

# MENTE-CEREBRO: SUS SEÑALES Y SU REPERCUSIÓN EN EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

Gerardo Heinze\*

## SUMMARY

Psychiatric disorders may only be understood on the basis of multifactorial genesis. Psychosocial and biological factors (brain neurotransmitters) participate in depression. Our childhood experiences interact with our genetic background, therefore mental health is a complex phenotype influenced by both types of factors.

An important line of investigation is the emotional life of people. At present, studies focusing on the psychodynamic factors are also including neurobiologic factors, which study the biochemical modifications caused by stress. The hippocampus is a fundamental structure in learning and memory processes, which may be affected by emotion and stress. There is a high concentration of glucocorticoid receptors (the stress hormone) in the hippocampus, therefore it is considered as the key site for the integration of the cognitive, neurohormonal and neurochemical response to emotion and stress. Hippocampal dysfunction produces a series of memory disorders. Glucocorticoids generated by prolonged stress may not only reduce the hippocampal volume, but also affect the modulation of genetic expression, immunity, reproduction and bone construction. The most recent imaging techniques have shown disorders in this neuroanatomic structure in patients having experienced traumatic childhood life events or stressing experiences in adulthood (as in battle).

The cerebral response to stress is closely related to the immunologic system. Intercommunication between the nervous and immunologic systems is carried out not only by neurotransmitters generated in the brain, and hormones produced by the endocrine system, but also by the cells regulating the immune response, such as cytokines, whose action on the brain and on behavior is being actually investigated.

**Key words:** Emotion, stress, cytokines, mind, mental health.

## RESUMEN

Las alteraciones psiquiátricas sólo pueden entenderse a partir de una génesis multifactorial. En la depresión intervienen factores biológicos (neurotransmisores cerebrales) y factores psicosociales. Nuestras vi-

vencias infantiles interactúan con nuestro patrimonio genético. La salud mental es un fenotipo complejo influenciado por ambos tipos de factores.

Una línea importante de investigación es la relacionada con nuestra vida emocional. A los enfoques psicodinámicos se han agregado actualmente los enfoques neurobiológicos. Estos han estudiado las modificaciones bioquímicas causadas por el estrés. El hipocampo es una estructura primordial para los procesos de aprendizaje y de memoria que puede ser afectada por la emoción y el estrés. En ese sitio hay una gran concentración de receptores a los glucocorticoides ("las hormonas del estrés"), por lo que se le considera una pieza clave para integrar la respuesta cognitiva, neuro-hormonal y neuroquímica a la emoción y el estrés. Esta disfunción hipocámpica se traduce al mismo tiempo por una serie de alteraciones de la memoria. Los glucocorticoides generados por el estrés prolongado no sólo pueden reducir el volumen hipocámpal sino que también afectan la modulación de la expresión genética, la inmunidad, la reproducción y la formación ósea. Las modernas técnicas de la imagenología han descrito alteraciones en esta estructura neuroanatómica en pacientes con experiencias traumáticas infantiles o sometidos a experiencias estresantes en la edad adulta (por ejemplo, en combate).

La respuesta cerebral al estrés se relaciona íntimamente con el sistema inmunológico. La intercomunicación entre los sistemas nervioso e inmunológico se realiza no sólo por los neurotransmisores generados en el cerebro y las hormonas producidas por el sistema endócrino, sino también por células que regulan la respuesta inmune, como las citocinas, cuya acción sobre el cerebro y la conducta es un tema de investigación actual.

**Palabras clave:** Emoción, estrés, citocinas, mente, salud mental.

Mientras que Freud (9) descubría el enorme poderío de la fuerza mental y la dirigía hacia el análisis psicodinámico de las neurosis, Kraepelin (16) concentraba sus esfuerzos en encontrar una posible alteración metabólica que fuera la causa de la demencia precox

\* Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Calzada México Xochimilco 101. Col. San Lorenzo Huipulco. Tlalpan 14370, México D.F. Tels. (52) 5655 0185, Fax: (52) 5655 0411.

(esquizofrenia) y de la psicosis maníaco-depresiva, cifrando todas sus esperanzas en la posibilidad de que se desarrollaran en el futuro nuevos remedios químicos con los que se pudieran tratar las alteraciones bioquímicas responsables de las enfermedades mentales mayores.

Ambas corrientes han enriquecido la comprensión, así como el abordaje terapéutico, del enfermo mental. La génesis multifactorial continúa siendo el origen más viable para explicar la causalidad de las alteraciones del dualismo patológico mente-cerebro.

Desde que se hizo la primera recopilación histórica se identificaron y se describieron los trastornos depresivos. La alta prevalencia de trastornos depresivos en la población general, y las alteraciones que provoca en la funcionalidad y en la calidad de vida, hacen necesario conocer cada vez mejor las características clínicas y las variables biológicas y sociales que nos permitan obtener la mejor clasificación y tratamiento.

Las causas de la depresión son múltiples y muy complejas. Por una parte, están los factores intrínsecos o biológicos en los que intervienen los neurotransmisores y los procesos neuroquímicos cerebrales y, por la otra, los de tipo psicosocial.

Todos los días nos enteramos de nuevos genes a los que se les atribuyen las enfermedades mentales, y de nuevos tratamientos para curarlas, y recibimos diferentes explicaciones sobre el funcionamiento de la mente y del organismo, por lo que la comunidad científica tiene que enfrentarse al reto de integrar toda esta información.

Todavía no sabemos si somos la suma de nuestras vivencias infantiles o si nuestras emociones y nuestros estados afectivos son resultado de nuestros pensamientos o de las acciones bioquímicas de nuestro cerebro.

En un artículo reciente, Kendler y colaboradores (13) plantearon una pregunta interesante: ¿Cómo contribuyen los genes y el ambiente en la salud mental de las mujeres?. De acuerdo con la mayoría de los estudios genéticos en psiquiatría, observamos que la etiología de la mayoría de los trastornos psiquiátricos es muy compleja y requiere la interacción de varios genes con los factores de riesgo ambientales. Este autor estudió 794 gemelos femeninos en seis dimensiones de la salud mental:

- Percepción de la salud física
- Relaciones interpersonales no conflictivas
- Síntomas depresivos-ansiosos
- Uso de sustancias adictivas
- Autoestima
- Soporte social

En sus resultados observaron un efecto genético en

cada una de estas dimensiones: la heredabilidad varió del 16 al 49%. El ambiente familiar fue una influencia importante en la relación interpersonal, el abuso de sustancias y el soporte social. Los autores concluyen que la salud mental es un fenotipo complejo que es influenciado por factores genéticos y ambientales (30). Mientras que los factores genéticos parecen tener menor importancia etiológica en todas las dimensiones de la salud mental, el ambiente familiar es una influencia importante. Eventualmente los estudios genéticos moleculares podrán descubrir variables biológicas que permiten al individuo permanece mentalmente sano dentro de la adversidad ambiental. Si se descubren estas variables posiblemente podremos prevenir el riesgo de padecer de una enfermedad mental.

### ¿LA EMOCIÓN O EL ESTRÉS DAÑAN AL CEREBRO?

Esta pregunta nuevamente nos remonta a finales del Siglo XIX, cuando Freud (10) publicó el caso de Anna O. quien había sido víctima de una experiencia sexual traumática durante su infancia, que le afectó al grado de dejarle síntomas histriónicos. Freud pensaba, ya en aquellos tiempos, que las vivencias desagradables son el origen etiopatológico de los trastornos mentales y emocionales, pero lo atribuía a mecanismos inconscientes, a un desequilibrio de las fuerzas psicológicas, en las que el ambiente tiene un pobre impacto.

Ni los psicoanalistas ni los psiquiatras biológicos le daban importancia al papel que desempeña el medio ambiente en el desarrollo de las enfermedades mentales (6).

La emoción es una experiencia tan subjetiva que los científicos han tratado de estudiar el papel que desempeña el cerebro, pero se han concentrado en la medición de algunos procesos mentales tales como la percepción y la memoria. Mientras que los neurocientíficos han empezado a examinar cómo nuestro cerebro le da forma a nuestras experiencias y a nuestros recuerdos para generar el amplio y variado repertorio de las emociones humanas (19).

Las emociones determinan lo que somos, y destacan lo que deseamos y lo que no deseamos ser (19).

Una de las áreas cerebrales más importantes que puede ser afectada por la emoción y el estrés es el hipocampo. Este desempeña un papel primordial en el aprendizaje y en la memoria. Las alteraciones de la memoria forman parte del cuadro clínico de la psicopatología relacionada con las alteraciones de los procesos estresantes (1). Cuando exponemos a los animales de experimentación (roedores) a determinados eventos estresantes, se precipitan conduc-

tas semejantes a la depresión en seres humanos. Las principales características observadas en los animales son: inhibición de la actividad motora, cambios en la conducta alimentaria, alteraciones en el sueño, disminución de la conducta competitiva y disminución de la respuesta cerebral a la estimulación (25, 35,36).

Con el modelo animal denominado “depresión inducida por estrés”, se obtuvo una disminución en la concentración de norepinefrina en el *locus coeruleus* y en el líquido cefaloraquídeo, además de una conducta depresiva (37). Estos cambios bioquímicos en el sistema noradrénergico sugieren un papel primordial del hipotálamo en la etiología de la conducta depresiva (38).

Los pacientes con trastorno de estrés post-traumático (TEPT) presentan una gran variedad de alteraciones de la memoria, incluyendo a la llamada memoria de declaración (8).

El hipocampo tiene una gran concentración de receptores de glucocorticoides, que son las llamadas “hormonas del estrés” (5); y también tiene receptores de mineralocorticoides que contienen una enzima que metaboliza el cortisol (23). El hipocampo modula la liberación de glucocorticoides por medio de su efecto inhibitorio sobre el eje talámo-hipófisis-adrenal (6).

Estos hallazgos señalan que el hipocampo es una pieza clave para integrar la respuesta cognitiva, neuro-hormonal y neuroquímica a la emoción y al estrés (7).

Actualmente la línea de investigación más prometedora señala que la disfunción hipotalámica es la base anatómica y fisiológica responsable de la alteración de la memoria: la fragmentación y el recuerdo retardado de acontecimientos traumáticos durante la infancia. El hipocampo también desempeña un papel importante en otros síntomas del trastorno de estrés post-traumático. Los altos niveles de glucocorticoides que se presentan durante los periodos de estrés prolongado, dañan el hipocampo, lo que se manifiesta por la disminución de las divisiones dendríticas, la alteración de la estructura sináptica terminal y la inhibición de la regeneración neuronal (40). El efecto de los glucocorticoides sobre la fisiología del organismo que está expuesto al estrés es algo más complejo que la simple muerte celular en el hipocampo. Los glucocorticoides tienen una gran variedad de efectos; además de afectar la fisiología cerebral, modulan la expresión genética, la inmunidad, la reproducción y la formación de hueso. Estos efectos pueden proteger al organismo durante ciertas situaciones de estrés, pero en otras, el efecto de los glucocorticoides puede dañarlo (39).

Algunos estudios con resonancia magnética para medir el volumen hipocampal en pacientes con historia de estrés severo durante la infancia o en sujetos que han estado en combate y que han desarrollado el TEPT, muestran la reducción del volumen hipocampal, sobre todo del lado izquierdo cuando se les compara con los grupos de controles sanos (32).

La conclusión es que los estudios mencionados muestran una atrofia del hipocampo que parece ser específica para diagnosticar el TEPT (12).

En los pacientes que tuvieron una experiencia traumática en la infancia, se redujo más el volumen hipocampal izquierdo, mientras que en los pacientes de edad avanzada con TEPT, se observó atrofia hipocampal bilateral o del lado derecho. La explicación de estos diferentes hallazgos es que el hipocampo continúa desarrollándose después del nacimiento, o que el volumen hipocampal con una memoria hipofuncional desde el nacimiento, puede ser un factor de riesgo para desarrollar el TEPT.

Desde hace años se cree que la exposición a un estrés duradero se relaciona con el inicio de un episodio depresivo (29). En las depresiones también se ha encontrado que se elevan los niveles de cortisol y se presentan trastornos cognoscitivos propios de la disfunción hipocampal (6,11). De la pregunta inicial, sobre si el estrés puede dañar el cerebro, surge una segunda pregunta: ¿Qué podemos hacer para prevenirlo o evitarlo? La respuesta todavía no la tenemos.

Hasta ahora los investigadores han preferido estudiar los procesos mentales más fácilmente medibles como la percepción y la memoria.

Los seres humanos se relacionan o comunican a nivel emocional. Reaccionamos en forma similar a ciertos estímulos.

El entendimiento de las emociones es una de las principales metas de la ciencia actual que está relacionado con la comprensión del funcionamiento entre lo mental y lo cerebral.

La pregunta crucial es si el estrés continuo y las experiencias tempranas adversas pueden enfermarnos física y mentalmente.

Muchos científicos suelen decir que la mente es aquello que el cerebro hace.

La creencia de que la mente desempeña un papel importante en la enfermedad física se remonta a las épocas más remotas de la medicina. También los pacientes aceptan que la actitud mental puede afectar el curso de su enfermedad.

Durante el siglo XX, nadie se imaginaba que pudiera haber interrelación entre las enfermedades infecciosas y las inflamatorias, pero hoy, con las nuevas herramientas moleculares y farmacológicas, sa-

bemos que el sistema inmunológico y el cerebro se intercomunican, mediante una red de señales a través del sistema endocrino (18).

Parece ser que esta red de intercomunicación es rápida y constante. Las sustancias químicas producidas por las células inmunes envían señales al cerebro, el cual a su vez, envía señales para actuar sobre el sistema inmune; es decir que estas sustancias químicas influyen sobre el comportamiento y la conducta de las personas (22,34). Cualquier interrupción o anormalidad en esta red de intercomunicación (por los fármacos, las sustancias tóxicas, el estrés, etc.) altera la homeostasis entre estos sistemas y aparecen procesos infecciosos, inflamatorios y autoinmunes, trastornos afectivos, síndrome de fatiga crónica (20) y otros.

Sabemos que la respuesta cerebral al estrés se activa bajo situaciones amenazantes: el sistema inmunológico responde automáticamente a los patógenos y a las moléculas extrañas. El ser humano tiene toda una maquinaria celular para mantener el equilibrio o el "estado estable" del organismo (2,15).

Actualmente la investigación está dirigida a descubrir la manera en la que los estímulos adversos amenazan la estabilidad molecular, celular y conductual, así como los esfuerzos del organismo para restablecer la homeostasis. Este puede responder con ciertos síntomas de enfermedades inmunológicas o mentales, que sugieren la interdependencia que hay entre el cerebro y el sistema inmunológico: la contrarregulación entre un sistema y otro, que al presentarse una desregulación propician las enfermedades (33).

A primera vista, el sistema nervioso central y el sistema inmune están organizados en forma diferente. Generalmente se considera al cerebro como el centro de mando que recibe y envía señales eléctricas bajo ciertos patrones semejantes a una red telefónica. En contraste, el sistema inmune está descentralizado, y los diferentes órganos que lo componen (bazo, médula ósea, timo y ganglios linfáticos) están diseminados por todo el organismo. Este sistema inmune interviene vía torrente sanguíneo para proteger al organismo de los patógenos que pueden producir diferentes enfermedades.

Sin embargo, el sistema nervioso central y el sistema inmune son más similares que diferentes, sobre todo en su manera de recibir, reconocer e integrar las señales del ambiente exterior. Ambos sistemas tienen elementos sensoriales que reciben información del exterior y de otras partes del organismo, así como elementos motores que producen la respuesta apropiada (33).

Sabemos que el cerebro tiene capacidad para crear nuevas memorias y para adaptarse a ciertos fenóme-

nos adversos, como la enfermedad. Esta plasticidad es la que le permite crear nuevas conexiones y perder otras.

El equilibrio bioquímico del cerebro nos predispone a reaccionar en formas variables a los diversos acontecimientos externos, de acuerdo con la estructura biológica disponible (33).

La etiología de los trastornos depresivos es también de tipo multifactorial. Sus manifestaciones clínicas pueden deberse a alguna enfermedad física, a la desregulación del sistema neuroendocrino, o pueden ser el resultado de un mecanismo de defensa ante un trauma que ha inducido cambios psicobiológicos.

Los que nos hemos dedicado al estudio de los episodios depresivos nos preguntamos si la depresión es un estado de adaptación ante alguna desregulación física o una enfermedad no relacionada con ninguna función determinada.

Tanto los médicos como los pacientes saben o intuyen que la salud emocional está estrechamente relacionada con la salud física y viceversa, y que una adecuada relación médico-paciente puede influir en el buen resultado de un tratamiento.

La interrelación mente-cuerpo todavía no se explica científicamente. Sabemos que el cerebro y el sistema inmune tienen una intercomunicación vital que también incluye al sistema neuroendócrino, aunque el sistema inmune continúa siendo un misterio (17).

La comunicación entre estas tres vías es a nivel de moléculas químicas. Intervienen también los neurotransmisores producidos por el cerebro, las hormonas producidas por el sistema endócrino y unas sustancias químicas llamadas citocinas, producidas por el sistema inmune.

Las citocinas son un grupo de proteínas, también llamadas hormonas del sistema inmune, que son secretadas por varias células que actúan como señales entre unas y otras células para regular la respuesta inmune a una lesión o a una infección (17).

Algunas de las citocinas pueden estar relacionadas con los trastornos psiquiátricos, ya que son secretadas por las células cerebrales (astrocitos y

microglia), y ya contamos con evidencias de que hay receptores cerebrales de citocinas (17).

En la regulación de las citocinas influyen los factores genéticos y ambientales o estresantes. Su interacción fisiológica mantiene la homeostasis para conservar la salud física y, probablemente, la mental, pues su interacción patológica puede desencadenar una variedad de enfermedades: alergias, infecciones y, tal vez, trastornos mentales.

Las citocinas se han relacionado con varias actividades cerebrales incluyendo las actividades inmunológicas, neuroquímicas, neuroendócrinas y conductuales.

Sus efectos neuroquímicos son, entre otros, el incremento de los metabolitos de la serotonina y norepinefrina. Sus efectos conductuales son específicamente adaptativos y pueden interpretarse como un mecanismo para mantener la homeostasis: aumentar el sueño, la somnolencia, la fatiga, disminuir el apetito y el deseo sexual.

Actualmente los científicos suponen que cuando este sistema molecular sufre cierto desequilibrio, puede llegar a inducir una enfermedad inflamatoria, como la artritis reumatoide, o un trastorno mental, como la depresión.

Dentro del área del cerebro subcortical, se examinó exhaustivamente la relación mente-cuerpo, es decir la parte del piloto del cerebro que controla la conciencia y las respuestas autonómicas, especialmente aquellas que perciben la amenaza.

El fisiólogo Hans Selye tomó esta idea para proponer que la respuesta corporal a algunos estímulos externos o factores estresantes pueden causar ciertas enfermedades (31).

Por ejemplo, las células del hipotálamo de la rata se activan bajo ciertas condiciones de estrés, y producen diferentes moléculas, incluyendo la hormona del estrés, que es la hormona liberadora de la corticotrofina (HLC).

Esta es la hormona más importante entre el SNC y el sistema inmune y es producida por las neuronas del hipotálamo y de otras regiones cerebrales, y une las respuestas inmunológicas y las emocionales (3,28).

Los neurotransmisores no sólo se encargan de transmitir señales entre las neuronas; las hormonas no se limitan al sistema endocrino, ni las sustancias químicas al sistema inmunológico, sino que todas se interconectan con el cerebro. Muchas de estas interacciones se llevan a cabo a través del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en respuesta a estímulos estresantes externos.

Se ha descubierto que los leucocitos producen pequeñas proteínas llamadas citocinas, que tienen la

función de coordinar las respuestas de otras partes del sistema inmune a los patógenos para combatir las reacciones alérgicas, las infecciones y para destruir a los virus (17).

Las citocinas como las interleucinas 1 y 2, funcionan como señales entre las células inmunes y otros tipos de células y órganos incluyendo algunas partes del cerebro. Atraviesan la barrera hematoencefálica durante el proceso inflamatorio, y el cerebro responde con fiebre a través del hipotálamo, posiblemente para combatir o destruir a los invasores bacterianos o virales (26).

Las interleucinas pueden ser tóxicas para las neuronas sobre todo en altas concentraciones durante las infecciones prolongadas, como en el SIDA. Se cree que estas moléculas también pueden intervenir en el mecanismo de muerte neuronal en los procesos demenciales, como en la Enfermedad de Alzheimer, precedidos por procesos inflamatorios.

El mensajero químico que media el estrés con la respuesta inmune es la hormona liberadora de corticotrofina (HCL), secretada por el hipotálamo. Esto es el principio de una cascada de eventos bioquímicos del cerebro, en respuesta a un suceso estresante. Uno de los principales productos de esta cascada es el cortisol, que tiene importantes implicaciones en los estados depresivos (4,21).

El cortisol también es un potente anti-inflamatorio e inmunoregulador que inhibe la producción de interleucina 1. El cortisol evita que el sistema inmunológico reaccione excesivamente ante algún evento adverso y dañe células y tejidos sanos. Una vez puesto en la circulación, el cortisol inhibe la secreción de la HCL por el hipotálamo mediante el mecanismo de retroalimentación. La sobreproducción o la subproducción de cortisol puede traer consecuencias desastrosas, es decir, puede causar la hiperactividad o la hipoactividad del sistema inmune, respectivamente (27).

Las neuronas hipotalámicas que producen HLC también llegan a otras estructuras cerebrales, como el *locus coeruleus* y la amígdala, que controlan las conductas relacionadas con el miedo. De esta forma, la HLC y el cortisol vinculan la respuesta inmune del organismo y la regulación cerebral de la respuesta al estrés.

Muchos de los padecimientos de los seres humanos se deben a la disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y a los bajos niveles de HLC, que dan por resultado un sistema inmune hiperactivo. Los bajos niveles de HLC se traducen clínicamente en fatiga, letargo, aumento del sueño y dolor óseo, que son síntomas típicos de algunas enfermedades crónicas, como la fibromialgia, la artritis reumatoide y el síndrome de fatiga crónica, así como de trastornos afectivos y

sobretudo de estados depresivos atípicos, que se caracterizan por mucha fatiga y aumento del sueño y del apetito.

Lo opuesto, es decir, aumento de producción de la HLC, frecuentemente se relaciona con melancolía y con la forma clásica de un estado depresivo mayor. En los estados depresivos hay un incremento de las interleucinas 1 y 2. Este aumento de las citocinas proinflamatorias en los deprimidos, se correlaciona con la severidad de los síntomas y la hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.

Ahora se puede decir que hay una relación entre la depresión y las enfermedades inflamatorias, y que algunos de los síntomas los comparten ambas.

Se ha observado que ciertos fármacos psicoactivos mejoran las enfermedades inflamatorias y que ciertos fármacos con acción sobre el sistema inmune son útiles para tratar los trastornos psiquiátricos.

Por todo lo anterior creemos comprender mejor la interacción entre los factores estresantes, como posibles factores etiopatogénico de algunos trastornos psiquiátricos. Cada ser humano tiene su propio nivel de respuesta al estrés, que está, probablemente, predeterminado genéticamente. La combinación de los genes con las experiencias tempranas puede regular la respuesta individual al estrés.

Como las citocinas se relacionan con los neurotransmisores cerebrales y pueden ser influenciadas por diversos factores ambientales adversos, se ha postulado que estas “hormonas inmunológicas” pueden desempeñar un papel determinante en los trastornos psiquiátricos. Actualmente ya contamos con algunas investigaciones que demuestran alteraciones inmunológicas en la esquizofrenia, en la enfermedad de Alzheimer y en otras más (14).

En diversos estudios sobre la esquizofrenia se ha encontrado una disminución en la producción de las interleucinas tipo 2, especialmente en los casos en los que la enfermedad se inicia a temprana edad y cuando predominan los síntomas negativos (24). Otros hallazgos han sido menos consistentes y aún queda por determinarse si ciertos tipos de esquizofrenia se relacionan estrechamente con algún factor viral o del neurodesarrollo.

En la Enfermedad de Alzheimer se ha postulado que los mecanismos inflamatorios e inmunes son factores etiológicos, pues en estos casos de demencia, la proteína  $\alpha$ -antiquimiotripsina se encuentra elevada tanto en plasma como en el líquido cefalorraquídeo, lo cual contribuye a los depósitos amiloides de la placa senil.

También el aumento de las interleucinas 1 y 6, que incrementan la síntesis de las proteínas amiloides precursoras, puede ser uno de los factores causantes

de esta enfermedad tan incapacitante (17).

En las diferentes fases de la Enfermedad de Alzheimer se presenta la desregulación de algunas citocinas pero todavía no conocemos si es una reacción o la causa principal de la destrucción celular cerebral.

Las citocinas parecen actuar como neuromoduladores dentro del cerebro. Nuestro conocimiento actual nos lleva a especular sobre una posible relación entre las citocinas y la psicopatología. Debe enfatizarse que nuestro conocimiento sobre el papel de las citocinas en el Sistema Nervioso Central aún se encuentra en etapas muy tempranas. La mayoría de la información proviene de estudios en animales de experimentación y pocos en seres humanos.

Necesitamos mayor información de estudios en humanos para conocer el papel de las citocinas en la fisiología de trastornos psiquiátricos específicos. Esta línea de investigación nos llevará a un nuevo abordaje para entender y tratar las enfermedades psiquiátricas.

Las aportaciones de la psiquiatría y las neurociencias sobre el concepto mente-cerebro nos llevan hacia un modelo más integral para el futuro médico que estudiará psiquiatría. La parte psicosocial ambiental y familiar de la conducta del individuo tiene indudablemente una repercusión sobre su biología y en la manifestación de ciertos síntomas que son típicos para tal o cual enfermedad mental.

## REFERENCIAS

1. AREHART-TREICHEL J: Stress more toxic to brain than researchers thought. *Psychiatric News*, Mayo 19, 2000.
2. BARKER E, FUJIMARA SF, FADEM MB, LANDAY AL, LEVY JA: Immunological abnormalities associated with chronic fatigue syndrome. *Clinical Infectious Diseases*, 18: s136-s141.1994.
3. BERNTON EW, BEACH JE, HOLADAY JW, SMALLRIDGE RC, FEIN HGZ: Release of multiple hormones by a direct action of interleukin-1 on pituitary cells. *Science*, 238: 519-521, 1987.
4. BESEDOVSKY H, DEL REY A, SORKIN E, DA PRADA M, BURRI R, HONEGGER C: Cytokines as modulators of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 40: 613-618, 1991.
5. BRANDON DD, KENDALL JW, ALMAN K, TOWER P, LORIAUX DL: Inhibition of dexamethasone binding to human glucocorticoid receptor by New World primate cell extracts. *Steroids*, 60: 463-466, 1995.
6. BREMNER JD: Does stress damage the brain? *Biol Psychiatry*, 45:797-805, 1999.
7. DEUSCHLE M, SCHWEIGER U, WEBER B, GOTTHARDT U, KORNER A, SCHMIDER J y cols.: Diurnal activity and pulsatility of the hypothalamus-pituitary-adrenal system in male depressed patients and healthy controls. *J Clin Endocrinol Metab*, 82: 234-238, 1999.
8. EICHENBAUM H: Conscious awareness, memory and the hippocampus. *Nature Neuroscience*, Vol. 2, No. 9, pp. 775-776, 2001.

9. FREUD S: Introductory Lectures on Psychoanalysis. En: *Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud*. Hogarth Press, Londres, 1964.
10. FREUD S: *Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud*. Hogarth Press, Londres, 1964.
11. GORMLEY GJ, LOEY MT, REDER AT, HOSPELHOM VD, ANTEL JP, MELTZER HY: Glucocorticoid receptors in depression: relationship to the dexamethasone suppression test. *Am J Psychiatry*, 142: 1278-1284, 1985.
12. GURVITZ TV, SHENTON ME, PITMAN RK: Reduced hippocampal volume on magnetic resonance imaging in chronic post-traumatic stress disorder. *Annual International Society of Traumatic Stress Studies*, Miami, 1995.
13. KENDLER KS, MYERS JM, NEALE MC: A multidimensional twin study of mental health in women. *The American Journal of Psychiatry*, 157, 4:506-513, 2000.
14. KIELCOTT-GLASER JK, MARUCHA PT, MALARKY WB, MERCADO AM, GLASER R: Slowing of wound healing by psychological stress. *Lancet*, 346: 1194-1196, 1995.
15. KONSTANTINOV K, VON MIKEEZ A, BUCHWALD D, JONES J, GERACE L, TAN EM: Autoantibodies to nuclear envelope antigens in chronic fatigue syndrome. *Journal of Clinical Investigations*, 98: 1888-1896, 1996.
16. KRAEPELIN E.: *Manic-Depressive Insanity and Paranoia*. E. and S. Livingstone, Edinburgo, 1921.
17. KRONFOL Z, REMICK DG: Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry*, 157:5, 2000.
18. KUNKEL SL, REMICK DG (eds): *Cytokines in Health and Disease*. Marcel Dekker, Nueva York, 1992.
19. LEDOUX J: *The Emotional Brain. The Mysterious Underpinnings of Emotional Life*. Simon & Schuster, Nueva York, 1996.
20. LLOYD A, HICKIE I, WAKEFIELD D: Immunity and the pathophysiology of chronic fatigue syndrome. *Ciba Foundation Symposium*, 173: 176-192, 1993.
21. MAES M, MELTZER H, BOSMANS E, BERGMANS R, VANDOOLAEGHE E, RAJAN R, DESNYDER R: Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6 receptor, soluble interleukin-2 receptor and transferrin receptor in major depression. *J Affect Disord*, 34, 301-309, 1995.
22. MUSSELMAN DL, NEMEROFF CB: Adrenal function in major depression. *The endocrinologist*, 5:91-96, 1995.
23. PRATT WB, TOFT DO: Steroid receptor interactions with heat shock protein and immunophilin chaperones. *Endocr Rev*, 18: 302-360, 1997.
24. RAPAPORT MH, TORREY EF, MCALLISTER CG, NELSON DL, PICKAR D, PAUL SM: Increased serum soluble interleukin-2 receptors in schizophrenic monozygotic twins. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci*, 243: 7-10, 1993.
25. RITTER S, PELZER NL, RITTER RC: Absence of glucocorticoid feeding after stress suggests impairment of noradrenergic neuron function. *Brain Res*, 149:399-411. 1978.
26. RIVEST S, RIVIER C: Centrally injected interleukin-1 $\beta$  inhibits the hypothalamic LHRH secretion and circulating LH levels via prostaglandins in rats. *J Neuroendocrinol*, 5: 445-450, 1993.
27. RIVIER C: Neuroendocrine effects of cytokines in the rat. *Rev Neurosci*, 4: 223-237, 1993.
28. SAPOLSKY R, RIVIER C, YAMAMOTO G, PLOTSKY P, VALE WW: Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Science*, 238: 522-524, 1987.
29. SCHLECHTE JA, SHERMAN B: Lymphocyte glucocorticoid receptor binding in depressed patients with hypercortisolaemia. *Psychoneuroendocrinology*, 10: 469-474. 1985.
30. SHELINE Y, WANG P, GADO M, CSERNANSKY J, VANNIER M: Hippocampal atrophy in major depression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93:3908-3913, 1996.
31. SPECTOR NH: The great Hans Selye and the great «stress» muddle. *Developmental-Brain-Dysfunction*, 10, 6: 538-542, 1997.
32. STARKMAN MN, GEBARSKI SS, BERENT S, SCHTEINGART DE: Hippocampal formation volume, memory disfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's Syndrome. *Biol Psychiatry*, 32: 756-765, 1992.
33. STERNBERG E: Emotion and Disease: A balance of Molecules. En: *States of Mind*, Roberta Conlan(Ed.), 103-122, John Wiley and Sons, Inc. Washington, 1999.
34. VAN PRAAG HM: Faulty cortisol/serotonin interplay. Psychopathological and biological characterisation of a new, hypothetical depression subtype (SeCA depression). *Psychiatry Res*, 65: 143-157. 1996.
35. WEISS JM, BAILEY J, GLAZER HI: Effects of acute exposure to stressors on subsequent avoidance-escape behavior. *Psychosom Med*, 37:499-521, 1975.
36. WEISS JM, SIMSON PG, AMBROSE MJ, WEBSTER A, HOFFMANN LJ: Neurochemical basis of behavioral depression. En: *Advances in Behavioral Medicine*, Vol. 1, E. Katkin and S. Maunch (Eds.), pp. 233-275. JAI Press, Greenwich, 1985.
37. WEISS JM, STONE EA, HARRELL N: Coping behavior and brain norepinephrine level in rats. *J Comp Physiol Psychol*, 72: 153-160. 1970.
38. WEISS JM: Stress induced depression: En: *Critical Neurochemical and Electrophysiological Changes. Neurobiology of learning, Emotion and Affect*. John Madden (Ed.), pp. 123-154, Raven Press, Nueva York, 1991.
39. YEHUDA R., KAHANA B, BINDER-BYRNES K y cols.: Low urinary cortisol excretion in Holocaust survivors with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*, 152: 982-986, 1995.
40. YEHUDA R, SOUTHWICK SM, MASON JW y cols: Interactions of the hypothalamic-pituitary adrenal axis and the catecholaminergic system of the stress disorder. En: Guiller EL. (Ed). *Biological Assessment and Treatment of PTSD*. American Psychiatric Press, Washington, 1990.