se trata en general de moléculas poliméricas grandes, tales como el *lipopolisacárido bacteriano* (LPS), que es un constituyente de la pared de bacterias y es ampliamente utilizado además por su capacidad de activar monocitos y macrófagos, tanto *in vivo* como *in vitro*, induciendo la síntesis de IL-1, TNF- $\alpha$  e IL6.

**d. Memoria inmunitaria-Autoinmunidad-Immunodeficiencias.**

Un aspecto importante a destacar, además de la especificidad de una respuesta inmunitaria, es la memoria inmunitaria. Un antígeno, de acuerdo con su estructura molecular tendrá la capacidad de activar varios clones de células B o T con la capacidad de reconocer distintas porciones de la molécula (*epitopes*) y con distintas afinidades. Los clones que manifiesten mayor afinidad, tendrán la capacidad de proliferar más rápido y con mayor eficiencia. Algunas de estas células participarán activamente en el reconocimiento y destrucción del antígeno, mientras que algunas de las células activadas, permanecerán como *células de memoria*. Esta es precisamente la base de la vacunación: el SI se prepara para una respuesta más rápida y eficiente ante un segundo encuentro con el antígeno.

Las *enfermedades autoinmunes*



se caracterizan por un ataque específico del propio SI sobre órganos, tejidos diversos o receptores específicos, tal es el caso de la *tiroiditis de Hashimoto*, el *lupus eritematoso sistémico* o la *diabetes autoinmune*, respectivamente. Para todas estas patologías existe un fuerte componente hereditario que puede estar ligado al MHC. Lo cierto es, que el desarrollo de la enfermedad involucra no sólo una predisposición genética sino además ciertos factores ambientales que pueden actuar como desencadenantes. De acuerdo con numerosos estudios, las alteraciones fisiológicas observadas en estas patologías pueden ser atribuidas a la liberación de antígenos normalmente secuestrados del SI; por ejemplo, un aumento en la relación de subpoblaciones celulares CD4+/CD8+, o bien, a la presencia de antígenos microbianos que junto a las moléculas del

MHC mimetizan moléculas propias. En los últimos años, de acuerdo con numerosos estudios en el campo de la biología molecular, se han podido identificar ciertos genes responsables de tal predisposición así como algunas proteínas propias que actúan como antígenos como el receptor de insulina en la diabetes autoinmune, la tiroglobulina, el receptor de TSH o la iodo peroxidasa en la tiroiditis.

Las *immunodeficiencias*, pueden deberse a fallas genéticas en la capacidad de producir anticuerpos, citocinas o moléculas receptoras, así como también, debido a infecciones que atacan a las células del SI; tal es el caso de infecciones por *HIV*, que infecta y destruye células CD4+, precisamente las responsables de la producción de citocinas que modulan toda la respuesta inmunológica del individuo.

## 2. Métodos para medir parámetros del SI

Existen distintos parámetros que pueden resultar de utilidad para determinar, *in vitro*, el grado de activación y la funcionalidad de algunos componentes del SI, pero es importante destacar que cada una de estas determinaciones, de las cuales enunciaremos sólo algunos ejemplos, constituyen, solamente, una observación parcial de una parte de un sistema y en ninguno de los casos se está midiendo la respuesta inmunitaria del individuo. Para los estudios *in vitro*, el primer paso consiste en la obtención y purificación de las células mononucleares periféricas (linfocitos y monocitos) para los estudios en humanos, o bien de las células del bazo (esplenocitos) de ratas o ratones, por tratarse de un órgano linfático con un gran contenido de células del SI. Estas células pueden ser cultivadas en presencia de medio de cultivo, o bien puede efectuarse la purificación y el cultivo de las subpoblaciones celulares. En el caso de los monocitos, pueden aislarse fácilmente, dado que presentan la particularidad de adherirse al plástico de las placas de cultivo. En ciertos ensayos suelen utilizarse *macrófagos peritoneales* que se obtienen por punción abdominal de ratones o ratas. Las células cultivadas *in vitro* pueden ser estimuladas por diferentes sustancias que de modo específico y selectivo activan una población o subpoblación celular para la producción de citokinas o la división celular, ambos parámetros de *activación linfocitaria*. Estas sustancias son en general de origen vegetal y se las llama mitógenos, como la *fitohemaglutinina (PHA)* que activa células T humanas, la *concanavalina A (ConA)* que activa células T de rata, el *pockeweed mitogen (PWM)* que activa células B, o bien otras sustancias de origen bacteriano como el *LPS* (que se describió anteriormente), que además de activar células B, es un potente activador de monocitos y macrófagos tanto *in vivo* como *in vitro*. Otra posibilidad es el uso de anticuerpos monoclonales agonistas (por ejemplo, anticuerpos anti-CD3 que estimulan la proliferación T).

### a. Producción de citokinas

El grado de activación de los linfocitos T, o de los monocitos, puede determinarse, *in vitro*, por cuantificación de las citokinas que se producen, como IL-2 en el primer caso, o IL-1, TNF- $\alpha$ , o IL-6 en el segundo. Las citokinas producidas bajo estímulo mitogénico pueden cuantificarse por el uso de técnicas que emplean anticuerpos que las reconocen específicamente combinadas con moléculas llamadas enzimas que en presencia

centración conocida. Otra posibilidad es la cuantificación a través de la determinación de la *actividad biológica*, que difiere según la citokina en cuestión. Algunas, como IL-6 inducen la proliferación de otras líneas celulares, por lo tanto, la magnitud de la respuesta proliferativa (cuya determinación se verá después) estará de acuerdo con la cantidad de IL-6 presente. Otras citokinas, como TNF- $\alpha$  inducen *citotoxicidad* en otras células blanco. En este caso, la determinación del porcentaje

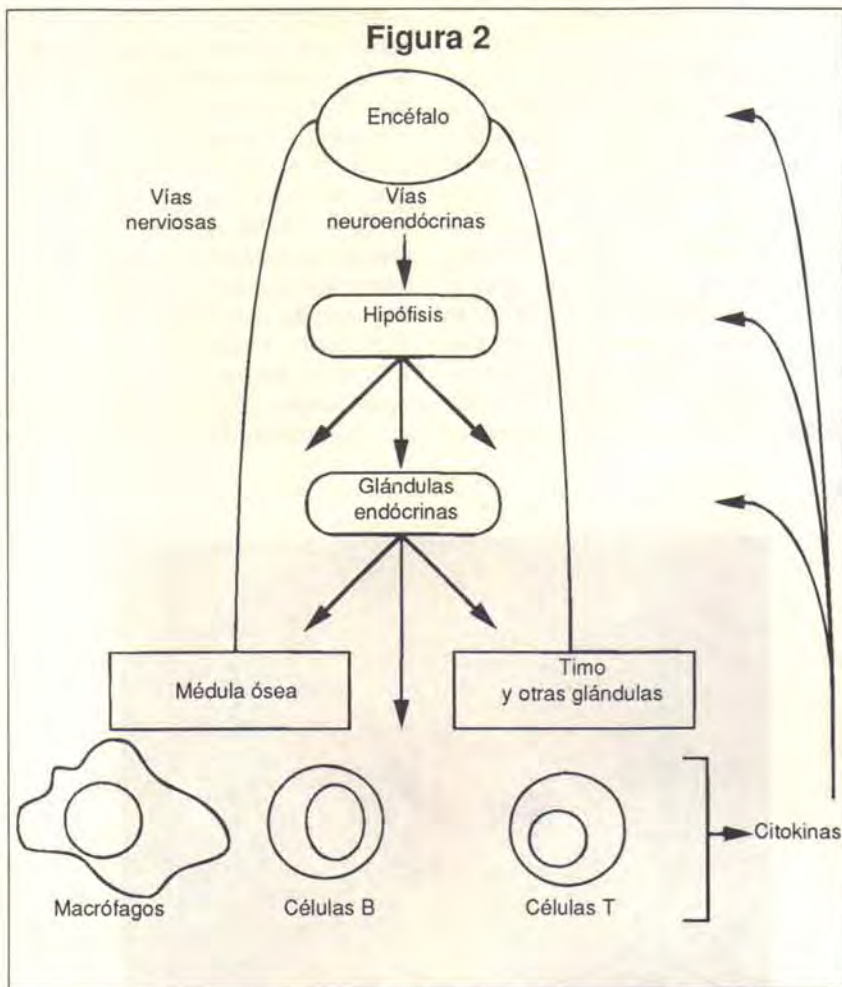


de un sustrato dan una reacción colorimétrica. Este ensayo se denomina *ELISA* (enzimo-inmunoanálisis). La intensidad de color se corresponde con la cantidad de citokina presente, por lo tanto puede determinarse la presencia y la concentración de una citokina de una muestra incógnita si se compara con la intensidad de color que origina un *standard*: la citokina purificada en una con-

centración conocida. Otra posibilidad es la cuantificación a través de la determinación de la *actividad biológica*, que difiere según la citokina en cuestión. Algunas, como IL-6 inducen la proliferación de otras líneas celulares, por lo tanto, la magnitud de la respuesta proliferativa (cuya determinación se verá después) estará de acuerdo con la cantidad de IL-6 presente. Otras citokinas, como TNF- $\alpha$  inducen *citotoxicidad* en otras células blanco. En este caso, la determinación del porcentaje

### b. Ensayo de síntesis de ADN

Otro parámetro que también aporta información acerca del



grado de activación linfocitaria es la determinación de la respuesta proliferativa de los linfocitos en cultivo ante un estímulo mitogénico. Cuando las células proliferan, se dividen y sintetizan nuevos ADN. Si se agrega a los cultivos un nucleótido (unidad constituyente del ADN y que se utiliza para la síntesis del nuevo ADN) marcado con una molécula radioactiva, como *timidina tritiada*, el grado de incorporación de marca radioactiva a las células, será una medida de la síntesis del nuevo ADN y estará en relación con el grado de proliferación de las células ante el estímulo mitogénico.

### c. Producción de anticuerpos

El grado de respuesta de las células B en respuesta a un antígeno *in vivo*, puede determinarse a través de la cuantificación de los anticuerpos producidos. Un ensayo consiste en el enfrentamiento *in vitro* de distintas diluciones de los plasmas de animales inmunizados con el antígeno (que contienen los anticuerpos de reconocimien-

to del antígeno) con glóbulos rojos de carnero que tienen acoplado a la membrana el antígeno en cuestión (hay métodos químicos que permiten conjugar ciertas moléculas con la membrana de otras células). Los anticuerpos presentes en el plasma reconocerán y se unirán específicamente a su antígeno, aglutinando a los glóbulos rojos. Este ensayo, uno de los que existen para determinar anticuerpos, se denomina de *hemoaglutinación*. Una muestra de plasma contiene un alto título de anticuerpos específicos para el antígeno, si aún en diluciones muy altas sigue manifestando un efecto aglutinante. En ocasiones, el antígeno experimental en cuestión es precisamente el glóbulo rojo de carnero.

### d. Relación de subpoblaciones celulares CD4+/CD8+

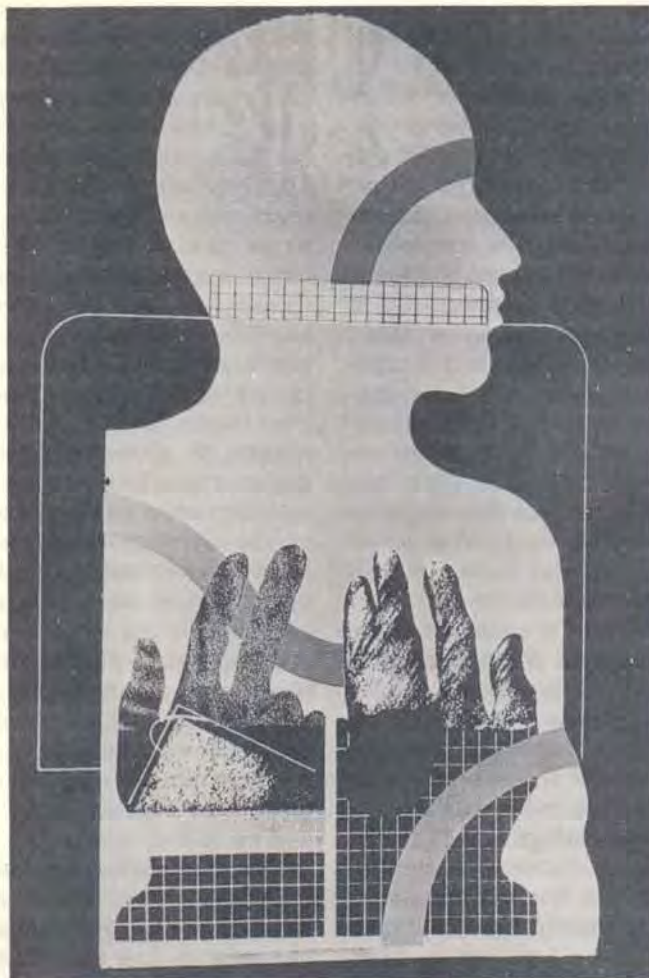
Otro parámetro que puede afectarse ante un estímulo *in vivo* como *in vitro* es la relación de subpoblaciones celulares CD4+/CD8+. Esta relación puede deter-

minarse por *inmunofluorescencia*, técnica que utiliza anticuerpos monoclonales que reconocen específicamente uno u otro marcador y que tienen acoplada una molécula que fluoresce con un color determinado cuando es excitada por luz ultravioleta, como por ejemplo la *fluoresceína* que emite luz verde. Las células fluorescentes pueden observarse en preparados y ser contadas en microscopio de fluorescencia. Cada uno de estos ensayos permite determinar el grado de activación o la funcionalidad del SI, y resulta de utilidad para el estudio de los mecanismos, vías de activación y poblaciones celulares involucradas o afectadas en distintas patologías o en determinados modelos experimentales que se describen a continuación.

### 3. Concepto de la interacción funcional-regulatoria del sistema neuroendócrino-inmunitario

La descripción, en años anteriores, de mecanismos autorregulatorios en el SI y la capacidad que tienen sus células aisladas de desempeñar algunas de sus funciones naturales en ensayos *in vitro* dio lugar al concepto clásico de la autonomía de este sistema. Sin embargo, en la actualidad se acepta que existen interacciones funcionales entre los sistemas inmunitario y nervioso (ver Figura 2). La comunicación entre ambos sistemas involucra diferentes tipos celulares y estructuras capaces de intercambiar señales. Estas interacciones no se limitan a una modulación recíproca sino que constituyen mecanismos funcionales imprescindibles para el funcionamiento óptimo de ambos sistemas y dan como resultado el mantenimiento de la homeostasis o mantenimiento del equilibrio del medio interno del organismo. Los primeros estudios en este campo describieron una *inervación* bien desarrollada de órganos del SI como el timo, bazo, ganglios linfáticos, amígdalas, placas de Peyer y médula ósea. Esta *inervación* forma parte del sistema nervioso autónomo y comprende tanto fibras parasimpáticas colinérgicas, simpáticas catecolami-

nérgicas como de otros neuropéptidos. Paralelamente se encontraron en células del SI, receptores para neurotransmisores, neuropéptidos y hormonas neuroendócrinas que las convierten en células capaces de reaccionar frente a estos estímulos. Los resultados de estos estudios describieron las bases estructurales sobre las cuales tienen lugar las interacciones funcionales entre los sistemas nervioso e inmunitario. Uno de los nexos más importantes entre estos sistemas lo constituye el *sistema neuroendócrino*, principalmente la glándula hipófisis cuya función está regulada por factores neurohormonales provenientes del hipotálamo y produce hormonas que actúan sobre diversos tipos celulares incluyendo las células del SI (ver Figura 2). De esta forma, esta glándula integra la información proveniente del sistema nervioso central y la transmite por medio de señales hormonales al resto del organismo, incluyendo al SI. Por otra parte, el SI regula al sistema neuroendócrino a través de *citokinas*. En estudios pioneros en este campo, Besedovsky y su grupo demostraron que durante el transcurso de una infección el organismo reacciona no sólo con cambios en su SI, sino también en su sistema neuroendócrino. Las células mononucleares que detectan la presencia del agente extraño, reaccionan sintetizando citokinas que sirven tanto para la activación linfocitaria como para la activación de los ejes hormonales neuroendócrinos. La integración de ambas respuestas posibilita el desarrollo normal del *proceso inflamatorio e infeccioso*. Después de activado el SI, las hormonas del eje hipotálamo-pituitario-adrenal modulan la respuesta inmunitaria y previenen contra los efectos nocivos de su reacción descontrolada. Los glucocorticoides usados ampliamente en la clínica como antiinflamatorios son los principales responsables de este mecanismo de control. El cuerpo de conocimientos adquiridos sobre el funcionamiento de las vías de interacción entre los sistemas nervioso e inmunitario proviene de estudios en diferentes modelos experimentales que a continuación se desarrollan: a. modelos animales, b.



modelos in vitro y c. estudios clínicos.

#### 4. Modelos experimentales

##### a. Estudios en modelos animales

Una gran cantidad y diversidad de estudios *in vivo* se llevan a cabo en animales de laboratorio como la rata y el ratón y constituyen un valioso aporte a la comprensión del funcionamiento de los sistemas nervioso e inmunitario. En general el modelo consiste en la determinación de parámetros del SI (ver ítem 2) en células provenientes de animales bajo diferentes tratamientos y su correlación con las variables neuroendócrinas. Una de las evidencias más claras de la modulación que ejerce el sistema nervioso central sobre el SI es la demostración de que se puede modificar la respuesta inmunitaria por condicio-

namiento. Este modelo también permite estudiar algunos aspectos de la interregulación entre ambos sistemas. Por ejemplo, en estos estudios se usó un *estímulo condicionante* asociado a una inmunosupresión farmacológica. Las evidencias de condicionamiento de la respuesta inmunitaria se observaron al reproducir el efecto inmunosupresor con la sola presentación del estímulo condicionante. Experimentos de este tipo usando modelos animales han sido ampliamente utilizados para establecer los *efectos del estrés y factores psicosociales* sobre parámetros de la respuesta inmunitaria. Existen diversos protocolos experimentales que pueden inducir estrés en animales, como por ejemplo: restricción del movimiento, shock eléctrico, cambio de ambiente o presentación de otro animal con rango social superior. Este tipo de estudios permitieron, por ejemplo, establecer



la participación de neurohormonas como la CRH (hormona liberadora de corticotrofina) en los efectos inmunosupresores del estrés. También existen modelos experimentales de otros estados psicológicos como ansiedad o frustración. Los protocolos experimentales de este tipo involucran mediciones de *parámetros conductuales* (actividad exploratoria, fijación de conductas aprendidas, etc.) como así también indicadores de la activación y funcionamiento de la respuesta inmunitaria para estudiar las posibles correlaciones entre ellos. Otro tipo de estudios *in vivo* desarrollados con el objetivo de proveer información sobre las interacciones neuroinmunes consiste en la *alteración directa en el sistema nervioso* de algunas áreas del encéfalo y la observación de los efectos producidos en distintos parámetros de la respuesta inmunitaria. Estas alteraciones del sistema nervioso consisten en la estimulación eléctrica o farmacológica, o la lesión quirúrgica de estructuras nerviosas específicas. Por ejemplo, la estimulación eléctrica del hipotálamo produce alteraciones de la respuesta inmunitaria humoral y celular. La destrucción de las terminales nerviosas simpáticas con hidrobromuro de 6hidroxidopamina en ratones provoca un aumento de la respuesta a antígenos T-independientes sin afectar la respuesta T-dependiente. Variaciones de este tipo de experimentos consisten en la inyección de sustancias en zonas bien localizadas y restringidas del encéfalo por medio de cánulas. Por medio de cánulas también se pueden tomar muestras de zonas localizadas a la vez que se realiza la inyección, permitiendo de este modo observar las reacciones locales frente al tratamiento. Esta última técnica es conocida como "push-pull". También se utilizan receptáculos intradérmicos llamados "mini-pumps" para lograr una liberación lenta y continua de las sustancias en estudio. Estos protocolos experimentales cuentan con la desventaja de que los tratamientos pueden producir efectos secundarios o indirectos aunque estos pueden restringirse, en parte, haciendo tratamientos muy localizados de canulación.

Existen *cepas especiales de animales* que presentan mutaciones que los convierten en modelos de patologías asociadas a los sistemas neuroendócrino e inmunitario. En estos animales se estudian las alteraciones que presentan sus mecanismos neuroendócrinos y su rol en el desarrollo de las patologías inmunitarias asociadas. Por ejemplo, la cepa de gallinas obesas (OS) desarrolla en forma espontánea una tiroiditis autoinmunitaria similar a la enfermedad de Hashimoto. En estos animales los niveles de globulinas que unen glucocorticoides están elevados y esta alteración está correlacionada con la hiperreactividad de las células T. Otro modelo animal de enfermedad autoinmune está constituido por la cepa de ratas Lewis que desarrolla artritis inflamatoria. El desarrollo de esta patología está asociada al defecto, propio de esta cepa, en la síntesis de CRH hipotalámica en respuesta al proceso inflamatorio.

Una nueva aplicación de animales de laboratorio al estudio de las interacciones neuroinmunitarias consiste en el uso de *animales transgénicos*. Los ratones transgénicos son animales cuyo material genético ha sido manipulado *in vitro* de forma tal de producir cambios específicos en la expresión de un solo gen. Estas alteraciones son altamente específicas y pueden consistir en la sobreexpresión de un gen, en su anulación completa o en la expresión de sus productos en órganos donde normalmente no se expresan y bajo la regulación de estímulos distintos de los normales. En estos animales es posible estudiar las correlaciones entre las alteraciones genéticas producidas con los parámetros hormonales, nerviosos e inmunitarios. Sin embargo, los resultados obtenidos a partir de este tipo de estudios hasta el momento han demostrado que la anulación de un gen no tiene efectos drásticos sobre el funcionamiento del sistema en conjunto salvo en casos excepcionales. Estos resultados prueban que los circuitos de interregulación son más complejos que lo esperado y es probable que existan varias sustancias para cubrir cada una de las funciones que el sistema requiere.

## b. Estudios *in vitro*

Los estudios *in vitro* con células aisladas se llevan a cabo mediante el cultivo de *células mononucleares o subpoblaciones específicas* o bien el cultivo de líneas celulares homogéneas. Estos cultivos son estimulados con antígenos o mitógenos para activar las células y sus respuestas son moduladas con el agregado de mediadores neuroendócrinos. En estos modelos pueden evaluarse varios parámetros de la actividad de las células utilizadas (ver ítem 23)??, como por ejemplo, expresión de citokinas, receptores, actividad citotóxica, síntesis de anticuerpos, proliferación celular y niveles de segundos mensajeros. Utilizando estos modelos se han descrito los efectos estimulatorios o inhibitorios de neuropéptidos, neurotransmisores y hormonas sobre la activación y función de células del SI. Paralelamente, también se han podido verificar los efectos de las citokinas, sintetizadas fundamentalmente por células inmunitarias, sobre células del sistema nervioso central y particularmente sobre las células del sistema neuroendócrino. Finalmente se ha comprobado que las propias células del SI son capaces de sintetizar hormonas neuroendócrinas y que células del sistema neuroendócrino pueden producir citokinas. Estos resultados han permitido elaborar modelos funcionales en los cuales están involucrados mecanismos de regulación no sólo endócrinos y nerviosos sino también *parácrinos y autócrinos* en los cuales la modulación tiene lugar entre células vecinas o en una misma célula. Estos estudios involucran la aplicación de diversas técnicas de biología molecular y celular y cuentan con la ventaja de dar información sobre los efectos directos de los estímulos usados sobre las células en estudio, pero la generalización de estos datos y su proyección a los mecanismos fisiológicos de acción *in vivo* es de validez relativa si no está complementada con estudios *in vivo*.

## c. Estudios clínicos

Los estudios *in vitro* y los estudios en modelos animales se

complementan con los estudios clínicos realizados en humanos. Estos estudios han servido para confirmar la existencia de mecanismos interregulatorios entre los sistemas neuroendócrino e inmunitario. Por ejemplo, se han estudiado parámetros de activación y funcionamiento del SI en individuos sometidos a distintos tipos de estrés como la viudez, estudiantes en examen, pacientes prequirúrgicos, etc. También se llevan a cabo *estudios inmunológicos en pacientes con patologías psiconeuroendócrinas* como la esquizofrenia, la depresión, la anorexia, el síndrome de Cushing, etc. En este tipo de modelos se busca correlacionar las alteraciones de los parámetros psíquicos con las de los parámetros hormonales e inmunitarios y elaborar a partir de estas correlaciones modelos que permitan interpretar el funcionamiento normal de estos sistemas como así también entender las posibles causas del desarrollo de las patologías asociadas. Dada

la posible participación de las hormonas neuroendócrinas en el control del desarrollo de *patologías autoinmunes*, se encuentran en desarrollo protocolos experimentales tendientes a mejorar los síntomas de estas patologías mediante el control de los niveles de hormonas neuroendócrinas. Por ejemplo, recientemente se ha demostrado que la inhibición de la liberación de prolactina con el agonista dopaminérgico bromocriptina en un grupo de pacientes con lupus eritematoso sistémico, produce una significativa mejoría en el cuadro clínico. Este ejemplo es la primera demostración del pasaje de los estudios descriptivos y funcionales a la aplicación de los conocimientos que de ellos se derivan en terapias concretas dentro del campo de la psiconeuroinmunomodulación.

##### 5. Desarrollo de estudios multidisciplinarios

Dada la complejidad de los sis-

temas en estudio y la diversidad de interacciones que existen entre ellos, el avance de los trabajos en este campo depende de la aplicación en forma combinada de técnicas variadas desde la biología molecular hasta la psiquiatría clínica. Esta amplia gama de técnicas y de modelos experimentales sólo puede ser abarcada por grupos multidisciplinarios de investigación que combinen y complementen sus modelos y técnicas de estudio. Este tipo de colaboración permitirá no sólo aprovechar las ventajas de los distintos modelos experimentales sino también contrarrestar las limitaciones y desventajas que poseen cada uno de ellos por separado. De esta forma la comprensión de los detalles de funcionamiento de los mecanismos de las interacciones neuroinmunoendócrinas podrá ser aprovechada para el desarrollo de aplicaciones terapéuticas ■

##### Bibliografía

Arzt, E., J Sauer, U. Renner, G.K Stalla. Interleukin involvement in the regulation of pituitary cell growth. En *Advances in Psychoneuroimmunology*, Editado por I. Berczi y J. Szélenyi. Plenum Press, New York, 1994.

Arzt, E., J Sauer, T Pollmacher, M Labeur, F. Holsboer, J.M.H.M. Reul, G.K. Stalla 1994. Glucocorticoids suppress interleukin 1 receptor antagonist synthesis following induction by endotoxin. *Endocrinology* 134:672-677.

Besedovsky, H., A. del Rey. 1992. Immunoendocrine circuits: integrative role of cytokines. *Front Neuroendocrinol* 13:61-94.

Dunn, A. J. 1989. Psychoneuroimmunology for the psychoneuroendocrinologist: a review of animal studies of nervous system-immune interactions. *Psychoneuroendocrinology* 14:251-274.

Immune-neuroendocrinology special issue. 1994. *Immunology Today* 15:503-552.

Polack, E., V E. Nahmod, E. Emeric-Sauval, M Bello, M. Costas, S. Finkielman, E Arzt 1993. Low lymphocyte interferon-gamma production and variable proliferative response in anorexia

nervosa patients. *J. Clin. Immunol.* 13:445-451

Reul, J.M.H.M., I. Stec, G.J. Wieggers, M.S. Labeur, A.C.E. Lirithorst, E. Arzt, F Holsboer. 1994. Prenatal immune challenge alters the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in adult rats *J. Clin. Invest.* 93:2600-2608.

Sauer, J., G.K Stalla, O.A. Muller, E Arzt 1994. Inhibition of interleukin-2mediated lymphocyte activation in patients with Cushing's syndrome: a comparison with hypocortisolemic patients. *Neuroendocrinology* 59:144-151.

Sauer, J, E Polack, S Wikinski, F. Holsboer, G.K. Stalla, E. Arzt. 1995. The glucocorticoid sensitivity of lymphocytes changes according to the activity of

the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system *Psychoneuroendocrinology* 20:269-280.

Wick, G., Y. Hu, S. Schwarz, G. Kroemer. 1993. Immunoendocrine communication via the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in autoimmune diseases. *Endocrine Reviews* 14:539-563.

# Psiconeuroinmunoendocrinología: Fundamentos de un modelo de una red funcional intersistémica

José L. Bonet\*  
Carlos Luchina\*\*

Hay una creciente evidencia de conexiones estructurales y funcionales entre los sistemas nervioso, endócrino e inmunitario y el psiquismo, lo cual fundamenta la concepción de red funcional intersistémica Psiconeuroinmunoendocrinológica\*\*\*. Hay dos trabajos que marcan mojes en este campo: Solomo(57) en 1964, quien planteó la conexión entre las emociones, la inmunidad y las enfermedades, y Ader y Cohen(2) quienes en 1975 verificaron el condicionamiento de la respuesta inmunitaria. Esto permitió desarrollar el concepto integrado de red funcional intersistémica en oposición al de Sistema Inmunitario (SI) como sistema del cuerpo operando independientemente.

Los principales hallazgos de in-

\*\*\* La escuela norteamericana ha acuñado el término Psiconeuroinmunología (Psychoneuroimmunology); en nuestro medio se utiliza más frecuentemente Psiconeuroinmunoendocrinología.

\* Médico Psiquiatra. Coord. del Master en Psiconeuroinmunoendocrinología I.U.C.B. Fund. Favaloro. Ciudad de la Paz 1781, 2° "10", Buenos Aires, Argentina. Tel. 784-8124.

\*\* Médico Psiquiatra. Psicoanalista. Master en Psiconeuroinmunoendocrinología I.U.C.B. Fund. Favaloro. Doc. Adscr. Depto. Salud Mental UBA. Av. del Libertador 774, P. 12 "E", 1001 Buenos Aires, Argentina. Tel. 815-7413.

vestigación que fundamentan el concepto de red son(3):

a. que existe una específica inervación de fibras nerviosas simpáticas, en los órganos linfoides como bazo, timo ganglios etc., en los cuales se comprobó el contacto "sináptico" de las terminaciones nerviosas con linfocitos,

b. que lesionando estructuras cerebrales como el hipotálamo anterior se suprime la respuesta inmunitaria,

c. que las células del SI producen sustancias -Inmunotransmisores- que tienen efecto sobre la respuesta inmunitaria y sobre el SNC; por ejemplo, inducen la liberación de Hormona Liberadora de Corticotrofina (CRH),

d. que las células del SI presentan receptores para una gran variedad de neuropéptidos hormonas, y neurotransmisores. Al igual que las neuronas, los dos sistemas tienen las propiedades de aprendizaje y memoria,

e. que las células del SI pueden producir hormonas neuropéptidos y neurotransmisores,

f. que los experimentos de condicionamiento clásico (pavloviano), que pueden tanto suprimir como mejorar la respuesta inmunitaria, sugieren la intervención del psiquismo modulándola.

Esta concepción integradora de

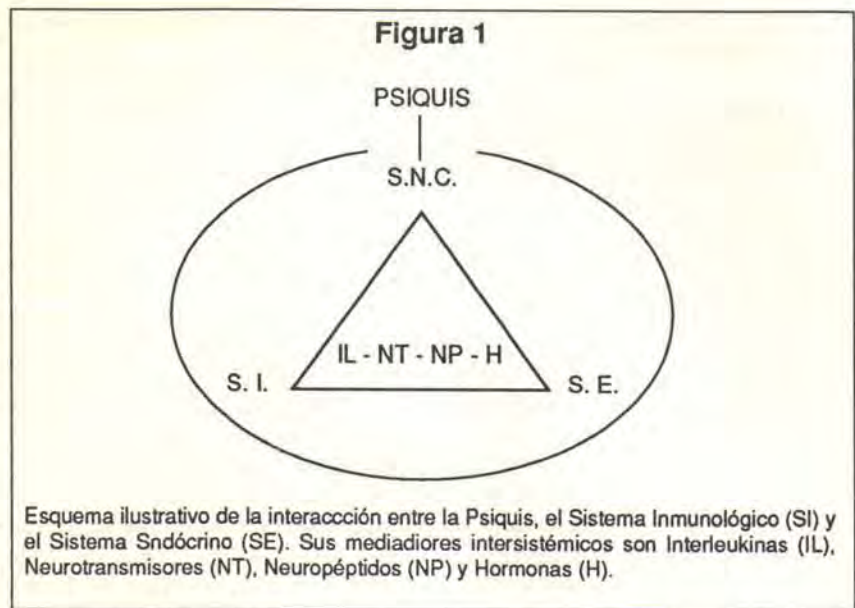
red funcional intersistémica (*network* o red de trabajo), lleva a producir una cosmovisión diferente a la del pensamiento causalista lineal del tipo "a una causa - un efecto", postulando que la respuesta adaptativa surge de las interacciones recíprocas en dicha red(56).

Besedovsky(9), científico argentino residente en Suiza, pionero en este campo, postula que el SI puede ser considerado como un órgano receptor sensorial circulante por su capacidad de recibir, procesar y enviar información al Sistema Nervioso Central (SNC). La capacidad del SI para discriminar lo propio de lo no-propio, está basada en una gran diversidad de receptores expresados en la células inmunitarias, incluyendo aquéllos que pueden reconocer a los antígenos propios y a los autoantígenos modificados. Los autoantígenos presentes en las membranas celulares y en los fluidos corporales podrían ser considerados como marcadores biológicos de la constancia e integridad de células y tejidos. Esto implica que el SI puede percibir una imagen interna del cuerpo y reaccionar a particulares distorsiones de esta imagen, y es el encargado de informar al SNC de estas modificaciones internas que el SNC capta por su intermedio. Conociendo la extrema diversidad de estímulos detectables por el SI, se cree que la información transmitida al SNC podría ser sólo una parte. Podría ser que la información transmitida a las estructuras centrales no esté relacionada al antígeno en sí mismo sino a la información de tipo, estado, intensidad, y duración de las diferentes clases de respuesta inmunitaria al estímulo antigénico que proviene del interior o exterior del cuerpo. Una extensión de este punto podría ser la inflamación aunque no puede ser considerada una respuesta inmu-

nitaria clásica. El SI parece corresponderse mejor con la categoría de receptor somático y como tal Besedovsky sugiere que la información no es primariamente detectada a nivel de la corteza cerebral. Se cree entonces que estructuras más arcaicas del cerebro, como el hipotálamo o el sistema límbico, son directa o indirectamente los blancos de la señal inmunológica(13). Se demostró la capacidad del SI para activar el eje Hipotálamo Pituitario Adrenal (HPA). También se observó respuesta autonómica durante la activación del SI.

No se puede afirmar con certeza que el SNC esté directamente involucrado en todos los efectos periféricos. Se piensa que por debajo de un determinado umbral la actividad del SI muestra un grado de autonomía respecto de los mecanismos centrales y está entonces sujeta a mecanismos autoreguladores. Se propone entonces, que la red immuno-neuro-endócrina podría operar como un nivel "tónico" que puede ser ocasionalmente alterado cuando ocurren cambios en uno de sus componentes. El SI por su capacidad de interactuar con el sistema endócrino participaría en las respuestas adaptativas del huésped. Después de recibida la señal aferente desde el SI, el SNC o estructuras bajo su control pueden o no responder emitiendo señales regulatorias neuroendócrinas, inmunitarias y comportamentales.

En la opinión del autor, el grado de actividad de la red de trabajo neuroinmunoendocrino-lógica puede ser modificado por estímulos actuando en, o generados desde, alguno de sus componentes. Por ejemplo, antígenos a nivel del SI y estímulos psicossociales a nivel del SNC. Además el funcionamiento tónico de la red de trabajo podría servir como influencia para todos sus componentes y para mantener informados a los mismos del estado funcional de cada uno. Este concepto podría permitir una interpretación más integrativa de ciertos hallazgos: por ejemplo, "el estrés influenciando el SI" podría pensarse como "el estrés influenciando el grado de las interacciones tónicas dentro de la red intersistémica".



### Interacciones entre el SNC y el SI

Hay conexiones autonómicas neurales que vinculan la médula espinal y el tronco cerebral a través de la cadena de neuronas simpáticas y parasimpáticas con órganos tomados como blanco que clásicamente incluyeron al músculo cardíaco, el músculo liso y las glándulas secretoras exócrinas y más recientemente también las vísceras relacionadas con el metabolismo, como el hígado y las células grasas marrones. Diversos autores proponen que los órganos del SI sean incluidos como órganos blanco de directa inervación autonómica(24, 26, 27, 28).

Las neuronas autonómicas preganglionares en la médula espinal y en la zona más baja del tronco cerebral reciben fibras directas desde núcleos del tronco cerebral (núcleo solitario, núcleos del rafe, núcleos tegmentales noradrenérgicos), de núcleos hipotalámicos (núcleo paraventricular, neuronas de ocitocina y vasopresina, del hipotálamo lateral, posterior y dorsal), de estructuras límbicas (núcleo central amigdalóideo), y de regiones de la corteza cerebral (frontal, cingulada y del área insular, y principalmente de zonas de la corteza límbica)(24, 61).

Además hay regulación indirecta de estos sistemas provenientes de regiones como los núcleos parabraquiales, la sustancia gris central, y la formación reticular del tronco, varios núcleos y

grupos celulares hipotalámicos, estructuras límbicas como la formación hipocámpica y el septum, y áreas de asociación cortical. Estas estructuras interconectan con el hipotálamo donde se producen los cruzamientos del sistema límbico y los núcleos viscerales del tronco cerebral. Este circuito integrado tiene extensas conexiones ascendentes y descendentes entre las regiones mencionadas. Estas estructuras que están íntimamente involucradas en la regulación visceral autonómica y neuroendócrina comparten varias similitudes. La corteza y las estructuras límbicas que median los procesos afectivos y cognitivos, pueden estar involucradas en la respuesta a los estresores, en los estados afectivos, en desórdenes como la depresión, en el condicionamiento aversivo, y en la evaluación del contexto emocional de los estímulos sensoriales del mundo exterior y del mundo interno(25). Lesiones en estos sitios producen alteraciones de la respuesta inmunitaria.

Son las zonas con la mayor concentración de receptores a glucocorticoides las que vinculan señales endócrinas con flujos neuronales hacia el sistema autonómico y al neuroendócrino. Se piensa que es el circuito más importante del SNC del que se sospecha juega un rol clave en la respuesta de las señales inmunitarias y que regula el flujo del SNC al SI.

## 1. Efectos de lesiones del SNC en el SI

1. **Hipotálamo:** la lesión del hipotálamo anterior da como resultado una disminución de las células nucleadas del bazo y de los timocitos(15), y de la respuesta proliferativa de células T en respuesta al mitógeno Concavalina A (ConA)(20), disminución de actividad de las células *Natural Killers* (NK)(21), disminución de producción de anticuerpos(62), alteración del crecimiento de células tumorales(55), e inhibición de la respuesta anafiláctica letal(60). Estas respuestas son en general de carácter transitorio. Algunos de estos efectos son reversibles con hipofisectomía sugiriendo que pueden ser mediados neuroendócrinamente. En consecuencia puede afirmarse que el hipotálamo anterior está involucrado de manera directa o indirecta en la estimulación humoral y celular de la función inmunitaria.

2. **Estructuras del lóbulo límbico:** lleva a alteraciones en la función inmunitaria, mejorándola. Lesiones del dorso del hipocampo y el complejo amigdalóideo resultan en un transitorio incremento de esplenocitos y timocitos como respuesta al mitógeno ConA. En general reversibles con hipofisectomía(15, 18, 20). Las estructuras límbicas lesionadas en estos estudios tienen extensas conexiones dentro del hipotálamo y pueden

regular flujos neuroendócrinos y autonómicos.

3. **Núcleos Autonómicos del Tronco Cerebral:** Masek, Kadlecova y Petrovicki(46) encontraron que lesiones en la zona caudal de la formación reticular en la médula provocan una inhibición de la respuesta de hipersensibilidad retardada, mientras que lesiones en la formación reticular rostral medial y en los núcleos del rafe dan un incremento de aquella respuesta(35).

Lesiones en la formación reticular del tronco cerebral van seguidas de involución tímica. Se supone el involucramiento de sistemas monoaminérgicos ya que la zona caudal de la formación reticular contiene cuerpos celulares NA que proyectan al hipotálamo y a algunas estructuras límbicas, mientras que la rostral y el rafe contienen 5HT y proyecciones al hipotálamo y sistema límbico. Estos dos sistemas monoaminérgicos prestan regulación a eventos viscerales y neuroendócrinos y están involucrados en los procesos afectivos y cognitivos. En el hipotálamo la Noradrenalina (NA) y la Serotonina (5HT) frecuentemente modulan diversas funciones como por ejemplo la termoregulación. Como soporte del papel de involucramiento del sistema noradrenérgico central se demostró(17, 19) que la administración del tóxico noradrenérgico 6-hidroxidopamina, en la cisterna magna, inhibe la respuesta primaria de anti-

cuerpos (AC) a eritrocitos de carnero, aparentemente como resultado del incremento de la actividad de las células T supresoras después de la inmunización. Es también posible que tanto las lesiones en la formación reticular como en el rafe y la depleción central de NA alteren las proyecciones monoaminérgicas descendentes hacia las neuronas autonómicas preganglionares, además de producir la remoción de los estímulos ascendentes monoaminérgicos hacia el hipotálamo y el sistema límbico.

Kadlecova(36) demostró que lesiones en los núcleos parabraquiales, particularmente el ventral y medial, provocan una disminución en la respuesta proliferativa de timocitos. Estos núcleos están integrados dentro de conexiones entre núcleos autonómicos del tronco cerebral (como el núcleo del tracto solitario) el hipotálamo, y el circuito límbico de la amígdala, los cuales están probablemente involucrados en el procesamiento de las informaciones aferentes y eferentes relacionadas con el sistema nervioso autonómico, así como en la modulación de los circuitos hipotalámicos y límbicos que regulan los circuitos neuroendócrinos.

4. **Corteza Cerebral:** Renoux et al.(52) sugirieron que la corteza cerebral puede modular la respuesta inmunitaria y que esa función podría estar lateralizada. Encontraron que grandes lesiones en el hemisferio izquierdo de ratones resultaron en una disminución del número de células T y una disminución de la actividad NK y no encontraron efectos en las células B o en los macrófagos. El hemisferio derecho parece tener influencias opuestas, lo cual los llevó a postular que este último modula señales eferentes de la corteza cerebral izquierda. Si bien las lesiones que produjeron son muy grandes y aún no se conocen los mecanismos, vías e identidad de los transmisores involucrados, los datos, en perspectiva, son de interés. Newlan, Handley y Miller(51) hicieron hallazgos similares.

En la medida en que se supone que la corteza cerebral responde a los factores psicosociales, a los estresores y a la interpretación del mundo externo, la posibilidad de que la corteza cerebral pueda afec-

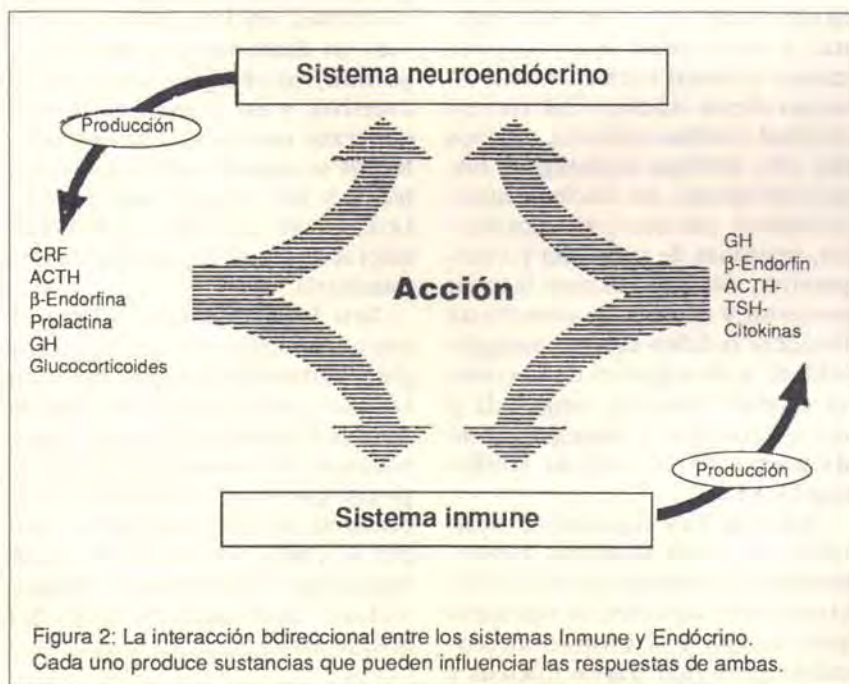


Figura 2: La interacción bidireccional entre los sistemas Inmune y Endócrino. Cada uno produce sustancias que pueden influenciar las respuestas de ambas.

tar la respuesta inmunitaria provee una importante vinculación entre esos fenómenos que impresionan en el SNC, y un flujo de respuestas de este último que tenga acceso directo al SI.

## 2. Respuestas del CNS a la inmunización

a) *Firing neuronal*: Se demostró que la descarga neuronal (*firing*) en el núcleo ventromedial del hipotálamo aumenta en el momento del pico de respuesta de anticuerpos a una primera inmunización. Se observó igual respuesta en el área preóptica/anterior. Se piensa que es a causa de la secreción de citocinas(12).

b) *Monoaminas Centrales*: Se demostró que los niveles de NA disminuyen 4 días después de la inmunización en el momento del pico de respuesta de AC(11). Esto se acompañó de un aumento del *turn over* de NA, y además se vio una disminución específica de NA en el Núcleo Paraventricular (PVN) del hipotálamo. También se halló una reducción de NA y 5HT en el dorso del hipocampo y un aumento de 5HT en el núcleo solitario durante la fase creciente de la respuesta inmunitaria(37). Estos estudios sugieren que las citocinas son capaces de comunicarse con zonas específicas del hipotálamo, de las estructuras límbicas y con zonas autonómicas del tronco cerebral de una manera directa o indirecta induciendo cambios específicos en el metabolismo central de monoaminas.

## 3. Mediadores de la comunicación neuroinmunitaria

El sistema endócrino produce hormonas y neuropéptidos que pueden ser capaces de modular los procesos inmunitarios (Fig. 2). Hay más de 30 tipos diferentes de receptores hormonales que se demostraron en el tejido linfóide y en las células accesorias. Hay receptores para hormonas pituitarias, para hormonas esteroideas y tiroideas, para hormonas hipotálamicas hipofisotropas, para péptidos opioides, para péptidos gastrointestinales, y para muchos otros neuropéptidos y neurotransmisores(63).

Se demostró que los leucocitos

pueden producir ARNm para Pro-OPIO-Melanocortina (POMC),  $\beta$  endorfina *like*, ACTH-*like*. También se comprobó la producción de péptidos relacionados con prolactina, TSH, y gonadotropina coriónica(42, 65).

Se demostró que las citocinas como IL-1 producidas por leucocitos pueden estimular el eje HPA, pueden producir fiebre probablemente a través de la inducción en el hipotálamo de la producción

mocitos y a través de un mecanismo  $\beta$  puede inhibir la proliferación y mejorar la diferenciación. Se sospecha inervación colinérgica proveniente del vago. Se reportó la presencia de inervación peptidérgica: sustancia P.

C. *Bazo*: Tiene inervación simpática que proviene del complejo mesentérico superior. La liberación de NA produce vasodilatación, aumento del flujo sanguíneo y contracción del bazo. Se de-



de prostaglandinas e inducir la aparición de ondas de sueño lentas. También se demostró su relación con la conducta de enfermedad (*sickness behavior*): aumento del sueño, disminución del apetito, etcétera(10).

## 4. Inervación del tejido linfóide

A. *Médula ósea*: está inervada por fibras simpáticas, su estimulación modifica el flujo sanguíneo a la médula y libera reticulocitos.

B. *Timo*: la inervación simpática ha sido bien caracterizada y es predominantemente NA. Los estudios sugirieron que la NA ejerce su efecto en la maduración de ti-

mostró el contacto sináptico de las terminales nerviosas con los linfocitos.

D. *Ganglios Linfáticos*: Tienen inervación simpática que se origina en el simpático regional. Se demostró NA en el hilio y en la médula.

E. *Otras acumulaciones linfoides*: en intestino las acumulaciones intestinales (placas de Peyer) y tejido linfóide difuso en la lámina propia (MALT) tienen inervación noradrenérgica.

Los acúmulos linfoides en especial en el tejido conectivo de la lámina propia que contienen gran número de linfocitos células plasmáticas, mastocitos y macrófagos,

están inervados por fibras noradrenérgicas algunas de las cuales terminan en proximidad a las células linfoides.

Los mastocitos reciben inervación y liberan histamina en respuesta a sustancia P.

#### *Interpretación de los datos neuroanatómicos*

Los órganos linfoides están divididos en compartimientos que tienen funciones específicas, el pasaje de células dentro de estos órganos tiene lugar en los vasos que son inervados por varios tipos de fibras de NA, Sustancia P, VIP. Controlan flujo, presión de perfusión y volumen de sangre. Los órganos linfoides tienen áreas T y B. Las T en general tienen inervación noradrenérgica.

Estas células linfoides que poseen receptores a NA, en presencia del neurotransmisor inician cambios intracelulares que involucran un segundo mensajero: el AMP cíclico. Las células linfoides segregan moléculas señales –linfocinas– que regulan la expresión local\* de las terminaciones nerviosas, o que pueden ser utilizadas como mecanismo de *feed-back* en el propio SNC(29).

#### **5. Acción catecolaminérgica y reactividad inmunológica**

Se comprobó la inervación noradrenérgica en los órganos linfoides, se descubrieron  $\beta$  receptores en células B y T, en neutrófilos y en macrófagos; se comprobó la presencia de receptores  $\alpha$  en leucocitos humanos.

Los estudios *in vitro* mostraron una reducción de la respuesta linfoproliferativa a mitógenos, como la Fitoheماغlutinina (PHA), ante altas concentraciones de catecolaminas como NA, Adrenalina (A) e Isoproterenol ( $\beta$  agonista). Se observó que la citólisis por linfocitos T citotóxicos, la respuesta proliferativa estimulada por IL-2, la producción de anticuerpos y la síntesis de IL-2 por células T humanas, fueron inhibidas luego de estimulación de los  $\beta$  receptores. Es altamente sugerente que la elevación

de AMP cíclico intracelular limite la proliferación celular y por extensión suprime la calidad de la respuesta inmunitaria. Se demostró que altas concentraciones de Na y A suprimen la actividad lítica de macrófagos activados con interferon gama sobre células virales infectadas y células tumorales. Se demostró que el isoproterenol y otros inductores del AMP cíclico inhiben la actividad NK en monocitos de sangre humana.

La proliferación linfocitaria aumentada luego de la simpatectomía sugiere que la destrucción del Sistema Nervioso Simpático (SNS) lleva a una pérdida de la influencia frenadora en la proliferación celular. Los eventos más tardíos de la respuesta inmunitaria, como la proliferación continuada de células, la secreción de anticuerpos y la citólisis por células citotóxicas, están inhibidas por la estimulación de los  $\beta$  receptores que producen elevación de AMP cíclico.

De una serie de complejos y concurrentes estudios *in vivo*, los autores proponen un modelo de comunicación bidireccional de la NA con las células del SI, con potenciales efectos moduladores de NA durante las diferentes fases de una respuesta inmunitaria. La capacidad de respuesta celular a la NA dependería de la presencia de adrenoceptores, del tipo de célula y de su estado de activación.

a. En presencia del antígeno, NA puede tener una influencia facilitadora en la función de los linfocitos y las células accesorias. Para conseguir un balance adecuado entre los efectos  $\alpha$  y  $\beta$  la regulación de los niveles de NA es crítica.

b. Niveles bajos de NA pueden estimular los  $\alpha$  adrenoceptores y entonces potenciar la proliferación linfocitaria.

c. Aumentando los niveles de NA aparecen los efectos inhibitorios mediados a través de la estimulación  $\beta$ , con la consiguiente inhibición de la proliferación linfocitaria.

Los autores plantean que las catecolaminas actúan concertadamente con otras señales moleculares a través de la regulación de AMP cíclico intracelular (p. ej. opioides). La presencia de múltiples hormonas neuroendócrinas y neuropéptidos, lleva a otro nivel

la inmunomodulación mediada por NA. Por ejemplo es conocido que la acción  $\beta$  susceptibiliza a la acción de los glucocorticoides. La elevación de los niveles de glucocorticoides que sigue a una estimulación de la inmunidad puede amplificar la sensibilidad linfocitaria a la estimulación  $\beta$ (38).

Las catecolaminas, en conclusión, ejercen un rol modulador sobre el SI. Las citocinas y los neurotransmisores actúan a través de un segundo mensajero, el AMP cíclico. La presencia de receptores endócrinos y de neurotransmisores en las células inmunitarias está bien documentada. Se sugiere que estos moduladores, considerados externos al SI, pueden concurrir en un efecto común para permitir una regulación precisa de la respuesta a los antígenos. Esta se realizaría a través de la acción frenadora de la respuesta proliferativa y otros procesos en el tejido efector, en donde son necesarios para asegurar:

1. que la magnitud de la respuesta sea fuertemente proporcional al monto de antígeno y
2. que la respuesta desarrollada finalice adecuadamente.

#### **Interacciones**

**SI-sistema neuroendócrino.  
El Eje Inmuno-Hipotálamo-Hipofiso-Adrenal**

#### **Hormona Liberadora de Córticotrofina (CRH)**

La CRH es un péptido de 41 aminoácidos, sintetizado por neuronas neurosecretorias del núcleo paraventricular del hipotálamo, por neuronas de diversas áreas de la corteza y el tronco cerebral no asociadas con la función neuroendócrina, y por otros tejidos periféricos(66). Este polifuncional neuropéptido es el regulador primario del eje HPA, participa en la respuesta simpático-adrenomedular inducida por el estrés, funciona como neuromodulador en sitios extra-hipotalámicos, y modula el SI(5). El CRH es sintetizado en las neuronas parvocelulares del Núcleo Paraventricular y es transportado a la eminencia media donde es almacenado y liberado al sistema porta-hipofisario. Actúa en los receptores del corticotropo en el

\*Se entiende por expresión local la cantidad de receptores presentes en la membrana.

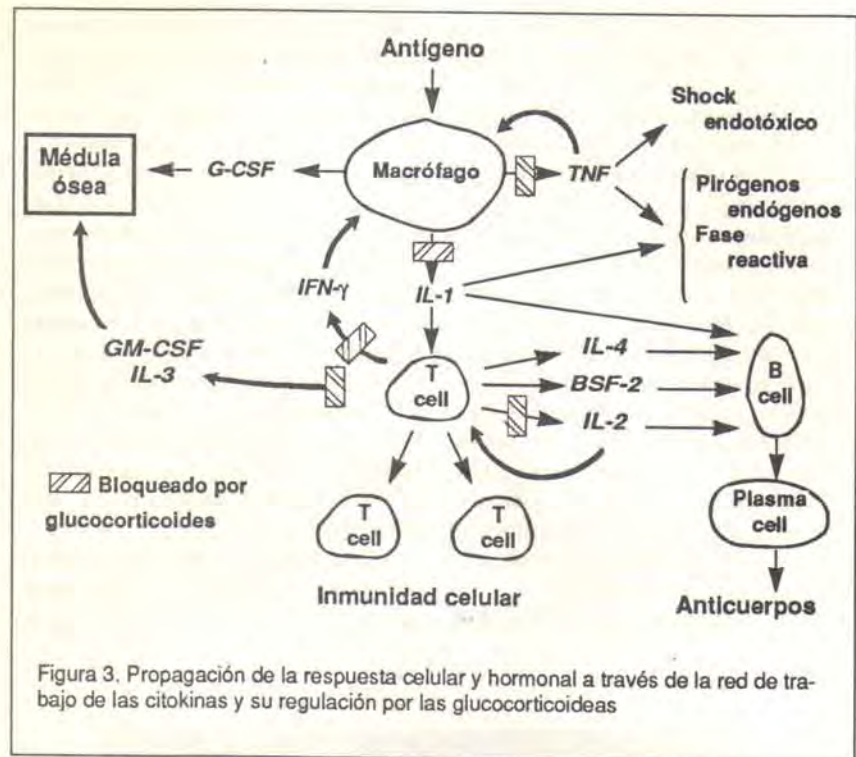
lóbulo anterior de la hipófisis para iniciar la síntesis de POMC la cual luego es procesada en ACTH y B-endorfina. Subpoblaciones de neuronas CRH también contienen los neuropéptidos vasopresina y oxitocina, que participan en la síntesis y liberación de ACTH en menor grado que el CRH, pero actuando sinérgicamente con él. La ACTH actúa estimulando las células adrenocorticales y liberando hormonas glucocorticoideas(4, 53). Éstas son los principales reguladores del metabolismo energético, y son efectores de la función anti-inflamatoria al suprimir la respuesta inmunitaria y evitar el "sobredisparo". Finalmente los glucocorticoideas hacen "feedback" negativo en los receptores para glucocorticoideas en la hipófisis e hipotálamo, e inhiben la secreción de CRH y ACTH(50).

#### CRH y estrés

El incremento en plasma de ACTH y glucocorticoideas consecuentemente luego de la activación del eje HPA ante un estresor físico o psicológico, se debe a la liberación de CRH. Aunque menos importante, también se debe considerar el papel de la vasopresina y la oxitocina en esta acción. A nivel del RNA mensajero que codifica el CRH se notan diferencias con respecto a distintos estímulos, es decir, que ante diferentes estresores, como estrés agudo o crónico, se notan cambios en los niveles de RNAm para CRH y vasopresina cerebrales. Esta variabilidad en la respuesta del CRH al estrés puede ser indicativa de la extraordinaria especificidad y selectividad en la respuesta del eje HPA, y la variabilidad puede derivar de la interactividad e integración de todos los efectores en juego. Finalmente, estas graduaciones en la respuesta a los estresores pueden tener consecuencias en la adecuación de la respuesta total al estrés(66).

#### Glucocorticoideas y función inmunitaria

La relación corticoideas-SI fue señalada en los '50 por Addison quien constató que los pacientes con insuficiencia adrenocortical, tuvieron un aumento de las células blancas de la sangre. Después



con el descubrimiento del eje HPA se comprobaron los efectos antiinflamatorios e inmunosupresores de los corticoideas.

H. Besedovsky(10, 13), postula que la acción inmunosupresiva es un rol fisiológico, quizás el principal rol de los corticoideas, para prevenir el "sobredisparo" ("overshooting"), que puede ser altamente patológico, y sugiere la posibilidad de que el SI regulara la actividad del eje HPA por vía de las citocinas (Eje Inmunitario-HPA). Muchas de estas acciones, tanto terapéuticas como fisiológicas como durante situaciones que cursan con niveles altos de corticoideas como el estrés, suprimen los mecanismos de defensa del organismo, dependiendo esa supresión, en gran parte, de la inhibición de la producción o de la actividad de varios mediadores, neuropéptidos y citocinas. Estos mediadores son elementos importantes en la respuesta defensiva del organismo, que utiliza mecanismos defensivos endócrinos, neurales, inflamatorios e inmunitarios. Durante la citada respuesta, estos mediadores inhibidos por los corticoideas, cumplen múltiples funciones y la mayoría de ellos están inducidos por alguna forma de estrés(50).

Como inmunomoduladores los glucocorticoideas(13, 30), primer vector del eje, producen prepon-

derantemente efectos inhibitorios en las funciones del SI. Reducen el número de linfocitos circulantes, monocitos y eosinófilos, inhiben la acumulación celular en las zonas de inflamación, inducen la reducción de la proliferación linfocítica, la formación de anticuerpos y la toxicidad celular. Están también involucrados en el mecanismo de la apoptosis, una programada muerte celular mediada por receptores hormonales esteroideos. Muchos de sus efectos inhibitorios están mediados a través de la inhibición de citocinas, así como de mediadores pro-inflamatorios como las prostaglandinas y los leucotrienos(30).

El otro vector de la relación bidireccional neuroendócrino-inmunitaria es la modulación por el SI de las respuestas neuroendócrinas a través de mensajeros (citocinas) liberados por las células inmunitarias activadas(30).

Además de la regulación del SI, se mostró que las citocinas afectan funciones endócrinas y metabólicas. Las más estudiadas en sus efectos endócrinos son IL-1, IL-2, IL-6, factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , y gama interferon y varios factores tímicos. Se demostró que las citocinas modulan el eje HPA a todos los niveles: hipotalámico, pituitario y en la glándula adrenal(30). IL-1, IL-2, e IL-6 inducen la liberación de ACTH, así como se com-



probó la presencia de zonas de alta afinidad de *binding* para aquéllas en las células hipofisarias. Estas citokinas aumentan la expresión del gene para POMC en la hipófisis (produciendo ACTH y  $\beta$ -endorfinas), y se descubrió síntesis intrapituitaria de citokinas en respuesta a la infección(30).

Pero las evidencias actuales muestran que *in vivo* los efectos agudos de las citokinas están principalmente ejercidos a nivel hipotalámico a través de la liberación de CRH. Se comprobó la presencia de receptores de citokinas dentro del hipotálamo y en otras áreas cerebrales, y la capacidad del cerebro, y en particular del hipotálamo, de sintetizar diversas citokinas.

No se conocen claramente los

Los glucocorticoides ejercen un control negativo en las interacciones neuroendócrino-inmunes; también se comprobó que la síntesis de citokinas está bajo regulación del *feedback* inhibitor de glucocorticoides(50). Además los glucocorticoides pueden regular su propia producción no sólo inhibiéndola a nivel hipotalámico y pituitario, sino posiblemente a través de la inhibición de la producción de otros estimulantes del eje como IL-1, IL-2, y TNF  $\alpha$ . Más aún los glucocorticoides también inhiben los efectos de las interleukinas en el eje HPA(30).

Las citokinas también pueden actuar en la glándula adrenal pero su efecto, al igual que en la hipó-



mecanismos que inician la liberación de CRH por IL-1; se piensa que las catecolaminas juegan un papel importante en la regulación de la secreción de CRH y ACTH, y se sugirió la importancia de las vías catecolaminérgicas en interacción con el eje inmuno-HPA(30).

Los efectos de las citokinas a nivel hipotalámico están claramente mediados por las prostaglandinas.

fisis, es de una lenta liberación de glucocorticoides.

*Efectos de los corticoides sobre monocitos y macrófagos:* Estas células intervienen en la fagocitosis de los antígenos y comienzan la propagación de la respuesta inmunitaria. Los glucocorticoides inhiben la quimiotaxis, la presentación de antígenos, la fagocitosis y la liberación de mediadores(50).

## Rol de la neurohormona pineal melatonina en la red psico-neuroinmunoendocrinológica

La pineal es un órgano endócrino intermediario entre el Ecosistema ambiental y el sistema endócrino. Es un transductor neuroendócrino que transforma información sensorial, captada del ambiente, en señales rítmicas de su mayor producto de secreción que es la melatonina(43).

El ritmo de la melatonina es generado por el reloj biológico circadiano ubicado en el núcleo supraventricular del hipotálamo. El ciclo día-noche se sincroniza con niveles altos de melatonina por la noche, es decir, que la síntesis y liberación de melatonina ocurre durante la noche, en la cual hay una activación post-sináptica de receptores  $\beta$ -adrenérgicos de los pinealocitos.

La noradrenalina estimula los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, aumenta el AMP-cíclico e induce la síntesis de serotonin-n-acetyltransferasa, enzima llave en la producción de melatonina. Esta síntesis es oscuridad-dependiente, la luz la inhibe. La melatonina nocturna está elevada en la infancia, comienza a declinar en la pubertad y está muy disminuida en la vejez.

Debido a que en muchas enfermedades con compromiso del SI coexisten alteraciones del ritmo de la melatonina, se ha postulado una posible función reguladora del SI por parte de la glándula pineal. En las neoplasias, enfermedades neurológicas, enfermedades afectivas y enfermedades psicósomáticas(58), se puede observar el compromiso de ambos.

*Relevancia inmunitaria de la melatonina endógena:* Cuando se inhibe la síntesis de la melatonina, ya sea farmacológicamente con drogas  $\beta$ -bloqueantes como el propranolol, o con la pinealectomía, o con la luz, se induce una disminución en la producción de anticuerpos, se empeora la respuesta inmunitaria humoral, y se produce una depleción celular en el timo y en el bazo(44). El agregado de melatonina exógena, restaura la reactividad inmunitaria perdida por la inhibición de la producción endógena de melatonina(7, 45). Se piensa que el mecanismo de acción se realiza a través del sistema

opioide endógeno, el cual sería el mediador natural(54). Sabemos que la naltrexona, conocido bloqueante opioide, interfiere en el mejoramiento inmunitario y la acción antiestrés de la melatonina. Los opioides endógenos reproducen el efecto de la melatonina en la inmunidad. Células T activadas más melatonina liberan opioides los que a su vez mejoran la inmunidad, contrarrestando algunos efectos del estrés agudo en ratones. La hipótesis es que la melatonina exógena mejora la capacidad para enfrentar los desafíos del ambiente, los estresores(54). La melatonina es un agente inmunofarmacológico que puede ser usado para estimular la respuesta inmunitaria humoral y estimular la memoria inmunitaria. Los opioides agonistas, liberados por células T después de la estimulación con melatonina, pueden tener efectos auto, para o endócrinos. La melatonina mejora la inmunidad deprimida durante el estrés(43).

Los péptidos opioides han sido involucrados en investigaciones concernientes al estrés; tolerancia y dependencia de drogas; trastornos de la alimentación; alcoholismo; actividad renal, reproductiva y gastrointestinal; memoria y

aprendizaje; trastornos neurológicos; termoregulación.

La red de interacción formada por la pineal, el SI y el Sistema opioide debe ser considerada como una situación fisiológica, patológica, y conductual integrante de los sistemas encargados de mantener la homeostasis. La principal función de la pineal es sincronizar el sistema neuroendocrino con el ambiente externo para optimizar las respuestas del organismo a los desafíos del ambiente. Esto puede ser una simple adaptación como un cambio en el fotoperíodo o un complejo cambio como un agente microbiano o un evento vivido como estresante. El organismo necesita percibir la diferencia entre el trato que le otorga a un virus patógeno o al estrés psicógeno; el éxito de la respuesta del organismo ante una variada gama de estresores puede depender de la correcta función pineal. Se sabe que el estrés puede fácilmente transformarse en distrés con consecuencias negativas cuando hay disturbios en el funcionamiento de tal red de interacción(43).

La edad, las enfermedades afectivas y las psiquiátricas y psicósomáticas, asociadas a trastor-

nos de la pineal o disminución en la función de la misma, se asocian con disminución de la inmunidad.

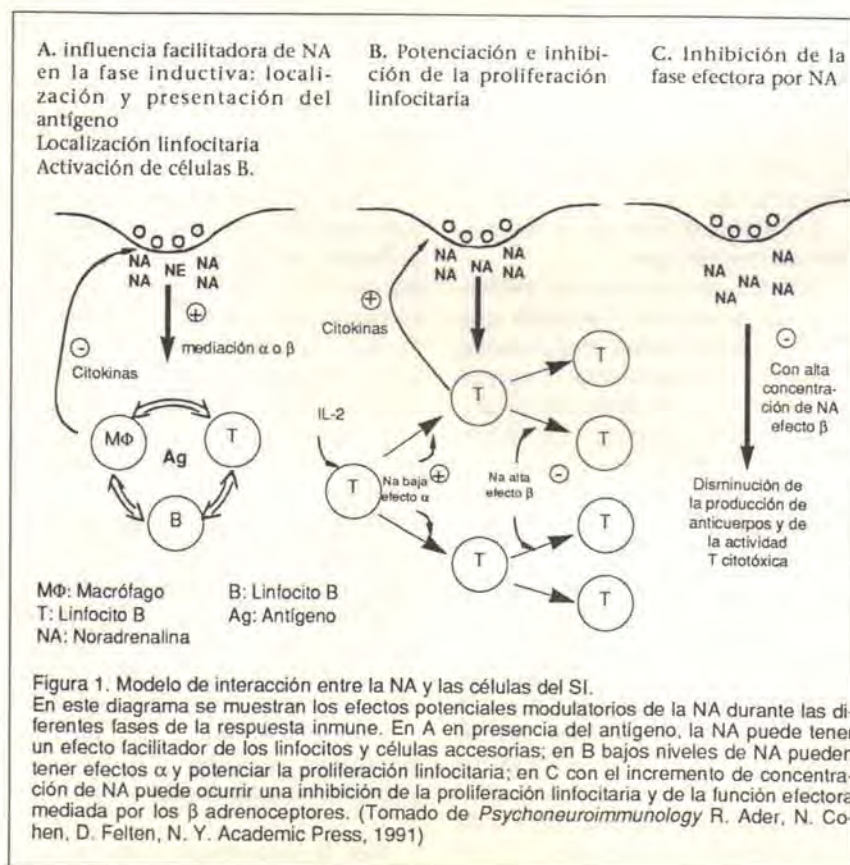
### Hormonas tímicas y función inmunitaria

Primitivamente se conoció al timo como un órgano con capacidad endócrina, luego se lo relacionaría con la corteza adrenal y más tarde con la función reproductiva y hoy, finalmente, se sabe de su capacidad regulatoria del SI. En el timo se produce la diferenciación final y maduración de los linfocitos T, que son programados aquí para reconocer ese complejo mayor de histocompatibilidad que constituye el propio cuerpo. Luego, son secretados al flujo sanguíneo y a los canales linfáticos, y migran a la periferia donde se vuelven sensibles a los antígenos y segregan citocinas inmunomoduladoras.

Cuando hay ausencia de timo, como en el Síndrome de Di George, se produce una ausencia de inmunidad celular. La glándula, activa en jóvenes, declina con la edad a tal punto que la menopausia tímica coincide con la menopausia gonadal, con lo cual el cuerpo estaría bien protegido durante los años reproductivos(32).

El timo es el censor del estado del SI. Cuando hay depleción celular como la que se produce con la radiación, el timo es capaz de reponer células mediante la maduración de linfocitos. En la corteza tímica se encuentran los timocitos esperando ser seleccionados para madurar y en la médula, hay pequeños timocitos expresando ya en su superficie marcadores del fenotipo celular y función de células maduras T. Aunque es poco conocido el mecanismo regulatorio del desarrollo de las células T, se sabe que está bajo la acción de hormonas tímicas como la timopoyetina, la timosina, y la timulina, que inducen al prototimocito a madurar, diferenciarse y modular la función como células T(32).

Las hormonas tímicas pueden hacer *feedback* a nivel pituitario/hipotálamo para regular la secreción de otras hormonas tróficas. También modulan la produc-



ción de IL<sub>1</sub>, IL<sub>2</sub> por las células T y macrófagos y operan como un regulador hormonal manteniendo el *pool* de células T(31).

La conexión hormonas tímica/pituitaria libera corticoides lo cual regula el sistema; también la timosina fracción 5 puede liberar corticoides de la corteza adrenal con lo cual regulan la respuesta defensiva. La timosina también estimula la Hormona Luteotrófica (LH), la Hormona Folículoestimulante (FSH) y la Prolactina.

### **Prolactina y función inmunitaria**

La regulación de los niveles de prolactina circulante, constituye un proceso neuroendócrino primario el cual consiste en una inhibición tónica de la hormona, producida por la liberación de dopamina desde neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares (hipotalámicas). La dopamina, actuando sobre los receptores D<sub>2</sub> localizados en el lactotrofo de la hipófisis anterior, inhibe el sistema adenil-ciclase, disminuyendo el AMP-cíclico y disminuye la liberación de prolactina. Una vez liberada, ésta ejerce un *feedback* negativo sobre su propia liberación, estimulando esas neuronas dopaminérgicas lo cual restaura la inhibición.

La bromocriptina y el pergolide, agonistas D<sub>2</sub>, suprimen la liberación de prolactina; el haloperidol o la metoclopramida, antagonistas D<sub>2</sub>, aumentan la liberación de prolactina.

El Gaba aumenta, la serotonina disminuye. El TRH y el VIP aumentan la secreción de prolactina vía fosfatidilinositol y AMP-cíclico. La naloxona, antagonista opioide disminuye la liberación de prolactina; los opioides la estimulan, por una acción mediada a través de la inhibición opioide de las neuronas dopaminérgicas.

La prolactina es una hormona de estrés, lo cual quiere decir que estímulos conductuales o físicos inducen un rápido aumento de la misma, mientras el estrés agudo incrementa los niveles y el crónico los disminuye al igual que a los corticoides, pudiendo todo ello deberse a un efecto dopaminérgico.

La liberación de citokinas du-

rante el curso de una inflamación o una infección, es decir, en un proceso de activación del SI, puede modular la liberación de prolactina desde la hipófisis o desde los linfocitos mismos(8). Diferentes estudios en los cuales se veía que los linfocitos producían un péptido "prolactina-like", llevaron a la conclusión de la capacidad de los linfocitos de producir prolactina. Los mitógenos linfocitarios estimulan la producción de un factor "prolactina-like" con la misma bioactividad e inmunoreactividad que la prolactina(49).

Tanto la Hormona de Crecimiento (GH) como dicho péptido "prolactina-like" segregados por los linfocitos, pueden tener efectos endócrinos, fisiológicos y autócrinos en la función de las células inmunitarias(23). Anticuerpos "antiprolactina-like" bloquean la proliferación de linfocitos lo que sugiere que la prolactina provee una señal autócrina para que éstos progresen en el ciclo celular madurativo.

Con estos estudios se pensó que la Prolactina y los Glucocorticoides antagonizan mutuamente sus efectos en el tejido inmunitario(8).

La supresión de secreción de prolactina en ratas, con bromocriptina, produce:

1. Aumento de la letalidad ante el desafío de infección por listeria.
2. Supresión de la producción de células T, afectando la producción de IL-2.
3. Disminución de la activación de macrófagos.

Todas estas acciones se revierten con prolactina. Parecería que la hipoprolactinemia disminuyese la función inmunitaria. Cuando se administra un antagonista D<sub>2</sub>, como el haloperidol, que incrementa los niveles de prolactina, da como resultado un incremento de la linfoproliferación en respuesta a mitógenos(8).

La prolactina juega un rol como hormona contraregulatoria oponiéndose al efecto de los glucocorticoides sobre el tejido inmunitario. La prolactina, por vía de caminos no muy bien definidos todavía, puede ser antagonista de la inmunosupresión mediada por corticoides. Los estados de estrés crónico están caracteriza-

dos por altos niveles de secreción de glucocorticoides y por niveles disminuidos de secreción de prolactina; ésta o drogas que estimulan su secreción pueden restaurar la inmunidad suprimida por los mecanismos de defensa del huésped.

De todo esto podemos concluir:

1. La prolactina es un importante regulador inmunopermisivo.

2. La secreción de prolactina hipofisaria es necesaria para el funcionamiento normal de la inmunidad, particularmente durante estados de estrés o infección.

3. La prolactina (proteína-like) parece estar producida por células inmunitarias, y ésta puede ser necesaria para proseguir el ciclo celular y crecimiento de las mismas.

4. Las drogas que modifican la secreción de prolactina, de uso muy común en medicina, podrían modificar la función inmunitaria.

### **Hormona del crecimiento (GH)**

Nos limitaremos a enumerar las acciones más comprobadas sobre el SI.

1. Puede revertir el envejecimiento tímico y aumentar la secreción de timulina(40, 39).

2. Puede ser sintetizada por leucocitos(64).

3. Comparte la propiedad de estimular macrófagos con el interferón gama(23).

4. Sus efectos sobre la inmunidad son más claros en sujetos hipofisectomizados o en animales añosos, dado que en los jóvenes se mantienen niveles fisiológicos de GH. Es decir, que sus efectos sobre la inmunidad se verían cuando decaen sus niveles(59).

5. Puede actuar contrarrestando los efectos de los glucocorticoides (40).

6. El mecanismo molecular de estas acciones no está muy claro, pero podría producirse afectando el metabolismo o la síntesis de las proteínas generadas en los macrófagos tales como interferón o IL-1 (40).

### **Hormonas sexuales y función inmunitaria**

Nos limitaremos, como en el

punto anterior, a enumerar las relaciones más comprobadas entre las hormonas sexuales y la inmunidad(47, 16).

1. Existen rutas indirectas para la acción de los esteroides sobre los linfocitos.

2. La gonadectomía en mujeres con vestigios de timo, produce hipertrofia tímica.

3. Hay evidencia de receptores para esteroides en el timo y en otros órganos inmunológicos importantes.

4. Se puede decir que durante el embarazo la inmunidad humoral está mejorada y la celular deprimida.

5. Los esteroides intervienen en la maduración del SI durante la vida fetal.

6. Los linfocitos pueden sintetizar gonadotropina coriónica similar a la de la placenta, y esta gonadotropina puede estimular a las células de Leydig a generar tes-

### **Hormonas tiroideas y función inmunitaria**

La Tirotrofina (TRH) es una hormona segregada por la adenohipófisis ante la estimulación que recibe del hipotálamo, mediante la hormona estimulante de la tirotrofina (TSH). La TRH se liga a los receptores de la glándula tiroidea, y estimula la liberación de  $T_3$  y  $T_4$ . Hay evidencias de que linfocitos convenientemente estimulados pueden producir TSH, mientras que linfocitos no estimulados no la producen(41). La TSH mejora la producción de anticuerpos *in vitro*, hecho que es bloqueado por anticuerpos anti-TSH(14). Los linfocitos sintetizan y segregan TSH de un modo similar a lo que sucede en el tirotripo de la hipófisis anterior. Esta capacidad podría además usarse como prueba diagnóstica del eje hipotálamo-hipofisa-

presentan hipersomnolia, anorexia, actividad deprimida, y pérdida de interés en actividades usuales incluyendo los contactos sociales. Estas modificaciones inespecíficas son llamadas en términos abarcativos, conducta de enfermedad o *sickness behavior*. La medicina moderna tiende a considerar estos síntomas psicológicos y conductuales como el resultado del debilitamiento que se produce durante la infección. Estas modificaciones conductuales son, como lo indican evidencias actuales, parte de una reacción hemostática que el cuerpo usa para luchar contra la infección.

Décadas atrás, antes del advenimiento de los antibióticos, una forma común de luchar contra la infección era maximizar la respuesta febril, salvo en los lactantes que son proclives a convulsiones y a lesiones cerebrales causadas por la hipertermia. La res-



tosterona. Los anticuerpos antigonadotropina coriónica neutralizan esta acción.

7. Una teoría dice que los linfocitos podrían ser una fuente de recursos hormonales extra para conseguir un embarazo exitoso. Para que esto suceda, se necesitan niveles de gonadotropina coriónica suficientes y entonces los linfocitos, en respuesta a este estado inmunológico especial que se da durante el embarazo, podrían colaborar en mantener el nivel de esteroidogénesis adecuado produciendo gonadotropina coriónica(16).

rio; por ejemplo, personas que tienen la respuesta de TSH a TRH dañada, también la tendrán en las células del SI(33).

### **Efectos de las citocinas en la conducta**

Los síntomas inespecíficos de una enfermedad infecciosa incluyen fiebre e importantes modificaciones psicológicas y cambios en la conducta. Los individuos enfermos experimentan debilidad, malestar, apatía e inhabilidad para concentrarse. Además

puesta febril es el único estado fisiológico durante el cual la mayor parte de la proliferación celular se detiene con excepción de la proliferación de las células inmunitarias. Además la reducción de hierro plasmático y zinc durante la fiebre disminuye la disponibilidad de estos elementos vitales para el crecimiento bacteriano. Se necesita un incremento de un 13% del metabolismo para elevar la temperatura corporal en 1° C. Debido a este alto costo metabólico se prefieren los ambientes pequeños más que aquellos que lo disipan, se

favorece la producción de calor con los escalofríos, y se minimizan las pérdidas térmicas, adoptando posiciones de descanso y de acurrucamiento(22).

La mejor manera de que un organismo consiga una sincronía necesaria entre los componentes metabólicos, fisiológicos y conductuales de esta respuesta sistémica a la infección, es usar la misma señal que las dispare, así como la misma señal responsable de la reacción local inmunitaria. Estas señales son las citocinas como la IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , e Interferon- $\alpha$ , que son bien conocidas como efectores en la fase aguda de la reacción a la infección. Actúan a nivel del SNC a través de efectos mediados por prostaglandinas de la serie E, y en la activación del eje HPA. En este caso liberando CRH que coordina una serie de respuestas comportamentales.

#### La comprobación de mecanismos psíquicos: el condicionamiento de la respuesta inmunitaria

Hay una serie de experimentos históricos condicionando la respuesta inmunitaria que fueron retomados por Ader y Cohen en 1975, en donde claramente comprobaron la posibilidad de mejorar o suprimir la respuesta inmunitaria utilizando experimentos de condicionamiento clásico (pavloviano).

Se utilizó la técnica de condicionamiento por el gusto aversivo Estímulo Condicionado (EC), apareando una solución para beber, endulzada con sacarina, con una inyección de ciclofosfamida (CY) un inmunosupresor, que ofició como Estímulo Incondicionado (EI). Los animales al ser expuestos al EC presentaron una modificación condicionada en menos de la respuesta inmunitaria celular y humoral. En estos estudios los animales aprenden a evitar las soluciones previamente apareadas con las sustancias nocivas o inductoras de efectos de enfermedad(1, 2).

La posibilidad de condicionar la respuesta inmunitaria que estos experimentos demostraron plantea el involucramiento de

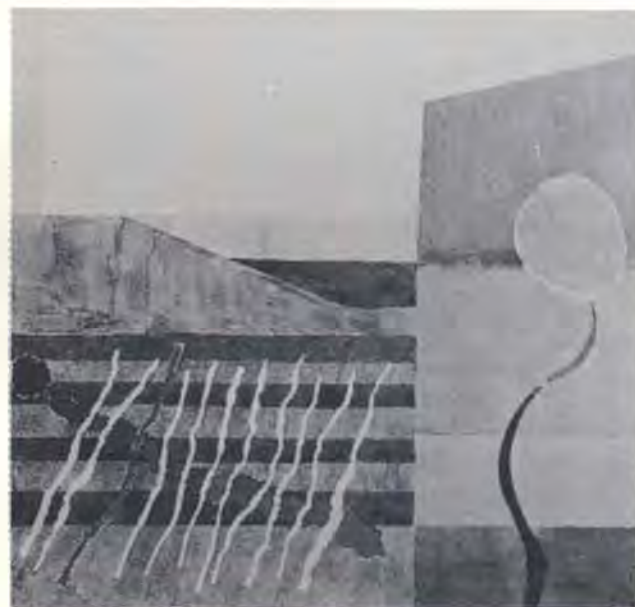
mecanismos psíquicos en la regulación de la función inmunitaria. Los efectos inmunológicos del aprendizaje, un mecanismo de *feedforward* (regulación anticipatoria) pueden servir como inmunoreguladores de la respuesta inmunitaria.

#### Conclusiones

La revisión bibliográfica efectuada permite afirmar la existencia de una red de interacciones entre el Psiquismo, el SNC, el Sistema Endócrino y el SI. La inervación autónoma de los órganos linfoides, las citocinas actuando a nivel del SNC, y a nivel del eje HPA, plantean una comunicación intersistémica que en el caso de citocinas y eje HPA nos

favorece, y la producción de citocinas por células nerviosas y la presencia de receptores a las citocinas en el SNC. La presencia de segundos mensajeros comunes a la acción de citocinas, catecolaminas y otras hormonas nos da la pauta de una vía intracelular molecular común. Todos estos hallazgos evidencian las vías de comunicación intersistémicas bidireccionales entre los diferentes sistemas.

La presencia de sistemas conductuales, nerviosos, hormonales, inhibitorios y otros estimuladores de la respuesta inmunitaria nos señala la acción significativa de los demás sistemas en la respuesta específica del SI. Así como las citocinas coordinan la respuesta conductual en la conducta de enfermedad, podemos pensar la ac-



permite afirmar la existencia de en eje inmunoneuroendócrino. La presencia de receptores para neuropéptidos y neurohormonas en las células del tejido linfóide, verifica que en el microambiente celular se da la acción de esos neuropéptidos y neurohormonas modulando las respuestas específicas. También se postula la producción de neuropéptidos y de neurohormonas por células lin-

ción de los demás sistemas en la respuesta homeostática, de manera tal que en cada respuesta están en juego todos los sistemas involucrados en la homeostasis.

Los experimentos de condicionamiento conductual de la respuesta del SI -lo cual nos habla de la participación del psiquismo- y los estudios de la participación de la corteza cerebral en la modulación de la respuesta in-

munitaria nos permiten afirmar la relación de sistemas de estímulos del medio ambiente, que a través de procesamientos específicos y a través del Psiquismo-SNC, tienen efecto en la respuesta inmunitaria.

De esta manera se justifica la concepción de red intersistémica, o red de trabajo (*network*) funcionando interactivamente para mantener la homeostasis y la adaptación del individuo al medio ambiente. Los mecanismos adaptativos de cada sistema son básicos en este mantenimiento de la homeostasis: p. ej. el ajuste de los ritmos circadianos y/o los ritmos sexuales o el ciclo sueño-vigilia. Se enfatiza la función de las conductas ya que re-

gulan una rápida y precisa adaptación homeostática; esto es, de los desafíos del entorno y de los requerimientos del medio interno. Es decir que se tiene que dar un mecanismo de regulación del medio interno con el ambiente y las conductas en esta función son vitales.

De esta manera se supera el concepto de autoregulación de cada sistema y se plantea una interacción recíproca. Esto es notorio en el SI dado que la manera de frenar la respuesta inmunitaria una vez activada, recae fundamentalmente en el sistema neuroendócrino, a través de los glucocorticoides y el sistema nervioso autónomo. La respuesta inmunitaria activada tiene una capaci-

dad potencial de producir una acción sumamente deletérea para el organismo, de manera que se hace imprescindible su ajuste preciso a los fines de una respuesta útil y no dañina. El SI no cuenta con mecanismos de ajuste propios para regular su activación una vez que ésta fue disparada. La red intersistémica postulada, le provee dicho ajuste de manera tal que la activación del SI no persista en el tiempo o profundice su potencia con sus concomitantes riesgos patogénicos. La situación inversa también es posible ya que la actividad inmunosupresora neuroendócrina puede aumentar los riesgos patogénicos derivados de una inhibición de la respuesta inmunitaria ■

#### Bibliografía

- Ader R., Cohen N.(1993), Psychoneuroimmunology: Conditioning and Stress. *Annual Rev. Psychol.* 44: 53-85.
- Ader R., Cohen N.(1975), Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosomatic Medicine*, 37, 333-340.
- Ader R., Cohen N., Felten D.(1995), Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system, *The Lancet*, Vol 345, January 1995.
- Aguilera G., Wynn P., Harwood J., Hauger R., Millan M., Grewwe C., y Catt K. (1986), Receptor-mediated actions of corticotropin-releasing factor in pituitary gland and nervous system. *Neuroendocrinology*, 43, 79-88.
- Axelrod J., y Reisine T.(1984), Stress Hormones: Their Interaction and regulation. *Science*, 224, 452-459.
- Ball, R.(1987), Opioid peptides and psychiatric illness. *British Journal of Hospital Medicine*, 37, 49-50.
- Becker J., Veit G., Handgretinger R. et al. (1988), Circadian variations in the immunomodulatory role of the pineal gland. *Neuroendocrinology Letters*, 10, 65-80.
- Bernton E., Bryant H., Holaday J.(1991), Prolactin and Immune Function. In Ader R.(Ed.) *Psychoneuroimmunology* (pp. 403-428). New York, Academic Press.
- Besedovsky H., del Rey A. (1992), Immune-Neuroendocrine Circuits: Integrative Role of Cytokines. *Frontiers in Neuroendocrinology*. Vol. 13, N° 1, 66-94. Raven Press, New York.
- Besedovsky H., del Rey A., Sorkin E. Dinarello C.(1986), Immunoregulatory feedback between IL-1 and glucocorticoid hormones *Science* 233, 652-654.
- Besedovsky H., del Rey A., Sorkin E., Da Prada M., Burri R., Honegger C.(1983), The immune response evokes changes in brain noradrenergic neurons *Science*, 233, 652-654.
- Besedovsky H., Sorkin E., Felix E., Haas H.(1977), Hypothalamic changes during the immune response *European Journal of Immunology*, 7, 323-325.
- Besedovsky H., Del Rey (1991), A. Physiological Implication of the Immune-Neuro-Endocrine Network. In Ader R, (Ed.) *Psychoneuroimmunology* (pp. 589-608). New York, Academic Press.
- Blalock J., Harbour D., Smith E.(1985), Peptides Hormones shared by the Neuroendocrine and immunologic system. *Journal of Immunology*, 135, 858-861.
- Brooks W., Cross R., Roszman T., Markesberry W.(1982), Neuroimmunomodulation: Neural anatomical basis for impairment and facilitation. *Annals of Neurology*, 12, 56-61.
- Carr D., y Blalock E.(1991), Neuropeptides Hormones and Receptors Common to the Immune System: Bidirectional Pathway of intersystem Communication. In Ader R, (Ed.) *Psychoneuroimmunology* (pp. 573-588). New York, Academic Press.
- Cross R., Brooks W. Roszman T.(1987), Modulation of T-suppressor cell activity by central nervous system catecholamine depletion. *Journal of Neuroscience Research* 18, 75-81.
- Cross R., Brooks W., Roszman T., Markesberry W.(1982), Hypothalamic immune interactoins. Effect of hypophysectomy on neuroimmunomodulation. *Journal of Neurological Sciences* 53. 557-566.
- Cross R., Jackson J., Brooks W., Sparks D., Markesberry W., Roszman T.(1986), Neuroimmunomodulation: Impairment of humoral immune responsiveness by 6 hidroxidopamine treatment. *Immunology*, 57, 145-152.
- Cross R., Markesberry W., Brooks W., Roszman T.(1980), Hypothalamic-immune interactions: The acute effect of anterior hypothalamic lesions on the immune response. *Brain Research* 196, 79-87.
- Cross R., Markesberry W., Brooks W., Roszman T.(1984), Hypothalamic immune interactions: Neuromodulation of natural killer activity by lesioning of the anterior hypothalamus. *Immunology*, 51, 399-405.
- Dantzer R., Bluthe R., Kent S., Kelley K. (1992), *Behavioural effects of cytokines, Inteleukin -1 in the brain*, Pothwell N., Dantzer R. (Eds.) Pergamon Press Oxford.
- Edwards C., Ghiasuddin S., Schepper J., Yunger, L.(1988), A newly defined property of somatotropin: Priming of macrophages for production of superoxide anion. *Science*, 239, 769-771.
- Felten D., Felten S., (1987) Immune interactions with specific neural structures. *Brain, Behavior and Immunity*, 1, 279-283.
- Felten D., Cohen N., Ader R., Felten S., Carlson S., Roszman T.(1991), Central Neural Circuits Involved in Neural-Immune Interactions. In Ader R., Felten D., Cohen N., (Eds.) *Psychoneuroimmunology*, 2ª edition, Academic Press Inc.
- Felten D., Felten S., Bellinger D., Carlson S., Ackerman K., Madden K., Olshchowska J., Livnat S.(1988), Noradrenergic sympathetic innervation of lymphoid organs. *Progress in Allergy*, 43, 14-36.
- Felten D., Felten S., Carlson S., Olshchowska J. Livnat S.(1985), Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid tissue. *Journal of Immunology*, 135, 755-765.
- Felten S., Carlson S., Bellinger D, Felten D.(1986), An overview of the efferent autonomic nervous system. In Frederickson R., Hendrie H. Hingten J., Aprison M., (Eds.), *Neuroregulation of*

- autonomic, endocrine an immune system. (pp 109-126). Boston, Martinus Nijhoff.
29. Felten S., Felten D.(1991), Inervation of Lymphoid Tissue, In Ader R: *Psychoneuroimmunology American Press*. New York.
  30. Gaillard, R., (1994), Neuroendocrine/Immune System Interactions. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 5, N°7, 303-309.
  31. Hadden J., Galy A., Chen H., Hadden E. (1989), Pituitary factor induce thymic epithelial cell proliferation in vitro. *Brain, Behavior and Immunity*, 3, 149-159.
  32. Hadden J., Hadden E., Coffey R.(1991), First and Second Messengers in the Development and Function of Thymus-Dependent Lymphocytes. In Ader. R, (Ed.) *Psychoneuroimmunology* (pp. 529-560). New York, Academic Press.
  33. Harbour D., Anderson A., Farrington J. Wassef A.(1988), Decreased mononuclear leukocyte TSH responsiveness in patient with major depression. *Biological Psychiatry*, 23, 797-806.
  34. Heijnen C., Kacelaars A., Ballieux R. (1991), CRH and POMC-Derived Peptides in the Modulation of Immune Function In Ader R. DE. *Psychoneuroimmunology* (pp. 429-447)Academic Press New York.
  35. Isakovic K., Jankovic B.(1973), Neuroendocrine correlates of immune response II. Changes in the lymphatic organs of brain-lesioned rats. *International Archives of Allergy and Applied Immunology*, 45, 373-384.
  36. Kadlecova O., Masek K., Seifert J., Petrovicky P.(1987), The involvement of some brain structures in the effects of immunomodulators. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 496, 394-398.
  37. Kahiersh A., del Rey A., Honegger G., Besedvsky H.(1988), Interleukin -1 induces changes in norepinephrine metabolism in the rat brain. *Brain Behavior and Immunity*, 2, 267-274.
  38. Kelley S., Madden S., Livnat(1991), Catecholamine Action and Immunologic Reactivity, In Ader R. (Ed.) *Psychoneuroimmunology*, pp. 283-310, Academic Press, New York.
  39. Kelley K., Davila D., Brief S., Simon J. (1988), A pituitary-tymus connection during aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 521, 88-98.
  40. Kelley K.(1991), Growth Hormone in immunobiology. In Ader. R, (Ed.) *Psychoneuroimmunology* (pp. 403-428). New York, Academic Press.
  41. Kruger T., Smith L., Blalock J.(1989), Thyrotropin. An endogenous regulator of the immune response. *Journal of Immunology*, 142, 744-747.
  42. Lolait S., Lim A., Toh B., Funder J. (1984), Immunoreactive Beta-endorphin in a subpopulation of mouse spleen macrophages, *Journal of Clinical Investigation* 73, 277-280.
  43. Maestroni G., Conti A.(1991), Role of the Pineal Neurohormone Melatonin in the Psycho-Neuroendocrine-Immune Network. In Ader. R, (Ed.) *Psychoneuroimmunology* (pp. 495-513). New York, Academic Press.
  44. Maestroni G., Conti A., Pierpaoli W. (1988a), Pineal melatonin, its fundamental immunoregulatory role in aging and cancer. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 521, 140-148.
  45. Maestroni G., Conti A., Pierpaoli W. (1988b), Role of the pineal gland in immunity: III. Melatonin antagonizes the immunosuppressive effect of acute stress via an opiateergic mechanism. *Immunology*, 53, 465-469.
  46. Masek K., Kadlecova O., Petrovicky P. (1983), The effect of brain stem lesions on the immune response. In HaddenJ. Chedid P. Dukor F., Spreafico F., Wlloighby C., (Eds.), *Advances in immunopharmacology* (pp. 443-450) New York, Pergamon.
  47. McCruder: A. y Stimson W.(1991), Sex Hormone: and Immune Function. In Ader. R, (Ed.) *Psychoneuroimmunology* (pp. 475-493). New York, Academic Pres.
  48. Miles A., Philbrick D.(1988), Melatonin and Psychiatry. *Biological Psychiatry*, 23, 405-426.
  49. Montgomery D., Zukoski C., Shah G., Buckley, A. et al.(1987), Con-A stimulated murine splenocytes produce a factor with prolactin-like bioactivity and immunoreactivity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 145, 692-698.
  50. Munck A., Guyre P.(1991), Glucocorticoids and Immune Function. In Ader. R, (Ed.) *Psychoneuroimmunology* (pp. 429-474). New York, Academic Press.
  51. Newlands G., Huntley J., Miller H. (1984), Concomitant detection of mucosal mast cells and eosinophils in the intestines of normal and Nippostrongylus-immune rats. A re-evaluation of histochemical and immunocytochemical techniques. *Histochemistry* 81, 585-589.
  52. Renoux G., Biziere K., Renoux M., Guillamin J., Degenne D.(1983), A balanced brain asymmetry modulates T cell-mediated events. *Journal of Neuroimmunology*, 5, 227-238.
  53. Scaccianocce S., Muscolo L., Cigliana G., Navarra D., Nicolai R. y Angelucci (1991), Evidence for a specific role of vasopression in sustaining pituitary-adrenocortical stress response in the rat. *Endocrinology*, 128, 3138-3143.
  54. Sibinga N., Goldstein A.(1988), Opioid peptides and opioid receptors in cell of the immune system. *Annual Review of Immunology*, 6, 219-249.
  55. Sobue H., Minagawa M., Inoue K., Ueki K., Tanaka R., Aoki T.(1981), Immune responses influencing regions in the rat hypothalamus. In Aoki Y., Urushizaki, Tsubura (Eds.) *Manipulation of host defense mechanisms*. (pp. 17-26)New York Excerpta Medica.
  56. Solomon G.(1993), Whiter Psychoneuroimmunology? A new era of immunology, of psychosomatic medicine, and of neuroscience, *Brain, Behavior and imunity* 7, 352-366.
  57. Solomon G., Moos R.(1964), Emotions, immunity and disease: A speculative theoretical integration. *Archives of General Psychiatry*, 11, 657-674.
  58. Solomon, G.(1987), Psychoneuroimmunology: Interactions between central nervous system and immune system. *Journal of Neuroscience Research*, 18, 1-9.
  59. Spangelo B., Hall N., Dunn A.(1987), Thymosin fraction-5 stimulates the release of prolactin from cultured GH3 cells. *Life Sciences*, 40, 283-288.
  60. Stein M., Schleiffer S., Keller S.(1981), *Hypothalamic influences on immune response*, In R. Ader (ED.).
  61. Swanson L., Sawchenko P (1983), Hypothalamic integration: Organization of the paraventricular and supraoptic nuclei, *Annual Review of Neuroscience*, 6, 269-324.
  62. Tyrey L., Nalbandov A.(1972), Influence of anterior hypothalamic lesions on circulating antibody titers in the rat. *American Journal of Physiology*. 222, 179-185.
  63. Weigent D., Blalock J.(1987,) Interactions between the neuroendocrine and immune systems: common hormones and receptors. *Immunol. Rev.* 100: 79-108.
  64. Weigent D., Baxter J., Wear W., Smith L. et al.(1988), Production of immunoreactive Growth hormone by mononuclear leukocytes. *FASEB Journal*, 2, 2812-2818.
  65. Westly H., Kleiss A., Kelley K., Wong P., Yuen P. L.(1986), Newcastle disease virus-infected splenocytes express the pomc gene. *Journal of Experimental Medicine*. 163, 1589-1594.
  66. Whitacre C., Cummings S., Griffin A. (1994), The Effects of Stress on Autoimmune Disease. In Glaser, R. (Ed.) *Handboock of Human Stress and Immunity* (pp77-100). Academic Press, New York.

# Estrés y función inmunitaria

## II

José Bonet\*  
Carlos Luchina\*\*

### Introducción

El concepto de estrés alude a un fenómeno multidimensional que abarca: 1. los estímulos de estrés; 2. los sistemas de procesamiento incluyendo las experiencias subjetivas del estrés; 3. la respuesta al estrés. Se pueden agregar las experiencias y atribuciones generadas en el individuo por los estímulos sensoriales de la respuesta al estrés. Todos estos componentes interactúan entre sí. En primer lugar vamos a centrarnos especialmente en la respuesta al estrés.

Selye lo definió como un síndrome producido por diversos agentes nocivos capaces de inducir una respuesta no específica que se desarrolla en tres estadios:

1. El primero aparece entre las 6 y las 48 hs. posteriores a la injuria. Implica una rápida disminución del tamaño del timo, del bazo, de los nódulos linfáticos y

el hígado, desaparición del tejido graso, formación de edema, trasudado pleural y peritoneal, pérdida del tono muscular, caída de la temperatura corporal, erosiones en el tracto digestivo, y pérdida de la sustancia lipóide cromafín de las glándulas adrenales.

2. El segundo estadio aparece después de 48 hs. de la injuria e implica adrenales aumentadas, con gránulos lipóides restituidos, desaparición del edema, aumento de tamaño de la tiroides, y atrofia de las gonadas. Eso se interpretó como disminución de la producción de la adenohipófisis, de GH, hormonas gonadotróficas y prolactina y de las hormonas adrenales y tiroideas.

3. Si continúa la injuria en montos pequeños se puede llegar a un estado de resistencia y se puede volver a la normalidad. Sin embargo si la injuria continúa en alto nivel puede llevar a una pérdida de la resistencia después de un par de meses y a sucumbir con síntomas similares a los del primer estadio entrando en una fase de agotamiento. Al primer estadio lo definió como una reacción general de alarma, y llamó a toda la respuesta Síndrome General de Adaptación(1, 2).

Vamos a acotar nuestro estudio al estrés psicosocial caracteri-

zado por cargas emocionales que constituyen el estímulo que genera la respuesta de estrés. Como el término implica aspectos emocionales y éstos dependen de aspectos psicológicos de percepción individual, no hay razón para esperar una relación lineal entre estímulos impuestos y respuestas provocadas. El cerebro es una compleja red de trabajo de sistemas de auto regulación y no tenemos *a priori* razones para esperar el poder predecir los efectos de un estímulo dado, sin el conocimiento de cómo el cerebro de un individuo lo va a procesar específicamente. Esto depende de la información sobre el estímulo específico que hay archivada en cada individuo. Entonces la respuesta depende de experiencias previas y justifica el concepto de variabilidad individual(3).

Un concepto clave para Selye es que los estímulos estresantes pueden adicionarse (multicausalidad)(2).

La respuesta al estrés puede entenderse como una de alerta generalizado, de despertar (*arousal*), o de activación(4, 5), el cual puede ser definido como un proceso del SNC que lleva la actividad del mismo de un nivel a otro más alto y lo mantiene en ese nivel. La activación normal tiene varias fases: la primera sigue inmediatamente al estresor. No tiene la intensidad que Selye describió ni es por toxicosis histamínica. Consiste en varias respuestas y afecta casi todos los sistemas regulatorios y órganos. Todos los sistemas endócrinos, el sistema autonómico y el sistema inmune son sensibles a los cambios ambientales por vía de estos mecanismos(6, 7). Esta activación puede ser experimentada como placentera o displacentera dependiendo del contexto de la situación y de las atribu-

\* Médico Psiquiatra. Coord. del Master de Posgrado en Psiconeuroinmunoendocrinología I.U.C.B. Fund. Favaloro.

Ciudad de la Paz 1781, 2° "10", Buenos Aires, Argentina. Tel. 784-8124.

\*\* Médico Psiquiatra. Psicoanalista. Master en Psiconeuroinmunoendocrinología I.U.C.B. Fund. Favaloro. Doc. Adscr. Depto. Salud Mental UBA.

Av. del Libertador 774, P. 12 "E", 1001 Buenos Aires, Argentina. Tel. 815-7413.



Figura 1



ciones con las que el individuo clasifica al estímulo.

La respuesta inmediata al estrés afecta la tasa de descargas de las neuronas simpáticas con aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de la presión arterial y de la frecuencia respiratoria, dilatación de las pupilas, perspiración y palidez. Los estados tardíos de la respuesta están caracterizados por la liberación de hormonas de reacción lenta como el cortisol. Esta "cola" de la reacción aguda puede funcionar como un mecanismo supresivo que enfría la respuesta aguda y restablece el balance fisiológico, en condiciones normales y cese de la estimulación(8, 9). En relación a la respuesta inmune, niveles crónicamente elevados de catecolaminas en la circulación pueden disminuir la respuesta inmune a través de la regulación descendente (*down regulation*) de los adrenoreceptores en los linfocitos o a través de efectos en la función leucocitaria. Una exposición aguda a altos niveles de catecolaminas puede producir activación o supresión de la respuesta inmune dependiendo del estado metabólico inicial de la célula(10).

El cortisol en dosis bajas, fisiológicas, incrementa la respuesta inmune mientras que usualmente la suprime en situaciones inducidas por estrés o farmacológicas. Las catecolaminas y el cortisol pueden influenciar los patrones de *homing* (ubicación en los tejidos) de los leucocitos en diferentes órganos; además pueden interferir con la adherencia de los leucocitos

a las paredes de los vasos (la composición del *pool* marginal)(11).

La respuesta general a lo nuevo y a las señales de peligro reales o las amenazas potenciales a la homeostasis, pueden ser vistas como formando parte del sistema homeostático del organismo.

Levine y Ursin 1991(9) sugieren que, en términos de teoría de control de la información, puede ser más fácil ver la respuesta al estrés, como una respuesta a algo que falta más que como una respuesta al estresor. Este punto de vista, que difiere del de Selye, plantea que la respuesta al estrés que ocurre ante diversos estímulos como la pérdida de la madre, la frustración, el shock eléctrico o el trauma quirúrgico, tienen como común denominador que todos representan una ausencia de los parámetros necesarios para discriminar el entorno. En ese momento se genera una falta de información en términos de incertidumbre e impredecibilidad para producir respuestas positivas o evitar situaciones negativas. Se puede pensar entonces que el sistema de alarma es activado cuando se produce una discrepancia entre aquello para lo cual el organismo está preparado en relación a una variable, frente a los montos actuales en los cuales esa variable se presenta en ese momento (intensidad actual del estresor). Esa situación, inédita, no presenta antecedentes para ser comparada. Se hace hincapié conceptual en la preparación previa del individuo y no sólo en la intensidad del estresor.

Vamos a ver en detalle cómo la impredecibilidad, o la falta de control sobre la situación es uno de los factores determinantes de la afectación en las situaciones de estrés. Esto se ha verificado específicamente en estudios animales; en humanos los hallazgos son contradictorios (12).

El propósito de la respuesta no sólo es eliminar los estímulos en sí mismos, sino también poder afrontar aquella situación que les da lugar. Cuando hay una discrepancia entre el valor previamente estructurado de una variable, y el valor actual de esa variable que está fuera de rango (situación impredecible), el sistema de alarma permanecerá activado hasta que haya un acuerdo que supere esa diferencia o hasta que el cerebro le de menor prioridad al valor regulado previamente. Es de particular interés que la activación también parece depender de la probabilidad o la expectativa de solución para una particular discrepancia entre organización previa y valor actual de una variable (evaluación del estímulo, factibilidad de controlarlo)(13).

La importancia de la evaluación del estímulo, más que el estímulo en sí mismo, es actualmente un tema clave de investigación en estrés. La razón de la falta de linealidad entre la entrada del estímulo y lo que ocurre dentro del organismo es que el estímulo es evaluado o filtrado antes de que acceda a algún sistema de respuesta. Los más importantes filtros son la evaluación de la amenaza potencial (expectativa del estímulo de Ursin, o evaluación primaria de Lazarus)(14); y la evaluación de la eficiencia de las respuestas disponibles por parte del sujeto (expectativa de respuestas de desempeño de Ursin o evaluación secundaria de Lazarus)(11).

Estos filtros del estímulo reducen el impacto del potencial estresor en el nivel de activación. La falta de filtro al no reducir la respuesta puede tener consecuencias en el estado de salud: los sistemas de filtrado del estímulo, tanto en la evaluación primaria como en la secundaria, son defensa y afrontamiento (*coping*). (Figura 1)

La expectativa del estímulo se refiere a lo que hay archivado de información acerca de los estímu-

los. Cuando se produce uno, que sucede a otros, se ponen en marcha mecanismos de evaluación y respuesta. Cuando un evento adverso, penoso, es reconocido (señalado por otro estímulo que evoca una experiencia anterior) aparece la respuesta de estrés. Cuando esta relación es distorsionada por el individuo, se dice que el individuo está usando defensas que implican un plano cognitivo y por ende de integración de todos los planos de la respuesta: cognitivo, emocional y de integración biológica de la respuesta a ese estímulo. La negación es un ejemplo que trata de refutar la afirmación de una amenaza en sus contenidos específicos. Esta conceptualización que se viene replanteando desde Freud(15), ha sido referida conceptualmente como defensa. Esto es específico para los humanos que pueden negar la verdad o las probables consecuencias de una señal.

La defensa y el *coping* son dos maneras de tratar las situaciones estresantes. Pueden prevenir que las señales amenazantes produzcan respuestas inadecuadas al estrés. En la negación veremos que esto no se verifica, ya que si bien se supone una atenuación aparente, los estudios EEG demuestran un nivel de activación más elevado. A su vez las consecuencias de las estrategias inadecuadas de atenuación del estrés (mediante *coping* y defensas inadecuadas) pueden producir una falla para reaccionar apropiadamente en situaciones amenazantes y entonces desarrollar respuestas inadecuadas(16).

El segundo tipo de filtro surge del conocimiento acerca de las consecuencias de los actos. Este tipo de expectativas está referido como la respuesta-resultado en relación a la evaluación de lo que se espera. En principio hay tres categorías descritas de tipos de respuesta en función de las expectativas, que son ilustrativas en la determinación del estado psicológico, y fisiológico del individuo. Son las conductas de afrontamiento (*coping*), de sentimiento de indefensión (*helplessness*), y de sentimiento de desesperanza (*hopelessness*).

A *coping* se lo usa como aquello que establece respuestas positivas

consecuentes a las expectativas. Un *coping* exitoso reduce el estrés mientras que la inhabilidad de *coping* resulta en altos niveles de estrés(17).

Hay estilos de *coping*:

1. *Afrontamiento instrumental*: orientado hacia el manejo, es operativo, activo, es un estilo de orientación hacia la meta con un sentimiento de control personal.

2. *Afrontamiento emocional*: que básicamente implica aquéllos que muestran una expresividad emocional reactiva adecuada hacia los problemas.

Tipos de defensas:

1. *Defensas cognitivas*: es un estilo defensivo que refleja la internalización de emociones negati-

versus *no coping*. La activación temprana (fásica) en un individuo enfrentado con un desafío está reducida cuando sus respuestas son de afrontamiento. Sin embargo cuando este tipo de respuesta no se establece se postula que la activación generalizada se hace persistente: activación tónica.

La activación fásica en los individuos con *coping* positivo está caracterizada por la liberación de adrenalina más que de NorA(18).

La segunda diferenciación es más compleja. Es en general aceptado que la tendencia a reaccionar con activación simpática y secreción de catecolaminas se relaciona con una patrón de conductas identificado como de Tipo A.



vas que provienen de situaciones conflictivas; puede ser intelectualización, negación, o la producción de ideas confortantes que encubren, sin enfrentar la adversidad, defensas maniacas.

2. *Hostilidad Defensiva*: estilo de externalización defensiva con elementos de rabia, hostilidad, y actuación incluyendo proyecciones.

La primera diferenciación en la respuesta al estrés tiene que hacerse entre tipos de respuesta percibidos en sujetos con *coping* exitosos

Se lo identifica con afección coronaria, al menos cuando ocurre con hostilidad y *coping* negativo(19, 20).

El factor cortisol es más discutido, aunque Levine y Ursin piensan que hay consistentes datos para relacionar la tendencia a reaccionar con cortisol y la utilización de mecanismos psicológicos de defensa(16, 21). Mas aún hay hallazgos que permiten afirmar la concomitancia entre la respuesta con cortisol y defensas psicológi-

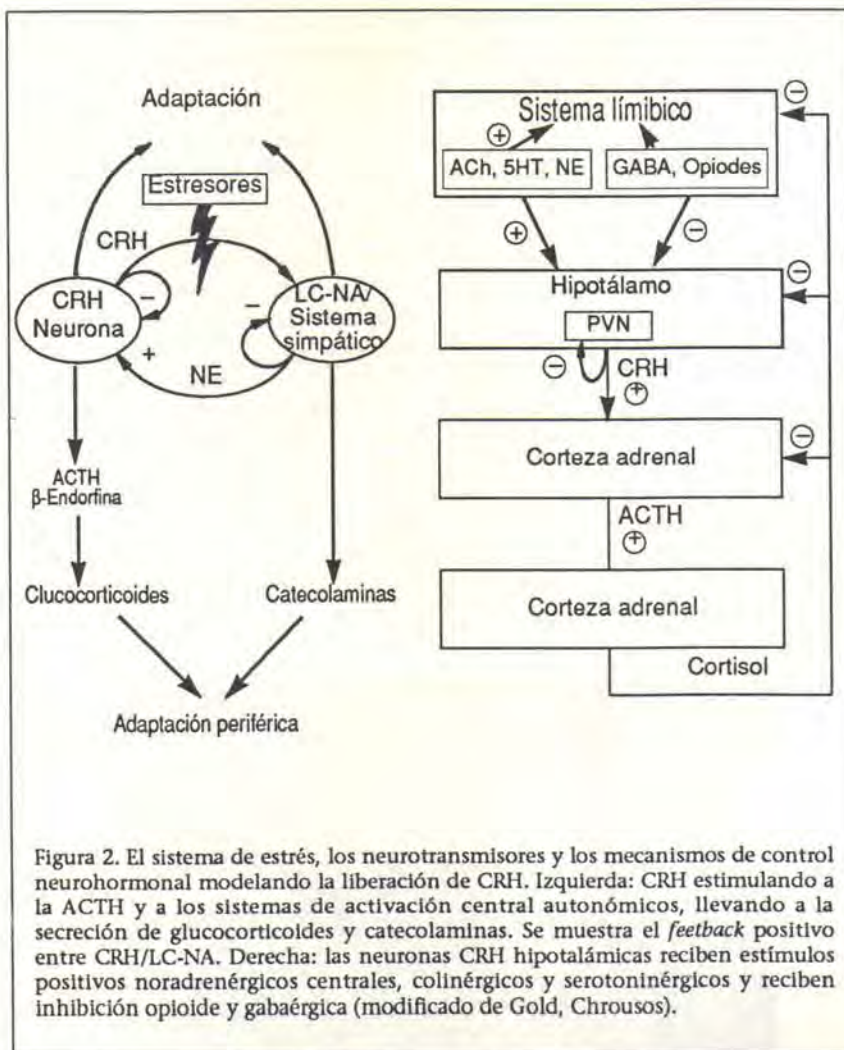


Figura 2. El sistema de estrés, los neurotransmisores y los mecanismos de control neurohormonal modelando la liberación de CRH. Izquierda: CRH estimulando a la ACTH y a los sistemas de activación central autonómicos, llevando a la secreción de glucocorticoides y catecolaminas. Se muestra el *feedback* positivo entre CRH/LC-NA. Derecha: las neuronas CRH hipotalámicas reciben estímulos positivos noradrenérgicos centrales, colinérgicos y serotoninérgicos y reciben inhibición opioide y gabaérgica (modificado de Gold, Chrousos).

En resumen, en términos de la respuesta, así como incide el tipo y cantidad de exposición al estresor, la variación de respuesta individual está asociada a las experiencias previas, al tipo de personalidad y a los sistemas de filtrado de la información; también actúa como un factor reconocido el soporte social o sistema de estabilización afectiva del individuo en su microambiente.

### Definición de respuesta al estrés

El estado de equilibrio requerido para una adaptación exitosa frente a fuerzas amenazantes desorganizantes intrínsecas o extrínsecas, es mantenido por contra-respuestas y fuerzas de reequilibramiento que consisten en un complejo repertorio de respuestas moleculares, celulares, fisiológicas y comportamentales. Los estresores son fuerzas perturbadoras que amenazan la homeostasis y las respuestas adaptativas incluyen reacciones físicas y/o mentales que intentan contraatacar los efectos de los estresores. Se define al estrés como un estado de desarmonía o de homeostasis amenazada. Sin embargo la respuesta adaptativa a las fuerzas desorganizantes puede en sí misma hacer al estresor capaz de producir cambios patológicos(23).

### Efectores de la respuesta al estrés

Los principales efectores de la respuesta al estrés generalizado incluyen el CRH y el sistema NA del locus coeruleus (LC-NA). El CRH coordina una serie de respuestas comportamentales y fisiológicas adaptativas como la activación del eje pituitario adrenal, la activación simpática produciendo también anorexia, disminución de la libido, hipogonadismo hipotalámico y cambios en la actividad motora. En altas dosis el CRH tiene efectos que pueden considerarse ansiogénicos: el aumento de respuestas condicionadas al miedo durante estímulos aversivos y la disminución de la disposición para explorar zonas no familiares(23).

cas, por un lado, y niveles plasmáticos de inmunoglobulina por el otro(22, 21).

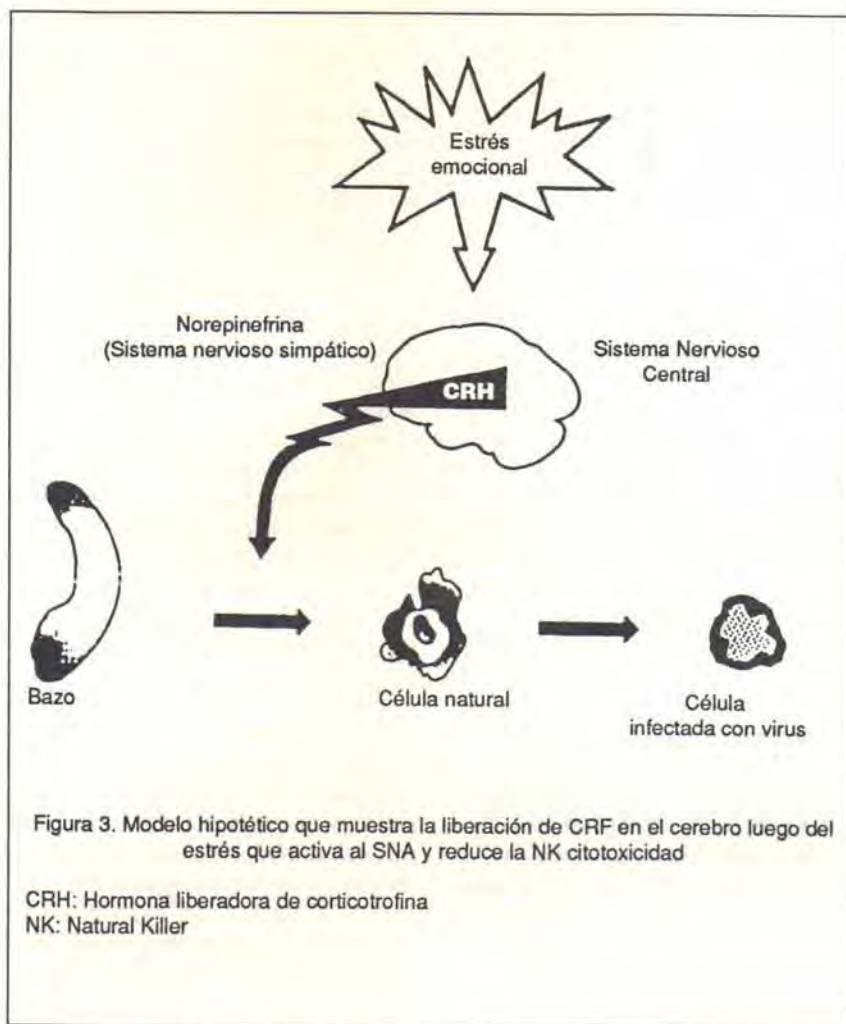
La activación simpática se relaciona estadísticamente con la respuesta de lucha-huída como opuestamente se asocia la activación pituitaria adrenal con la respuesta de conservación-retirada o *distrés*. Por otro lado esto parece estar relacionado con diferencias en el curso temporal de la respuesta: la activación simpática puede estar relacionada con el comienzo de la respuesta de estrés mientras que la activación del eje hipofisoadrenal (HA) estaría relacionado con el apagado o el mantenimiento de la respuesta en el tiempo.

Los hallazgos actuales permiten sostener la hipótesis de que no es el estresor el que determina las respuestas endócrinas e inmunes sino más bien el estilo de *coping* o de defensa usado por el individuo. En experiencias de estrés experimental (voluntarios sujetos a diferentes pruebas) se encontró que tanto los individuos con me-

canismos defensivos como con *coping* mostraron una activación disminuida por efecto de estos mecanismos.

Los sujetos con respuesta exitosa de afrontamiento no mostraron signos de activación incrementada ante el estresor ni niveles de movilización del eje HA. En estos individuos se encontraron estilos de *coping* que involucran percepción de factibilidad de control a las situaciones estresantes y expectativas de consecuencias positivas. En ellos se encontraron bajos niveles de problemas de salud y también bajos niveles de *distrés* autopercebido.

Los que utilizan mecanismos defensivos (p. ej. negación) mostraron niveles de activación más altos y se supone que esto está basado en un nivel mayor de activación noradrenérgica no frenada por la respuesta de glucocorticoides que está activada en un nivel más bajo y retardada. Consecuentemente la activación dura más y no está frenada(1).



El sistema LC-NA manda una red extraordinariamente densa de terminaciones hacia diferentes regiones en el cerebro incluyendo el hipotálamo, el sistema límbico el hipocampo y la corteza cerebral. En estudios en primates la estimulación del LC produjo intensa ansiedad, hipervigilancia e inhibición de la conducta exploratoria. Hay fuertes evidencias que sugieren que el CRH y el LC-NA tienen un *feedback* positivo en el que cada sistema refuerza la función del otro. Hay muchos otros neurotransmisores incluyendo serotonina y acetilcolina que también excitan al LC. El *feedback* negativo que controla la reverberación positiva de CRH y LC-NA incluye los glucocorticoides, el GABA, el ACTH, los opioides endógenos y el CRH mismo(23).

#### La respuesta general de adaptación

Actuando conjuntamente a través de sus componentes centrales y periféricos el CRH y el

LC-NA producen una respuesta de adaptación que puede ser dividida en cambios comportamentales: mejora del estado de alerta, del nivel de atención, reducción del tiempo de reflejo, y supresión de la conducta alimentaria y sexual.

Los cambios adaptativos periféricos consisten en reorientar de una manera adaptativa la energía: el oxígeno y los nutrientes son dirigidos a los órganos que requieren energía adicional para funcionar bajo estrés, como el cerebro y la musculatura estriada; también los mecanismos necesarios para la detoxificación de productos metabólicos producidos durante la respuesta al estrés y para la contención de la misma. Se ha sugerido que el principal rol de los glucocorticoides durante la respuesta al estrés es de contener o contraregular la respuesta. La respuesta inmune inflamatoria así como cambios comportamentales y periféricos están profundamente restringidos por la activación del eje HA(23).

#### Estrés y disfunción inmune: estudios en animales

Los estudios con animales permitieron demostrar que la exposición a estresores puede incrementar la morbilidad y mortalidad de trastornos inmuno-relacionados como el cáncer(24). Los estudios *in vitro* de la inmunidad llevaron a demostrar que las condiciones estresantes alteran la capacidad proliferativa de los linfocitos y la actividad de los *natural killer* (NK). La capacidad de respuesta de los linfocitos a los activadores policlónicos (mitógenos), ha provisto una importante herramienta de investigación de los efectos del estrés en la inmunidad. Es independiente de la activación antigénica, y refleja la capacidad funcional de la población de células T. Otro de los parámetros estudiados es la actividad NK. Las células NK representan una subpoblación celular inactivo con actividad citotóxica hacia células infectadas por virus y células tumorales sin requerir sensibilización previa. Se demostró que son especialmente sensibles al estrés en estudios en animales y en humanos con disminución de la actividad citotóxica(25, 26).

Monjan y cols.(27) estuvieron entre los primeros en reportar que los estresores agudos como la inmovilización forzada, el shock intermitente, la exposición a sonido, inducen en las ratas una supresión de la proliferación linfocitaria, mientras que la exposición crónica puede estar asociada con habituación de la respuesta, que tiene grados de supresión de la respuesta al estrés que se verifican usando series graduadas de intensidad del estresor(28). Otro hallazgo fue que los linfocitos de sangre periférica tienen una afectación más duradera, mientras los provenientes del bazo son muy sensibles al estrés, pero los efectos son en ellos más transitorios y están sujetos a una adaptación más rápida(29).

Se encontró que el aislamiento puede ser inmunoestimulador (30), y que las experiencias de separación temprana de la madre tienen efectos inmunosupresores de importante duración. Ratas destetadas prematuramente tienen disminución de la respuesta proliferativa a mitógenos y se

mostró que presentan mayor susceptibilidad a infecciones(31).

Otro parámetro en juego es la edad, ya que se muestran más respuestas en las ratas más jóvenes. Un hallazgo muy significativo para pensar en un componente "psicológico", fue que ratas sujetas a un shock eléctrico (impredicible e incontrolable, de intensidad suave a moderada) presentaban inmunosupresión. En contraste el mismo estresor pero con la posibilidad de controlarlo escapando, no mostró evidencias de inmunosupresión con el mitógeno PHA. Estos datos clínicos son consistentes para plantear una correlación no solamente con la exposición al estresor sino también con el *distrés* psicológico medido por respuestas comportamentales con la reducción de la inmunidad celular(32).

La secreción de corticoides fue durante mucho tiempo considerada como el único mecanismo inducido por el estrés o relacionado con la depresión en la supresión de la función inmune. Se encontraron receptores intracitoplásmicos glucocorticoides en linfocitos humanos que juegan un rol en la regulación a través de la modulación de los niveles de AMP cíclico. Los glucocorticoides pueden inhibir la producción de interleukina 2 con la consiguiente supresión de la respuesta proliferativa de linfocitos a los mitógenos y la actividad NK. A pesar de los estudios farmacológicos *in vivo* e *in vitro* mostrando la función inmunosupresora de los corticoides en la inmunidad celular, diversos estudios señalan evidencias de investigación que plantean que las modificaciones en la función inmune inducidas por el estrés y la depresión no están solamente determinadas por la actividad adrenocortical(33).

*In vitro* la incubación de linfocitos con diferentes concentraciones de noradrenalina y adrenalina puede reducir la actividad NK y la respuesta a mitógenos. Como la preincubación con antagonistas  $\beta$  revierte estos efectos se piensa que los  $\beta$ -receptores median los efectos inhibitorios en la inmunidad celular(33).

Shavit y cols.(34) demostraron que los opioides endógenos están involucrados en la modulación de

la respuesta inmune. Los opioides pueden unirse a receptores específicos en linfocitos y potencialmente alterar la función inmune *in vivo*. Además existen evidencias de que los opioides pueden actuar dentro del SNC coordinando cambios en la inmunidad.

La proliferación linfocitaria en respuesta a mitógenos y la actividad NK son afectadas *in vitro* por opioides. Hay estudios hechos con shock intermitente inescapable en ratas que dieron como resultado una significativa supresión de la actividad NK, que fue antagonizada previamente con la administración de naltrexona. Además la inyección diaria de morfina en cuatro días puede producir una supresión similar de la actividad citotóxica. También hay estudios producidos inyectando opioides i. c. v. y en la zona periaqueductal gris que suprimen la actividad NK.

En seres humanos la exposición crónica a opiáceos está asociada a una disminución de células T, y se observó una respuesta reducida de éstas a la estimulación con mitógenos en heroinómanos y en población tratada con metadona.

Los macrófagos tienen un rol importante en los mecanismos de defensa del huésped incluyendo la inflamación, la fagocitosis, la presentación del antígeno y la regulación de la actividad T, B y NK. Tienen una muy alta densidad de receptores a corticosteroides lo cual podría explicar las modificaciones inducidas por el estrés(35).

Concluyendo: los estudios tradicionales de Selye(36) relacionaban a la inmunidad con el eje HA exclusivamente, pero hoy se visualiza que no es el único involucrado si bien sus efectos son críticos. Los opioides y el SN simpático también cumplen una función inmunomoduladora comprobada.

#### Estrés y función inmune en humanos

Hay una serie importante de estudios epidemiológicos que vinculan la presencia de eventos estresantes de gran magnitud y un mayor riesgo de enfermedad para una gran variedad de trastornos

incluyendo las enfermedades infecciosas(37).

El estado de duelo, en particular de un cónyuge, parece tener mayor morbilidad y mortalidad. Se observó mayor incidencia de mortalidad por cáncer en ese período de duelo que en la población general.

Se comprobó en mujeres una pobre respuesta proliferativa con mitógenos antes de la muerte del esposo, empeorando el fenómeno luego de la misma. Irwin y cols. (38) compararon grupos de mujeres con esposos en tratamiento por padecer cáncer de pulmón, otro grupo con esposos muertos, uno a seis meses antes, y otro con esposos con buena salud. Las viudas mostraron un significativo empeoramiento de la función inmune.

Otro de los eventos estudiados fue la separación matrimonial que arrojó índices similares a los de estados de duelo. Se observó una relación de dichos índices con el tiempo transcurrido desde la separación y los sentimientos de ligazón a la pareja. Se consignaron mayores sentimientos de soledad y *distrés*, más índices de enfermedades recientes y pobres valores de respuesta inmune que en las parejas casadas(39).

Para evaluar los efectos del estrés crónico tanto como la adaptación al mismo se estudió a los acompañantes convivientes de pacientes con enfermedad de Alzheimer. Esta enfermedad es progresiva, lleva a un empeoramiento cognitivo progresivo, tiene un tiempo de supervivencia de 8 a 25 años, y lleva a cuidados progresivos por lo cual puede ser considerada un estresor crónico para el miembro de la familia encargado de cuidar al paciente. Se observó que estos individuos están en mayor riesgo de producir un trastorno depresivo, tienen un deterioro del bienestar que se asoció con empeoramiento de la salud según las respuestas obtenidas en encuestas de autoevaluación, y mostraron una disminución de los índices de la respuesta inmune que no se adapta en el tiempo(40).

Se tomó como otro modelo de exposición a un estresor crónico, a los habitantes de un pueblo amenazado por la explosión de una planta nuclear. Se los estudió por 6

años y se verificó que presentaban niveles más altos de A y NA urinaria, y también, ocasionalmente, niveles de cortisol más altos, niveles de presión arterial más elevados, disminución de linfocitos B, NK, diferencias en el número de neutrófilos, y títulos más altos de anticuerpos a herpes virus latente que la población general(41).

Se estudió si eventos comunes estresantes pueden ser asociados con supresión de la función inmune y si la supresión puede implicar mayor riesgo de contraer enfermedades infecciosas como resfrío y gripe; para ello se tomó a estudiantes de la escuela de medicina que tienen 7 u 8 bloques de 3 días de exámenes a lo largo del año académico. Se encontró que decrece la actividad NK durante los exámenes finales en contraste con muestras recogidas un mes antes, y que el *distrés* psicológico se ve incrementado con éstos. Se descartó que la evidencia inmune se debiera a afectación del estado nutricional(42).

Otros cambios de la respuesta inmune detectados durante el estrés de examen fueron: modificaciones en el número de linfocitos T total, en la proporción T 4/ T 8, menor respuesta a mitógenos, menor producción de interferón gama por linfocitos de sangre periférica estimulados con conA, y menor capacidad de respuesta celular para mantener control sobre la infección latente de herpes virus(42).

Mayores títulos de anticuerpos (AC) contra herpes virus pueden indicar cambios relacionados con el estrés en la competencia celular inmune. Se piensa que los títulos elevados de AC para herpes virus latente, se dan luego de una exposición incrementada al virus latente debida a cambios o disfunción de la respuesta inmune celular. Se observó en enfermedades inmunosupresivas o en pacientes con terapias inmunosupresivas, en las cuales muestran títulos elevados de AC y frecuentemente, aunque no siempre, presencia de infección viral(42).

Los virus latentes Epstein-Barr (EBV) que producen mononucleosis, el herpes simple (HSV) que produce ulceraciones en el cutis y el CMV (citomegalovirus) que produce un síndrome de mo-

nonucleosis, aparecieron ligados al estrés de examen. Se evidenciaron títulos altos a virus EBV durante los periodos de examen, los que decrecen en vacaciones y son correlacionables con el *distrés* psicológico. Se observó una importante disminución de interferón gama durante los exámenes. También se evidenciaron alteraciones plasmáticas e intracelulares de AMPc correlacionables con el estrés de examen. Aumentó la incidencia de infecciones, los síntomas de enfermedad se incrementaron en estos periodos. Todos estos datos proveen evidencias consistentes para vincular la inmunosupresión relacionada con el estrés y la salud. Otros estudios relacionan este estrés con disminución de células T *killer*(42).

Un hallazgo reciente relaciona el estrés de examen con alteraciones en la apoptosis. La apoptosis es un proceso de autodestrucción molecular o suicidio celular siguiendo a la injuria del tipo exposición a irradiación o a tóxicos químicos. Protege al organismo de la acumulación de células con cambios inducidos en el DNA. Se demostraron cambios reversibles en la apoptosis de linfocitos de sangre periférica a niveles bajos de radiación gama y a la exposición con ésteres de forbol que es productor de tumores. Estas modificaciones reversibles se relacionaron con el estrés de examen. Estos datos proveen evidencia de *distrés* psicológico que puede contribuir al incremento de defectos en la inmunidad celular y riesgo de cáncer a través de modificaciones en la apoptosis. Si además hay cambios en la actividad NK y en la reparación de DNA es posible que estos defectos, solos o combinados, puedan incrementar el riesgo de cáncer(42).

A su vez los autores refieren estudios de intervención psicoterapéutica de tipo relajante en ancianos en hogares geriátricos, y en estudiantes de medicina, que mejoraron los parámetros de la respuesta inmune.

Hay evidencias sólidas vinculando relaciones interpersonales y salud. Se encontró mayor mortalidad con vínculos más pobres. Levy y cols.(43) encontraron una conexión entre función inmune y soporte social en pacientes con

cáncer de mama. Se encontró disminución del 30% en la actividad NK, fatiga y depresión ante la falta de soporte social.

Se hicieron estudios vinculando escalas de soledad en estudiantes, con actividad NK; se encontró que a mayor soledad menor actividad NK. Los estudiantes más solitarios presentaron títulos altos de AC para EBV(42). También se estudió a pacientes psiquiátricos solitarios que tuvieron significativamente niveles más bajos de actividad NK, más pobre respuesta proliferativa de células T a mitógenos, y mayores niveles de cortisol urinario relacionado con estrés.

La soledad puede ser una consecuencia del aislamiento social pero la presencia de compañía no necesariamente refleja soporte social. Ciertos tipos de relaciones pueden tener consecuencias deletéreas, matrimonios infelices pueden colocar a los individuos en mayor riesgo que la ausencia de compañero, vínculos insatisfactorios pueden en sí mismos ser una fuente de estrés mientras que simultáneamente colocan límites en la disposición para buscar soporte en otra vinculación.

Se hicieron estudios cruzando calidad matrimonial y estatus inmunológico. En mujeres se observó que una pobre calidad matrimonial presenta una fuerte correlación con disforia y soledad, altos títulos de AC para EBV y menor respuesta mitogénica a PHA y ConA. En hombres que describieron su matrimonio como de pobre calidad se hicieron similares hallazgos(42).

Sin embargo resulta arriesgado hacer inferencias a partir de estos datos porque mujeres casadas u hombres que están más depresivos pueden apreciar sus vínculos como menos satisfactorios, y/o síntomas depresivos pueden tener consecuencias de maladaptación en el vínculo matrimonial.

Levenson y cols.(44) encontraron que una mayor alerta autonómica en matrimonios puede ser fuertemente predictiva de declinación de satisfacción marital en estudios prospectivos.

La declinación de la satisfacción marital puede correlacionarse con pobres niveles de salud. Si esto es así entonces el alerta fisiológica de uno de los miembros en

una relación perturbada puede ser concomitante con alteraciones endócrinas persistentes que podrían tener un impacto significativo en la inmunidad.

Está aceptado que las alteraciones inmunológicas son, al menos en parte, producidas por modificaciones de la función endócrina consecutiva al *distrés*. Sin embargo la literatura sugiere rangos de respuesta psicológica. Por ejemplo entre los cónyuges en duelo podría presentarse un estado de ánimo deprimido, depresión mayor, y/o estados o trastornos de ansiedad, así como la respuesta psicológica puede variar las concomitancias neurobiológicas, de igual manera, con efectos variados en el sistema inmune.

### Conclusiones

Los estudios realizados permiten afirmar que el estrés psicosocial modifica la respuesta inmune empeorándola.

Se verificó en animales que las características de dichas modificaciones están en función de la intensidad del estresor: a mayor intensidad mayores modificaciones. La aplicación aguda las produce, la crónica genera habituación de la respuesta. La edad del animal es otro dato de relevancia, siendo más susceptible el animal más añoso. También se evidenció el factor "psicológico". En la medida que el animal tiene la capacidad de controlar la exposición al estresor no se ve afectada la respuesta inmune.

Con respecto a los mecanismos involucrados se destaca la comprobación de Selye vinculando el eje HPA y la modificación de la

respuesta inmune pero se incluye la presencia de otros mecanismos de importancia como el SNA, y la modulación por opioides.

En el ser humano se verifica que la presencia de factores estresantes modifica entre otras variables la respuesta inmune, empeorándola.

Se comprueba la importancia de la estabilidad afectiva. En ese sentido se conceptualiza la pérdida de una relación significativa afectiva como una situación de estrés mayor. Tales son los casos del duelo por la pérdida de un cónyuge y por divorcio. Se comprobó asimismo que la soledad y el aislamiento afectivo empeoran las magnitudes de la respuesta. Sin embargo una vinculación estable pero de pobre calidad, problemática, conflictiva, también puede ser conceptualizada como un factor estresante con compromiso de la respuesta inmune.

Otro factor a tener en cuenta es la presencia de vicisitudes exigentes, desafiantes, en donde el individuo pugna por conseguir una meta, desarrollar una vocación, y se pone en juego la competencia con los demás. Es el caso del estrés por examen, en que hay empeoramiento de la respuesta inmune incluso permitiendo el desarrollo de infecciones virales que habitualmente están controladas.

Otro parámetro estresante está relacionado con situaciones sin salida positiva o más aún, con empeoramiento progresivo de las condiciones afectivas y de exigencia cotidiana como en los familiares encargados de cuidar a pacientes con enfermedad de Alzheimer. En este caso la exposición crónica a esta situación no produce habituación de la respuesta.

También en situaciones de amenaza ineludible como la inminencia de una explosión nuclear.

Una revisión de la literatura permite postular que están implicados en la respuesta tanto factores ligados al tipo e intensidad del estresor, como al tipo de respuesta producida por el sujeto. Una variable significativa es la presencia de vinculaciones significativas para el individuo y el tipo o calidad de esas vinculaciones afectivas para la calidad de la respuesta.

De manera tal, que aparece integrándose en la respuesta la situación estresante, la respuesta específica, y el grado y calidad de vinculaciones afectivas.

Por lo tanto, eventos muy exigentes, aguda o crónicamente atrapantes que pueden agravarse en el tiempo, acompañados con poco o mal soporte afectivo o más aún de una pérdida afectiva significativa, son situaciones que concurren a disminuir la respuesta inmune a causa del estrés que producen.

Esa disminución de la respuesta inmune puede incrementar los riesgos de una enfermedad infecciosa. Se sugiere también, por las mismas razones, un riesgo incrementado de aparición de cáncer o agravamiento del mismo. También pueden producirse manifestaciones específicas psiquiátricas como por ejemplo el desarrollo de trastornos de ansiedad o depresión, así como la presencia agravante de conductas de riesgo, como, por ejemplo, beber alcohol o fumar.

Se señala la participación del sistema CRH-LC, como mecanismo efector de la respuesta al estrés ■

### Referencias bibliográficas

1. Selye H.(1936), A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature*, 138: 32.
2. Selye H.(1974), *Stress Without Distress*, J. Lippincott, Philadelphia.
3. Manuck S., Cohen S., Rabin B., Muldoon M., Bachen E.(1991), Individual Differences in Cellular Immune Response to Stress, *Psychological Science*, Vol 2, N° 2, pp111-115.
4. Vanderwolf C., Robinson T.(1982), Reticulo-cortical Activity and behavior. *The Brain and Behavior Science*, 4: 459-514.
5. Jones B.(1981), Understanding the physiological correlates of a behavioral state as a constellation of events, *Behav. Brain. Sci.* 4. 482-3
6. Anisman H.(1978), Neurochemical changes elicited by stress. Behavioral correlates. in Anisman & Bignami (eds.), *Psychopharmacology of Aversively Motivated Behavior*. Plenum, New York.

7. Coover G., Ursin H., Levine S.(1983), Sustained activation and psychiatric illness, In Ursin & Murison(eds), Biological and Physiological Basis of Psychosomatic Disease, Pergamon Press, Oxford.
8. Munck A., Guyre P., Holbrook N.(1984), Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocrine Rev.* 5; 25-44.
9. Levine and Ursin (1991), What is Stress? In Brown, Rivier & Koobs, eds, *Neurobiology and Neuroendocrinology of Stress*, Marcel Dekker, New York.
10. Kavelaars A., Ballieux R., Heijnen C.(1990), Differential effects of b-Endorphin on AMPc levels in human peripheral blood mononuclear cells. *Brain Behavior and Immunity* 4, 171-9.
11. Ursin H., Olff M.(1994), The Stress Response, In Stanford & Salmon Eds., *Stress from Synapse to Syndrome*. pp. 3-22, Academic Press, London.
12. Schneiderman L., Baum A.(1992), Acute and Chronic Stress and The Immune System, In Schneiderman N., Baum A., Eds., *Stress and Disease Processes*. LEA Pubs., New Jersey
13. Coover G., Murison R., Sundberg H.(1984), Plasma corticosterone and meal expectancy in rats Effects of low probability cues. *Physiol. Behav.* 33: 179-184
14. Lazarus R., Folkman S.(1984), *Stress, Appraisal, and Coping*, Springer-Verlag, New York.
15. Laplanche J., Pontalis J.(1967), *Vocabulaire de la Psychanalyse*, pp: 108-114, Presses Universitaires de France, Paris.
16. Vaernes R.(1982), The Defense Mechanism Test predicts inadequate performances under stress, *Scand. J. Psychol.*, 23, 37-43.
17. Ursin H., Murison R. eds.(1983), *Biological and Psychological Basis of Psychosomatic Disease*. Pergamon, Oxford
18. Hansen J., Stoa K, Blix A., Ursin H.(1978), Urinary levels of epinephrine and norpinephrine in parachutist trainees, in Ursin Baade & Levine Eds. *Psychobiology of Stress. A Study of Coping Men*, Academic Press, New York, pp 63-74.
19. Ursin H.(1980), Personality, activation, and somatic health. In Levine & Ursin Eds.: *Coping and Health*. Plenum Press, New York, pp. 259-79
20. Jenkins C.(1982), Psychosocial risk factors for coronary heart disease, *Acta Medica Scand.* 660 (suppl.), 123-36.
21. Endresen I., Ursin H.(1991), The relationship between psychological defence, cortisol, immunoglobulins, and complements, In Olff Godaert & Ursin (Eds.), *kQuantification of Human Defence Mechanisms*, Springer Verlag, Berlin, pp. 262-72
22. Ursin H., Mykletun R., Tonder O.(1984), Psychological stress-factors and concentrations of immunoglobulins and complement components in humans, *Scand. J. Psychol.* 25, 37-43.
23. Chrousos P.(1992), Molecular and Endocrine Mechanisms of The Stress Response. In Sternberg E. Mod. *The Stress Response and the regulation of inflammatory disease*. *Ann. Intern. Med.* 117: 854-66.
24. Fox B. (1981), Psychosocial factors and the immune system in human cancer. In R. Ader *Psychoneuroimmunology* (pp. 103-57), New York. Academic Press.
25. Kiecolt-Glaser J., Glaser R., Strain E., Stout J., Tarr K., Holliday J., Speicher C. (1986), Modulation of cellular immunity in medical students, *Journal of Behavioral Medicine*, 213, 1397-1400
26. Schleifer S., Keller S., Camerino M., Thornton J, Stein M.(1983), Suppression of lymphocyte stimulation following bereavement. *JAMA*, , 250, 374-377.
27. Monjan A., Collector M.(1977), Stress-induced modulation of the immune response. *Science*, 196, 307-8.
28. Keller S., Weiss J., Schleifer S., Miller N., Stein M.(1981), Suppression of immunity by stress. *Science*, 213, 1397-1400
29. Keller S., Weiss J., Schleifer S., Miller N., Stein M.(1983), Stress-induced suppression of immunity in adrenalectomized rats. *Science*, 221, 1301-4
30. Rabin B., Salvin S.(1987), Effect of differential homing and time on immune reactivity to sheep erythrocytes and Candida. *Brain Behavior and Immunity*, 1, 267-275.
31. Laudenslager M., Capitani J., Reite M. (1985), Possible effects of early separation experiences on subsequent immune function in adult macaque monkeys. *American Journal of Psychiatry*, 142, 862-4.
32. Laudenslager M., Ryan S., Drugen R., Hyson R., Maier S.(1983), Coping and immuno suppression: Inescapable but not escapable shock suppresses lymphocyte proliferation, *Science*, 221: 568-570.
33. Irwin M.(1991), Cellular immune changes in Stress and Depression.: Role of CRH an Endogenous Opioid Peptides In Central Nervous System Peptide Mechanisms in Stress and Depression Risch C., Eds. *American Psychiatric Press*, Washington.
34. Shavit Y., Lewis J., Terman W., Gale R Liebeskind J.(1984), Opioid peptides mediate the suppressive effect of stress on natural killer cell cytotoxicity. *Science*, 223, 188-190.
35. Keller S., Schleife S., Demetrikopoulos M.(1991), Stress-Induced Changes in Immune Function in Animal: HPA Influences. in Ader R. *Psychoneuroimmunology*, pp. 771-87. Academic Press, New York.
36. Selye H.(1956), *The Stress of Life*, New York, m McGraw-Hill.
37. Cohen S., Syme S.(Eds.), *social support and health*, New York Academic Press.
38. Irwin M., Daniels M., Smith T., Bloom E., Weiner H.(1987), Impaired Natural killer cell activity during bereavement. *Brain Behavior and Immunity*, 1, 98-104.
39. Kiecolt-Glaser J., Fisher L., Ogrocki P., Stout J., Speicher C., Glaser R.(1987), Marital quality, marital disruption, and immune function. *Psychosomatic Medicine*, 49, 13-34.
40. Kiecolt-Glaser J., Glaser R., Dyer C., Shettleworth E., Ogrocki P., Speicher C.(1987), Chronic stress and immunity in family caregivers of Alzheimer's Disease victims, *Psychosomatic Medicine*, 49, 523-535.
41. Baum A., Gatchel R., Schaeffer M.(1983), Emotional, behavioral and physiological effects of chronic stress at Three Mile Island. *Journal of consulting and clinical psychology*, 51, 565-572.
42. Kiecolt-Glaser J., Glaser R.(19991), Stress and Immune Function in Humans In AderR. *Psychoneuroimmunology* pp. 849-867 Academic Press New York
43. Levy S., Herberman R., Lippman M., d'Angelo T.(1987), Correlation of stress factors with sustained depression of natural killer cell activity and predicted prognosis in patients with breast cancer, *Journal of Clinical Oncology*, 5, 348-353-
44. Levenson R., Gottman J.(1985), Physiological and affective predictors of change in relationship satisfaction. *Journal of Personality and Social Psychology*, 49, 85-94.



# Depresión y sistema inmunoendócrino

## III

José Bonet\*  
Carlos Luchina\*\*

El 2 ó 3% de la población ha estado afectado u hospitalizado con depresión(12). Las emociones o comportamientos y las alteraciones neurobiológicas asociadas con depresión influyen al sistema inmunoendócrino, así como pueden encontrarse pacientes con enfermedad depresiva con alteraciones inmunitarias. Esta asociación entre cerebro, conducta, y Sistema Inmunitario (SI) en subgrupos de pacientes deprimidos, es de importancia, ya que se comprobaron efectos en la respuesta inmunitaria comprometiendo la salud. Clínicamente los pacientes deprimidos y personas con síntomas depresivos que están atravesando severos eventos estresantes de vida—como el duelo—aparecen relacionados con alteraciones de la inmunidad celular(35). En estudios clínicos de la función inmunitaria en la depresión, a pesar de la considerable variabilidad de los

datos, se observan porcentajes menores de linfocitos T, y una pobre respuesta a la estimulación con mitógenos, así como una reducción de la actividad NK, comparados con células obtenidas de controles de sujetos de edades similares. Si bien en no todos los estudios se encontraron alteraciones de la inmunidad relacionadas con la depresión, es posible que subgrupos de pacientes deprimidos puedan estar en mayor riesgo de mostrar cambios en el sistema inmunitario(35). En ese sentido la severidad de los síntomas depresivos por un lado, y una historia de abuso de alcohol por otro, son factores que contribuyen a las alteraciones encontradas en los pacientes deprimidos.

En pacientes deprimidos hospitalizados, se evidenció que los linfocitos obtenidos en grupos con mediciones de mayor estrés mostraron una respuesta más pobre de reparación de ADN. Es un hallazgo importante que permite vincular depresión y cáncer.

Un parámetro destacable es la heterogeneidad del trastorno depresivo, de manera que puede haber síntomas vegetativos predominantes, o pueden hacerlo los psicológicos. Un paciente depresivo puede presentar también ansiedad u hostilidad, puede requerir hospitalización, o presentar

síntomas psicóticos. Otro aspecto importante es la duración del episodio depresivo, el número de episodios previos, una historia familiar de depresión, y la presencia o ausencia de episodios de manía o hipomanía. Entonces así como en la sintomatología psiquiátrica, el grado de *distres* es variable, las correlaciones sobre la inmunidad, mediadas neurobiológicamente, también lo son.

Las células inmunitarias tienen receptores y producen neurotransmisores y hormonas(5), sustancias que se encuentran alteradas en este subgrupo de pacientes. Entre estas sustancias están las derivadas del eje HPA, incluyendo la ACTH, la B-endorfina, el cortisol, y sustancias derivadas del SNA, como las catecolaminas. Las células inmunitarias expuestas a estas sustancias alteradas pueden modificar su función. Por ejemplo, los corticoides suprimen la proliferación celular, por bloqueo de la IL 2, disminuyendo el número de linfocitos circulantes, la actividad funcional de los linfocitos y la actividad NK.

Esta relación depresión/inmunidad, puede ser considerada desde diferentes perspectivas:

1. La influencia del SI sobre el cerebro (neuroinmunología).
2. La influencia de eventos psicosociales estresantes y de la depresión sobre la inmunocompetencia, que alteran el resultado salud/enfermedad.

Como neuroinmunología podríamos entender a trastornos del SI afectando al SNC y alterando su actividad(35, 11). Algunos desórdenes psiquiátricos se han estudiado bajo la perspectiva de la neuroinmunología y durante años se ha buscado la relación enfermedad psiquiátrica/infección, como por ejemplo, en la Esquizofrenia, y más recientemente en la Depresión. Ultimamente se han incrementado estos estudios

\* Médico Psiquiatra. Coord. del Master en Psiconeuroinmunoendocrinología I.U.C.B. Fund. Favaloro.

Ciudad de la Paz 1781, 2° "10", Buenos Aires, Argentina. Tel. 784-8124.

\*\* Médico Psiquiatra. Psicoanalista. Master en Psiconeuroinmunoendocrinología I.U.C.B. Fund. Favaloro. Doc. Adscr. Depto. Salud Mental UBA.

Av. del Libertador 774, P. 12 "E", 1001 Buenos Aires, Argentina. Tel. 815-7413.

desde la aparición del virus HIV y el Sida (35).

Tres procesos asociados con estados depresivos pueden ocurrir durante la infección HIV; la Depresión se puede dar:

1. Como respuesta psicológica ante la información del contagio.

2. Por efecto neurotrópico directo del virus.

3. Como efecto indirecto secundario del SNC ante la activación del SI.

En el punto 1, el impacto de la información acerca del diagnóstico, pronóstico, evolución de los síntomas y la expectativa de una debilitación profunda, hace necesaria una mayor demanda de "coping" psicológico. Esta demanda psicológica puede sobrepasar la capacidad de la persona y producir un cuadro depresivo como reacción psicológica.

En el punto 2, el virus tiene capacidad neurotóxica y la depresión estaría entre los síntomas o manifestaciones neurológicas y/o neuropsiquiátricas de esa actividad.

En el punto 3, el sistema inmunitario activado, produce neuropeptidos y citocinas que afectan el funcionamiento del SNC; los linfocitos activados elaboran sustancias que alteran la actividad hipotalámica de la norepinefrina y estimulan la producción de cortisol y CRH. Estos son hallazgos similares a los que se encuentran en depresiones sin HIV.

Por otra parte, hay un selecto grupo de citocinas, especialmente aquéllas que están implicadas en la respuesta inflamatoria e inmunitaria, que están asociadas con el SNC en el transcurso de la Demencia relacionada con el Sida (ADC)(2). Estas citocinas incluyen:  $IL_1$ ,  $IL_6$ ,  $TNF-\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa) y  $TGF-\beta$  (*Transforming Growth factor beta*). Es importante puntualizar la capacidad que tienen las células gliales de producir y responder a esas citocinas (Fig. 2). Es claro que los macrófagos y las células de la microglía son los principales blancos de la infección HIV-1, pero esto solo no alcanza para explicar el empeoramiento neurológico tan extenso que se observa clínicamente en la demencia por HIV; parecería que las neuronas no están directamente infectadas

por el virus, con lo cual se piensa que la patología severa que se manifiesta en la ADC, es a través de mecanismos indirectos(2).

El HIV-1, infecta a macrófagos y células de la microglía, situación que produce cantidades importantes de diferentes citocinas, con lo cual se hipotetiza que la producción de citocinas en el SNC puede directamente dañar neuronas o puede alterar la función de sostén de los astrocitos, comprometiendo así a las neuronas.

Las células del SI y las células gliales del SNC, usan muchas de las mismas citocinas como señales de comunicación. Astrocitos activados y células de la microglía

citocinas pro-inflamatorias, puede contribuir a la propagación intracerebral de la respuesta inflamatoria e inmunitaria iniciada en células inmunitarias y esto generar una gliosis perjudicial. La cascada de citocinas en el SNC, podría ser suprimida por la presencia de citocinas inmuno supresoras como el  $TNF-\beta$ (2).

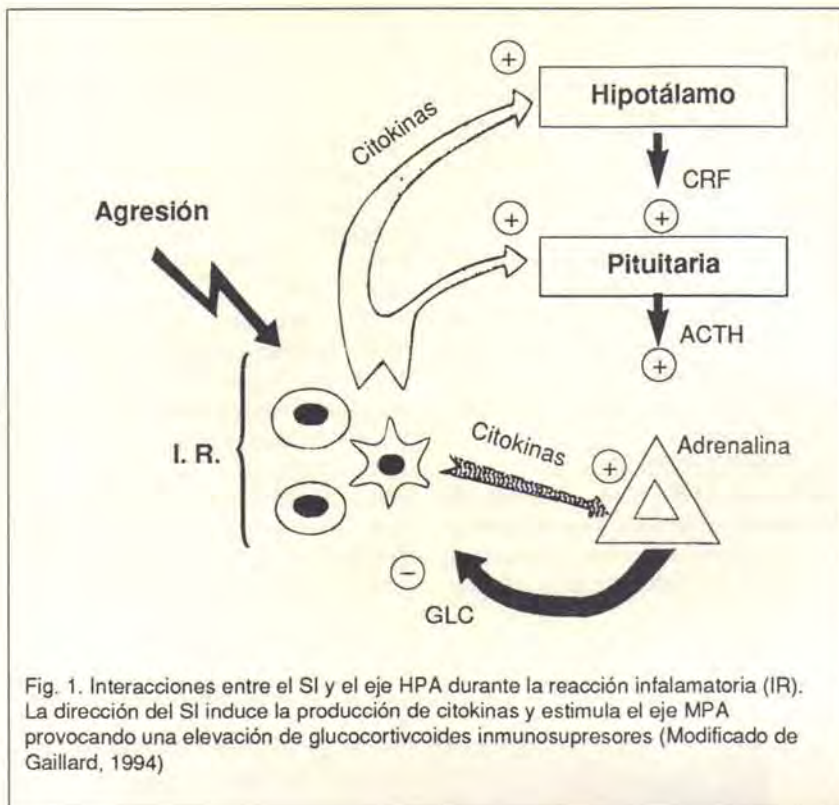
Hay que tener en cuenta que otros autores encuentran un bajo grado de síntomas depresivos en pacientes infectados y grupos de riesgo, indicando que el desorden depresivo es la excepción y no la regla, ocurriendo en alrededor de 1 en 10, semejante a la población no-HIV. El trastorno depresivo sería más frecuente en adultos



son el origen principal de las citocinas en el SNC, aunque también los oligodendrocitos son capaces de expresar  $IL_1$  y  $TGF-\beta$ . Los macrófagos activados infiltrados en el SNC producen citocinas como  $IL_1$ ,  $IL_6$ ,  $TNF-\alpha$  que pueden inducir a las células gliales a producir sus propias citocinas. La activación de los astrocitos y microglía y, por lo tanto, la producción de

con una historia previa de depresión, con severos problemas de personalidad y con un limitado soporte social(26).

Los síntomas depresivos podrían incrementarse con el aumento del deterioro físico, pero entonces deberían ser considerados como una reacción de ajuste. Por otra parte, encontramos que las terapéuticas farmacológicas



antidepresivas estándares son seguras y efectivas, respetando la premisa "empezar bajo e ir lento". Si el letargo y el empeoramiento cognitivo son los componentes mayores de la depresión, especialmente entre aquéllos en los últimos estadios de la enfermedad, los fármacos psicoestimulantes pueden ayudar (26).

#### Influencias de eventos psicosociales estresantes y de la depresión sobre la inmunocompetencia y salud-enfermedad

Para analizar la relación Depresión/SI es necesario ver el rol de la función inmunitaria en el mantenimiento de la salud y el desarrollo de una enfermedad física. Hay muchas evidencias que sugieren que los eventos de vida estresantes y los desórdenes depresivos están asociados a un incremento de la morbilidad como por ejemplo los duelos; también es conocida la relación pérdida de persona querida/leucemia. En el conocido estudio prospectivo epidemiológico, en 4000 sujetos en duelo conyugal, Helsing(14), encontró incrementada la mortalidad en los viudos, especialmente entre los 55 y los 74 años, en los

10 años siguientes a la muerte de su esposa. La relación cáncer depresión también ha sido muy estudiada con resultados controvertidos, pero orientadores.

En 1977, Bartrop(1) sugirió un vínculo existente entre el duelo y alteraciones inmunitarias. Schleifer y cols.(31) estudiaron un grupo de 15 hombres, esposos de mujeres con cáncer avanzado de mama, antes y después de su muerte. Se estimuló a los linfocitos con mitógenos ConA, PHA, PWD, y la linfoproliferación fue significativamente más baja en los primeros 2 meses del duelo, comparada con el resultado pre-duelo; luego del año se recuperaron los niveles anteriores. El número de linfocitos periféricos totales no varió. Estos hallazgos demostraron que la supresión de la proliferación linfocitaria inducida por mitógenos es una consecuencia directa del duelo. Los sujetos en duelo presentan característicamente un humor depresivo manifiesto, pero a un subgrupo de ellos se agregan síntomas compatibles con un Trastorno Depresivo Mayor (TDM), con lo cual se podría hacer una clasificación:

1. Duelo complicado: con síntomas de TDM, y
2. Duelo no complicado: sin síntomas de TDM(6).

En el subgrupo 1, están los sujetos, cruzados con grupos controles, en los que la función linfocitaria se vio empeorada. Diferentes estudios sugieren que la severidad de los síntomas depresivos acompañantes del duelo se relacionan con respuestas disminuidas a los mitógenos, con actividad disminuida de las células Natural Killers (NK), y con número disminuido de células T supresoras(16, 17). En otros estudios también se utiliza la clasificación en duelos complicados y duelos no complicados; en los primeros el cortisol plasmático y el CRH estarían igual al de los pacientes con TDM sin duelo; y esto no fue observado en los pacientes con duelo sin TDM (28). Entonces se puede concluir que entre los individuos con duelo complicado estarían las alteraciones neurobiológicas que influyen la respuesta inmunitaria.

Un número importante de trabajos han provisto una serie de datos sobre la relación TDM/SI que, sin embargo, han llevado al desacuerdo y a la confusión en función de las diferentes metodologías empleadas, los diseños experimentales y los resultados obtenidos(35). La relevancia de las alteraciones inmunitarias en los Trastornos Depresivos, la Salud y la Enfermedad permanece poco clara. En una interesante revisión metanalítica, que realizan Stein y cols.(35), encuentra que desde 1978 han aparecido más de veinte artículos, en los cuales los estudios son:

1. *Enumerativos (cuantitativos)*: en los cuales se mide el número total de algunos subgrupos celulares inmunitarios; en éstos, algunos pacientes depresivos muestran linfopenia (solamente en un estudio de los veinte analizados); en los demás, el número total de linfocitos no está alterado.

2. *Funcionales*: es el ensayo más usado y en ellos se mide la respuesta proliferativa de linfocitos ante la estimulación con mitógenos. En doce de los estudios se mostró disminuida comparada con los controles. El otro ensayo más usado, es la evaluación de la actividad de las células NK involucradas en el reconocimiento y destrucción de células malignas o infectadas por virus. En cuatro

estudios se observa la actividad disminuida en pacientes con TDM, siempre comparado con controles.

Stein y cols.(35) enfatizan que las mediciones funcionales del SI han sido ensayadas *in vitro*. No fue establecido que los niveles de proliferación linfocitaria inducida por mitógenos, o la actividad NK tuvieran las mismas relaciones *in vivo*. Subrayan que los hallazgos de sangre periférica en linfocitos pueden ser indicadores de que ciertos eventos sistémicos importantes estén aconteciendo y que éstos pueden tener consecuencias para el organismo.

Como conclusión se podría decir que las investigaciones sugieren que las alteraciones en el sistema inmunitario no parecen ser correlatos biológicos específicos de la depresión, pero sí que esas alteraciones pueden ocurrir en algunos subgrupos de pacientes deprimidos, tales como los más ancianos o los más severamente deprimidos. Este subgrupo de pacientes deprimidos, en los cuales están presentes las alteraciones inmunológicas, se caracteriza por una serie de manifestaciones biológicas que podrían ser marcadoras de los posibles mecanismos subyacentes y presentan una serie de anomalías que pueden ser relevantes para la función inmunitaria.

*Primero:* los pacientes con TDM probablemente presenten disturbios en la función central de neurotransmisores, ya que los metabolitos de la Noradrenalina, Adrenalina y Serotonina están alterados en la sangre, orina, y líquido cefalorraquídeo. Hay drogas que pueden generar un cuadro depresivo depletando la disponibilidad de los neurotransmisores en el SNC; y esta disponibilidad se ve incrementada por el efecto de drogas antidepresivas(39).

*Segundo:* ciertos pacientes depresivos presentan anomalías en el eje Hipófiso-Pituitario-Adrenal(HPA) evidenciado por una curva achatada de respuesta de ACTH a la estimulación con CRH, una hipersecreción de cortisol, y una respuesta no supresora de cortisol siguiendo a la administración de dexametasona(10).

*Tercero:* algunos pacientes deprimidos presentan alteraciones

del SNA, con niveles anormales de catecolaminas en plasma y alteraciones en la respuesta a *challenges* como el pararse (hipotensión ortostática)(29).

Como vimos, se verifica la modificación del eje HPA en la depresión, con una consecuente hipercortisolemia. Los corticoides tienen potentes efectos inmunoregulatorios modificando el pasaje de leucocitos en los distintos compartimentos y su función. Dosis farmacológicas elevan notablemente el número de neutrófilos circulantes, mientras que disminuyen el número absoluto de linfocitos y monocitos; los linfocitos T parecen ser más sensibles que los B. La actividad funcional

cepto en el caso de la actividad autóloga de los leucocitos, que es altamente sensible.

Comparando mediciones inmunológicas con cortisol libre urinario (CUL), no se encuentran diferencias en la respuesta a los mitógenos ConA, PHA y PWM entre el grupo de pacientes hipersecretor y el normosecretor. Más aún no hay una correlación significativa encontrada entre CUL y proliferación linfocitaria(21). Se plantea la necesidad de repetir los estudios y usar más de una toma de sangre.

Asimismo Stein(35) señala que los estudios hechos para vincular supresión con dexametasona y mediciones inmunitarias no apa-



de los linfocitos en respuesta a mitógenos y antígenos, la citotoxicidad de células T, la actividad NK, y la reactividad alogénica y autóloga de los leucocitos es suprimida por los corticoides *in vitro* e *in vivo*. Se supone que es a través de la inhibición de la IL-2. En su mayor parte estos efectos inhibitorios requieren concentraciones farmacológicas de esteroides ex-

recen consistentes. Sin embargo el autor plantea que una dificultad importante para interpretar los resultados y su vinculación sobre el SI está relacionada con la asunción de que la no supresión es un indicador de hipersecreción de cortisol y viceversa, lo cual es controvertido. Señala que puede existir una superposición entre estas dos anomalías neuroen-

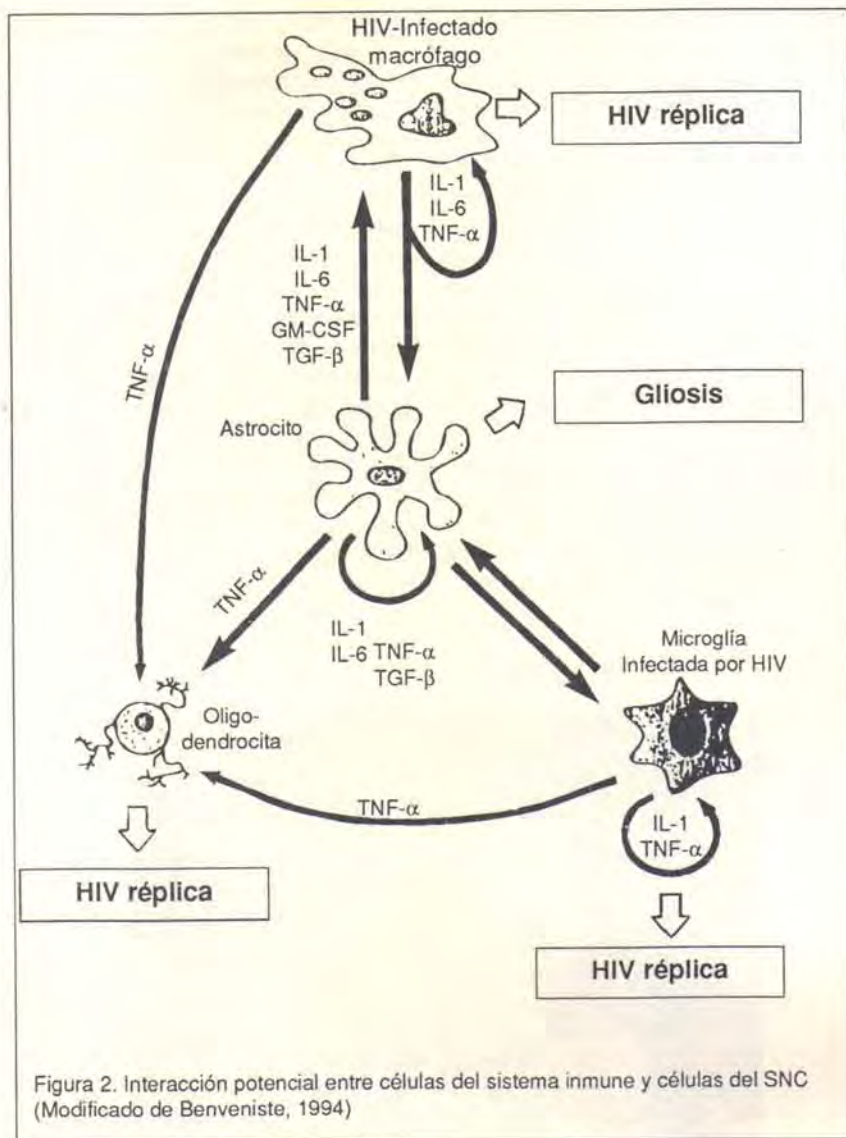


Figura 2. Interacción potencial entre células del sistema inmune y células del SNC (Modificado de Benveniste, 1994)

dócrinas, pero se ha notado una importante disociación de hasta un 50% de individuos con hipersecreción de cortisol y una respuesta normal de dexametasona. Para el autor la vinculación entre las mediciones en el eje HPA y las mediciones del SI permanece poco clara. Señala la necesidad de producir estudios más abarcativos de la función del eje HPA que una sola determinación de cortisol o el test de dexametasona.

Plantea como un camino interesante a seguir, el estudio de las catecolaminas y el SI en depresión. Señala que las catecolaminas afectan al SI a través de  $\beta$  receptores, que los niveles de catecolaminas son anormales en ciertos pacientes depresivos y que la secreción anormal de cortisol parece coexistir con las anomalías de catecolaminas en pacientes unipolares.

Irwin(19) plantea que a pesar

de que no todos los estudios encuentran alteraciones de la inmunidad relacionadas con la depresión, hay datos consistentes de que los linfocitos de los pacientes depresivos muestran una supresión de la respuesta a la estimulación con mitógenos y una reducción de la actividad citolítica natural (NK).

A pesar de los estudios farmacológicos *in vivo* e *in vitro* mostrando la función inmunosupresora de los corticoides en la inmunidad celular, el autor señala evidencias de investigación que plantean que las modificaciones en la función inmunitaria inducidas por el estrés y la depresión no están solamente determinadas por la actividad adrenocortical.

Irwin(19) estudió animales expuestos a un estímulo estresor agudo y no encontró activación de la secreción esteroide adrenal. Más aún con la repetición de la

exposición al estresor encontró que la activación del eje HPA está disociada de la reducción de la actividad NK. Keller(20) encontró que la supresión de la función linfocitaria puede ocurrir en animales adrenalectomizados. Correlacionable con estos hallazgos en animales —que dieron la pauta de que ni la alteración de la respuesta proliferativa a mitógenos, ni la reducción de la actividad NK después del estrés son mediadas por la secreción incrementada de corticosteroides adrenales— la investigación clínica encontró una disociación entre la actividad adrenocortical y la inmunidad en pacientes depresivos y en pacientes estresados. Kronfol(21, 22) encontró que la disminución de la respuesta linfocitaria a mitógenos no estaba asociada con la no supresión con dexametasona o con el incremento de la excreción urinaria de cortisol libre.

Irwin(17) a su vez, demostró que en el duelo la reducción de la actividad NK, ocurre aun en sujetos que tienen el nivel de cortisol plasmático comparable con sujetos control. Este autor(19) plantea como hipótesis especulativa, el pensar que cambios centrales en el CRH pueden coordinar una reducción de la inmunidad en el TDM y en eventos estresantes severos de vida. Encontró en LCR de pacientes depresivos una concentración aumentada de CRH, y éste fue postulado como el regulador fisiológico que integra en el SNC la respuesta biológica al estrés. Entonces postuló que el CRH altera no sólo la función endocrina sino también la autonómica(4), la visceral y la inmunitaria(16). Como ya se ha detallado el sistema CRH-LC-NA es el efector de la respuesta en el estrés y en la depresión.

Basado en los hallazgos de que procesos centrales podrían estar involucrados en la patogénesis del empeoramiento de la función inmunitaria asociada con la depresión, Irwin(19) estudió el rol del CRH en la regulación de la función inmunitaria. Comprobó que la administración central de CRH produce una supresión de la actividad NK esplénica, con dosis que producen respuestas conductuales, pituitarias y autonómicas correspondientes a la acción de

algún tipo de estresor. Asimismo, puso en evidencia que la CRH no tiene acción directa al ser inyectada de manera sistémica sobre la actividad NK *in vivo*, interpretándose los resultados como producto de la acción central del CRH. De este modo, verificó la especificidad central de la acción del CRH, al administrar un antagonista del CRH de manera central y de manera sistémica, viendo que la administración central antagoniza significativamente la acción del CRH sobre la actividad NK, mientras que el antagonista en forma sistémica no lo produce.

Irwin experimentó usando un bloqueador ganglionar periférico, clorisondamina, para evaluar la acción del SNA en la supresión de la citotoxicidad de NK mediada por CRH. Éste, actuando centralmente, produce una activación de flujo simpático y la NA inhibe la actividad NK, por ejemplo en el bazo que está extensamente inervado por fibras nerviosas. Comprobó que la clorisondamina administrada a los animales que recibieron CRH intra cerebro-vascularmente, antagonizó significativamente la elevación de catecolaminas, y abolió completamente el efecto inmunosupresivo de CRH en la actividad NK esplénica. Esto sugiere que el bloqueo ganglionar antagoniza la acción central de CRH y que la activación autonómica es una vía que comunica la acción de CRH en el cerebro hacia el sistema inmunitario.

Otro de los mayores eferentes a través de los cuales el CRH puede actuar suprimiendo la actividad NK, es el eje pituitario adrenal. Para separar la influencia de la activación simpática del compromiso del eje HPA, midió la actividad NK y las variables neuroendócrinas en ratas tratadas con CRH con y sin pre-tratamiento con clorisondamina. Nuevamente la clorisondamina antagonizó significativamente la supresión de la actividad NK pero no atenuó la elevación significativa de ACTH y corticosterona inducida por CRH.

Ambas poblaciones tratadas con CRH con o sin bloqueo ganglionar, demostraron una significativa activación del eje pero únicamente el tratamiento con CRH solo, suprimió la actividad NK. Entonces el bloqueo ganglionar es

capaz de antagonizar la reducción de la actividad NK, y este efecto está disociado de la activación del eje HPA(19).

Más aún, en animales en los cuales la síntesis de corticosterona está bloqueada farmacológicamente, se vio que administrando previamente metirapona y aminoglutetimida y luego CRH, se produce una reducción de la actividad NK, la cual es comparable con la de aquellos animales que no están sujetos al bloqueo en la síntesis de glucocorticoides(19).

Estos datos demuestran que el SNA es un significativo eferente a través del cual el CRH suprime la actividad NK. La inmunosupresión por CRH aparece independiente de la activación de la hipófisis.

#### La respuesta al estrés, la depresión y la enfermedad inflamatoria

Gold(9) señala que la Depresión Mayor (DM) podría considerarse como un síndrome recurrente, con varios componentes, cuyo diagnóstico lleva a hacer predicciones válidas observando el curso y la respuesta al tratamiento. Las manifestaciones clínicas y bioquímicas de la depresión representan una respuesta generalizada al estrés que se ha escapado de su contra-regulación usual o ha sido excesivamente restringida. Desde este punto de vista el trastorno DM sobreviene no sólo de poderosas fuerzas desorganizantes sino, fundamentalmente, a causa de una disregulación de respuestas adaptativas contrabalanceadoras.

Los sistemas de neurotransmisores de respuesta al estrés, que producen el "alerta", están comprometidos tanto en los mecanismos de acción de los agentes anti-depresivos, como en la fisiopatología de síndromes en donde ambas características, inflamatorias y depresivas, puedan estar presentes (Figura 1).

El autor plantea que la manifestación cardinal de la depresión melancólica refleja la acentuación y prolongación de un estado de "hiperalerta", que es característico de la respuesta generalizada al estrés. Psicológicamente, este estado

de "hiperalerta", se presenta como un estado de ansiedad, con una importante pérdida de autoestima y culpa inapropiada. Fisiológicamente, se ve una facilitación de las vías que producen "alerta", evidenciada por una vigilancia incrementada, una atención focalizada y una activación del sistema nervioso simpático y el eje HPA. También está asociado a la inhibición de vías con funciones vegetativas como reproducción, conducta sexual y de alimentación.

Por otra parte, el síndrome de depresión atípica parece representar una excesiva contraregulación de la respuesta generalizada al estrés. La atención aumentada y el alerta están reemplazadas con apatía, letargia y pasividad; también se observa hiperfagia e hipersomnia en contraste.

Gold(9) sugiere que el hiper-cortisolismo de los paciente con depresión melancólica refleja un defecto en o por encima de la neurona CRH hipotalámica. El sistema CRH se activa concomitantemente con la activación del LC-NA, y por esto se encuentran niveles de NA en LCR normales o aumentados, niveles de MOPEG en LCR y orina aumentados. Además a la respuesta exitosa a medicación antidepressiva, se la asoció con reducción de MOPEG en LCR y en plasma. Entonces vemos que en la depresión se comprueba una hiperactivación concomitante de los dos principales efectores de la respuesta al estrés, participando de un *loop* reverberante en el cual uno estimula la actividad funcional del otro(36).

El concepto de que la depresión melancólica es el resultado de una respuesta al estrés sostenidamente elevada se ve sustentado, entre otros parámetros, en que la administración a largo plazo de tricíclicos a ratas se asocia con una significativa disminución de la expresión del gen de CRH en el hipotálamo y la expresión del gen de tirosina hidroxilasa en el locus coeruleus, datos que denotan la hiperactivación del sistema. Estas modificaciones se correlacionan con un aumento significativo en la expresión de mRNA para el receptor de glucocorticoide tipo I en el hipocampo, que es el que se piensa que codifi-

ca los elementos principales que restringen el sistema CRH, es decir, que apagan el sistema. Estas evidencias plantean la participación de este sistema hiperactivado en la patogenia de la depresión melancólica y su retorno a la homeostasis con el tratamiento anti-depresivo.

La depresión atípica (DA) conforma el 15% de la depresión mayor idiopática y la forma de depresión más común en pacientes con Trastorno Bipolar y Trastorno Afectivo Estacional. Este síndrome de DA puede ocurrir en el curso de varias enfermedades como Cushing, hipotiroidismo, síndrome de fatiga crónica y artritis reumatoide.

Ambos, melancolía y Cushing, presentan síntomas depresivos e hipercortisolismo, pero el síndrome depresivo en la melancolía está asociado con insomnio, anorexia, e intensa ansiedad mientras que la enfermedad de Cushing está asociada con hipersomnia, hiperfagia y letargo. La discrepancia de síntomas clínicos podría residir en que en los pacientes con melancolía se encuentra una hipersecreción de CRH, en tanto que en el Cushing, hay una supresión patológica del sistema CRH. En la enfermedad de Cushing el hipercortisolismo representa un defecto pituitario y no central, y más aún esto podría producir la supresión de los sistemas de neurotransmisión de la respuesta al estrés.

Esto se ve en pacientes con enfermedad de Cushing, post-operados, que muestran una frecuente insuficiencia adrenal, manifestando una respuesta atenuada pero clara de ACTH al CRH exógeno; esto indica que la insuficiencia adrenal refleja supresión de las neuronas CRH por un hipercortisolismo sostenido y de larga data, más que una ausencia de respuesta de los corticotropos al CRH endógeno.

Esta respuesta de ACTH puede ser mejorada con la administración de pulsos repetidos de CRH sintético durante algunos días, y, en contraste con pacientes con depresión, los pacientes con Cushing, tienen reducidos profundamente los niveles de CRH en el LCR.

Se halló que los paciente con el

síndrome de fatiga crónica también parecen tener un contexto de sistema CRH hipofuncionante(9). Se demostró que, a pesar de una significativa reducción por la tarde de cortisol basal total, y de la excreción de cortisol libre de 24 horas en orina, los pacientes con síndrome de fatiga crónica tienen una atenuada pero clara respuesta de ACTH al CRH ovino. Se conjetura que esta respuesta atenuada de ACTH al CRH en el contexto de hipocortisolismo, refleja que los corticotropos de la hipófisis están insuficientemente reclutados por la CRH endógena. También muestran respuestas exageradas de cortisol a dosis bajas de ACTH y respuestas achatadas de cortisol a dosis altas de ACTH. Estos datos sugieren que en un contexto de sutil insuficiencia adrenal, los receptores adrenocorticales a ACTH se hacen hiperrespondentes a ACTH. Sin embargo la respuesta adrenocortical a altas dosis de ACTH está atenuada ya que hay una atrofia de la corteza adrenal en pacientes con deficiencia central de CRH. Este patrón de respuestas también se observa en insuficiencia adrenal parcial en pacientes bajo tratamiento con glucocorticoides en días alternos(36).

Los pacientes con depresión estacional —que se encontró asociada con hiperfagia e hipersomnia— mostraron un ritmo basal circadiano normal de 24 hs, pero con una significativa atenuación y retardo de la respuesta de ACTH con CRH ovina. Este hallazgo sugiere una deficiencia sutil de CRH central resoluble con luminoterapia.

De la misma manera pacientes con hipotiroidismo, que pueden presentar síntomas de depresión atípica muestran una respuesta a CRH ovina compatible con insuficiencia adrenal central. Ratas hipotiroideas mostraron una significativa reducción de contenido de CRH y su mRNA, en asociación con aumento del número de receptores glucocorticoideos en el hipocampo. Stenberg(36) mostró que la hipofunción de las neuronas hipotalámicas CRH de las ratas Lewis, está asociada con mayor susceptibilidad a enfermedades inflamatorias, y respuestas conductuales anormales a los es-

tesores ambientales, lo cual refleja en parte un hipoalerta esperado en función del estado de deficiencia de CRH. De manera similar los pacientes con Artritis Reumatoide (AR) además de una susceptibilidad a enfermedades inflamatorias también muestran una alta incidencia de depresión y más comúnmente la variedad atípica.

En estudios animales usando ratas Lewis, que son CRH hiporespondentes, aumenta la susceptibilidad a desarrollar artritis que está asociada con la incapacidad del eje HPA de responder adecuadamente al estímulo inflamatorio. La artritis aguda se desarrolla cuando se inyectan paredes celulares con polisacáridos, y cuando se administran glucocorticoides se suprime la inflamación. En ratas Fisher que no tienen ese defecto, la artritis se desarrolla cuando se dan antagonistas de glucocorticoides como RU 486 o se les produce adrenalectomía. Estudios humanos recientes sugieren que, en la AR, se presenta un defecto hipotalámico de la respuesta a los estímulos inflamatorios e inmunitarios, y que hay producción inadecuada de cortisol(7).

Se vio que pacientes con AR severa muestran una pérdida del ritmo circadiano de cortisol plasmático. En las AR leves a moderadas el cortisol máximo y mínimo está asociado con tiempos más tempranos en el día, cuyo significado está correlacionado con actividad diaria de la enfermedad.

Los autores Stenberg y Gold(9, 36) especulan que la anomalía neurobiológica que resulta en una excesiva contra-regulación de la respuesta al estrés, hiperactivación del eje HPA, puede ser asociada con susceptibilidad con síndromes caracterizados por enfermedades inflamatorias y depresión atípica.

Una excesiva contra-regulación en la respuesta al estrés como un factor predisponente a una enfermedad inflamatoria-afectiva plantea la posibilidad teórica de usar agentes psicofarmacológicos en el tratamiento de enfermedades como artritis reumatoide. En ese sentido agonistas serotoninérgicos 1-A, activan el eje HPA vía el sistema CRH. Así puede pensarse el uso de ipsapirona en la AR. Alternativamente

se podrían usar agentes que antagonicen la influencia tónica inhibitoria en las neuronas CRH, como naloxona o antagonistas de los receptores tipo I glucocorticoides que podrían teóricamente mejorar la respuesta aguda de CRH a los mediadores inflamatorios y a las citocinas. Más aún agentes que actuando centralmente como la procaína que activa la secreción de CRH *in vitro* y la función hipofiso adrenal *in vivo* podrían también ser usados en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria, la fatiga crónica o la depresión atípica.

También una droga como el alprazolam podría influenciar la respuesta inmunológica vía los efectos supresivos de CRH asociados con el GABA. Los autores demostraron que el alprazolam inhibe el eje hipofiso-adrenal de manera dosis dependiente inhibiendo la liberación de CRH, un efecto que podría esperarse que mejore la respuesta inmunológica y resulte tanto en un incremento en la susceptibilidad a la enfermedad inflamatoria como a la resistencia a la enfermedad infecciosa.

## Resumen

De esta manera, podemos concluir que el Trastorno Depresivo es un trastorno heterogéneo, en sus factores predisponentes, desencadenantes, concurrentes y

que tiene una importante diversidad de manifestaciones clínicas. Los distintos investigadores verifican, durante el mismo, una alteración de la respuesta inmunitaria, fundamentalmente empeorada, aunque discuten los mecanismos involucrados.

En general, hay consenso en que se ve más claramente la afectación del eje HPA y de la función inmunitaria en un subgrupo de pacientes más severamente deprimidos, más añosos, con menor soporte social y, por lo tanto, con un grado mayor de estrés.

Permanece controversial el mecanismo de esta afectación; se piensa que el hipercortisolismo no es el único efector de las alteraciones inmunitarias en la depresión y que el SNA y los péptidos opioides, juegan un rol importante en la regulación de la función inmunitaria en la depresión. En una serie de ensayos clínicos en animales se demuestra la participación del CRH, más precisamente del efector CRH-LC/NA, a través del SNA, como efector significativo. Entonces se puede decir que hay estudios clínicos que demostraron una reducción de la función inmunitaria asociada con procesos psicológicos, tales como síntomas depresivos y de estrés, en personas que sobrellevan eventos vitales adversos, en los cuales la reducción de la actividad NK está correlacionada con la severidad de los síntomas depresivos.

También Gold señala la afectación del sistema CRH-LC en la depresión, y en ese sentido postula la aparición de la depresión como respuesta patológica a una situación de estrés, en donde el sistema efector CRH-LC estaría en una descarga masiva no contra-regulada, que puede diferenciarse de la depresión atípica. Elabora, entonces, una subdivisión entre depresión melancólica y atípica según prevalezca el estado de activación o de inhibición de CRH.

Plantea que en la depresión mayor hay una concomitancia de afectación de la respuesta inmunitaria con aumento de la susceptibilidad a la infección, y también con una disminución de las fuerzas contra-reguladoras que frenan la sobredescarga de la respuesta inmunitaria en enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, vinculando afectación depresiva y afectación inmunopatológica.

En el caso de la depresión atípica arriesga una hipótesis en la que habría restricción de la activación de este sistema efector con disminución del CRH a nivel central. Lo homologa a estados como la enfermedad de Cushing, el hipotiroidismo, el síndrome de fatiga crónica, la depresión estacional y la artritis reumatoide. En estos casos habría un estado de hiporrespuesta de CRH, con un patrón conductual constante ■

## Notas bibliográficas

1. Bartrop R., Lazarus L., Luckherts, E. et al. (1977), Depressed lymphocyte function after bereavement. *Lancet*, 1, 834-836.
2. Benveniste E. (1994), Implications for AIDS Dementia Complex. In Price, R. & Perry, S. (Eds.) *HIV, AIDS and the Brain*. (pp71-88), Raven Press, New York.
3. Brochier T., Olié J., (1993), Stress et Dépression. *L'Encéphale*, XIX: 171-178.
4. Brown M., Fischer L., Spiess, J., et al. (1982), Corticotropin releasing factor: actions on the sympathetic nervous system and metabolism. *Endocrinology* 111: 928-931.
5. Carr D. y Blalock E. (1991), Neuropeptides Hormones and Receptors Common to the Immune System: Bidirectional Pathway of intersystem Communication. In Ader, R. (Ed.) *Psychoneuroimmunology* (pp. 573-588), New York, Academic Press.
6. Clayton P., Halikes J. y Maurice W. (1972), The Depression of widowhood. *British Journal of Psychiatry*, 120, 71-78.
7. Chikansa I. C., Petrou P., Kingsley G., Chrousos G., Panayi G. (1992), Defective hypothalamic response to immune and inflammatory stimuli in patient with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Reum.* 35: 1281-1288
8. Gaillard R. (1994), Neuroendocrine /immune System Interactions. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 5, N°7, 303-309.
9. Gold P. (1992), The Stress Response, Depression, and Inflammatory Disease, pp 861-864. In: Sternberg, E, moderator. *The Stress Response, Depression, and Inflammatory Disease.*



- Ann Intern Med. 117: 854-866.
10. Gold P., Goodwin F. y Chrousos G. (1988), Clinical and biochemical manifestations of depression. Relation to the neurobiology of stress. *New Journal of Medicine*, 319, 413-420.
  11. Gorman J.(1991), Psychoimmunology Update. In Gorman, J., (De.), American Psychiatric Press, Washington, DC.
  12. Grunhaus L., Greden J.(1994), Severe Depressive Disorders. *Progress in Psychiatry*, N° 44. American Psychiatry Press.
  13. Harbour D., Anderson A., Farrington J., Wassef, A.(1988), Decreased mononuclear leukocyte TSH responsiveness in patient with major depression. *Biological Psychiatry*, 23, 797-806.
  14. Helsing K., Szklo M. y Comstock, G. (1981), Factors associated with mortality after widowhood. *American Journal of Public Health*, 71, 802-809.
  15. Irwin M.(1995), Psychoneuroimmunology of Depression. In *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, Blomm, F. & Kupfer D. (Eds) Raven Press, New York.
  16. Irwin M., Britton K., Vale W.(1987), Central corticotropin releasing factor suppress natural killer cell activity. *Brain Behav. Immun.* 1: 81-87.
  17. Irwin M., Daniels M., Bloom E., Smith T. et al.(1987), Impaired Natural Killer cell activity during bereavement. *Brain, Behavior, and Immunity*, 1, 81-87.
  18. Irwin M., Daniels M., Bloom E., Smith T. et al.(1987), Life events, depressive symptoms, and the immune function. *American Journal of Psychiatry*, 144, 437- 441.
  19. Irwin M.(1991), Cellular Immune Changes in Stress and Depression. In Rich, C (Ed.) *Central Nervous System Peptide Mechanism*, American Psychiatric Press, pp105-125.
  20. Keller S., Weiss J., Schleifer S. et al. (1983), Stress induce suppression of immunity in adrenalectomized rats. *Science* 221: 1301- 1304.
  21. Kronfol Z., House J., Silva J., Greden J. y Carroll, B.(1986), Depression, urinary free cortisol secretion and lymphocyte function. *British Journal of Psychiatry*, 148, 70-73.
  22. Kronfol Z., House J.(1985), Depression, hypothalamic-pituitary adrenocortical activity and lymphocyte function. *Psychopharmacol Bull* 21: 476-478.
  23. Maes M., DeClerck L., et al.(1993), Autoimmunity in depression: increased antiphospholipid autoantibodies. *Acta Psychiatr Scand.* 1993: 87: 160-166.
  24. Maes M., DeClerck L., et al.(1992), Immune disorders in depression: Higher T helper/ Tsuppressor-cytotoxic cell ratio. *Acta Psychiatr Scand.* 1992: 86: 423-431.
  25. Munck A., Guyre P.(1991), Glucocorticoids and Immune Function. In Ader, R, (Ed.) *Psychoneuroimmunology* (pp. 429-474), New York, Academic Press.
  26. Perry S.(1994), HIV-Related Depression. In Price, R. & Perry, S. (Eds.) *HIV, AIDS and the Brain.* (pp223-238), Raven Press, New York.
  27. Pert C., Ruff R., Miles Herkenham. (1985), Neuropeptides and their receptors: A Psychosomatic Network. *The Journal of Immunology.* 135, N°2, 820-826.
  28. Roy A., Gallucci W., Avgerinos P., Linnoila M. y Gold, P.(1988), The CRH stimulation test in bereaved subjects with and without accompanying depression. *Psychiatry Research*, 25, 145-156.
  29. Rudorfer M., Ross R., Linnoila M., Sherer M., y Potter, W.(1985), Exaggerated orthostatic responsivity of plasma norepinephrine in depression. *Archives General Psychiatry*, 42, 1186-1192.
  30. Scaccianoce S., Muscolo L., Cigliana G., Navarra D., Nicolai R., y Angelucci(1991), Evidence for a specific role of vasopression in sustaining pituitary- adrenocortical stress response in the rat. *Endocrinology*, 128, 3138-3143.
  31. Schleifer S., Keller S., Camerino, M. et al.(1983), Suppression of lymphocytes stimulation following bereavement. *JAMA, the Journal of the American Medical Association*, 250, 374-377.
  32. Sibinga N., Goldstein A.(1988), Opioid peptides and opioid receptors in cell of the immune system. *Annual Review of Immunology*, 6, 219-249.
  33. Solomon G.(1987), Psychoneuroimmunology: Interactions between central nervous system and immune system. *Journal of Neuroscience Research*, 18, 1-9.
  34. Stein M., Keller S., Schleifer S. (1985), Stress and Immunomodulation: The role of Depression and Neuroendocrine Function. *The Journal of Immunology.* 135, N°2, 827-833.
  35. Stein M., Miller A., Trestman R. (1991), Depression and the Immune System. In Ader, R, (Ed.) *Psychoneuroimmunology* (pp. 897-930), New York, Academic Press.
  36. Sternberg E.(1992), The Neuroendocrine- Immune System Counter-regulatory Loop. In: Sternberg, E, moderator. *The Stress Response, Depression, and Inflammatory Disease.* *Ann Intern Med.* 117: 854-866. pp 857-860
  37. Weigent D. y Blalock J.(1987), Interactions between the neuroendocrine and immune system: Common hormones and receptors. *Immunological Reviews*, 100, 79-108.
  38. Whitacre C., Cummings S., Griffin, A.(1994), The Effects of Stress on Autoimmune Disease. In Glaser, R. (Ed.) *Handbook of Human Stress and Immunity* (pp77-100), Academic Press, New York.
  39. Zis A. y Goodwi, F.(1982), The amine hypothesis. In Paykel (De.), *Handbook of affective disorders.* (pp. 175-190).

# Psiconeuroinmunoendocrinología en pacientes infectados con el virus HIV

Alberto D. Intebi\*

## Introducción

**D**urante mucho tiempo se creyó que la psiquis, el sistema nervioso, el Sistema Endócrino y el Sistema Inmunitario (SI) funcionaban de una manera completamente independiente. Llevó muchos años demostrar que ambos estaban funcionalmente relacionados.

Una prueba de tal interrelación la representa la existencia de neurohormonas neuronas "neurosecretoras", ampliamente extendidas por todo el reino animal.

La hipófisis, que controla la mayoría de las secreciones endócrinas del organismo, estaba considerada como el "director de orquesta" del sistema endócrino hasta que se descubrió que quedaba de hecho bajo la dependencia de una región fundamental del cerebro: el hipotálamo.

Las primeras neurohormonas fueron descubiertas en el hipotálamo, donde son más numerosas y están más concentradas que en cualquier otra parte del sistema

nervioso. Hoy ya han sido aisladas numerosas hormonas hipotálamicas descubriéndose progresivamente sus mecanismos de acción y su papel en el organismo.

También desde hace bastante tiempo se sabe que los diferentes estados de ánimo pueden influenciar el origen o la evolución de una enfermedad.

Esta pequeña introducción ilustra el progreso en el conocimiento de las interrelaciones de los sistemas del organismo. El caso del ejemplo, "relación sistema nervioso-sistema endócrino", demuestra un vínculo que, desde el punto de vista de las investigaciones actuales, ya resulta limitado. A esta interdependencia neuroendócrina deben sumarse la actividad psíquica y el sistema inmunológico. A tal punto, que ni siquiera deberíamos hablar de interrelaciones sino de un verdadero sistema psiconeuroinmunoendócrino.

La existencia de dicho sistema se pone en evidencia en aquellas personas infectadas con el virus HIV (virus de la inmunodeficiencia humana). En ellas es factible comprobar la íntima relación de los que considerábamos sistemas separados e independientes y cómo lo que pueda suceder en uno de ellos afecta directa o indirectamente a los demás.

Cada vez más, esta patología es concebida como una enfermedad crónica y progresiva que comienza con la primoinfección; tras un período variable de latencia se expresa con una signosintomatología

de complejidad y gravedad crecientes y termina dando lugar al cuadro clínico característico del sida.

En primer término, queremos destacar, aunque luego nos explicaremos sobre el tema, que cuando hablamos de pacientes HIV (+) lo que llamamos *el estado previo* a la infección influirá notablemente en el estado del sistema psiconeuroinmunoendócrino durante la evolución de la enfermedad (sida). En otras palabras, el conocimiento de las condiciones previas en las que vivía la persona antes de infectarse puede dar información valiosa acerca de su pronóstico.

Pensemos en qué condiciones psiconeuroinmunoendócrinas llega una persona adicta a las drogas, una persona homosexual, una persona heterosexual, una persona hemofílica, una persona hemodializada, etc. a la infección con HIV. La repetición de la palabra "persona" es intencional, justamente por el hecho de recalcar la dimensión bio-psico-social del problema. Sus estados previos son diferentes por diversas razones:

- el tipo de contagio no es el mismo (infección por vía endovenosa, por contacto sexual, por transfusión sanguínea)

- el estrés al que están sometidos cada uno de ellos antes de infectarse es distinto (los conflictos propios de una personalidad adictiva, las presiones, la discriminación y los prejuicios sociales de índole sexual, la carga de una enfermedad previa, etcétera).

- el estado orgánico difiere en todos ellos. De por sí, un adicto a las drogas como un alcohólico tienen el organismo -hablemos ya del sistema psiconeuroinmunoendócrino- deteriorado previamente a la infección y el grado de ese deterioro también depende del tipo de sustancias utilizadas (clases de droga, alcohol, etcétera).

\* Médico endocrinólogo. Servicio de Endocrinología, "Hosp. Fernández". Cerviño 3356, 1425, Buenos Aires, Argentina.

Tabla 1		
<i>Complicaciones endócrinas más frecuentes en el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida</i>		
<i>Glándulas</i>	<i>Complicaciones</i>	<i>Causas probables</i>
Adrenal	Deficiencia de cortisol y aldosterona.	Infección oportunista o uso de ketoconazol.
Hipófisis	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.	Infección pulmonar o del Sistema Nervioso Central (SNC). Consumo de drogas
Tiroides	Síndrome de T3 bajo. Nódulo tiroideo. Alteración de la concentración sérica de T4/TSH/TBG. Hipo/Hipertiroidismo	Enfermedad sistémica secundaria a infección.
Páncreas	Hipoglucemia.	Desnutrición, infecciones, pentamidina.
Testículos	Hipogonadismo.	Deficiencia hipotalámica secundaria a enfermedad sistémica, al uso de ketoconazol o a interleuquinas.
	Ginecomastia.	Uso de ketoconazol
Paratiroides	Hipocalcemia.	Enfermedad sistémica o hipomagnesemia.

Tabla 2
<i>Posibles mecanismos fisiopatológicos de los trastornos endócrinos en pacientes con sida</i>
<p><b>A. Destrucción del tejido endócrino por:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cáncer.</li> <li>2. Infecciones.</li> <li>3. Hemorragias.</li> <li>4. Inflamaciones inespecíficas.</li> </ol>
<p><b>B. Interferencias con la función endócrina por:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Enfermedades agudas.</li> <li>2. Enfermedades crónicas.</li> <li>3. Producción de citoquinas (IL-1, Interferón, etc.).</li> <li>4. Anticuerpos.</li> <li>5. Acción de agentes terapéuticos: <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Ketoconazol</i> (reduce la esteroidogénesis testicular y adrenal).</li> <li><i>Rifampicina</i> (incrementa el catabolismo del cortisol).</li> <li><i>Fentoína y Opiáceos</i> (incrementan el metabolismo del cortisol).</li> <li><i>Trimetoprima y Didanosina</i> (inflamación pancreática).</li> <li><i>Foscarnet</i> (descenso del ion calcio sérico).</li> <li><i>Pentamidina</i> (inflamación y destrucción de las células beta del páncreas).</li> </ul> </li> </ol>

### Afecciones endócrinas en pacientes HIV(+)

En la introducción nos referimos a la importancia del estado previo a la infección como un fuerte condicionante del estado psiconeuroinmunoendócrino en la posterior evolución de la enfermedad. El efecto de las drogas, los fármacos en general, el estrés y las complicaciones propias de la patología modifican el sistema endocrinológico (Tabla 1).

El sistema endócrino puede verse afectado en estos pacientes por diferentes mecanismos. (Tabla 2). Desde el punto de vista endócrino todos los ejes pueden ser potencialmente alterados en los enfermos de sida.

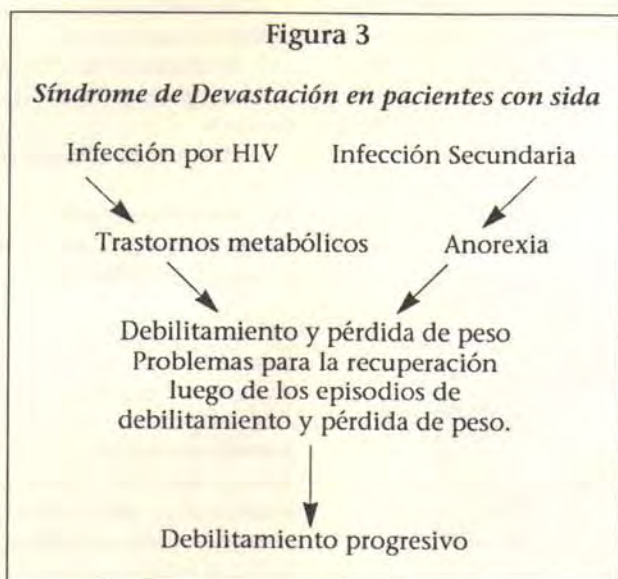
### Trastornos endócrinos mediados por citocinas (*Interrelación S. Endócrino-S. Inmunitario- Conducta*)

Varias de las alteraciones endócrinas en los enfermos de sida son mediadas por citocinas. Entre ellas figuran el Factor de Necrosis Tubular (TNF), Interferon Alfa (INF  $\alpha$ ), IL-1, IL-6. Recordemos que el origen de las mismas puede ser el SI o bien extrainmunitario como el sistema nervioso o el propio tejido endócrino. Otro hecho importante es que numerosos trabajos tratan de correlacionar la afección endócrina con la concentración sérica de una determinada citokina. Esto puede ser provocado por diferentes mecanismos que conduzcan a una falsa conclusión puesto que:

1. una determinada citokina se halla en alta concentración (por ejemplo: TNF, Interferón o IL-1) antes de la aparición del trastorno endócrino.

2. una determinada citokina (TNF) produce el aumento de la secreción de otra citokina que es la responsable del trastorno endócrino (acción sinérgica de las citocinas).

Lo importante es que el trastorno endócrino cambia el funcionamiento del eje SNC. Por ejemplo, al disminuir la concentración de los esteroides sexuales el paciente se torna hipogonádico; esta alteración puede producir también un cambio de conducta. Como



vemos, es casi imposible referirse a cada sistema por separado.

**Ejemplos puntuales: alteración del eje endócrino-cambio en la conducta**

Cuando en el organismo se altera el eje hormonal, ineludiblemente habrá un cambio en la conducta:

- El paciente tiene depresión (cambio conductual (CC)). La causa de esa depresión puede ser la hipercalcemia, el hipogonadismo o el hipotiroidismo (trastornos endócrinos (TE)).

- El paciente está cansado o asténico (CC). Las causas endocrinológicas pueden ser la insuficiencia de las glándulas suprarrenales, el hipotiroidismo o el hipogonadismo (TE).

- El paciente tiene un cuadro hipoglucémico con sudoración, lo que le provoca mayor ansiedad (CC). La causa puede ser una deficiencia en el funcionamiento del páncreas (TE) o bien la ansiedad puede ser síntoma de hipertiroidismo.

- El paciente tiene alteraciones del sensorio (CC) secundarios a hiponatremia. Las causas probables pueden ser el Síndrome de Secreción Inadecuada de Hormona Antidiurética (SIADH), las interleukinas que activan la liberación de la ADH que retiene más líquido y producen la dilución del sodio, la insuficiencia adrenal y el hipoaldosteronismo (TE).

- El paciente presenta astenia y adinamia (CC). La causa probable

corporal. El origen del Síndrome hay que rastrearlo en el aumento de la producción de IL, TNF  $\alpha$ , Interferón. Las IL serían las responsables de la anorexia, produciendo un cambio de conducta, disminuyendo el apetito y restringiendo el consumo de alimentos. También actúan sobre el metabolismo, acelerando el proceso catabólico del mismo. Lo que se traduce en el deterioro y el debilitamiento progresivos del organismo.

La secuencia en este caso sería: la infección por el virus HIV o las infecciones secundarias oportunistas estimulan al SI y éste libera IL. Las interleukinas producen un trastorno endócrino aumentan el catabolismo- y un cambio conduc-



es el Síndrome de Devastación (Fig. 3) que genera, entre otras cosas, una gran pérdida de peso

tual -anorexia- ambos conducen a la devastación del organismo.

El cuadro del Síndrome de De-

vastación incluiría la resistencia a la hormona de crecimiento (GH). Si dicha hormona no puede actuar se suma la pérdida de masa muscular a la pérdida de peso. El déficit de la hormona de crecimiento (trastorno endócrino) también

to en pacientes con sida el Síndrome de Resistencia a Glucocorticoides; esto significa que si bien el paciente presenta niveles apropiados de glucocorticoides los mismos no pueden actuar por estar alterada su unión al receptor.

- el desarrollo de cáncer con posterior metástasis.
- la disfunción endócrina con el consiguiente desbalance metabólico.
- el estrés de saberse infectado.

#### **La importancia del estado pre-infección y del estado-post infección**

Al estado anímico post-infección habría que sumarle el estado previo al contagio (tipo de personalidad -depresiva, hiperactiva, etc.- formas de relacionarse, contexto social, hábitos, costumbres, alimentación, enfermedades, adicciones y todo aquello que determina el estado anímico y físico de la persona, ya que ello dará información acerca del estado en que se encuentra su sistema psiconeuroinmunoendócrino).

Muchas alteraciones del sistema psiconeuroinmunoendócrino están más relacionadas con el estrés y las respuestas mediadas por citokinas que con el virus HIV en sí mismo. Con esto no queremos decir que el virus sea "inocente", sino, simplemente, que los trastornos producidos por el estrés son en estos pacientes tan importantes como los producidos por el virus en forma directa. Este hecho confirma el funcionamiento integral del sistema psiconeuroinmunoendócrino.

El virus HIV consta de una envoltura externa constituida por una capa bilipídica de la que emergen glicoproteínas en forma de púas (gp41) rematadas por otras redondeadas (gp120), que reciben el nombre de espículas (la glicoproteína gp120 es la encargada de unirse a aquellas células que hospedarán al virus). El HIV infecta células que presentan en su membrana la molécula CD4, principal receptor de la glicoproteína gp120 de la envoltura viral. Estas células pertenecientes al sistema inmunológico y por lo tanto de importante función defensiva, son los linfocitos T CD4+ (reguladores de la respuesta inmunológica), los macrófagos (células de defensa con actividad fagocitaria), las células dendríticas y las células de la microglia del sistema nervioso central. También pueden encontrarse infectados algunos linfocitos B (productores de anticuerpos).



puede producir alteraciones de la conducta con cuadros de astenia, depresión, abulia, etc. En la actualidad una de las terapéuticas a prueba destinadas a recuperar, en lo posible, a los pacientes con Síndrome de Devastación es la administración del factor mediador de la hormona de crecimiento (IGF-I, *Insulin Growth Factor 1*) o de hormona de crecimiento (GH).

- El paciente presenta astenia, adinamia, hiponatremia, disminución del peso corporal y diarrea. En apariencia, estos síntomas indicarían una insuficiencia suprarrenal. Sin embargo, esta alteración no es muy frecuente en pacientes con sida. También ha sido descrip-

#### **Los aspectos psiconeuroinmunoendócrinos en pacientes HIV(-)**

Por el modo en que funciona el sistema psiconeuroinmunoendócrino, cualquier factor que altere alguno de los ejes de acción puede modificar directa o indirectamente el *patrón de conducta* del paciente HIV(+).

El cambio conductual del paciente, manifestado en una alteración de la psiquis, puede ser secundario a:

- la infección del sistema nervioso central por el virus HIV.
- la infección por gérmenes oportunistas.

Cuando la gp120 es reconocida por el SI, los macrófagos comienzan a producir interleukinas. En este caso, como en el de los gérmenes oportunistas, el sistema psico-neuroinmunoendócrino es alterado por mecanismos antigénicos (el virus u otros agentes patógenos). Pero sabemos que también el estrés y los fármacos propios del tratamiento que recibe el paciente son capaces de alterar el sistema.

### Demencia por sida

Aproximadamente un tercio de los adultos y la mitad de los niños con sida presentan complicaciones neurológicas atribuibles a la infección del cerebro por el virus HIV-1. Los trastornos neurológicos ocurren aún en ausencia de infecciones oportunistas o de complejos secundarios asociados como el cáncer. Las manifestaciones clínicas más importantes son:

- problemas de concentración mental,
- lentitud en el movimiento de las manos,
- dificultades para la deambulación.

Este conjunto de signos y síntomas se denomina Complejo de demencia por sida.

En la demencia por sida, el

avance progresivo de los signos clínicos se da en ausencia de la infección directa de las neuronas por el virus HIV-1 y sin evidencia de autoinmunidad inducida por el virus. Sorprendentemente, las células del cerebro principalmente infectadas por el HIV-1 son los macrófagos cerebrales, las células de la microglia y las células multinucleadas gigantes. En contraste con los severos déficits cognitivos y motores presentes en los pacientes con demencia por sida, el número de macrófagos cerebrales y células de la microglia afectados por HIV-1 es pequeño. En los pacientes con sida la producción de interferón- $\gamma$ , probablemente inducida por células T citotóxicas, puede causar la activación de macrófagos y astrocitos. Por lo tanto, la liberación de citocinas desencadenada por el HIV-1 contribuye al daño neuronal en la demencia por sida.

Las concentraciones de citocinas y productos del metabolismo del ácido araquidónico son más altas en el cerebro o en el fluido cerebroespinal de los pacientes con sida que presentan trastornos neurológicos, incluida la demencia.

El patrón de daño neuronal en la demencia por sida es semejante al mecanismo de lesiones producido por accidentes cerebrovascu-

lares (*stroke*), epilepsia, neuropatías y enfermedades neurodegenerativas progresivas. El patrón común a todas ellas implica una sobreactivación de dos clases de canales permeables al ion calcio: uno dependiente del voltaje de la membrana celular y el otro mediado por receptores del N-metil-D-aspartato (NMDA), que corresponden a un subtipo de receptores, del glutamato que modulan la neurotransmisión excitatoria en el cerebro.

Las complejas interacciones entre los macrófagos activados, los astrocitos y las neuronas actúan como el gatillo que desencadena la progresión del daño en el SNC.

### Conclusión

En conclusión, podemos afirmar que existe un sistema psico-neuroinmunoendócrino que cumple un rol fisiológico así como fisiopatológico y que el mismo puede verse afectado en pacientes HIV(+).

Las alteraciones en el comportamiento en pacientes HIV(+) pueden ser causadas por efecto directo del virus o bien secundarias a la infección oportunista, alteraciones endocrinológicas y/o cambios mediados por citocinas ■

### Bibliografía

Ader, R., Felten D. L., Cohen N., Psychoneuroimmunology. De. Academic Press, 1991.

Aggarwal B. B., Puri R. K., Human Cytokines: Their role in disease and therapy. Ed. Blackwell Science, 1995.

Aron D. C., Endocrine complications of the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Arch. Intern. Med., 149: 330, 1989.

Blalock J. E., Neuroimmunoendocrinology. Ed. Krager, 1992.

Chiueh C. C., Gilbert D. L., Colton C. A., The Neurobiology of NO-and -OH. Ann. N. Y. Acad. Sci. 738, 1994.

Fabris N., Markovic B. M., Spector NH, Jankovic BD. Neuro-immunomodulation. Ann. N. Y. Acad. Sci. 741, 1994.

Grinspoon S. K., Bilezikian JP. HIV disease and the endocrine system. N. Engl. J. Med., 327: 1360, 1992.

Grunfeld C., Feingold K. R., Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. N. Engl. J. Med., 327: 329, 1992.

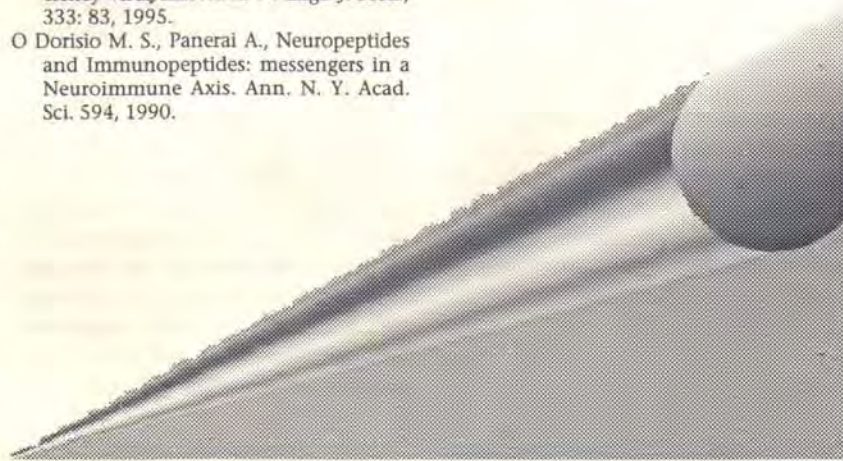
Lipton S. A., Gendelman HE. Dementia as-

sociated with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. N. Engl. J. Med., 332: 934, 1995.

Macallan D. C. y otros, Energy expenditure and wasting in human immunodeficiency virus infection. N. Engl. J. Med., 333: 83, 1995.

O Dorisio M. S., Panerai A., Neuropeptides and Immunoepitopes: messengers in a Neuroimmune Axis. Ann. N. Y. Acad. Sci. 594, 1990.

Tache Y., Rivier C., Corticotropin-releasing factor and cytokines: Role in the Stress Response. Ann. N. Y. Acad. Sci. 697, 1993.



# Psiconeuroinmunología y cáncer

Carlos Luchina\*  
Carlos Bas\*\*

**N**os encontramos abocados a la investigación después de haber desarrollado una sostenida tarea en la profundización de la incidencia de los factores psicológicos en la enfermedad.

Luego de haber realizado un Grupo Balint con médicos oncólogos, y un grupo de investigación sobre la relación médico-paciente -parte de la cual fue publicada- fuimos profundizando nuestras hipótesis de trabajo. Actualmente intentamos producir una conceptualización que abarque las variables involucradas dentro de una tentativa de integración.

Desarrollaremos nuestra experiencia clínica desde una estructura interdisciplinaria, integrando los diferentes factores que están involucrados en el desarrollo del cáncer: genéticos, inmunitarios, hormonales, personales, familiares y sociales, que configuran el cuadro de situación de un enfermo de cáncer.

## Desarrollo tumoral

Desde el punto de vista de la aparición del cáncer hay muchas teorías. Si bien algunas son más consistentes, la gran mayoría no lo son. Generalmente una célula normal se transforma en maligna por mutación o por inducción química, viral o actínica. El desarrollo de los tumores está regulado desde el nivel genético por los factores de crecimiento y diferenciación celular. La alteración en más o en menos de estos reguladores podría llevar a la transformación neoplásica. En un caso los genes de crecimiento normal o proto-oncogenes son activados de manera incorrecta o mutan. Por ejemplo, dando la señal continua para que la célula se divida. La mutación así obtenida que aparece en tejidos somáticos (no germinales) se transmite luego verticalmente a toda la progenie.

Se cree que las forma familiares de algunos tumores, como el retinoblastoma o el tumor de Wilms, pueden ser explicadas por mutaciones de genes limitantes del crecimiento (*tumor suppressor genes*). La alteración del gen supresor p53, es el evento genético más frecuentemente encontrado en tumores malignos humanos. La proteína p53 actúa sobre el ADN regulando la expresión de los genes en forma negativa o positiva y puede tam-

bién mediar en la apoptosis (muerte celular programada).

La progresión tumoral es una combinación de eventos que llevan a la pérdida del control en las diferentes fases del ciclo celular. Está relacionada con una inestabilidad de la expresión genética. Se entiende por malignidad un crecimiento tumoral que tiende a dar metástasis. La invasión tumoral y las metástasis son la mayor causa de la falla terapéutica en los pacientes con cáncer. El 30% de los tumores diagnosticados "*de novo*" presentan metástasis detectadas clínicamente. Del 70% restante, el 50% presenta metástasis microscópicamente ocultas (excluye tumores de piel excepto melanomas). Por lo tanto el 60% de los tumores en el momento del diagnóstico presentan metástasis microscópicas o clínicamente evidentes. La capacidad de dar metástasis depende de la agresividad, del tipo histológico. Estas características fenotípicas malignas están bien evaluadas y son componentes de la compleja interacción "tumor-huésped". El problema clave de los investigadores es separar los diferentes escalones y tomar a cada uno de ellos como un modelo experimental; combinar las diferentes ciencias produce una explosión de información (Biología molecular-Bioquímica proteica-Genética molecular).

Un proceso coordinado, no sólo un gen, es el responsable de la metástasis. Tumorigénesis y potencial metastásico son dos procesos distintos. La invasión y la metástasis son producidas o facilitadas por proteínas que estimulan la unión al intersticio y por reacciones del huésped en la matriz extracelular. (Cuadro 1)

Con respecto a la invasión tumoral las etapas más importantes del proceso invasivo son la adhesividad, la proteólisis local y la migración. La proteólisis está media-

\* Médico Psiquiatra. Psicoanalista. Master en Psiconeuroinmunoendocrinología I.U.C.B. Fund. Favaloro. Doc. Adscr. Depto. Salud Mental UBA.

Av. del Libertador 774, P. 12 "E", 1001 Buenos Aires, Argentina. Tel.: 815-7413.

\*\* Médico Oncólogo Clínico. Servicio Oncología "Hospital Alemán"

Av. Pueyrredón 1640, 118, Buenos Aires. Tel.: 822-7154

**Cuadro 1****Interacción Tumor-Huésped durante la Cascada metastásica**

<b>Cascada metastásica</b>	<b>Mecanismo probable</b>
1. Aparición del tumor.	Activación de oncogenes o desrepresión. Estímulo carcinogénico.
2. Promoción y progresión.	Amplificación génica asociada a genes y hormonas.
3. Proliferación descontrolada.	Factores de crecimiento autócrinos, pácrico. Receptores a hormonas.
4. Angiogénesis.	Factores de angiogénesis y de crecimiento.
5. Invasión local.	Factores autócrinos de motilidad y adhesividad.
6. Circulación, extravasación, e Implantación.	Plaquetas. Receptores de adhesión. Receptores a lámina. Proteasas. Colagenasas Tipo IV (A y B). Factor quimiotáctico.
7. Formación de colonias a distancia	Receptores a factores de crecimiento. Factor de angiogénesis.
8. Escape de las defensas del huésped y resistencia al tratamiento.	Resistencia a macrófagos, a actividad citotóxica natural, a T cell activadas. Amplificación de genes resistentes a drogas.

da por proteasas divididas en tres clases: colagenasas intersticiales, stromelinas y gelatinasas Tipo IV. Son las "matrix metalloproteins" (MMP) las cuales son dramáticamente moduladas por factores de crecimiento, los cuales aumentan la gelatinasa A y favorecen la formación de metástasis. No hay una sola enzima encargada del proceso metastásico, lo cual refleja la heterogeneidad de las MMP. Éstas parecen tener correlación con el Diagnóstico y el pronóstico del cáncer de mama. La expresión aumentada de gelatinasa A en cáncer de mama está relacionada con un mayor índice de recidiva local; en el cáncer gástrico, indica mayor incidencia de compromiso ganglionar y en el cáncer de esófago indica compromiso ganglionar e invasión muscular.

Las primeras conceptualizaciones sobre la enfermedad han sido pensadas en términos de proliferación celular, para empezar a entender las funciones que las oncoproteínas pueden tener en la bioquímica celular. Los factores de crecimiento, las hormonas, pueden acoplarse a receptores en la membrana celular, activar segundos mensajeros y una cascada de reacciones hasta llegar al núcleo, en el

cual las proteínas acopladas al ADN interactúan con secuencias regulatorias que inician la replicación y/o transcripción del ADN.

#### Correlaciones entre parámetros inmunitarios y psicológicos del cáncer

La acumulación de evidencias de que los factores psicosociales pueden alterar la función inmunitaria se ha transformado en un área de interés por su potencial relevancia en la investigación en Psiconeuroinmunología (PNI) y cáncer. Las variables psicosociales influenciando la función inmunitaria se pueden visualizar como un mecanismo biológico que puede potencialmente ser tenido en cuenta, en función de los reportes que se han hecho entre factores psicosociales y cáncer\*. Este punto de vista está basado en tres áreas independientes de investigación que se han desarrollado siguiendo las siguientes hipótesis:

1. Algunos cánceres están condicionados por procesos psicosociales.

\* Ver en este Dossier los artículos sobre estrés y depresión y función inmunitaria.

2. Algunos cánceres son influenciados por la acción del sistema inmunitario.

3. Algunas acciones del sistema inmunitario están influenciadas por factores psicosociales.

Hay una extensa y consistente literatura sobre el involucramiento de los factores psicosociales en la etiología del cáncer y su progresión y la respuesta al tratamiento.

La evidencia del involucramiento del sistema inmunitario defendiendo al organismo contra el cáncer se mantiene controvertida. Los tumores pueden ser inducidos por diferentes mecanismos, incluyendo virus que afectan el ADN, inserción de retrovirus cerca de un oncogen celular, y la activación de un oncogen espontánea o como resultado de la exposición a un carcinógeno. Un rol posible para el sistema inmunitario puede ser el de reconocer las células en las cuales esas modificaciones habrían ocurrido y eliminarlas antes de que el tumor se desarrolle, como se hipotetiza en las teorías de la "vigilancia inmunológica". Las evidencias más desafiantes del impacto potencial de respuestas antitumorales específicas vienen de los reportes preliminares usando inmunoterapia: IL 2, interferon, anticuerpos monoclonales y células T citotóxicas en melanomas, tumor de riñón y recientemente en cáncer de ovario. Las que muestran una regresión del cáncer y un alargamiento de sobrevida. Se le adjudica un papel relevante a la inmunidad natural no específica como las células NK, los granulocitos y macrófagos, especialmente las NK, en la eliminación de células tumorales metastásicas. En la investigación de la relación entre factores psicosociales y cáncer están los estudios de Shavit y cols. que reportaron un *pattern* particular de estrés, liberando opioides endógenos en estudios con animales, que reduce la actividad NK y el tiempo de sobrevida de ratas implantadas con adenocarcinoma mamario. En humanos los estudios de Levy y cols. señalando la variación de la actividad NK en pacientes con cáncer de mama como factor pronóstico de la diseminación ganglionar y su afectación por variables psicológicas.

Las interacciones con el sistema inmunitario no están claras



aún pero se piensa que pueden tener un impacto significativo en el desarrollo del cáncer, su progresión, y la respuesta al tratamiento, así como un rol en las complicaciones infecciosas del cáncer o de la quimioterapia.

Entre los factores psicosociales estudiados los que aparecen significativamente asociados más frecuentemente con la aparición de cáncer son una historia de eventos estresantes, el tipo de afrontamiento (*Coping* o respuestas al estrés), los estilos defensivos (especialmente negadores), el tipo de soporte social (básicamente familiar asociado a la cantidad y calidad de los vínculos) y el tipo de personalidad, en donde se postula una personali-

dad llamada de tipo C sobretodo observada en pacientes con melanoma maligno. Dicha personalidad es definida como cooperativa, de convicciones débiles, complaciente e inexpressiva de la rabia. En diferentes estudios evaluando la prevalencia y la índole de desórdenes psiquiátricos en pacientes en tratamiento oncológico se encontró que un 47% presenta trastornos; la mayor incidencia fue para depresión y en segundo lugar para la ansiedad. Hay una serie de trabajos realizados vinculando intervenciones psicoterapéuticas y mejor calidad y alargamiento de la sobrevida en pacientes con cáncer, que avalan estos hallazgos.

#### Correlaciones de la clínica

Para ilustrar nuestras hipótesis de trabajo nos proponemos mostrar un ejemplo clínico que puede servir como modelo para la investigación.

Se trata de una paciente portadora de un cáncer de mama, que

una visita casual al ginecólogo para ayudar a su hija adolescente a resolver su problemática de iniciación sexual. Se le practica una mamografía, cuyo informe lee, y entiende que los resultados son normales (es bioquímica). Recién en enero del 95, comienza a preocuparse el percibir induración y aumento de tamaño del nódulo. Espera hasta su vuelta de las vacaciones y en febrero comienza a estudiarse. Se le diagnostica cáncer de mama, que se opera confirmando una diseminación positiva en 11 ganglios regionales. Se plantea una terapéutica con altas dosis quimioterapéuticas y autotrasplante de médula ósea en función de su cuadro avanzado de enfermedad de acuerdo a la magnitud de la diseminación ganglionar. En ese contexto el oncólogo, en función de las dificultades para manejar a su paciente por las reiteradas transgresiones a la terapéutica, propone un diagnóstico considerando la actitud de la paciente como sintomática de riesgo.

En las entrevistas diagnósticas se consigna: paciente de 42 años, casada, dos hijos, bioquímica, que relata "que notó un bulto en el pecho, pero todas las amigas lo tienen". Se reconoce morosa en el manejo de la enfermedad pero "todas sus amigas le decían que no debe ser nada importante" y "a todas les pasó", "no se porqué, me dejé estar".

Su manera de hablar es marcadamente fluida, reitera frases, se repite en los contenidos, se adelanta en las respuestas a las preguntas, llena el espacio, pasa a describir situaciones previas, se dirige a temas de su historia, corriendo el eje de su situación actual. Está profundamente sorprendida de encontrarse en situación de enfermedad, no señala antecedentes de ningún tipo. Sólo consultó previamente en sus partos de los cuales refiere sólo algunas molestias. Dice sentir miedo, "miedo al dolor, a que me pinchen y esas cosas", su tono es distante y parece ajeno.

Nunca pensó en tener que operarse, se reprocha haber condicionado al cirujano. "Estaba tan preocupada por la estética, cómo me iba a quedar la areola, si podría usar malla por la cicatriz que le insistí al cirujano, y luego quedé



en el curso de su quimioterapia presenta múltiples transgresiones a las directivas médicas. Retarda la fecha de sus análisis, demora las consultas, es negligente en el uso de medicaciones estimulantes de la serie blanca. Registra la presencia de un nódulo mamario en marzo de 1994, pero no le da importancia y, recién lo señala en

en el curso de su quimioterapia presenta múltiples transgresiones a las directivas médicas. Retarda la fecha de sus análisis, demora las consultas, es negligente en el uso de medicaciones estimulantes de la serie blanca. Registra la presencia de un nódulo mamario en marzo de 1994, pero no le da importancia y, recién lo señala en

muy dudosa pensando si por mi actitud lo frenó y no sacó todo lo que tenía que sacar". A pesar de la negativa del cirujano, su autoreproche persiste.

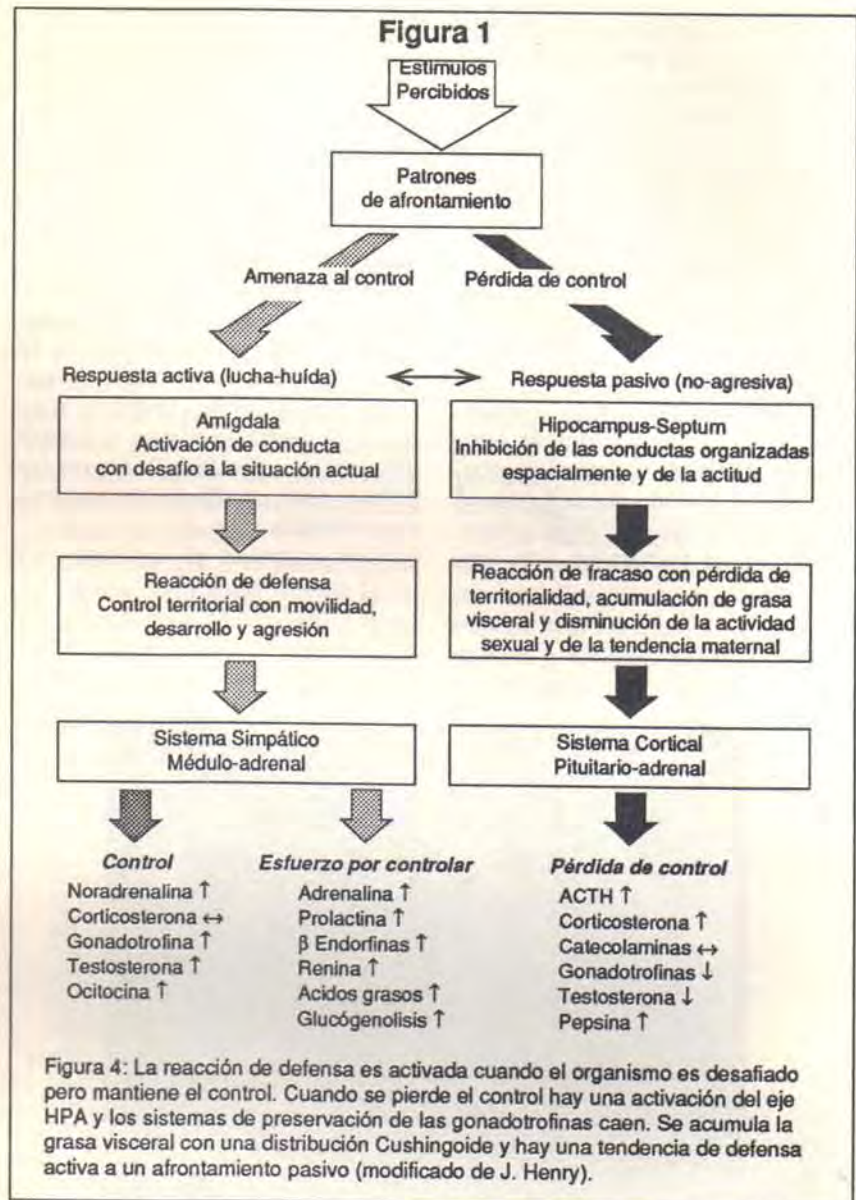
La impactó el conocer el tipo de diseminación, y cada una de las medidas que tiene que implementar: usar peluca, cambiar sus hábitos de vida y trabajo, el tratamiento y sus vicisitudes. Reclama ser entendida, que le expliquen todo con detalle, y a pesar de su conocimiento de los ambientes médicos, se reconoce temerosa y que en situaciones de tener que escuchar lo que tiene que hacer, se pierde, no oye, pregunta dos veces, no entiende y posteriormente se desorienta.

Paradójicamente recaba información pero no del médico tratante, si no de amigos profesionales, con la consiguiente demora, autoadministración, medidas inconsultas, etcétera.

Esta conducta que comenzó con la primer mamografía (8/94) es reiterada en cada nueva situación de su tratamiento, y así se consolida una trayectoria errática, con desconfianza en el equipo profesional, demoras, temores, entrega retaceada y plagada de suspicacias.

De esta manera, se repliega dentro de sí, sintiendo que sólo puede confiar en ella, con un sentimiento de impotencia frente a la evolución entonces "inexorable" de la enfermedad. Esta se presenta entonces como un "destino", una idea que la sorprende, de la que sólo puede ser espectadora, sin certezas ni opciones sólidas. Se desespera, se ve sumida en una situación sin salida, baja los brazos, sintiendo que sus puntos de apoyo son precarios, salvo su criterio, lo cual refuerza su sentimiento de soledad al sentir que no se puede entregar confiadamente a nadie.

Correlativamente su situación familiar tiene puntos isomórficos con la situación de enfermedad, la cual se desarrolla en el marco de esta conflictiva. Tiene un hijo adolescente, a quien quiso preparar para ingresar en la secundaria; tenía múltiples problemas a causa de que se encontraba con dificultades para ayudarlo. El hijo sólo estudiaba "si ella estaba presente", ella se ponía muy mal, llora-



ba en sus momentos de soledad, se sentía impotente. Lo ayudó todo ese año, se pasó fines de semana enteros con él intentando modificar las cosas. Su hijo no sólo no ingresó a la secundaria prevista, sino que además en su primer año (1994) se llevó siete materias a examen.

La situación llegó a tal extremo hacia fines del 94, que el hijo una tarde al ser interpelado por su padre que le exigía que arreglara sus cosas, su pieza y sus estudios, pensando que no era entendido ni ayudado como quería, se enfureció y en oportunidad que los padres salieron a hacer compras, los dejó afuera de la casa y no los dejaba entrar. Decidieron aislarlo de la familia por un tiempo mandándolo a vivir con los abuelos maternos.

Su marido, asmático y con fre-

cuentes e inhabilitantes jaquecas, explica al ser indagado que el hijo "siempre fue así, desde chico", "con él nunca se pudo hablar"...

En el mismo circuito de pensamiento la paciente detecta el problema en un estadio muy avanzado, y frente a un desarrollo aberrante, impotente y sobrepasada, intenta manejar la situación, tomando medidas inconsultas, auto administradas. Aparece como la espectadora de un proceso familiar invasivo, que la sorprende, y las medidas son tipo exabruptos auto administrados en términos equivalentes a su actitud frente a la enfermedad. Es así, más allá de todo lo que se pueda hacer, como si fuera un devenir trágico e inexorable.

A partir del diagnóstico de enfermedad, "ya no intentó más nada", dejando evolucionar la si-

tuación a su manera, refiere que su hijo pasó de año aunque con materias previas.

En ese contexto la madre de la paciente intenta convencer al nieto de que cambiara de actitud ya que su hija, según ella, atravesaba la "edad crítica" y podía "enfermar de cáncer por el sufrimiento".

Así, como con la enfermedad, con la problemática familiar está frente a una condena, sorprendida y sobrepasada, impotente.

En los últimos meses la situación familiar se vio además conmocionada por la situación económica, el marido de la paciente se encuentra en una difícil situación, ya que trabaja en una em-

sando en la fragilidad e inestabilidad de la vida. Su hermana es médica. Al no haber historia del padecimiento, ni diagnóstico previo, esta muerte la sorprendió reforzando la idea de destino.

Su actitud en relación a las entrevistas diagnósticas es la misma que con su enfermedad y su familia, autoadministración autojustificada, con el resultado de morosidad y medidas inconscultas. Se le piden estudios hormonales y parámetros inmunológicos que hasta la fecha (un mes y medio después) no realiza. Postpone las entrevistas por diferentes razones coyunturales.

Con respecto al seguimiento

gente". Tuvo dos complicaciones infecciosas, en el curso de la quimioterapia.

**Consideraciones diagnósticas:** Entendemos que es una paciente que responde a las situaciones de estrés a las cuales está sujeta con una actitud defensiva, de racionalización. Las vicisitudes por las cuales le toca atravesar son significativas: problemática familiar, muerte de un cuñado, dificultades económicas y enfermedad. Su respuesta es minimizar, negar las consecuencias de sus actitudes, intelectualizar, entrar en situaciones de indefensión y de desesperanza. Presenta autoreproches y una idea de destino trazado, frente a la cual baja los brazos, se repliega en sí misma, se siente desamparada, pudiendo homologarse su respuesta a una respuesta de fracaso, (*defeat*), con sintomatología predominantemente depresiva (Cuadro 2). Sin llegar a constituir un trastorno depresivo melancólico, su actitud con la terapéutica oncológica y las entrevistas diagnósticas psiquiátricas, plantea una sintomatología de tipo auto-destructivo y en ese sentido una ecuación suicida. Al posponer, demorar y transgredir las medidas terapéuticas a las cuales manifiestamente se aviene, se coloca en riesgo de complicaciones, más aún conociendo que en oncología la demora atenta directamente contra un buen pronóstico.

Con respecto a la progresión de la enfermedad, podemos pensar que su estilo defensivo, su sentimiento de desesperanza, su falta de cumplimiento, su morosidad, plantea dos caminos posibles para explicar el avance de la misma. Por un lado su demora en consultar, sus transgresiones al tratamiento pueden explicar la importante diseminación de la enfermedad, y un pronóstico más sombrío. Por otro lado su respuesta de fracaso (*defeat*), de bajar los brazos, de ser espectadora del avance inexorable de vicisitudes adversas como si fuera un destino trágico, plantea la posibilidad de una ecuación de respuestas de tipo depresivas de fracaso, con el consiguiente correlato de activación de mediadores de respuesta de tipo CRH-LC que están asociadas como vimos a un descenso en la actividad citolítica natural (activi-



presa de sus suegros que se encuentra en quiebra.

Otro de los elementos de impacto fue que su cuñado, quien padecía de crónicos dolores de espalda, súbitamente al día siguiente de volver de sus vacaciones (3/95) hizo un episodio de dolor y murió. La paciente refiere que quedó asustada, sorprendida, pen-

de las medidas oncológicas, se dosificó un inmuoestimulador con la mitad de la dosis, (que un amigo médico supuestamente le indicó), y salía a la calle con un recuento hemático de 700 glóbulos blancos, sin consultar por ello y justificando tal imprudencia con una frase banal: "evito los lugares donde hay mucha

dad NK). Esto ha sido estudiado como marcador pronóstico (actividad NK asociada a parámetros depresivos) en la diseminación ganglionar en cáncer de mama. Por otro lado aparece su actitud favoreciendo complicaciones infecciosas, quizás también potenciadas por un estado inmunodepresivo asociado a su respuesta de tipo depresivo.

Se le pidieron estudios que nos dieran la pauta de sus respuestas inmunológicas y endócrinas posiblemente asociadas a sus respuestas conductuales. Se le pidió la NK, consistente con las hipótesis de diseminación ganglionar y tumorovigilancia dependiente de esas células; Cortisol Urinario Libre, pensando en que podía estar aumentado, como una medida que integra en la suma total del día un ín-

dice de su estado de desadaptación. Y la evaluación con el test de supresión con dexametasona para conocer si conservaba la pulsatibilidad y las variaciones diurnas. La paciente demoró notoriamente los estudios y cuando los hizo confundió la actividad NK con número de células; el cortisol urinario lo hizo con orina de 12 horas y la prueba de supresión directamente le pareció muy engorrosa. Por esas razones no pudimos conocer estos parámetro hipotéticamente involucrados en la patogénesis, lo cual nos habla de sus dificultades con el cumplimiento del tratamiento en todos los niveles.

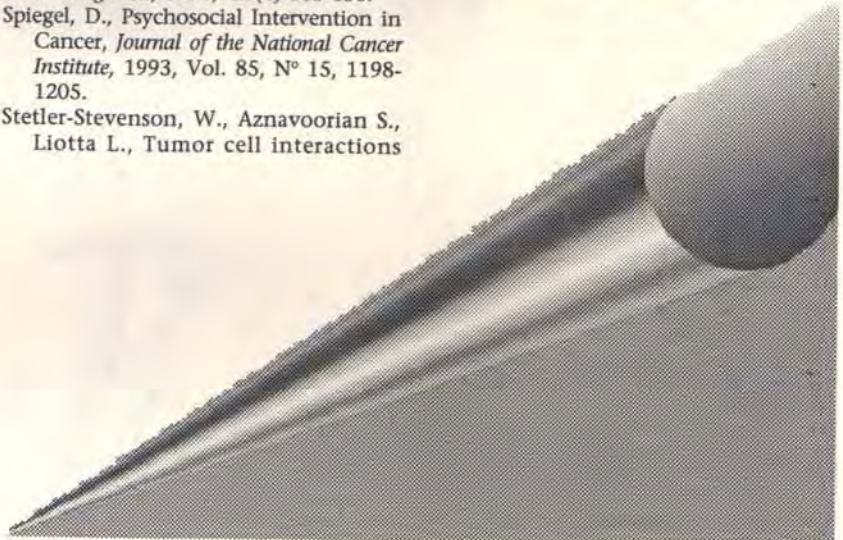
Con respecto a la aparición de su enfermedad formulamos la hipótesis de que los factores conflictivos están involucrados, ya que podemos correlacionar su

problemática familiar y su respuesta frente a ella, situación que está asociada cronológicamente con la aparición de enfermedad.

Frente a la situación de derribo de sus proyectos idealizados: hijo en buenos colegios, matrimonio en desarrollo, economía estable, se desarrolla el escenario de sus respuestas, que se manifiestan en una actitud de fracaso de tipo depresiva, el obstáculo se transforma en insalvable. Hay sorpresas, exabruptos, medidas explosivas, autoreproches a posteriori, desconfianza, desesperanza, y se va trazando una idea de destino inexorable frente a las vicisitudes adversas. En ese contexto de conflictiva, fracaso, tentativa negadora y actitud depresiva, la paciente desarrolló su enfermedad ■

#### Bibliografía

- Bovbjerg, D., Psychoneuroimmunology, Implications for Oncology? *Cancer*, 1991, 67:828-832.
- De Vita, V., Hellman S., Rosenberg S., *Cancer, Principles and Practice of Oncology*, 4<sup>o</sup> Edition, American Press, 1993, New York.
- De Vita, V., Hellman S., Rosenberg S., *Biologic Therapy of Cancer*, American Press, 1995, New York.
- Levy, S., Herberman R., Lippman M., d'Angelo T., Correlation of Stress Factors with Sustained Depression of Natural Killer Cell Activity and Predicted Prognosis in Patients with Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 1987, Vol. 5, N° 3, 348-353.
- Lewis, C., O'Sullivan C., Barraclough J., *The Psychoneuroimmunology of Cancer*, Oxford University Press, 1994, New York.
- Luchina, C. y cols., *Desarrollos en Interconsulta*, Biblos, Buenos Aires 1990.
- Matzkin, D., The Li-Fraumeni Syndrome, *Principles and Practice of Oncology*, 1993, Vol. 7, N° 7, P.P.O. updates.
- Redd, W., Silberfarb P., Andersen, B., Andrykowski M., Bovbjerg D., Burish T., Carpenter P., Cleeland C., Dolgin M., Levy S., Mitnick L., Morrow G., Schover L., Spiegel D., Stevens J., Physiologic and Psychobehavioral Research in Oncology., *Cancer*, 1991, 67:813-822.
- Sabbioni, M., Psychoneuroimmunological Issues in Psycho-oncology, *Cancer Investigation*, 1993, 11(4) 440-450.
- Spiegel, D., Psychosocial Intervention in Cancer, *Journal of the National Cancer Institute*, 1993, Vol. 85, N° 15, 1198-1205.
- Stetler-Stevenson, W., Aznavoorian S., Liotta L., Tumor cell interactions with the extracellular matrix during invasion and metastasis. *Ann. Rev. Cell Biol.*, 1993, 9:541-573.
- Whiteside, T., Herberman R., The Role of Natural Killer Cells in Human Disease, *Clinical Immunology and Immunopathology*, 1989, 53, 1-23.





## Electrochoque

Ugo Cerletti



**M**e enteré por Vanni que en el matadero de Roma matan a los cerdos con descargas eléctricas. Este dato parecía reforzar mis dudas respecto al peligro de las descargas eléctricas aplicadas al hombre. Fui hasta el matadero y vi que colocaban en las regiones temporales de la cabeza de los cerdos sendas pinzas metálicas conectadas a una corriente eléctrica (125V).

Apenas los animales eran atrapados por las pinzas, perdían la conciencia, se ponían rígidos y, luego de unos segundos, les tomaban convulsiones al igual que a los perros de mi laboratorio. Durante ese período de inconsciencia (coma epiléptico), el carnicero les hacía un corte y los sangraba sin

dificultad. Los animales no eran, entonces, muertos con electricidad, sino que la misma se utilizaba por exigencia de la Sociedad para la Prevención de la Crueldad para con los Animales, a fin de que los cerdos fueran sacrificados sin dolor.

Se me ocurrió que los cerdos del matadero podrían suministrarme un material de gran valor para mis

experiencias. Concebí entonces la idea de invertir el desarrollo experimental anteriormente utilizado. Mi objetivo, con los perros, había sido el de emplear la cantidad mínima de corriente capaz de inducir un choque sin peligro para el animal. Fue entonces que decidí establecer la duración, el voltaje y el método de aplicación necesarios para producir la muerte del animal. La corriente eléctrica sería enviada por el cráneo del mismo, en diferentes direcciones y el tronco, durante varios minutos. Mi primera observación fue que las bestias raramente morían,

salvo cuando la corriente eléctrica circulaba por el cuerpo y no por la cabeza. Los animales sometidos al tratamiento más intenso se volvía rígidos durante el pasaje de la corriente eléctrica, los tomaba luego una convulsión violenta, quedaban extendidos un tiempo de costado, a veces durante varios minutos, y luego trataban de incorporarse. Al cabo de varias tentativas

\* Fragmento de *Electroshock Therapy*, U. Cerletti, en A. M. Sackler, M. D. Sackler, R. R. Sackler, F. Marti Ibáñez, *The Physiodynamic Therapies in Psychiatry: An Historical Reappraisal*, Cap. 4, New York, Hoeber Harper, 1956.

cada vez más exitosas, lograban pararse y titubeaban hasta poder correr.

Merced a esas observaciones, me pude convencer, con pruebas concretas, del carácter inofensivo de una aplicación de décimas de segundo de corriente eléctrica de 125 V en la cabeza; lo cual era más que suficiente para obtener un choque convulsivo total.

Sentí entonces que podíamos arriesgarnos a hacer la experiencia en el hombre y recomendé a mis asistentes prestar mucha atención en la elección de un sujeto adecuado.

El 15 de abril de 1938, el jefe de la Policía de Roma envió a un hombre a nuestro Instituto con la siguiente nota: "S. E..., 39 años, ingeniero, domiciliado en Milán, fue arrestado en la estación, errando sin su correspondiente boleto de viaje. Apareta no estar en plena posesión de sus facultades mentales y lo envió a su hospital para que lo tengan en observación". El 18 de abril, el estado del enfermo era el siguiente: "lúcido; bien orientado; expresa con neologismos ideas delirantes; dice sufrir,

por influencias telepáticas, ciertas perturbaciones sensoriales; su mímica se encuentra ligada al sentido de sus palabras; su humor es indiferente al entorno; pocas demostraciones afectivas; exámenes físico y neurológico negativos; presenta una evidente hipoacusia y cataratas en el ojo izquierdo. Se concluyó diagnóstico de síndrome esquizofrénico, fundado en su comportamiento pasivo, su incoherencia, sus pobres demostraciones afectivas, sus alucinaciones, su delirio de influencia y sus neologismos.

Este sujeto fue elegido para las primeras experiencias de convulsión eléctrica inducidas en el hombre. Dos grandes electrodos fueron colocados sobre sus regiones fronto-parietales y decidí comenzar, cuidadosa mente, por una corriente eléctrica de baja intensidad, de 80 V, durante 0,2 segundos. En cuanto la corriente se conectó, el paciente reaccionó con un sobresalto y los músculos de su cuerpo se tensionaron; luego recayó sobre la cama sin perder el conocimiento. Comenzó bruscamente a cantar de viva voz y luego se calló.

Mientras realizábamos la experiencia, todos estábamos, naturalmente, en un estado de gran tensión emocional y teníamos la impresión de haber asumido ya un gran riesgo. Sin embargo, nos pareció evidente que habíamos utilizado un voltaje muy bajo. Alguien sugirió dejar descansar al paciente, y repetir el experimento al día siguiente. Pero súbitamente el paciente, que evidentemente había seguido nuestra conversación, dijo con una voz grave y nítida, sin su habitual jerigonza: "¡No lo vuelvan a hacer! ¡Es abominable!".

Confieso que un reproche tan explícito, en tales circunstancias, en un tono tan enérgico y tan autoritario, de parte de un hombre cuya jerga enigmática había sido muy difícil de comprender hasta ese momento, hizo vacilar mi determinación de seguir con el experimento. Pero fue precisamente el miedo a ceder ante una noción supersticiosa que me hizo decidir. Colocamos de nuevo los electrodos y le suministramos una descarga de 110 V durante 0,2 segundos./... ■

## "Del matadero al manicomio"

Juan Carlos Stagnaro

**H**ugo Cerletti (1877-1963) era profesor de Psiquiatría en Roma cuando inventó el método del electrochoque utilizando para ello el primer "sismoterio" construido por uno de sus asistentes: Lucio Bini (1908-1964).

Cerletti había cursado sus estudios de medicina en Roma y Turín para luego perfeccionarse en París con Pierre Marie y Dupré y en Heildeberg y Munich con Kraepelin, Nissl y Alzheimer.

En 1934, von Meduna (1896-1964) había creado en Budapest el método de la convulsivoterapia utilizando primero el alcanfor y luego el metrazol o Cardiazol. Las

bases teóricas de su método reposaron en una serie de inferencias que resultaron, a la luz de investigaciones posteriores, completamente falsas. En efecto, von Meduna creyó observar en la corteza cerebral de los epilépticos, una proliferación de neuroglía que contrastaba con su escasez en la de los esquizofrénicos; esto le parecía coincidir con la opinión de los clínicos de la época en el sentido de que la epilepsia raramente coexistía con la esquizofrenia. Lo primero nunca fue probado, lo segundo no soportó ningún estudio estadístico serio. No obstante, en los años '30 existía la convicción de un an-

tagonismo biológico entre la epilepsia y las esquizofrenias y aunque, en realidad, desprovisto de todo sustento científico experimental serio el método de von Meduna fue empleado en el tratamiento de las esquizofrenias y ensayado por otros autores en pacientes depresivos. Sin embargo, la relación costo/beneficio de dicho tratamiento era desfavorable: fracturas, desgarros musculares y tendinosos y sobre todo una intensa angustia, que embargaba al paciente antes de la convulsión, indujeron a Cerletti a reemplazarlo por otro estímulo comicial; los fundamentos no fueron cuestiona-

dos ni verificados por el autor italiano sino que solamente se procuró mejorar la técnica(4,5).

Con el tiempo se agregaron al método la anestesia general de breve duración y la curarización(3) con respiración asistida para alejar al paciente de la conciencia del procedimiento y evitar la convulsión, así como también se postuló la colocación unilateral de los electrodos, introducida en 1958 por Lancaster, para atenuar la amnesia post-choque(8).

Con el advenimiento de la psicofarmacología, la interpelación de la antipsiquiatría y el psicoanálisis crearon una repulsa generalizada a la convulsivoterapia por su carácter puramente empírico y su efecto meramente sintomático actuando como borrador de toda posibilidad de búsqueda de sentido de la enfermedad. Pero fue su uso, abusivamente extendido en la clínica y el empleo represivo en los manicomios lo que más contribuyó a darle su imagen siniestra.

Quedó así restringido a ciertas indicaciones heroicas: por un lado a los pocos casos de melancolías estuporosas o con alto riesgo de suicidio y a las agitaciones psicóticas incoercibles, todas ellas refractarias a los psicofármacos o en las cuales dichas drogas estaban contraindicadas y por otro a algunas catatonías especialmente en las formas caquetizantes malignas o también llamadas perdedoras de peso(7, 9, 11).

Si nos atenemos a ciertas revisiones, hoy se han disipado algunos de los temores de sus efectos secundarios más conspicuos: le-

siones cerebrales residuales, deterioro mnésico irreversible, confusión crónica; pero subsiste una incertidumbre total acerca de los mecanismos que subtienden su efecto(15).

Desde mediados de los '70 y más aún en los últimos años en los países anglosajones, ha vuelto a plantearse el electrochoque como parte del arsenal terapéutico de la Psiquiatría(1, 12, 13). Digamos que por que allí se ponga de moda, y aunque el coletazo de ella inevitablemente nos alcance, no quiere decir que la convulsivoterapia adquiera por ello mayor aval científico. Quizás sólo nos ilustre sobre el pensamiento hegemónico —aunque no todos piensan igualmente entre los colegas norteamericanos quienes en su tradición pragmática adaptaron una posición, a nuestro criterio pobre, respecto de la subjetividad en juego en la cura y por ese sesgo tienden a privilegiar el sofocamiento sintomático adaptativo antes que la búsqueda de sentido en el síntoma. Detener la misión del psiquiatra en la mera modificación de la envoltura formal de aquél no tiene más fundamento científico que su inversa. Es simplemente más tranquilizador... para el *statu quo*.

Que hayamos constatado empíricamente que la utilización del electrochoque otorgue beneficios inexplicables en la melancolía (los beneficios secundarios de la dramatización del "merecido" castigo también han sido evocados por algunos autores)(2), o que le de un parate brusco a un estado de agitación por medio de un "shock tisular"

o constituya un método heroico indicado en ciertas catatonías de base francamente orgánica tributarias de la Neurología(11), no nos pone al abrigo de una amalgama que deslice peligrosamente su indicación al campo de la Psiquiatría en general.

Fink(6) llega a hacer la aseveración de que toda esquizofrenia no curada (¿y cuál cura si por ello entendemos *resitutio ad integrum* y desaparición total del riesgo de nuevos brotes procesuales sin medicación?) no puede ser catalogada de resistente sin antes no haber utilizado electrochoque y Vanelle —sosteniendo que el mérito de la ETC merece ser reconsiderado— ya propone su uso, aunque como segundo recurso después de la farmacoterapia, en los casos a predominio distímico o con alucinación paranoide florida(14). Hay muchos más ejemplos en la literatura reciente(13).

No está demás interrogarnos sobre esta empresa de la ciencia sobre el sujeto, antes de arrepentirnos ante nuevos excesos.

En el camino algunos locos, seguramente pobres, despersonalizados en las columnas estadísticas de los artículos que leeremos, habrán pagado el costo de un nuevo bandazo hacia el reduccionismo biomédico tan a la moda en estos años.

Quizás la conminación del paciente de Cerletti sirva, en nombre de otros anónimos, para detener otra ola de recurso a los métodos de choque que un nuevo acceso de *furor curandis* pueda precipitar en el futuro ■

## Bibliografía

1. American Psychiatric Association, Task Force Report 14, *Electroconvulsive therapy*, APA, Washington D. C., 1978.
2. Baruk, H., L'électrochoc-santion. *Ann. Med. Psychol.* 1971, 2, N° 4, 612.
3. Bennet, A. E., Curare: A preventive of traumatic complications in convulsive shock therapy. *Am. Psychiatry* 97: 5, March 1941.
4. Catalano-Nobili C., Cerquetelli, G., L'elettroshock trent'anni di speranza. *Pensiero scientifico*, Edit. Roma, 1972.
5. Cerletti, U., L'elettroshock. *Riv. Sper. Freniatr.* 1940, 64, 209-310.
6. Fink, M. A., A case of resistant schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 1987; 150: 542-6.
7. Guelfi, J. D. et al., *Psychiatrie*. PUF, Paris, 1987.
8. Lancaster N. P., Steinert R. R., Frost, I., Unilateral convulsive therapy. *J. Ment. Sci.*, 1958, 104, 434, 221-227.
9. Léo H., Colonna L., Petit M., Benyacoub A., Boulanger, J-P., Electrochoc. *Encycl. Méd. Chir.*, Paris, Psychiatrie 37820 E 10, 1979.
10. Meduna, L., Versuche über die biologische Beeinflussung des Ablaufes der Schizophrenie. Campher und Cardiazalkrampf. *Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr.*, 152:253-262 (Feb. 19), 1935.
11. Monchablon Espinosa, A. J., *Catatonías*. Ed. Toquito, Bs. As., 1991.
12. Pippard J., Ellam, M., *Electroconvulsive treatment in Great Britain (1980): a report of the Royal College of Psychiatrists*, London, Headley (Gaskell), 1981.
13. Tignol, J., *Pratique de l'électroconvulsivotherapie*. Masson, Paris, 1990.
14. Vanelle, J. M., Notion de schizophrénie résistante. *L'Encephale*. Vol. XXI. Numéro Spécial III. Juin 1995.
15. Weiner, R. D., Does ECT cause brain damage? *Behavioral and Brain Sciences*, 1984, 7, 1-53.



## Ética, ecología y salud\*

Esther Beker  
Cristina P. de Benedetti  
Norma P. de Goldvarg

*Docentes del Dto. de Salud Mental, de la Facultad de Medicina, U. B. A., Unidad Académica "Hospital Fernández". Directoras de la Revista "Claves en Psicoanálisis y Medicina".  
Esther Beker. Mansilla 3267. 4º E. Bs. As. Tel. 826-9894  
Cristina P. de Benedetti. Eduardo Acevedo 509. Bs. As. Tel. 982-9925  
Norma P. de Goldvarg. Mansilla 3267. 9º D. Bs. As. Tel. 504-3724*

### La física moderna y su influencia en las ciencias

Algunos temas que surgen de nuestra clínica tienen que ver con la crisis ética y las problemáticas ecológicas que presenta el postmodernismo.

Cada época con sus descubrimientos científicos produce la aparición de nuevos paradigmas cuyo valor de verdad transcurre en un momento temporo-espacial determinado.

Los progresos científicos van cambiando la forma en que comprendemos el mundo en que vivi-

mos. Nos producen registros nuevos de la realidad al ir modificando sus supuestos básicos fundamentales. Estos registros son a veces conscientes; otras no lo son tanto.

Los conceptos que componen un paradigma nos permiten pensar sistemáticamente, pero producen recortes que dejan en la sombra aspectos de la realidad que quedan así fuera de consideración.

Hoy, los descubrimientos de la Física Moderna nos enfrentan con los límites de la Física Clásica que todos sabemos han sido y siguen siendo aún para muchas discipli-

nas, los principios reguladores de la Ciencia, y con ellos, de una determinada concepción del Hombre y del Universo.

El surgimiento durante el siglo pasado de la Termodinámica produce la primera fractura con el pensamiento científico clásico. Es el primer intento de construir una ciencia de lo complejo en oposición a la idea de que el comportamiento del todo puede analizarse a través de sus partes componentes.

Los nuevos conceptos cuestionan entre otras las nociones de Tiempo y Espacio absolutos, la naturaleza estrictamente causal de los fenómenos, la descripción objetiva de la naturaleza.

Dice Heisenberg: "El mundo es un tejido de acontecimientos en conexiones que determinan la textura del conjunto". Prigoyine complementa esta idea: "La física de hoy ha descubierto la necesidad de mantener tanto la distinción como la interdependencia entre unidades y relaciones"... "Reconocer la complejidad, hallar los instrumentos para describirla y efectuar una relectura dentro de este nuevo contexto de las relaciones cambiantes del hombre



\* Este trabajo recibió el 1er Premio en el Concurso de Trabajos Libres del Encuentro Post-XI Congreso Argentino de Psiquiatría de APSA realizado en Bariloche (1995).



con la naturaleza, son los problemas cruciales de nuestra época".

Estos postulados nos conducen a una visión ecologista y orgánica del mundo. El Universo se presenta como una unidad indivisible y armoniosa, red de relaciones dinámicas de la cual el observador humano forma parte esencial, llegándose a formular la hipótesis del planeta entero como un único organismo viviente.

Estas posturas están llevando a reformular los conceptos de salud y de enfermedad, tanto en el área de la salud física como de la salud mental.

### Efectos en la atención psicoterapéutica

En nuestra clínica y a partir, entre otros, de los conceptos de azar, de la teoría del caos, de los fenómenos de reversibilidad e irreversibilidad, hemos comprendido la importancia de limitar la universalidad del determinismo inconsciente ante la elevada complejidad del ser humano tanto en su dimensión mental como social. Trabajamos no sólo con la insistencia de la repetición sino también con el horizonte del cambio posible.

El diagnóstico y el pronóstico tienen así valor probabilístico, en tanto como psicoterapeutas estamos permanentemente considerando desde nuestro modelo teórico el fluctuante intercambio del sujeto con su ecología vital.

Ecología vital que abarca diversas áreas de la vida de una persona, desde los planos laborales, sociales y científicos hasta los familiares, matrimoniales y biológicos.

Por ello, al descifrar los aspectos inconscientes que presenta el ser humano nos detenemos en la relación que existe entre sus síntomas, el motivo de consulta y su ecología individual, familiar y social.

Al tener en cuenta la íntima interdependencia entre lo social y la producción de la subjetividad, nos preguntamos qué lugar ocupan las presiones sociales vigentes ante la emergencia de ciertas patologías. Podemos apreciar cómo la sobrevaloración social del individualismo, la competencia y la eficacia conducen a una defensa del propio lugar que se ilusiona



omnipotentemente como el único, el mejor.

Este intento de no ser masificado tiene como contrapartida la dificultad para aceptar otros lugares diferentes para uno mismo y/o para los otros, dejando poco margen para la libertad creadora y/o conformando una intolerancia que conduce a actitudes segregacionistas y sectarias.

Las nuevas patologías que se producen en centros urbanos y suburbanos —como la anorexia y la bulimia— las adicciones, los ataques de pánico, distintos trastornos de la personalidad, tienen entre otras causas, la ilusión de la perfección del cuerpo publicitada a través de los medios masivos de comunicación, la vertiginosidad y aceleración en la que se vive presionado por la competencia y la enajenación, la violencia urbana, etcétera.

Estas patologías demandan recursos tan rápidos, eficaces y exitosos como lo son los mismos procesos que las producen.

No hay tiempo para pensar y mucho menos para realizar una reflexión profunda y prolongada en el tiempo.

En síntesis, podemos observar cómo las situaciones de crisis en el ecosistema de un sujeto, cuando éste no logra reinstalaciones más o menos satisfactorias, pueden llevarlo a la búsqueda ilusoria y pertinaz de una quimera, acompañada de un empobrecimiento

cada vez mayor de recursos para subsistir.

En tales casos, el colapso narcisista, la enfermedad, el suicidio y la muerte serían las situaciones extremas a las que se puede arribar.

### Consecuencias para la asistencia médica

Pasaremos ahora a ver los problemas con que se enfrentan los profesionales encargados del cuidado de la salud física.

Sabemos que en todas las épocas los avances científicos y tecnológicos han incidido en el campo de la salud.

El positivismo en ciencia produjo un paradigma que separa el plano de lo físico del plano de lo mental. Paradigma que considera el cuerpo del hombre como una máquina, la enfermedad como consecuencia de la avería en su funcionamiento y la tarea del médico, su reparación mecánica.

Es por esto que los avances científicos, valiosos en sí mismos —por ejemplo aquellos que han prolongado la expectativa de vida— son usados indiscriminadamente de tal forma que en lugar de estar la tecnología al servicio del médico, en muchos casos éste queda en un lugar de subordinación, de intermediario entre la máquina mecánica y la máquina humana. Se privilegian los diagnósticos por imágenes en desme-

dro de la revelación clínica tradicional.

De la mano del positivismo se han ido acuñando ideas tales como que la salud es algo que se posee y la enfermedad algo que pasa en un lugar aislable del organismo. Considera que las enfermedades deben standarizarse, atacando síntomas por medios químicos o mecánicos. Centra la restauración de la salud únicamente en recursos de alta tecnología y en profesionales hiperespecializados. Se defiende muchas veces a ultranza el mantenimiento de la vida por medios mecánicos en enfermos terminales sin tener en cuenta al paciente y su contexto familiar. La muerte se produce en la soledad de las salas de Cuidados Intensivos. La muerte natural dio paso a la muerte técnica. Concomitantemente surge el problema ético de la eutanasia.

Esto lleva a focalizar la formación de los profesionales como técnicos de la salud, obturando la reflexión sobre los efectos que las diversas formas de vida y de cultura producen en el hombre en relación al enfermar; a la articulación entre salud, familia y sociedad. No tiene en cuenta la posibilidad de un abordaje social de la enfermedad, ni la injerencia que tiene en el campo el saber del paciente sobre su padecer. Limita la comprensión del hombre enfermo y de los recursos con que éste cuenta para resolver la situación que lo compromete. Despoja a los profesionales de la posibilidad de considerar las variables psicológicas intervinientes y su formación humanista queda librada al azar. Tampoco hay para ellos contención alguna en el enfrentamiento diario con el dolor, la muerte, la angustia. Deberán buscar solos la

salida, generalmente en la negación y bloqueo de estos afectos, dado que el paradigma, sencillamente, no incluye la existencia de estos problemas como una variante interviniente del campo.

En relación a los aspectos económicos, los recursos diagnósticos y terapéuticos han crecido enormemente pero no están al alcance de todas las personas.

Al aumentar la franja relativa de pacientes que demanda atención para la salud y la enfermedad, los recursos de prestación se hicieron insuficientes y los términos de eficiencia de atención, se hicieron numéricos: cuántos enfermos se ven en una hora.

Surgen las Obras Sociales de los sindicatos, produciendo una sobreprestación: "hacer más de lo necesario" para compensar los bajos niveles del nomenclador. Su descrédito, articulado con la decadencia del sistema hospitalario, facilita la aparición de los Sistemas Prepagos que, como contrapartida, por el nivel de competitividad que hace al precio de la cobertura, producen una subprestación: "Hacer menos de lo necesario".

Vemos así como parte de la deshumanización de la medicina radica en la perversión de los esquemas económicos.

#### Los equipos interdisciplinarios: una alternativa posible

En nuestra práctica como coordinadores de Grupos Balint multidisciplinarios de Terapia de la Tarea, frecuentemente observamos cómo estas situaciones articulan con el saber y el poder que cada profesión otorga y con la mirada reducida a un aspecto parcial del paciente. Su consecuente frac-

cionamiento derivado a su vez de la atomización del conocimiento, produce iatrogenia en la práctica clínica.

Recordemos que la técnica de los Grupos Balint se interesa por la ética presente en las microprácticas cotidianas, al analizar el involucramiento afectivo de los profesionales con su tarea.

Se ocupa así, del nudo que entrelaza las normas y códigos del ejercicio profesional con las formas particulares con que fueron procesadas por cada sujeto, según su entorno familiar, formativo e institucional.

Normas éticas que a su vez están en permanente movimiento, abriendo interrogantes ante los avances; sólo por mencionar algunos: en la biología molecular, en la ingeniería genética -por ej. la clonación- los problemas de bioética referidos a la reproducción asistida; los descubrimientos que facilitan la prolongación de la vida de los ancianos y la ausencia de infraestructura para su contención.

De todo lo expuesto surge así una vez más, algo que aunque obvio, muchas veces se descuida: la importancia de considerar que el ser humano se mantiene vivo y funciona a través de una serie de intercambios con su entorno, cuyos límites son difíciles de definir.

Creemos que cuando los profesionales se constituyen en equipos interdisciplinarios y comparten una actitud crítica a los paradigmas del positivismo, al otorgar una mirada integradora entre el hombre y el medio, pueden pasar a ser reguladores de una ética que contemple las necesidades inherentes a aquel equilibrio ecológico que posibilita las mejores condiciones de calidad de vida y calidad de muerte ■

#### Bibliografía

Arnaiz, L., Una epistemología de las Ciencias Humanas. El concepto de salud. Concepciones y paradigmas. Cátedra de Introducción al Pensamiento Científico, C. B. C., Bs. As., 1990.  
Bateson, G., Espíritu y Naturaleza. Amorrortu Editores, Bs. As., 1990.  
Bleichmar, S. (Comp.), Temporalidad, Determinación, Azar. Lo reversible y lo irreversible. Paidós, Bs. As., 1994  
Capra, F., El punto crucial. Ciencia, so-

cialidad y cultura naciente. Ed. Integral, Barcelona, 1985.

Guattari, F., Las tres ecologías. Ed. Pretextos, Valencia, 1990.

Kovadloff, S., La nueva ignorancia. Ensayos reunidos. Ed. REL, Bs. As., 1992.

Mannoni, M., Lo nombrado y lo innombrable. La última palabra de la vida. Ed. Nueva Visión, Bs. As., 1992.

Prigoyine, I., La nueva alianza. Metamorfosis de la ciencia. Alianza Edito-

rial, Madrid, 1990.

Prigoyine, I., Tan solo una ilusión. Una exploración del caos al orden. Turques Editores, 1983.

Rojas Marcos, Luis: La ciudad y sus desafíos. Espasa Calpe Argentina S. A., Bs. As., 1993.

Revista Claves en Psicoanálisis y Medicina. Nos. 1 al 6. Editorial Catálogos, Bs. As., 1991-1995.

Whitehead, A. N., Proceso y realidad, 1929.

# ¿Adónde querés que vaya? Cuando la Sala se transforma en un lugar para estar

Mercedes Ascencio  
Psicóloga. Residente de Tercer año.  
Hospital Municipal "T. de Alvear"

Continuamos en este espacio con la publicación de los trabajos premiados en la Jornadas de Residentes de Salud Mental del Área Metropolitana.

*A mis compañeros y Jefes de Residencia del Hospital Alvear, por haber compartido conmigo la tarea de estos años.*

El siguiente trabajo es el resultado de dos años de experiencia profesional en un Servicio de Guardia y uno en un Servicio de internación de un Hospital para pacientes agudos. Más que elegir el "tema" diría que la pregunta se me impuso por su insistencia: ¿por qué los pacientes vuelven una y otra vez a internarse al hospital?; ¿por qué no pueden "terminar de irse"? Me referiré en particular a aquellos casos (que no son pocos) en los que los pacientes no permanecen más de 1 año o año y medio en el "afuera".

Muchas veces entre colegas de éste y otros hospitales comentamos cómo los pacientes se van "reciclando"; cómo estos regresan a su hospital de "origen" o inician un circuito por otras instituciones. No es nada raro reencontrarse con ex-pacientes internados nuevamente, ni enterarnos que "fulanita" que estuvo en "el Alvear" o en "el Piñero" ahora está en "el Moyano", etc. El testimonio de Nora, 17 años da cuenta de que esto ocurre. Dice en una Asamblea al enterarse de mi partida al Hospital de Niños: "Yo también empecé ahí (?) primero estuve en el Niños, después fui al Tobar y ahora estoy acá...". Varios de sus compañeros se hicieron eco y comenzaron a enumerar su "carrera hospitalaria" ¡y todos tenían menos de 20 años!

El análisis de las estadísticas de la Sala de Adolescencia en lo que va del año (desde enero hasta el momento de la realización del presente trabajo, julio del '94) da por resultado que: de los 52 pacientes atendidos en ese período 16 eran reinternaciones, 2º, 3º y hasta 4º reingresos en la misma institución. Esto significa alrededor de un 30% que aumentaría considerablemente si se incluyen los pacientes que han pasado por otros establecimientos y de los cuales no hay registro en nuestro hospital.

¿Por qué se producen reinternaciones tan seguidas? Algunas "explicaciones" surgen de lo que los familiares de los pacientes y estos mismos refieren cuando concurren otra vez a la Guardia. Simplificando al máximo se puede ordenar lo siguiente:

1. Abandono de tratamientos. Es frecuente escuchar que "como se sentía bien dejó la medicación" o para qué "venir a hablar" si ya están "curados".

2. Derivaciones fallidas luego de la externación: "estuve yendo a los hospitales que me dijo la doctora pero me mandaban de un lugar a otro... al final me cansé..."

3. Tratamientos que no "funcionan" por dificultades del terapeuta en general, lo que incluye: sus limitaciones personales, las del modelo teórico que utiliza así como también los déficits del encuadre institucional al que pertenece (lapso de atención y/o frecuencia por ej). Todo esto hace que muchas veces los pacientes

no reciban la atención adecuada para su padecimiento, lo cual los reenvía a las situaciones descritas en los puntos 1 y 2.

4. Crisis "imprevistas" que descompensan al paciente: "venía bien hasta que se murió el primo de su misma edad... ahí no pudo más".

5. La "evolución" clásica de una determinada enfermedad psiquiátrica que librada a su "curso natural" y a veces aun con tratamiento resulta difícil "frenar". Recuerdo lo que la mamá de una paciente decía en el momento de la reinternación de su hija: "... todos los años pasa lo mismo, en la primavera se empieza a acelerar y no la podemos parar... mi esposo es igual y mi suegro también..."

Todas estas variables artificialmente aisladas para su análisis y otras no identificadas, son distintas dimensiones de una misma y dramática realidad, y sobre cada una de ellas se podría realizar una investigación. De todas maneras el denominador común, lo que subyace, es que una vez utilizado este recurso resulta difícil, tanto para los pacientes/familias como para los profesionales, salir de este circuito repetitivo.

Esta situación podría pensarse como dos movimientos que se generan simultáneamente: el de "expulsión" del paciente por parte de su familia, institutos y todas las representaciones que se le puedan dar al "afuera" y el de atracción por parte del hospital, que muchas veces se percibe como la mejor o única opción. Agujero en

la red de contención que es "llenado" con el hospital. Intentaré ilustrar lo dicho anteriormente con dos viñetas clínicas.

Fernando es un paciente de 20 años que es reinternado a los 6 meses de su primer alta. Su diagnóstico es el de Personalidad o Trastorno borderline y además consume drogas (principalmente cocaína). Presenta una importante problemática familiar: un padre ausente, una madre ex-alcohólica y un padrastro maltratador, situación que lo llevó a vivir en una villa por 6 años. Durante la primera internación se logró reconectar al paciente con su madre, que nada sabía de él y volvió a vivir con ella. Pasado un primer momento de "armonía" comienzan las agresiones verbales y físicas entre Fernando y su padrastro y el consumo de drogas. Es en este contexto que el paciente viene a la guardia sumamente angustiado y es reinternado. Dice: "...mi padrastro me cagó a palos, me dijo que soy un vago, un drogadicto... mi vieja no hacía nada no me defendía... tenía dos opciones o me iba a la villa a drogarme o venía acá...".

Durante su internación fue pocas veces visitado por su madre y comenzó a hacerse en la Sala de un grupo de amigos. Mencionaba con frecuencia la idea de irse del hospital pero para "salir un rato": "¿a dónde querés que vaya?!"

María tenía 19 años e iba por su tercera internación en menos de 7 meses cuando me hice cargo de las entrevistas familiares. Excepto Esquizofrenia se le adjudicaban todos los diagnósticos psiquiátricos posibles (Psicosis, Histeria grave, Borderline, Bipolar). Lo cierto es que amenazaba permanentemente con suicidarse y contaba ya con un intento en su haber. También en este caso había una familia que "se las traía", una relación sumamente complicada con la madre a quien generalmente iban dirigidas las amenazas de suicidio y un padre "linyera" con el que tampoco se podía contar mucho.

Luego del alta comienza Hospital de Día en la misma institución, lo que era prácticamente una internación ya que concurría a los turnos mañana y tarde. Así y todo no se pudo evitar una cuarta

internación de 2 semanas. Todas sus actividades y la mayoría de sus amigos, incluso su novio eran del hospital. Ella misma se define como una "paciente psiquiátrica".

Respecto de esto su madre dice: "quiero que María salga, conozca otras personas... todos sus amigos son pacientes, para ella la vida empieza y termina en el hospital y la vida no es así... los médicos la tratan como una hija... a mí me saludan todos cuando llego, ¡hasta el director del hospital me conoce!"

La última noticia que tuve de María luego de su cuarta alta es que estaba siendo atendida en el Hospital Piñero.

Cómo evitar que un lugar "transitorio" como es una Sala, y más de un hospital de agudos, se convierta en un espacio habitable, familiar. Si bien como ya dije, esto no ocurre con todos los pacientes (muchos están "desesperados" por su alta, muchos luego de la externación se reinsertan en sus hogares y no son reinternados), existen otros, que con el correr de los días van haciendo del hospital su "casa", de sus compañeros "amigos" y "parejas" y de la institución en general una "gran familia".

Goffman en su libro "Internados" caracteriza a los hospitales psiquiátricos como "instituciones totales" en las que un gran número de individuos, en igual situación -aislados de la sociedad por un tiempo considerable- comparten en un mismo espacio y bajo una misma autoridad todos los aspectos de la vida ordinaria: residencia, trabajo, esparcimiento, relaciones interpersonales. Si todas las instituciones de las que participamos absorben buena parte de nuestro interés y tiempo es decir, tienen "tendencias absorbentes" existen algunas que se caracterizan por presentar dicha tendencia en un grado mucho mayor. Este es el caso de los establecimientos psiquiátricos. Vemos así cómo estos lugares proporcionan al paciente un mundo propio con sus leyes, códigos y ritos en "lugar de" o "disociado de" el mundo exterior.

¿Cuál es el origen de esta terapéutica? Haciendo un poco de historia, Foucault fecha el nacimiento de la práctica psiquiátrica alienista en el siglo XVII y la ubi-

ca como heredera de una modalidad de exclusión y encierro ya realizada en Europa con las enfermedades venéreas y la lepra. En un principio iban a parar a estas "instituciones de asistencia" toda clase de marginales: locos, delincuentes, vagabundos, prostitutas, etc. Luego, de la mano de Pinel se inicia una discriminación dentro de estos establecimientos entre los que "verdaderamente" padecen enfermedades mentales y los que no.

Desde aquel entonces se produjeron muchas transformaciones: nuevos avances científicos (la medicalización el más importante), el surgimiento de novedosos modelos teóricos (psiquiatría comunitaria, psicoanálisis entre otros), se llevaron a cabo salidas a la comunidad, tratamientos más humanizados, el cierre de algunos hospitales psiquiátricos, todo ello con diferentes y polémicos grados de éxito. Así y todo, con la "cara lavada" el germen de esta práctica subsiste en nuestros neuropsiquiátricos y colonias.

Si esto ocurre es que algún beneficio debe traer, y quizás sea el "alivio" que produce que la locura esté "afuera" (de la sociedad) y bien delimitada así como también niega toda vinculación con el origen de esta enfermedad. Dice Basaglia: "Así, las instituciones tienen el deber de confirmar concretamente la irreversibilidad de estos fenómenos naturales. Si la enfermedad es un fenómeno natural... y no también un producto histórico social, la contención y el internismo son la única respuesta posible... nadie es responsable, ninguno está implicado... se confirma la exclusión social".

Por otra parte, si pensamos que en la enfermedad mental hay una "pérdida de realidad" y que "el nuevo mundo... de la psicosis quiere reemplazar a la realidad exterior", tal como lo plantea Freud ¿con las internaciones prolongadas y reiteradas no recreamos de alguna manera en la "curación" el proceso que los enfermó? Pensemos en las pacientes que llevan 20 años internadas en el Hospital Moyano, sin visitas de familiares ni amigos ni salidas al exterior, y para quienes su cotidianidad es el hospital: ¿su enfermedad no es ahora esta segunda alienación?

Distinguiría el grado de desvinculación con el "afuera" según se trate de una Sala de agudos, de una de crónicos o de una Colonia. En el caso del hospital al que pertenezco por ser "de agudos" y "de puertas abiertas" se piensa en hospitalizaciones breves y con fluido contacto con el exterior. Teóricamente no se reciben enfermos crónicos, las internaciones no deberían superar los tres meses y se trabaja con el sistema de permisos de salida y horarios de visitas muchas veces flexibles. Pero si no podemos impedir, dentro de lo que son nuestras posibilidades, que se produzcan reinternaciones, la diferenciación arriba realizada carece de sentido ya que la internación se transforma de todas maneras en un "viaje de ida".

Por otra parte, a la hora de pensar en las reinternaciones que irremediamente llevan a la cronificación de pacientes, resulta imprescindible evaluar el contexto en el que estas medidas se toman. "El contexto social, las condiciones económicas, las incidencias de las políticas generales, la organización del trabajo... el nivel de ingresos, vivienda, etc., forman partes esenciales de las condiciones de salud. Se comprende así que la intervención técnica es sólo uno de los aspectos... del dispositivo político de salud".

En las condiciones adversas en las que nos encontramos en la actualidad, un gran número de pacientes de nuestras salas presentan "problemáticas sociales" como enfermedad o acompañándola: drogadicción, alcoholismo, delincuencia, etc. Galende en su libro "Psicoanálisis y Salud Mental" sostiene que: "A estos problemas nuevos de la vida social, el Estado ha tratado de hallarles soluciones técnicas ya que, no pudiendo al-

terar los procesos en que se produce la marginación, es necesario atender sus efectos".

Provenientes de villas o de condiciones muy precarias de vida (como el caso de Fernando) resultan un verdadero conflicto a la hora de la externación. Considero que en particular son estos casos los que con mayor frecuencia se institucionalizan ya sea en hospitales y reformatorios o, en el mejor de los casos, en "hogares" y "casas de medio camino". ¿Es alojar y custodiar a los marginales una de las funciones del hospital? ¿Es la internación psiquiátrica la opción al desamparo social? ¿Puede evitarse que la Sala se transforme en un lugar "para estar"? Recordemos el dilema que planteaba el paciente antes citado; "tenía dos opciones o me iba a la villa a drogarme o venía acá".

Resulta difícil desde nuestro lugar de terapeutas encontrar respuestas a estas preguntas ya que, la transformación del sistema asilar implica decisiones políticas, desde estratos jerárquicos, destinadas a evitar esta situación en lugar de perpetuarla. De todas maneras el formularlas y empezar a pensar en ellas es un primer paso.

A modo de conclusión diré:

1. Cuando existe un determinado recurso se tiende a pensarlo como solución más que si no existiera. Por ejemplo (según relata un antiguo Jefe de Guardia), en los comienzos de este hospital la Guardia no contaba con camas. Resultado: no se internaba. Desde ya se podría argumentar que estos casos eran hospitalizados en otra institución. Pero, lo que también es cierto es que, frente a la ausencia de esta posibilidad el médico debía ser creativo y buscar otras alternativas. Considero importante entonces que, ahora que esta

herramienta existe, el profesional no pierda la capacidad de realizar otras intervenciones.

2. Cuando existe un determinado recurso, y además se utiliza con relativo éxito, se tiende a repetirlo muchas veces mecánicamente. Si un paciente con varias internaciones se descompensa y va a la Guardia no sería nada raro que se lo tilde de crónico y que se evalúe que el mejor lugar para él es el hospital. Propongo que se investiguen con mayor detenimiento las causas que lo llevaron a esta nueva crisis. La internación puede ser una solución a la "urgencia" siempre que no se viva de "urgencia" en "urgencia".

3. Finalmente todos terminamos convencidos de que esto es lo mejor. Los familiares que lo traen, porque se les ha vuelto inmanejable y/o les es más fácil dejarlo en el hospital, más aún si esto está avalado por la autoridad del profesional. Para el paciente, ya que a esta altura, ha incorporado al hospital como parte de su identidad. Para los profesionales, que debido a inseguridades, inexperiencia, temor a las "represalias legales", comodidad, etc. optan por repetir la misma decisión que el psiquiatra anterior sin revisarla cuidadosamente.

Quiero recordar que no me estoy refiriendo a todos los casos que se internan sino a aquellos que ya se han "psiquiatrizado" o van en camino a ello. Tampoco me refiero a todos los profesionales, sólo intento nombrar un peligro latente en toda institución: la inercia.

4. Creo que de diferentes maneras estoy bordeando una misma idea: si la internación puede transformarse en un "viaje de ida" hagamos todo lo posible para evitar que ese "viaje" comience ■

## Bibliografía

Basaglia, F., *Los crímenes de la paz*. Seix Barral, Barcelona, 1971.  
Freud, S., *La pérdida de realidad en la neurosis y la psicosis*. Obras Completas; Tomo 19. Amorrortu Editores,

Buenos Aires, 1988.  
Foucault, M., *Historia de la locura en la época clásica*. Fondo de cultura económica, México, 1967.  
Galende, E., *Psicoanálisis y salud men-*

*tal*. Paidós, Buenos Aires, 1990.  
Goffman, E., *Internados*. Amorrortu Editores, Buenos Aires, 1988.



## SEÑALES

**apsa**

informa

Encuentro Nacional  
de Clínica y  
Terapéutica Psiquiátrica  
"Atención en crisis en  
Psiquiatría y Salud Mental"  
17 y 18 de noviembre de 1995  
Colegio Nacional "Buenos Aires"

Al regresar del Simposio Regional de la Asociación Mundial de Psiquiatría y el XI Congreso Argentino de Psiquiatría de A.P.S.A. realizado en San Carlos de Bariloche, y luego de una serena reflexión y evaluación del mismo y de analizar las opiniones y congratulaciones que nos han llegado de las instituciones internacionales, quedan como resultados positivos y trascendentes la solidez y jerarquía científica, la capacidad organizativa y la masiva convocatoria que A.P.S.A. ha realizado.

Esto ha sido fruto de la participación de todos los psiquiatras del país y principalmente de la presencia de los referentes científicos del interior y la Capital.

A.P.S.A., a través de estos encuentros quiere rendir homenaje y tributo a la psiquiatría argentina y a las cátedras universitarias, que, dueñas de una historia y tradición, continúan su tarea de docencia e investigación bajo la dirección de sus distintos profesores titulares y adjuntos.

También queremos expresar nuestro reconocimiento a todos

aquellos que abnegadamente y en medio de difíciles condiciones de trabajo, dan apoyo, tratamiento y servicio al enfermo mental en todos los hospitales públicos a lo largo y lo ancho del país. Por eso hemos invitado a sus autoridades y miembros de su *staff* a estar presentes con A.P.S.A. en este encuentro.

Consideramos que la institucionalización de este encuentro como foro de curso intensivo de actualización sobre temas claves de la clínica y terapéutica en todas sus modalidades y marcos de referencia será de sumo interés y valor educacional.

En la Capital en un breve lapso realizaremos una tarea de docencia, encuentro y comunicación entre todos los miembros de A.P.S.A.

La clínica como basamento de nuestro quehacer permitirá la objetivación y categorización nosológica que abre el camino para un correcto enfrentamiento terapéutico.

También continuaremos convocando al futuro a través de la presencia de los residentes y psiquiatras en formación, como así también de todos los integrantes del equipo de salud: psicólogos, enfermeros, asistentes sociales, acompañantes terapéuticos, musicoterapeutas, terapistas ocupacionales, etcétera.

Los nuevos desarrollos de la investigación y su aplicación a la clínica y la terapéutica serán presentados por distinguidos profesionales en un marco de confraternidad, diálogo y participación.

Esperamos su concurrencia y activa participación

Alberto Bertoldi

Informes e inscripción (encuentro no arancelado), San Martín 579, 2° piso, 1004, Buenos Aires, Telefax: (0541) 393-3059/3381/ 3129.

XIV Congreso Nacional  
de la Asociación  
Psiquiátrica Mexicana  
"Unidad en la Diversidad"  
Vallarta 95

del 1 al 4 de noviembre de 1995  
Puerto Vallarta, Jalisco

La Asociación Psiquiátrica Mexicana, A.C. invita a su XIV Congreso Anual:

"Con el tema general "Unidad en la Diversidad", queremos destacar el gran esfuerzo científico para integrar los conocimientos que se obtienen acerca de la conducta del hombre, que son producto de la amplia investigación que se realiza en numerosas partes del mundo, en diversos campos de las ciencias biológicas, psicológicas y sociales.

El contenido científico del Congreso ha sido cuidadosamente seleccionado para ofrecer a los asistentes la oportunidad de actualizarse en tópicos que son de primordial interés en la práctica profesional cotidiana. Con el fin de abordar estos temas con el más alto nivel de calidad, hemos invitado a destacados expositores mexicanos y extranjeros, que son considerados expertos en sus respectivas áreas de trabajo".

Su Comité Organizador está formado por los doctores Ramón de la Fuente M., *Presidente Honorario*; Gilberto Salgado Arteaga, *Presidente*; Enrique González Ruelas, *Vice-Presidente*; Carlos J. Castañeda González, *Secretario General*, Luis Guillermo Ruiz Flores; Luis E. Rivero Almanzor; Luis Guillermo Ruiz Flores; Enrique Camarena Robles; Jaime Casares Queralt y Psicóloga Roxana Aguirre Tellaeche.

*Informes e Inscripción:* Asociación Psiquiátrica Mexicana, A.C., Periférico Sur #4194, 1er piso, Col. Jardines del Pedregal, Delegación Alvaro Obregón. C.P. 01900. Tel. 651-5586/76. Fax: 652-5516.

# Primera Conferencia Nacional de Salud Mental

Hugo Cohen\*

La Primera Conferencia Nacional de Salud Mental se realizó en el marco de un reconocimiento unánime de la responsabilidad de la Provincia de Río Negro de propiciar y facilitar este nuevo camino, dada la construcción de alternativas provinciales que culminaron con el cierre del Neuropsiquiátrico de Allen en el año 1988 y la primera Ley de Desmanicomialización de la Argentina (N° 2440 de Promoción Sanitaria y Social de las Personas que padecen sufrimiento mental) en setiembre de 1991.

La Conferencia, realizada conjuntamente con la 2da. Fiesta Provincial de la Recuperación de la Persona Alcohólica en la ciudad de Viedma durante los días 9 y 10 de octubre de 1994, contó con el patrocinio de la *Organización Panamericana de la Salud*, la *Federación Mundial de Salud Mental*, la *Asociación Mundial de Rehabilitación Psicosocial*, el *Instituto Mario Negri de Milán* y la *Dirección de Salud Mental de Trieste*, Italia, y en ella participaron aproximadamente mil trescientas personas. Contó con la convocatoria de las provincias de Córdoba, Salta, Santa fe, Entre Ríos, Mendoza, Neuquén, Chubut, Buenos Aires, San Juan, Tucumán, Formosa, Tierra del Fuego, La Pampa y Capital Federal.

Con el lema: "Del Hospital Psiquiátrico a la Atención Comunitaria" y "Por la plena vigencia de los derechos de las personas, la promoción de la salud y la efectiva rehabilitación" se congregaron prestigiosos especialistas en Salud Mental nacionales e internacionales tales como el Dr. I. Levav, *Asesor Regional para las Américas de la Organización Panamericana de la Salud con sede en Washington*; el Dr. Valentín Barembilit de *Barcelona, España*; la Dra. Diana Mauri, *Prof. de Sociología de la Universidad de Milán y coordinadora de la Cooperación Técnica-Financiera de Argentina con Italia*; el Dr. Domingo

Alves, *Director nacional de Promoción de la Salud de Brasil junto a otros de Chile y Uruguay*; Dra. María Luisa Cordero, *Vice presidente de la Sociedad Chilena de Salud Mental*, Dr. Paulo Amarante, *Prof. de la Escuela de Salud Pública Fundación Oswaldo Cruz de Río de Janeiro* y Dr. Francisco Otonelli, *Director del Instituto de Estudios Legales y Sociales, Uruguay*.

Entre los expositores argentinos se destacaron la Dra. S. Slapak, *Decano de la Facultad de Psicología de la UBA*, el Dr. Vicente Galli, *ex Director Nacional de Salud Mental*; el Sr. A. Moffat, el Dr. Mario Testa y el Dr. Emiliano Galende. Se contó además con la presencia de profesores de cátedra de las Universidades de Buenos Aires, La Plata, Rosario y Córdoba, Dres. Juan C. Domínguez, Hugo Mercer, A. Kraut, F. Bringas entre otros, y con representantes de las Universidades de San Juan, Comahue, Tucumán, Luján y Lomas de Zamora.

Estuvieron presentes representantes de cincuenta y nueve hospitales generales, Colonias y Neuropsiquiátricos de todo el país, las máximas autoridades de Salud Mental de quince provincias argentinas, junto a nutridas delegaciones de las mismas compuestas por estudiantes, pacientes, familiares y psicólogos, psiquiatras, asistentes sociales, psicopedagogos, médicos generales, artistas, enfermeros, educadores, promotores de la salud, público en general, junto a legisladores y jueces. Participaron también representantes de veinte Equipos de Salud Mental de la provincia de Río Negro.

Tras una compleja dinámica compuesta por dieciséis paneles y noventa y seis expositores y tarea de trabajo en pequeños grupos de discusión, donde sobresalía la presencia de pacientes y familiares, junto a los más reconocidos expertos se elaboró la "Declaración de Viedma". La misma coincide ampliamente con el antecedente que constituyó la Declaración de Caracas (ver Vertex, Rev. Arg. de Psiqu. N° Vol. II, N° 6, 1991).

A partir de allí quedó sentado el compromiso, del que participan también las principales entidades científico-gremiales, para la concreción de pre-conferencias regionales que permitan evaluar la marcha de la "Declaración de Viedma" y posibiliten llegar a la Segunda Conferencia Nacional de Salud Mental en las mejores condiciones para encarar la resolución de las problemáticas más urgentes.

Quedó constituida así una instancia que permitirá la incorporación de más y nuevos protagonistas estructurando un proceso nacional de efectiva transformación de las perimidas instituciones manicomiales, construyendo alternativas de prevención, atención y rehabilitación comunitaria.

Principales resultados de la Declaración de Viedma:

## Eje temático I:

*"Análisis crítico de políticas, planes y programas de Salud Mental. Alternativas para la construcción de nuevos sistemas de Salud Mental".*

## Conclusiones

*"Crítica del Hospital Psiquiátrico, experiencias de superación, perspectivas para el cambio, obstáculos y factores facilitadores".*

Se criticaron las propuestas que apuntan a transformar las instituciones manicomiales en hospitales psiquiátricos de alta complejidad. Este tipo de "solución" legitima la continuación del tratamiento represivo de la temática de la Salud Mental (S.M.).

Es necesario:

- Implementar el trabajo preventivo en S.M.
- No "romper los muros" sin la existencia de una previa contención comunitaria para el trabajo en S.M.
- Incorporar recursos humanos no profesionales en S.M.
- Fomentar el trabajo interdisciplinario. El trabajo en este sentido permitiría rescatar los distintos saberes, impidiendo la hegemonía

\* Jefe del Dpto. de Salud Mental. Consejo Provincial de Salud Pública.

de una práctica y una teoría por sobre las otras.

- Fomentar el trabajo intersectorial. Establecer vínculos con la comunidad incorporando en este proceso a sus "Líderes naturales" y a sus instituciones (*Justicia, Educación, Organismos Gubernamentales y no Gubernamentales*). Esta incorporación debería realizarse no sólo desde el discurso sino también a partir de trabajos concretos de cooperación, "poniendo el cuerpo".

- Cambiar el concepto de "lo terapéutico". Transformar las prácticas terapéuticas relacionadas con el aislamiento de la persona por otras donde el tratamiento de sus problemas sea efectuado en el seno de la comunidad. De esta manera el usuario, su familia y la comunidad en general se integran en el tratamiento proponiendo alternativas, donde "lo terapéutico está marcado por lo cotidiano".

- Transformar la representación social de la locura. Este proceso, que es el que posibilita el "cambio de actitudes", parte del "cambio de uno hacia afuera".

- Acompañar la transformación de las prácticas terapéuticas por un cambio en la formación de los recursos humanos de S.M. y por lineamientos político-económicos acordes a éstas.

- Contemplar en estos procesos de cambio las distintas realidades regionales.

El grupo acordó en que "la actitud crítica es necesaria pero no debemos quedarnos en esto, sino ir produciendo cambios desde lo cotidiano y con los recursos humanos disponibles". En este campo, como en toda práctica que se quiera transformadora, "no se trata de hacer lo posible, sino lo necesario" para cumplir con los objetivos éticamente determinados.

#### *"Formulación de políticas nacionales"*

Problemática de la desmanicomialización caracterizándola como condicionada por variables políticas y socio-culturales.

#### *Propuestas realizadas:*

- Declaración del Derecho de los Pacientes. Creación de órganos de contralor.

- Seguridad en la continuidad laboral de los pacientes.

- Jubilaciones especiales.

- Declaración de los Derechos de los Trabajadores de S.M.

- Equiparación de derechos y obligaciones del sector público y el sector privado, con el objetivo de no privatizar el manicomio.

- Priorizar la atención del psíquico y la internación en Hospitales Generales.

- Capacitación permanente de los recursos humanos de S.M.

- Chequeo permanente de títulos y aptitudes de los recursos humanos de S.M.

- Reorientación del perfil de la capacitación de los recursos humanos en S.M. promoviendo el trabajo comunitario en la solución de los problemas.

- Prevención primaria en S.M., "en lo laboral y vivienda y en los aspectos políticos y culturales".

- Conformación de sistemas regionales de atención en los aspectos de planificación y ejecución.

#### *"Construcción de proyectos laborales para usuarios, familias y referentes comunitarios: cooperativas, empresas sociales"*

##### *Conclusiones:*

- El trabajo es un recurso de todas las personas.

- El trabajo es un recurso terapéutico que promueve la valorización de las capacidades, "las potencialidades de cada persona".

- Los proyectos laborales deberían estar insertos en el mercado productivo.

- La "rehabilitación" no sólo se refiere a la recuperación de las posibilidades internas y externas de un sujeto que fueron coartadas y deterioradas por la enfermedad, sino también a la estimulación y el desarrollo de otras potencialidades.

Se expuso el trabajo realizado en Viedma a instancias del Departamento de S.M. Proyecto: Producción de hortalizas y flores en invernadero.

Se relató cómo y por qué surgió este proyecto. Sus objetivos principales. A quiénes se solicitó apoyo financiero. A quién se solicitó apoyo profesional para la capacitación de los usuarios en la especialidad. Actualidad: logros obtenidos. Resultados.

#### *"La S.M. en los trabajadores de S.M.: medio ambiente y condiciones de trabajo"*

Se trataron los siguientes temas:

- Implicancia del medio ambiente regional.

- Implicancia de la Dinámica Institucional. Resistencias. Modelo hegemónico. Recursos humanos insuficientes. Conflictos.

- Dinámica de los Equipos de S.M. Integración. Conflictos. Crisis. Implicancia con la tarea. Compromiso con el usuario.

#### *Eje temático II:*

#### *"Estrategias para promover la transformación de los recursos humanos"*

##### *Conclusiones*

*"Enseñanza de la psiquiatría, la psicología y de la Salud Mental en general y del conjunto de las Ciencias de la Salud".*

*Es necesario:*

- Que las unidades académicas asuman su responsabilidad en la formación de recursos humanos en una perspectiva transformadora.

- Modificar las currículas incluyendo el análisis de problemáticas sociales concretas y prácticas que promuevan la reflexión sobre la realidad social y la interrogación sobre el marco teórico.

- Fomentar el acceso a experiencias de trabajo interdisciplinario.

*"Experiencias de capacitación y actualización para incorporar al conjunto de los trabajadores de la salud (médicos, psicólogos, enfermeros, asistentes sociales, terapeutas ocupacionales, agentes sanitarios y otros) en la atención de la persona en crisis y su rehabilitación social"*

*Es necesario:*

- Capacitar en las problemáticas de S.M. a todos los sectores de la salud.

- Promover y multiplicar las resistencias interdisciplinarias.

- Capacitar en servicios a los trabajadores de S.M., rescatando en este proceso los saberes populares.

- La presencia, en todos los equipos, del operador en S.M. Este, desde su función y desde su capacitación en el terreno, cuestiona el modelo médico hegemónico.

*"Experiencias de movilización e incorporación de la Comunidad en alternativas de prevención, tratamiento y rehabilitación en diversas problemáticas de Salud Mental".*

*Es necesario:*

- Generar un proceso de transformación en las representaciones sociales de la locura que permitan



cambiar las actitudes de la comunidad frente a la persona con sufrimiento mental.

- Utilizar todos los medios disponibles en la comunidad para realizar esta tarea. Los medios masivos de comunicación pueden tener un importante papel en esta tarea.

- Fomentar el trabajo intersectorial para la reflexión y solución de las problemáticas de S.M.

- Involucrar a la población en la problemática a partir de la promoción de la salida laboral en la comunidad de las personas con sufrimiento mental. En este sentido también es importante capacitar a los familiares para que puedan tener acceso a una salida laboral.

- Tener en cuenta en la capacitación las características particulares de cada región. Esta capacitación se da en el trabajo y en construcción con los otros.

Los participantes coincidieron en "la necesidad de una decisión político-económica de sostener programas de capacitación y lugares alternativos al manicomio.

### *Eje temático III:*

#### *"Aspectos Jurídico-Legales"*

##### *Conclusiones*

La permanencia en el país de hospitales psiquiátricos y de leyes que sustentan esas prácticas hacen necesario el compromiso colectivo para reformar este modelo manicomial:

Propender a la implementación de Políticas Sanitarias regionales que promuevan la atención de las problemáticas de S.M. con alternati-

vas a lo asilar acordes con las necesidades de la población y con los recursos de la región.

Promover la divulgación de las Leyes y Anteproyectos existentes al momento en Río Negro, Entre Ríos, Santa Fe, Salta, Córdoba, Mendoza, para que respetando las realidades y marcos posibles en cada región enriquezcan nuestra práctica y promuevan, en aquellas provincias que aún no la poseen, la posibilidad de un marco jurídico que legalice y legitime las propuestas de S.M. para la población.

##### *Propuesta*

Elaborar las estrategias conjuntas para lograr el tratamiento legislativo de modificación del artículo 34 del C. P. (Anteproyecto de Córdoba) y promover (en las provincias que no tienen legislación específica) el cumplimiento de aquellos artículos del Código Civil que protejan los derechos de las personas que sufren o han sufrido enfermedad mental.

Adhesión plena a lo consensuado en la Conferencia de Caracas con su Declaración de los derechos de los enfermos mentales y a sus recomendaciones en cuanto a la urgente necesidad de la reestructuración de la Asistencia como Prestación Integral.

##### *En este sentido:*

Bregar sin tregua por obtener la plena vigencia del respeto de los derechos de las personas, lo que hace necesario plantear acciones concretas y prioritarias para este grupo poblacional.

##### *Iniciativas*

Crear un grupo federal en legisla-

ción y S.M., integrado por representantes de las provincias que, como desprendimiento de este Primera Conferencia Nacional de Salud Mental, se dedique a:

- Organizar (con una frecuencia mínima bianual) una reunión o Jornada Nacional con la concurrencia de representantes provinciales (pertenecientes a las áreas de Salud y Justicia) para una puesta al día de la situación jurídica en las respectivas provincias y avanzar en la creación o modificación de la Legislación Nacional.

- Hacer un seguimiento respecto del cumplimiento de la protección de los derechos por aquellas leyes provinciales promulgadas.

- Organizar algún modo de comunicación escrita para divulgar y hacer circular la información y para dar a conocer los trabajos y/o producción individual y colectiva en las distintas provincias.

- Asesorar e instar a la Conferencia Nacional de Salud Mental para que se den recomendaciones a las más altas instancias nacionales (Poderes Ejecutivo y Legislativo), respecto de la modificación de las normas de fondo (Códigos Civil y Penal).

- Elaborar una publicación con las leyes provinciales ya aprobadas y las modificaciones nacionales propuestas para que cada jurisdicción las haga llegar a los profesores, cuerpo docente de la cátedra de Derecho Civil y Penal (donde haya Facultades de Derecho) y también a los Ateneos y Cursos de Post-grado en esas disciplinas ■

Revista

Cinco  
Años de

TopiA

Temas de Psicoanálisis, Sociedad y Cultura

APARECE ABRIL - AGOSTO - NOVIEMBRE

Informes: 802-5434 / 785-5873

Fax: 943-0968 / 784-1967

Correo Electrónico: TOPIA@PSICONET.SATLINK.NET

PROXIMO NUMERO: NOVIEMBRE 1995

## L'ÉVOLUTION PSYCHIATRIQUE

*Cahiers de psychologie clinique et de  
psychopathologie générale fondés en 1925*

*Rédacteur en chef: Yves Thoret*

**4 Números por año**

Solicitar informes y suscripción en la redacción de Vertex  
373-0690 de 10 a 16 horas