

## LA FUNCION DEL EJE HIPOTALAMICOHIPOFISIARIOADRENAL Y SU RELEVANCIA EN PSIQUIATRIA\*

Por ENRIQUE GALLI\*\*

### RESUMEN

*Se describe al eje hipotálamicohipofisiarioadrenal (EH) como base del concepto de la psiconeuroendocrinología, con una interpretación estructural y funcional de las glándulas endocrinas, el sistema nervioso central (SNC) y la conducta derivada de la relación entre ellos. Se describe, de acuerdo al trabajo de HOLSBOER et al., la función de las hormonas del EH en la neuroregulación del sueño en desórdenes afectivos. Se encuentra que el aumento de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), el cortisol y la disminución de testosterona (Te), son marcadores específicos del estadio agudo de la depresión. Sin embargo la estructura del sueño y la concentración de la hormona del crecimiento (HC) no se normaliza después de la mejoría clínica.*

### SUMMARY

*The hypothalamo-pituitary-adrenal axis (HPA) is described as base of the psychoneuroendocrinology's concept with an structural and functional interpretation of the endocrine glands, the central nervous system, and behavior derived from the interaction among them. We describe, according to HOLSBOER et al. works, the function of the HPA hormoes in the neuroregulation of sleep in affective disorders. It is found that the rise of CRH and the decrease of testosterone are specific markers of the acute episode in depression. Whereas the sleep structure and GH concentration do not normalice after clinical remission.*

**PALABRAS - CLAVE:** Eje hipotálamicohipofisiarioadrenal, desórdenes afectivos, desórdenes del sueño.

**KEY WORDS:** Hypothalamic pituitary adrenal axis, affective disorders, sleep disorders.

---

\* Trabajo presentado en la sesión plenaria "Psiquiatría y Neurociencias", XII Congreso Nacional de Psiquiatría, 1992

\*\* Jefe del Departamento de Psiquiatría, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima.

## CONCEPTO Y ASPECTOS GENERALES

El eje hipotálamicohipofisiario-adrenal (EH) es la base del concepto de la psiconeuroendocrinología y refleja una construcción e interpretación estructural y funcional entre el sistema hormonal, el sistema nervioso central y las conductas que son derivadas y moduladas por ambos (definición dada en el Congreso de Psiconeuroendocrinología de Siena, Junio de 1992).<sup>1</sup>

Desde que SEYLE y MASON, entre otros, investigaron la función del EH, este ocupó una posición central en la psiconeuroendocrinología. El CRH, el ATCH y el cortisol, están todos elevados en una variedad de estresores físicos y psíquicos y el EH sirve como primer factor en el mantenimiento de la homeostasis y el desarrollo de respuestas adaptativas a estímulos nuevos y desafiantes.

Evidencia auto-radiográfica indica que el principal sitio neuroanatómico de acción para los efectos centrales de las hormonas del EH yace entre el circuito medio cerebral límbico y el sistema reticular activador ascendente.

Los mecanismos neuroquímicos involucrados por los efectos de la medicación en el cortex, en el humor y la mente son complejos, considerando que la liberación de CRH está relacionada con la inhibición noradrenérgica así como la estimulación colinérgica y serotoninérgica, con influencias ampliadas a través del sistema gabaérgico, opioides y otros sistemas péptidos. Observaciones del cambio de humor en pacientes con el síndrome de Cushing y la enfermedad de Addison generaron hipótesis como que las anomalías del control EH podrían estar involucradas en

la génesis y carácter de los desórdenes del humor depresivo. Estas hipótesis fueron afirmadas, por la alta frecuencia de depresiones y manías asociadas e inducidas por el tratamiento con glucocorticoides exógenos. Disturbios en el humor se encuentran en más del 50% de los pacientes con síndrome de Cushing; en los pacientes con psicosis y pensamientos suicidas alcanzan alrededor del 10% de los casos.

Trastornos cognoscitivos, principalmente en la memoria visual y las funciones corticales altas son comunes y han sido relacionadas al grado de hipercortisolinenia presente. En general la reducción en el nivel de cortisol, dramáticamente resulta en una normalización del humor y del estado mental. En la enfermedad de Addison la apatía, el aislamiento, los trastornos del sueño y la disminución de la concentración acompañan frecuentemente a una prominente fatiga, otra vez los glucocorticoides y no los electrolitos resultan responsables de la sintomatología conductual.

A pesar de los antiguos intentos al utilizar ACTH y corticosteroides terapéuticamente en esquizofrenia, las anomalías más reproducibles en el EH han sido encontradas en la depresión. En adición a una disminución de la sensibilidad a la supresión del cortisol por la dexametasona, muchos pacientes muestran una respuesta adrenocortical aumentada a la infusión de ACTH, elevación de la secreción basal de ACTH, y alteración del ritmo circadiano de ambos, cortisol y ACTH. Niveles tisulares incrementados de cortisol han sido reportados en exámenes postmortem de víctimas suicidas; como también niveles aumentados en líquido cefaloraquídeo de CRH, cortisol y ATCH en pacientes deprimidos hospitalizados. En algunos casos la libe-

ración de cortisol durante la hipoglicemia está atenuada. Paralelamente respuestas aberrantes de cortisol a infusiones de clonidina, fisostigmina y 5-hidroxitriptofano han sido descritas. Recientemente varios grupos han reportado un aplamiento a la respuesta del ACTH a la infusión de CRH. Sin embargo, a pesar de que es factible la reproducción de las anomalías en este sistema en la depresión, todavía no hay suficientes mecanismos integrativos que hayan germinado. Investigaciones concomitantes empleando valoraciones de la función neuroendocrina y neuro-transmisora monoamínica, han implicado un aumento de la actividad serotoninérgica central, como también una disminución noradrenérgica central. La ausencia de estudios longitudinales comparativos adecuados para el entendimiento de tal fenómeno, ha hecho que su contribución haya sido relativa a la genética, al desarrollo psicobiológico, al medio ambiente y a los factores psicológicos. Las interrelaciones entre estrés crónico y los trastornos depresivos sugieren que algunos síndromes psiquiátricos pueden no ser estados de enfermedad *per se*, sino más bien existe un continuo con el funcionamiento normal. En favor de tal concepción, hay una variedad de estudios que implican que a pesar que la liberación aguda de glucocorticoides puede servir a las necesidades homeostáticas, una activación más prolongada puede resultar en una neuropatología estructural, y especulativamente en cambios de conducta más duraderos. Algunas de las secuelas neuropatológicas del envejecimiento humano normal paralelo a adaptaciones en el EH, pueden producir o ser secundarias a cambios de la función neuroendocrina y a la respuesta al estrés.<sup>2, 3, 4</sup>

## LA FUNCION DE LAS HORMONAS DEL EH EN LA NEUROREGULACION DEL SUEÑO EN LOS DESORDENES AFECTIVOS<sup>5</sup>

### Introducción

Entre los estudios más consistentes en la investigación psiquiátrica durante los últimos 25 años, están los estudios de los cambios de la estructura del sueño, y los de la actividad endocrina en pacientes deprimidos. Están bien documentadas las anomalías del EEG-sueño y las de la secreción hormonal. Entre los trastornos del EEG-sueño tenemos: acortamiento de la latencia REM, incremento de la actividad REM, reducción de las ondas lentas del sueño (SWS) y disturbios en la continuidad del sueño. Entre los trastornos de la secreción hormonal tenemos particularmente una sobreactividad en el EH. Son detectados durante el sueño de personas normales la ocurrencia cíclica de períodos de sueños REM y no REM en el registro EEG-sueño, y también patrones característicos de la secreción de varias hormonas, como: el pico de aumento de la hormona del crecimiento (HC) al inicio del sueño y el aumento del cortisol en la mañana siguiente temprano. Registros sincrónicos del EEG-sueño y las secreciones hormonales nocturnas, son un paso interesante para dilucidar la interacción entre ellos.

Los autores han realizado una serie de estudios en pacientes con depresión mayor y en controles normales, para investigar la función de las hormonas del EH en la neuroregulación del sueño en los trastornos afectivos en los últimos diez años. Los autores realizaron un estudio

longitudinal comparativo de la estructura del sueño y la secreción hormonal nocturna en pacientes con depresión mayor durante la enfermedad y después de la recuperación. En sujetos controles sanos, ellos examinaron los efectos sueño-endocrinos del cortisol, la desoxicorticosterona, un neuroesteroide que predominantemente se une a receptores mineralocorticoides, la infusión repetitiva del neuropéptido, la hormona liberadora de corticotropina, y la ACTH 4-9 sintética.

#### *Material y método*

Todos los estudios fueron llevados a cabo en el laboratorio de sueño con la técnica "a través de la pared", que los autores vienen realizando en sus múltiples investigaciones. Durante la investigación nocturna era registrado el EEG-sueño entre las 11 pm y las 7 am, precedidos por una o dos noches de adaptación previa. Muestras de sangre para medir la concentración de cortisol y de HC eran tomadas cada 20 minutos entre las 8 pm y las 7 am. En la muestra de pacientes con depresión, adicionalmente se colectaron muestras de prolactina y testosterona cada hora. Los pacientes con depresión mayor fueron 20 hombres en episodio agudo, con edad media:  $46.4 \pm 11.3$  años. La fase aguda de la enfermedad se midió con el DSM-III-R y el test de Hamilton con un score  $27.7 \pm 6.8$ . Se estudió los pacientes en la fase aguda y después de la recuperación (tres meses) y el score de Hamilton en niveles normales.

Los controles sanos fueron hombres voluntarios entre la edad de 20 y 35 años en número de 11 a los que se les proporcionó sustancias, y en número de

ocho a los que se les suministró placebo (PI).

A los controles se les administró randomizadamente las siguientes sustancias:

1. Cortisol (Co), aplicación pulsátil de un total de dosis de 1 mg por kg de peso, iniciándose con el 20% de la dosis total a las 5 pm, futuras dosis fueron orales de 6% o a la vez placebo.
2. Desoxicorticosterona (DOC), aplicación oral de 2 mg o PI a las 10 pm.
3. Hormona liberadora de corticotropina (CRH): 4 infusiones de 50 µg cada una o placebo a las 10 pm, 11 pm, 12 pm y 1 am.
4. ACTH 4-9 sintética, análoga al HOE 427, 4 infusiones de 120 µg cada una o placebo a las mismas horas que en el paso anterior.

#### *Resultados*

En los pacientes deprimidos, la estructura en el EEG-sueño no difiere entre la depresión aguda y la recuperación, excepto por una disminución del estadio 4 del sueño. También la relativa baja concentración de HC no varía después de la recuperación. En contraste, la significativa disminución del cortisol aparece en los pacientes recuperados, con el consiguiente aumento hacia el final de la noche. La concentración de testosterona muestra un significativo incremento después de la remisión. No se encuentra diferencias en la secreción de prolactina en los depresivos agudos y recuperados,

lo mismo que en los controles normales jóvenes.

En los controles, bajo el efecto del cortisol se incrementa significativamente la SWS y la HC, y hay una supresión del estadio REM.

La DOC no produce cambios en la estructura del EEG-sueño. La infusión repetitiva de CRH produce una elevación de la concentración del cortisol y un aplanamiento del pico de la HC durante la primera mitad del sueño. La onda SWS disminuye significativamente durante la segunda mitad de la noche, mientras el estadio REM se redujo durante el total de la noche.

Bajo el efecto de la aplicación pulsátil de la ACTH sintética se produjo una disminución de la eficiencia del sueño, una prolongada latencia REM, un incremento del estar despierto y una disminución de la SWS en el primer tercio de la noche. Las concentraciones de cortisol y de HC no variaron.

### *Discusión*

Los datos muestran que una disminución de la elevación del cortisol y la ocurrencia de un cortisol alto en la noche temprana, y el bloqueo de la concentración de testosterona son marcadores de un estado de depresión aguda. La estructura del sueño y la concentración de HC no se normalizan después de la remisión clínica; la persistencia de tales anomalías vendría a representar una cicatriz duradera de las anomalías metabólicas durante la fase aguda. Es también evidente que la normalización del cortisol es independiente de la estructura del sueño. Sin embargo no parece que el sueño superficial de los depresivos

agudos contribuya en los cambios de secreción del cortisol. Está demostrado que la secreción de prolactina no es afectada por la depresión. Los cambios encontrados por la infusión de cortisol en los controles sanos, no son los mismos que en los pacientes depresivos. En contraste, en estos controles que recibían cortisol, la SWS y la HC se incrementaban. Estos efectos de los diferentes glucocorticoides difieren del DOC, el cual es predominantemente ligador de receptores mineralocorticoides. La DOC no induce cambios en la estructura del EEG-sueño. Estos hallazgos sugieren que los diferentes esteroides, glucocorticoides y mineralocorticoides ejercen efectos específicos sobre el sueño.

Contrapuestamente al cortisol, la CRH induce una serie de cambios, los cuales son característicos de la depresión aguda, como la disminución de SWS y HC, y el aumento del cortisol. Los hallazgos corroboran que la sobreactividad del CRH en la depresión, no sólo juega un rol de llave en la regulación del EH, sino que contribuye a una gran variedad de cambios conductuales durante los desórdenes afectivos.

Los hallazgos de que el sueño superficial bajo los efectos de la ACTH, la cual es diferente de los efectos de la CRH, da futuras evidencias que los neuropéptidos del EH ejercen efectos específicos en el EEG-sueño; sin embargo, la secreción de HC y Co no variaron bajo esta sustancia, lo que demuestra que la aplicación periférica de neuropéptidos permite numerosos cambios en la actividad del CNS, los cuales no son mediados por la modulación de secreciones endocrinas periféricas.<sup>6, 7, 8</sup>

### Conclusiones

1. La estructura del sueño y la disminución de la HC son marcadores de depresión pero no son específicos de la fase aguda. 2. El aumento del cortisol y la disminución de la testosterona son marcadores específicos del estado agudo de la depresión. 3. La prolactina no es afectada por la depresión. 4. Es improbable que los trastornos del sueño contribuyan a los cambios del cortisol, en la depresión aguda. 5. Los

glucocorticoides y los mineralocorticoides tienen efectos específicos en el sueño. 6. Los trastornos encontrados en el sueño por efecto de la ACTH dan una gran evidencia de que los neuropéptidos del EH, tienen efectos específicos en el EEG-sueño. 7. Todos los hallazgos corroboran la visión de la sobreactividad de la CRH en la depresión y no sólo juega un papel preponderante en la regulación del EH, sino que contribuye a variados cambios conductuales en los desórdenes afectivos.

### BIBLIOGRAFIA

1. HOLSBOER, F. (1991): "The Psychoneuroendocrinology". Conference in the 22nd *International Congress of Psychoneuroendocrinology*, Siena, Italia.-
2. ROSE, R. (1990): "Psychoneuroendocrinology". In *Williams Textbook of Endocrinology*, Wilson and Foster editors, Philadelphia.-
3. BRAMBILLA, F. & RACAGNI, G. (1990): *Progress in Psychoneuroendocrinology*, Elsevier, New York.-
4. BEUMONT, P. & BURROWS, G. (1990): *Handbook of Psychiatry and Endocrinology*, Elsevier, New York.-
5. HOLSBOER, F., STEIGER, A. *et al.* (1991): "The role of HPA hormones in the neuroregulation of sleep in affective disorders", Max Planck Institute of Psychiatry, Munich. *5th World Congress of Biological Psychiatry*, Vol. 1, Racagni Editors, Amsterdam.-
6. JOHANNES, M. H., REUL, M. *et al.* (1991): "Aging and the canine HPA axis". Max Planck Institute of Psychiatry Munich. *5th World Congress of Biological Psychiatry*, Vol. 1, Racagni Editors, Amsterdam.-
7. RUPPRECHT, R., KORNHUBER, J. WODARZ, N. *et al.* (1991): "Glucocorticoid receptors in Clinical Psychiatry, functional and molecular aspects", Max Planck Institute of Psychiatry Munich. *5th World Congress of Biological Psychiatry*, Vol. 1, Racagni Editors, Amsterdam.-
8. SPENGLER, D., RUPPRECHT, R. & HOLSBOER, F. (1991): "Repression and differential regulations of the HCRH gene promoter through glucocorticoids receptors", Max Planck Institute of Psychiatry, Munich, *5th World Congress of Biological Psychiatry*, Vol. 1, Racagni Editors, Amsterdam.