

A. Gozalo Palomares¹
J. C. Mingote Adán²
J. F. Carretero Gómez¹
C. López-Pardo¹
M. C. Fernández-Salas¹
L. Allende³

Indicadores de la expresividad humoral del estrés postraumático

¹ Servicios de Bioquímica
² Servicio de Psiquiatría
³ Servicio de Inmunología
Hospital Universitario Doce de Octubre
Madrid

Introducción. Hoy no dudamos de la estrecha relación bidireccional entre mecanismos neuroinmunoendocrinológicos y manifestaciones psicógenas, pero sigue distante la relación entre el profesional de la medicina de la conducta y el dedicado al diagnóstico funcional. Esta situación, quizás, sea debida a dos factores: *a)* es difícil encontrar grupos de trabajo que aúnen sendos profesionales, y *b)* no es fácil plantear una exploración funcional de los sistemas neuroinmunoendocrinológicos utilizando muestras tan habituales como la sangre periférica o la orina y que esta exploración tenga utilidad en el paciente psicósomático.

Metodología. Nuestro grupo de trabajo presumimos que reúne estas circunstancias y ha abordado el estudio del trastorno de estrés postraumático (TEPT) utilizando como espécimen sangre venosa y orina y como parámetros exploratorios los habituales de un laboratorio clínico específico.

Resultados. El estudio, diseñado como prospectivo, incluyó 49 pacientes (38 con TEPT y 11 como controles). Los indicadores bioquímicos utilizados son los de función serotoninérgica, prolactinérgica y de los ejes simpatoadrenal y tiroideo. Inmunología hizo un estudio completo de aspectos de inmunidad humoral y celular. En síntesis, la información aportada en este estudio expresa hiperactividad simpática y serotoninérgica, con moderada hiperprolactinemia e hipofunción tiroidea primaria, correspondiéndose, según el informe inmunológico, con tendencia a la linfopenia (más marcada para NK) y discreto incremento de las inmunoglobulinas no secretoras.

Conclusiones. Es factible actualmente realizar un diagnóstico funcional de los sistemas neuroinmunoendocrinológicos que pudiera ser útil en el manejo del paciente con trastorno de estrés postraumático y por extensión del paciente psicósomático.

Palabras clave:
Trastorno de estrés postraumático. Indicadores neurobioquímicos. Indicadores inmunológicos. Diagnóstico funcional.

Actas Esp Psiquiatr Monogr 2005;3:90-98

Correspondencia:
A. Gozalo Palomares
Servicio de Bioquímica
Hospital Universitario Doce de Octubre
Ctra. de Andalucía, km. 5,400
28041 Madrid

Humoral activity markers in posttraumatic stress disorder

Introduction. There's no doubt about the close relationship between the neuroendocrine and immunological systems with psychogenic symptoms, but still the psychiatrists don't work together with the biochemists and immunologists. This may be due to two reasons: one is the difficulty in finding workgroups with both professionals and the other is how to study functionally and effectively a psychosomatic patient with the usual samples: blood and urine.

Method. We thought that our workgroup had these conditions and assessed the functional activity of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) patients determining immunological and biochemical chronic stress markers in venous blood and 24-hour urine samples.

Results. In a prospective study that included 49 patients (38 PTSD patients and 11 control patients) we determined serotonin, prolactin, thyroid and adreno-sympathetic activity markers, immunoglobulins and lymphocytes. Our study revealed a sympathetic and serotoninergic enhanced activity, mild hyperprolactinemia and primary hypothyroidism also with lymphopenia (mostly in NK lymphocytes) and a slight increase in non-secretors antibodies.

Conclusions. We think that the functional diagnosis of the immune, endocrine and neurological systems is possible, and may be relevant for the management of the PTSD and other psychosomatic patients.

Key words:
Posttraumatic stress disorder. Neuroendocrine markers. Immune markers. Functional diagnosis.

INTRODUCCIÓN

Hoy ya no ponemos en duda la estrecha relación bidireccional existente entre mecanismos neuroinmunoendocrinológicos y manifestaciones psicógenas; sirva de testimonio el importante desarrollo del arsenal terapéutico para el tratamiento de la patología psicósomática basado en la inciden-

cia sobre el mecanismo de acción de una u otra sustancia neuroquímica.

Sin embargo, sigue distante la relación entre el profesional de la medicina de la conducta y el profesional dedicado al diagnóstico funcional. Esta situación, poco coherente, podría ser explicable por los escasos puntos de encuentro que se realizan entre ellos; puntos de encuentro que fomentarían intereses comunes y una relación fluida de intercambio de conocimientos con un beneficiario único: el paciente.

Si la solución parece tan evidente, ¿por qué no es fácil llegar a esta encrucijada?: porque antes de encontrarnos con el paciente psicósomático conviene que realicemos un análisis de situación:

- Nos encontramos frente a individuos cuyo padecimiento está encuadrado en la esfera de lo «afectivo» y nos proponemos explorar funcionalmente este padecimiento, su respuesta a las «emociones» o la evolución tras una terapia farmacológica o psicológica.
- Por otra parte, pretendemos utilizar las herramientas diagnósticas que, desde el punto de vista funcional, disponemos en nuestro entorno; en el caso concreto del laboratorio, las correspondientes a un laboratorio clínico asistencial.

Ante esta situación nos surgen una serie de cuestiones que pretendemos responder:

- ¿Qué parámetros funcionales podemos medir?
- ¿Qué muestra biológica podemos utilizar?
- ¿Cuándo podemos indicar esta exploración?

¿Qué parámetros funcionales podemos medir?

Son múltiples los parámetros implicados en la funcionalidad neuroinmunoendocrinológica plasmados en la bibliografía que están relacionados con el estrés y han sentado las bases del floreciente desarrollo de la actual farmacoterapia. Baste mencionar los neurotransmisores del sistema simpático o serotoninérgico, las hormonas de ejes endocrinos (fundamentalmente adrenal, tiroideo, somatotropo y nocicepción) y los sistemas mediadores de la inmunidad humoral, así como el inmunofenotipo linfomonocitario¹⁻⁹. Muchos de estos parámetros se pueden determinar actualmente en un laboratorio clínico. Si ampliamos la batería de pruebas, fuera del campo del diagnóstico *in vitro* podemos mencionar el impacto que están suponiendo el diagnóstico por imagen en el análisis funcional del sistema nervioso central y su patología neurológica o psiquiátrica; sirva de referencia el trabajo de S. Ruiz Solís et al., en el que en su «aproximación neurobiológica al trastorno de estrés postraumático» demuestra la utilidad del SPECT como exploración basal o dinámica *in vivo*, de las que pueden ser complementarias las técnicas de laboratorio *in vitro*¹⁰.

¿Qué muestra biológica podemos utilizar?

Esta amplia batería de pruebas funcionales puede quedar muy limitada cuando el objetivo es su aplicación en humanos, a su vez pacientes, y que necesariamente han de ser incruentas o poco invasivas. Plantear la medida directa de la neuromodulación central, desde el punto de vista bioquímico o inmunológico, en una práctica clínica rutinaria es hoy día inabordable. Sin embargo, sí es posible medir su reflejo a nivel sistémico obteniendo un fenotipo bioquímico o inmunológico, relacionado con los trastornos psicósomáticos que presentan estos pacientes¹¹⁻²³. La muestra biológica necesaria sería tan incruenta como la orina o tan poco invasiva como la sangre de venipunción, sendas muestras biológicas muy utilizadas en múltiples exploraciones rutinarias en medicina clínica.

¿Cuándo podemos indicar esta exploración?

Éste sería el punto más limitante y limitado en la interrelación patología de la conducta-medicina del laboratorio. Son escasos los grupos de trabajo que han profundizado en esta área y no es sencillo hoy día asegurar una exploración funcional con el nivel de certeza con que lo hacemos en otras áreas de conocimiento, como, por ejemplo, en endocrinología. Es difícil percibir los sutiles cambios del fenotipo funcional y ligar estos cambios a un diagnóstico diferencial sobre un trastorno de la conducta. A este respecto es muy interesante la propuesta de Mason et al. de medir cocientes entre parámetros; son bastante útiles las relaciones que establecieron Anisman y Lapiere entre síntesis secreción y metabolismo de neurotransmisores y los cambios adaptativos frente a demandas ambientales, y son dignas de tener en cuenta las reflexiones de Frankenhaeuser matizando el punto de controlabilidad asumido por el individuo²⁴⁻²⁶. La estrategia seguida por estos autores, como respuesta a la pregunta planteada, ha sido establecer en primer lugar un diagnóstico clínico que acote posibilidades y ya en este punto utilizar la información funcional como valor complementario, posiblemente más útil en el control terapéutico que en el diagnóstico diferencial.

Resumiendo: para poder aproximarnos a una interpretación funcional de los pacientes que sometemos a estudio vamos a: *a)* primar el valor relativo, entre parámetros, sobre el absoluto de un determinado parámetro bioquímico; *b)* realización de un diagnóstico funcional diferencial dentro de una entidad nosológica establecida o antes y después de una actitud terapéutica, y *c)* valorar la influencia que determinados tratamientos tienen sobre la actividad metabólica, lo que puede desvirtuar este análisis.

Una vez que ya hemos situado la óptica, con la que vamos a abordar la exploración funcional en pacientes con trastorno psiquiátrico y que se podría sintetizar en obtener un fenotipo funcional bioquímico o inmunológico, pasemos a lo concreto: su aplicación al trastorno de estrés postra-

mático (TEPT). El TEPT es un padecimiento psicobiológico complejo, multisistémico, consecuente con una respuesta afectiva negativa tras la exposición a un acontecimiento caracterizado por la percepción de riesgo vital elevado, entrañando una gran dificultad su diagnóstico. Un auténtico reto para el fisiopatólogo desde que Kardiner describió la hiperactividad fisiológica generalizada que sufren estos pacientes, redefiniendo su estado como de «fisionurosis» en vez de «psiconeurosis»²⁷.

Nuestro grupo de trabajo, dentro de sus líneas de acercamiento al estudio de la patología psicosomática desde el enfoque fisiopatológico, ha asumido el reto que supone el paciente con TEPT y lo ha planteado como objetivo de este trabajo²⁸⁻³².

MÉTODO

El estudio se planteó como un análisis prospectivo de una muestra constituida por pacientes con estrés postraumático (TEPP) que cumplieran los criterios del DSM-IV en comparación a una muestra de pacientes control (TEPC) asistidos en la policlínica de psiquiatría con acontecimientos vitales traumáticos, pero que no hayan desarrollado TEPT. Su valoración para clasificarlos en uno u otro grupo se realizó mediante una evaluación psicométrica con una batería de entrevistas estructuradas y test para valorar la psicopatología general, calidad de vida, alexitimia, ansiedad y existencia de trastornos depresivos³³⁻³⁸. Fueron criterios de exclusión patología médica relevante asociada (tales como hipertensión y diabetes mal controlada, cardiopatía o arterioesclerosis), patología orgánica cerebral (como demencia, intervenciones quirúrgicas, lesiones o traumatismos craneoencefálicos) y otros procesos psicopatológicos como esquizofrenia y adicciones. Todos los pacientes que lo precisaron tuvieron tratamiento con psicoterapia, de modo integrado, y mantuvieron su tratamiento con sertralina, benzodiacepinas o hipnóticos.

En todos ellos se midieron los indicadores bioquímicos de estrés, que son los de función serotoninérgica y prolactinérgica y de los ejes simpatoadrenal y tiroideo, y un perfil inmunológico completo, que incluyó aspectos de inmunidad humoral y el fenotipo linfomonocitario (tabla 1).

Para realizar estas determinaciones se utilizaron dos tipos de muestra biológica, previo consentimiento informado del paciente: sangre obtenida por venopunción y orina de 24 h. La sangre se obtuvo por la mañana en dos tubos, con y sin anticoagulante, según fuera para realizar el perfil inmunológico celular o el inmunológico humoral y el bioquímico sanguíneo, respectivamente. Tras la extracción se enviaron sendas muestras al laboratorio en condiciones refrigeradas. La orina fue recogida por el paciente durante un periodo de 24 h en un recipiente específico, necesario para mantener acidificada el espécimen durante su recolección y hasta su recepción en el laboratorio. El inmunofenotipo linfomonocitario se determinó en sangre completa por citometría de flujo con pretratamiento inmunoespecífico. En una alícuota sérica se determinaron por nefelometría las inmunoglobulinas y el complemento. Las funciones tiroidea y corticoadrenal y la prolactina y β -endorfina se determinaron en suero con inmunoensayos específicos para cada parámetro mediante autoanizador. En la orina de 24 h, previo tratamiento específico, se determinaron la función simpática y serotoninérgica por distintos métodos combinados de cromatografía de intercambio iónico o extracción en fases con HPLC-EC y colorimetría. La concentración o número por unidad de volumen de cada parámetro se calculó frente a la relación cantidad/respuesta del patrón correspondiente. Todos los métodos utilizados en esta exploración funcional fueron los habituales en la práctica asistencial y sometidos al control de calidad correspondiente.

Con los datos obtenidos se realizó un análisis estadístico básico de las muestras poblacionales para cada parámetro

Tabla 1		Parámetros incluidos en la exploración	
Indicadores bioquímicos		Perfil inmunológico	
Sangre	Orina de 24 h	Humoral	Celular
Función tiroidea	Función simpática	Inmunoglobulinas	Inmunofenotipo linfo/monocitario
Tirotrópica (TSH)	Ácido vanilmandélico (VMA)	IgG	Linfocitos: totales (T), CD18
Tiroxina libre (T4L)	Catecolaminas libres totales (CF)	IgA	Linfocitos T totales: CD2, CD43, CD7, CD5, CD3
Tiroxina total (T4T)	Adrenalina (A)	IgM	Linfocitos B totales: HLA-DR, CD19, CD19/CD21, CD19/CD38, CD19/CD5
Función corticoadrenal	Noradrenalina (NA)	Complemento	Linfocitos NK totales: CD16, CD57/CD3
Cortisol (COR)	Dopamina (DA)	C3	Monocitos: totales (T), HLA-DR
β -Endorfina (β END)	Función serotoninérgica	C4	
Prolactina (PRL)	Ácido 5-hidroxiindolacético (HIAA)		

diferenciadas en los grupos TEPC Y TEPP, lo que nos permitió conocer el valor medio y su dispersión (expresada como coeficiente de variación). Los valores de estos indicadores humorales en los pacientes con TEPT se relativizaron según los correspondientes a la muestra poblacional de referencia buscando la existencia de diferencias entre ellos aplicando el test de la *t* de Student. Asimismo se relacionaron los valores con cocientes entre parámetros para evidenciar predominio de actividad (PRL/TSH, CF/CORT, NA/A, IMA, HIAA/VMA). Finalmente se estimaron si existían relaciones entre parámetros y si son diferentes en cada grupo estudiado. Para este análisis matemático se utilizó el programa SPSS 9.0.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 38 pacientes con TEPT (TEPP) con edad comprendida entre 19 y 60 años (35% varones y 65% hembras), constituyendo el grupo control 11 pacientes (TEPC) con edades entre 35 y 71 años (18% varones y 82% hembras).

Los valores medios de cada indicador de la expresividad humoral analizado y su dispersión expresada como coeficiente de variación, se reflejan en las tablas 2, 3 y 4, en las que también figura el valor de la probabilidad de que existan diferencias significativas entre los encontrados en TEPT respecto a TEPC.

Observamos que la muestra poblacional TEPP presenta amplia dispersión en los indicadores bioquímicos, siendo máxima para PRL, TSH A y β END, y mínima para T4L, en contraste con el grupo control en que la dispersión es más homogénea, aun-

que sus máximo y mínimo coinciden en los parámetros anteriormente citados (excepto para la β END que no es valorable por su *n* pequeña). Este paralelismo entre TEPC y TEPP aporta validez a la ejecución del ensayo, sustentándolo la mayor dispersión en TEPP por la lógica heterogeneidad en el grado de su padecimiento, resultando peculiar en el caso de A, que se la ha venido relacionando con el estrés mental. Llama la atención, sin embargo, la pequeña dispersión de T4L, que nos indicaría que la homeostasis metabólica periférica se mantiene en una función trascendental metabólicamente como lo es la tiroidea, independientemente de los cambios de los otros sistemas neuroendocrinos implicados, lo que nos podría servir como un patrón interno al cual referir los cambios que se operen.

Si no nos limitamos a asumir como cambio aquel en el que tras el análisis matemático lo ratifica una *p* menor de 0,05 y aprovechamos toda la información, amplia y heterogénea, que nos pueden aportar estos resultados, relativizándolos según su valor semiológico, la interrelación fisiopatológica entre los indicadores medidos y las características clínicas de las muestras poblacionales estudiadas, podemos extraer las siguientes características referidas a los pacientes con TEPT:

- Hiperactividad del sistema serotoninérgico expresada por sus mayores niveles del ácido 5-hidroxiindolacético.
- Hiperactividad simpática reflejada en los valores aumentados del ácido vanilmandélico que nos indicarían un alto tono en la secreción y metabolismo diario de catecolaminas por parte del sistema simpatoadrenal.

Tabla 2 Resultados de indicadores de expresividad humoral del estrés

		Indicadores bioquímicos de estrés											
		HIAA (mg/día)	VMA (mg/día)	CF (μ g/día)	A (μ g/día)	NA (μ g/día)	DA (μ g/día)	COR (μ g/dl)	PRL (ng/ml)	TSH (μ U/ml)	T4L (ng/dl)	T4T (μ g/dl)	β END (pg/ml)
T	N	9	11	11	11	11	11	10	11	11	11	8	3
E	X	3,90	3,79	37,3	4,0	33,4	197	15,8	10,7	1,51	1,18	7,96	16,3
P	cv%	20	33	29	37	31	26	26	48	36	10	16	25
C		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
T	N	34	35	35	35	35	35	38	37	38	38	34	8
E	X	4,86	4,34	33,9	4,6	29,1	203	17,6	17,5	2,22	1,08	7,93	28,3
P	cv%	46	46	52	90	51	36	40	179	95	13	18	91
P	p/r	1,24	1,15	0,90	1,15	0,87	1,03	1,11	1,63	1,47	0,91	0,99	1,73
	p <	0,05	—	—	—	—	—	—	—	0,1	0,05	—	—

Resultados obtenidos tanto de la muestra TEPP (pacientes con TEPT) como TEPC (controles). Se describen el número de individuos (*n*), la media (*x*), el coeficiente de variación en % (*cv*), el cociente de los valores medios entre muestra de pacientes TEPP y muestra de referencia TEPC (*p/r*) y el valor de *p* (*p*<) obtenido al aplicar el test de la *t* de Student entre los valores de los grupos TEPP y TEPT, sólo en el caso de aquellos valores menores a 0,1. En la tabla 1 se detalla el nombre completo de cada indicador y su abreviatura.

Tabla 3		Resultados de indicadores de expresividad humoral del estrés											
Indicadores inmunológicos de estrés													
		Inmunidad humoral (mg/dl)					Inmunofenotipo linfo/monocitario (n.º absoluto/ μ l)						
		Inmunoglobulinas			Complemento		Linfocitos		Linfocitos T totales				
		IgG	IgA	IgM	C3	C4	Totales	CD18	CD2	CD43	CD7	CD5	CD3
T	n	14	14	14	14	14	14	14	13	14	14	14	14
E	x	998	241	120	117	22	2433	2393	1976	2033	1885	1689	1753
P	cv%	23	65	36	19	32	31	31	34	32	31	34	34
C		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
T	n	25	29	29	29	29	29	27	29	29	29	29	29
E	X	1123	266	149	111	22	2194	2170	1817	1771	1636	1557	1615
P	cv%	25	75	59	22	32	28	28	31	31	32	33	33
P	p/r	1,12	0,91	1,24	0,95	1,00	0,90	0,91	0,92	0,87	0,87	0,92	0,92
	p <	0,1	0,1	0,1	—	—	—	—	—	0,1	0,1	—	—

Resultados obtenidos tanto de la muestra TEPP (pacientes con TEPT) como TEPC (controles). Se describen el número de individuos (n), la media (x), el coeficiente de variación en % (cv), el cociente de los valores medios entre muestra de pacientes TEPP y muestra de referencia TEPC (p/r) y el valor de p (p<) obtenido al aplicar el test de la t de Student entre los valores de los grupos TEPP y TEPT, sólo en el caso de aquellos valores menores a 0,1.

Paradójicamente, la excreción urinaria diaria de catecolaminas están discretamente disminuidas, con excepción de la adrenalina, situación que se explicaría

por la mayor frecuencia en los pulsos de secreción diaria con menor cantidad de neurotransmisor en cada uno de ellos.

Tabla 4		Resultados de indicadores de expresividad humoral del estrés										
Indicadores inmunológicos de estrés												
Inmunofenotipo linfo/monocitario (n.º absoluto/ μ l)												
		Linfocitos B totales					Linfocitos NK totales		Linfocitos NK activados		Monocitos	
		HLA-DR	CD19	CD19/CD21	CD19/CD38	CD19/CD5	CD16	CD57/CD3	CD16/CD8	CD16/CD2	Totales	HLA-DR
T	n	14	14	14	14	14	14	14	13	8	14	13
E	X	287	245	230	1,9	32	326	188	143	282	375	380
P	Cv%	40	40	40	71	73	79	94	52	68	33	28
C		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
T	n	29	29	28	29	29	29	26	21	22	29	24
E	X	251	226	208	14,1	31	233	103	141	211	456	428
P	Cv%	41	42	43	91	143	54	74	74	39	38	40
P	p/r	0,87	0,92	0,90	1,00	1,02	0,69	0,55	0,99	0,74	1,22	0,89
	p <	—	—	—	—	—	0,1	0,1	—	—	0,1	—

Resultados obtenidos tanto de la muestra TEPP (pacientes con TEPT) como TEPC (controles). Se describen el número de individuos (n), la media (x), el coeficiente de variación en % (cv), el cociente de los valores medios entre muestra de pacientes TEPP y muestra de referencia TEPC (p/r) y el valor de p (p<) obtenido al aplicar el test de la t de Student entre los valores de los grupos TEPP y TEPT, sólo en el caso de aquellos valores menores a 0,1.

- Discreto aumento del cortisol sérico.
- Aumento de los niveles séricos de prolactina.
- Valores de TSH sérica incrementados con disminución de la T4 libre, conservándose los valores de T4 total. El balance final de la función tiroidea se inclina a una menor disposición periférica de hormona tiroidea, quizás por mayor consumo metabólico celular, con el consiguiente aumento compensatorio de las células tirotropas hipofisarias. Podríamos resumirlo en un perfil de hipofunción tiroidea primaria por mayor demanda periférica.
- Los niveles de β -endorfina los encontramos más altos en TEPP, pero este indicador sólo pudo ser medido en escasos pacientes por dificultades técnicas, y, por tanto, tiene una elevada incertidumbre la interpretación de estos datos.

La dispersión en los resultados de los indicadores inmunológicos es similar entre TEPP y TEPC, siendo su valor máximo para la IgA respecto a la inmunidad humoral y para los linfocitos T y los CD16 de linfocitos NK totales respecto a la inmunidad celular, sin contar la que aparece en algunos coeficientes por corresponderse con un cálculo. En términos generales, la dispersión de resultados es menor entre los indicadores inmunológicos que en los bioquímicos, quizás

porque los primeros responden de forma más homogénea y en el mismo sentido ante un estímulo, situación que fisiológicamente no es factible en los segundos al tratarse de sistemas independientes aunque relacionados por el balance metabólico final. Se observa de forma global una tendencia a la linfopenia en los pacientes con TEPT (respecto a TEPC), más marcada para los linfocitos T y NK. Los monocitos y las inmunoglobulinas no IgG e IgM tienden a incrementarse.

En las figuras 1, 2 y 3 se representan de forma gráfica y conjunta todas estas características. Con el fin de potenciar las diferencias entre TEPP y TEPC y al mismo tiempo armonizar los cambios que se producen en cada indicador se ha utilizado un tipo de representación axial. Este tipo de representación nos permite, sobre el mismo plano, ver el reacondicionamiento homeostático que se realiza en los sistemas neuroendocrinos que hemos explorado en TEPP (respecto a TEPC).

En la figura 1, que contiene los indicadores bioquímicos, se puede deducir hiperactividad serotoninérgica que probablemente condicione el aumento de β -endorfina (con la salvedad que hemos indicado antes respecto a esta hormona), hiperactividad simpática con un tono simpático periférico constante y aumento de la reserva meduloadrenal, actividad corticoadrenal discretamente aumentada e hipofunción tiroidea periférica por consumo que probablemente contribuya al

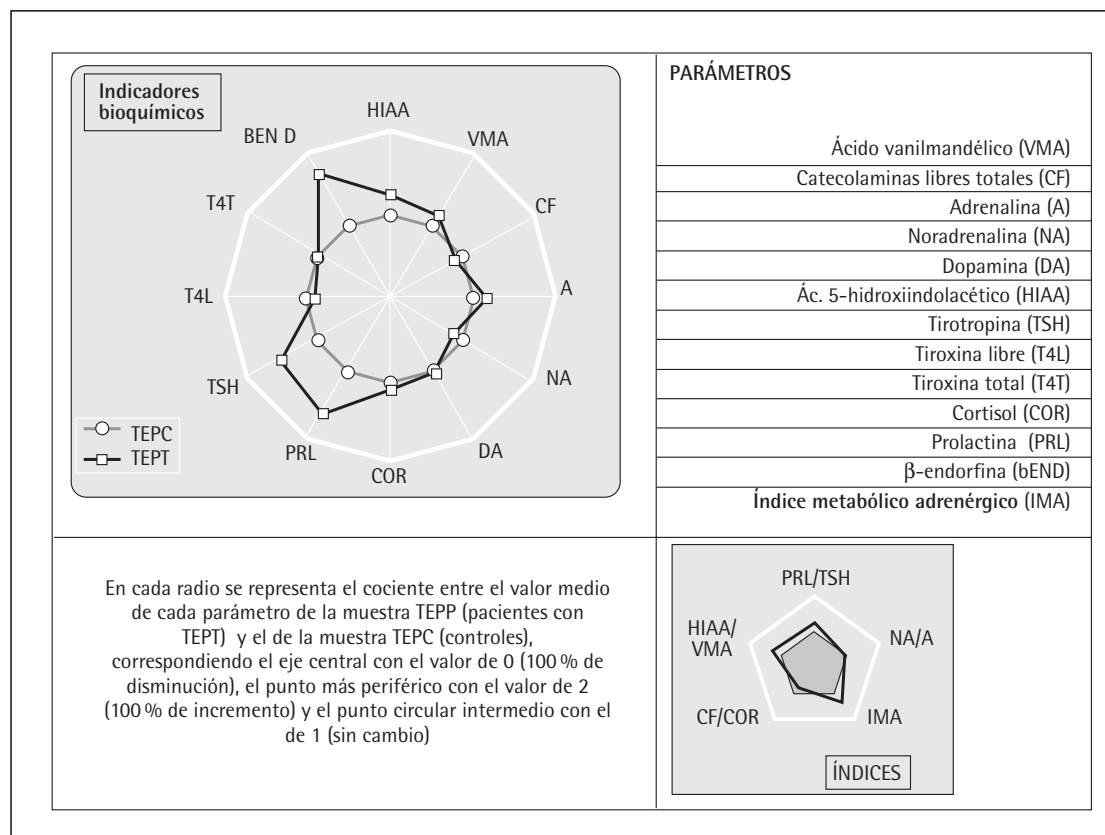


Figura 1 Representación axial de indicadores de expresividad humoral del estrés.

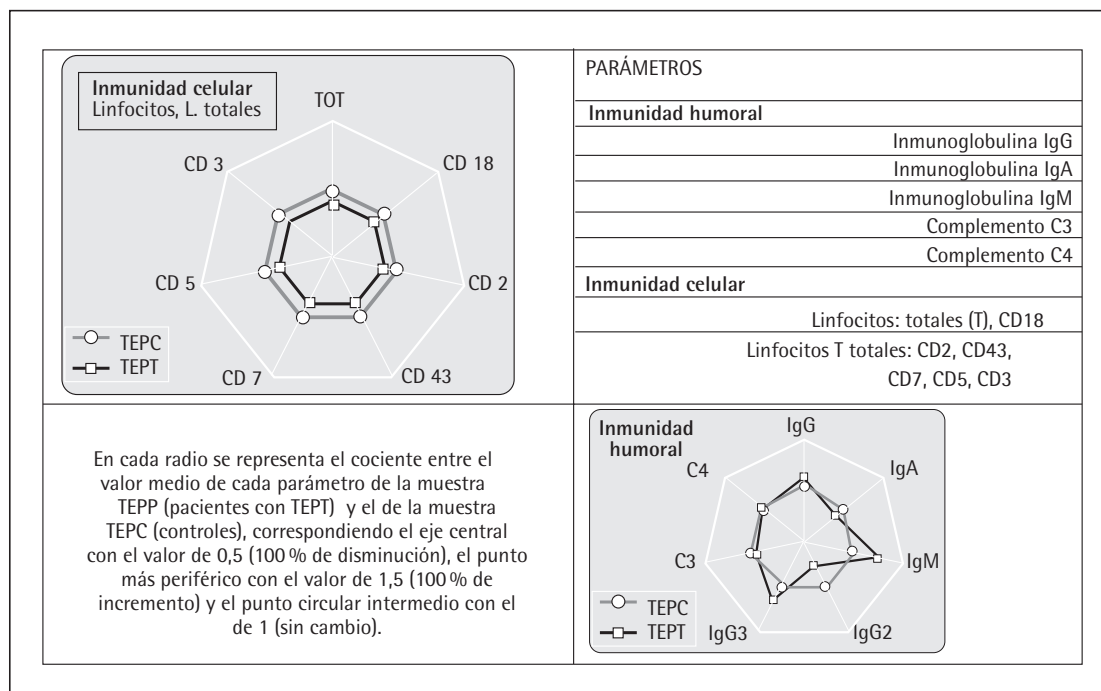


Figura 2

Representación axial de indicadores de expresividad humoral del estrés.

aumento de prolactina que encontramos. Si interrelacionamos estos sistemas con el mismo tipo de representación encontramos en el grupo TEPP (respecto a TEPC) predominio del sistema serotoninérgico respecto al simpático, predominio del eje simpatoadrenal sobre el corticoadrenal y aumento del balance catabólico de las catecolaminas y, por similitud en su metabolismo, extrapolable a la serotonina.

Aplicando la representación axial a los indicadores inmunológicos (figs. 2 y 3) nos será más fácil extraer conclusiones sobre sus resultados y las interrelaciones entre los indicadores de inmunidad humoral y celular y los distintos tipos de estos últimos.

La representación gráfica de la inmunidad humoral (fig. 2) nos desvela unas interesantes variaciones en los indicadores. Por una parte, los pacientes con TEPT presentan mayor capacidad para neutralizar toxinas tanto en el plasma como en el espacio extracelular, representada por la IgM, que es la inmunoglobulina más primitiva y menos especializada, y por la IgG, que es la inmunoglobulina mayoritariamente producida por las células plasmáticas. Sin embargo, esta capacidad neutralizadora no se corresponde con la formación de inmunocomplejos, con consecuencias citotóxicas, ya que se conservan los componentes del sistema del complemento respecto al grupo control, aunque el C3 (que puede utilizar la vía alternativa) está ligeramente más bajo.

Las representaciones gráficas de la inmunidad celular (figs. 2 y 3) presentan un comportamiento diferenciado se-

gún el tipo celular, aunque el balance global es el de linfopenia con probables consecuencias de inmunosupresión. Los linfocitos más abundantes en la circulación, los linfocitos T, muestran una imagen de aro interiorizado respecto al grupo control, lo que se traduce en niveles más bajos y equiparables en el conjunto fenotípico celular. Las células B, que son las precursoras de las células plasmáticas responsables de la respuesta humoral, son más heterogéneas fenotípicamente y con menor decremento que las células T. Llama la atención el gráfico de las células NK (*natural killer*) del grupo TEPP, que se aleja marcadamente del que representa al grupo TEPC; a los linfocitos NK se les atribuye capacidad citotóxica espontánea sobre una gran variedad de células dañadas o degenerativas, habiéndose demostrado *in vitro* sobre una amplia variedad de células tumorales. Los monocitos aparecen en el grupo TEPP con un balance positivo respecto al grupo TEPC; este aspecto puede tener interés si tenemos en cuenta las acciones de la IL-1, factor producido por estas células sobre el sistema osteoarticular, endotelio y cerebro.

CONCLUSIONES

La primera conclusión que se puede extraer de este estudio, y que, al mismo tiempo resume la actividad de este grupo de trabajo sobre el estudio del estrés crónico y agudo, es que actualmente es factible realizar un diagnóstico funcional desde un laboratorio clínico asistencial que pudiera tener utilidad en el manejo del paciente con trastorno de estrés postraumático y, por extensión, del paciente psicossomático.

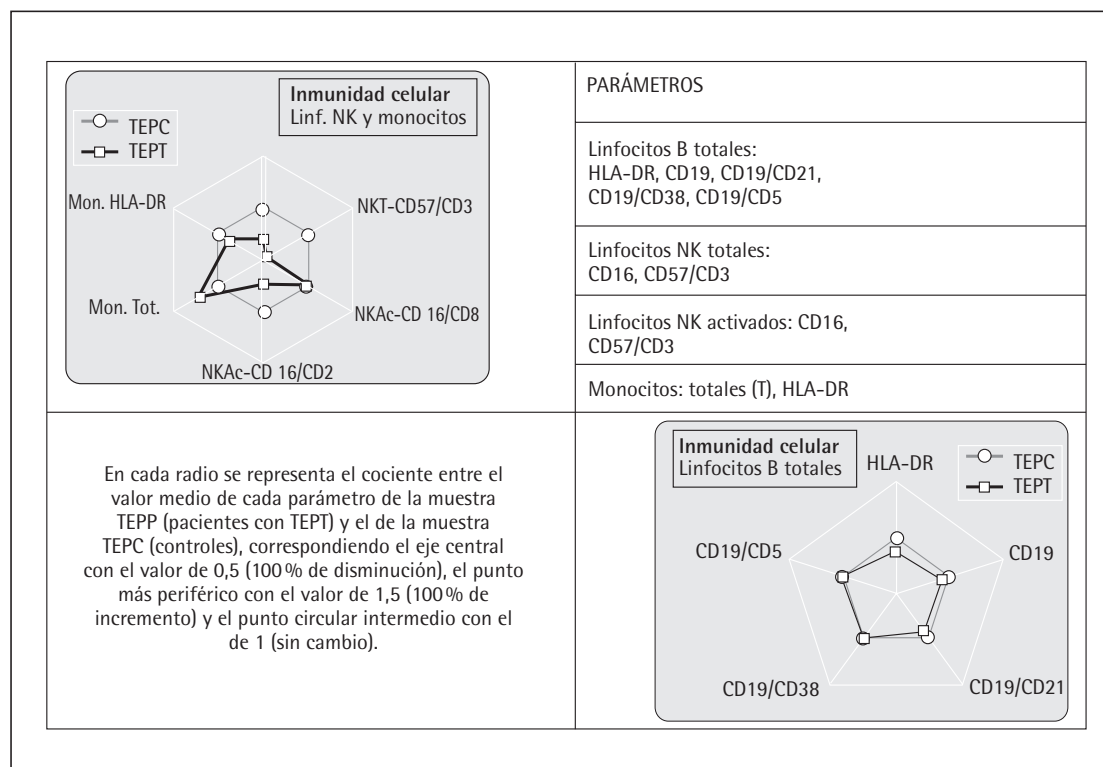


Figura 3

Representación axial de indicadores de expresividad humoral del estrés.

Si desde esta visión global pasamos al terreno de lo directamente tratado en este estudio lo podemos concretar en los siguientes hechos:

- Los indicadores de la expresividad humoral de estrés que hemos utilizado, algunos con una importante complejidad técnica se han comportado de forma semejante en los pacientes con trastorno de estrés postraumático y en los pacientes control, lo que, estimamos, valida su utilización en patología psicósomática.
- Hemos encontrado diferencias significativas entre los grupos de pacientes estudiados en los valores medios de algunos de los indicadores humorales; sin embargo, aunque la mayoría de los indicadores no han ratificado estadísticamente ser distintos, no deberíamos desechar la tendencia de aumento o disminución que se observa en ellos, coincidente, por otra parte, con los mecanismos homeostáticos conocidos y que podemos potenciar con las representaciones gráficas adecuadas.
- Respecto a los indicadores bioquímicos, los pacientes con trastorno de estrés postraumático reflejan hiperactividad serotoninérgica y simpática, hiperprolactinemia, hipofunción tiroidea primaria y tendencia a hipercortisolemia, siendo discretos los cambios en estas tres últimas funciones.
- Los indicadores inmunológicos apuntan tendencia a inmunosupresión celular relativa, más acusada para

los linfocitos NK (*natural killer*), con discreto aumento de los monocitos y de las inmunoglobulinas no secretoras.

AGRADECIMIENTOS

A María de los Ángeles Esteban, Raquel Azcona y Juan Carlos Nieto por su impecable colaboración técnica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Johansson F. Differences in serum cortisol concentrations in organic and psychogenic chronic pain syndromes. *J Psychosom Res* 1982;26:351-8.
2. Southwick SM, Yehuda R, Morgan III CA. Clinical studies of neurotransmitter alterations in post-traumatic stress disorder. En: Friedman MJ, Charney DS, Deutch AT, editores. *Neurobiological and clinical consequences of stress: from normal adaptation to PTSD*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1994; p. 349-55.
3. Lechin F, van der Dijs B, Lechin ME. Plasma neurotransmitters and functional illness. *Psychother Psychosom* 1996;65:293-318.
4. McCarty R, Gold PE. Catecholamines, stress and disease: a psychobiological perspective. *Psychosom Med* 1996;58: 590-7.
5. Pike JL, Smith TL, Richard LH, Perry MN, Patterson TL, McClintick J, et al. Chronic life stress alters sympathetic, neuroendocrine and

- immune responsivity to an acute psychological stressor in humans. *Psychosom Med* 1997;59:447-57.
6. Rodríguez C, Revilla MA, Bustamante R, Ardua ML, Ardua J. Valoración del estrés escolar por medio de indicadores bioquímicos. Determinación de ácido vanilmandélico. *Rev Diagn Biol* 1998;47:199-203.
 7. Bellis MD, Baum AS, Birmaher B, Keshavan MS, Eccard CH, Boring AM, et al. Developmental traumatology. Part I: biological stress systems. *Biol Psychiatry* 1999;45:1259-70.
 8. Nicolson NA, van Diest R. Salivary cortisol patterns in vital exhaustion. *J Psychosom Res*; 2000:335-42.
 9. Fava GA, Sonino N. Psychosomatic medicine: emerging trends and perspectives. *Psychother Psychosom* 2000;69:184-97.
 10. Ruiz Solís S, Mingote C, Gozalo A, Fernández Salas M, Varela P, Gómez de la Cámara A. Aproximación neurobiológica al trastorno de estrés postraumático. *Arch Psiquiatría* 2000;63:7-22.
 11. Mason JW, Giller EL, Kosten TR, Ostroff RB, Podd L. Urinary-free cortisol levels in post-traumatic stress disorder patients. *J Nerv Ment Dis* 1986;174:145-59.
 12. Yehuda R, Giller EL, Levengood RA, Southwick SM, Siever LJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal functioning in post-traumatic stress disorder: expanding the concept of the stress response spectrum. En: Friedman MJ, Charney DS, Deutch AT, editores. *Neurobiological and clinical consequences of stress: from normal adaptation to PTSD*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1994; p. 351-65.
 13. Mason JW, Wang S, Yehuda R, Bremner JD, Riney J, Lubin H, et al. Some approaches to the study of the clinical implications of thyroid alterations in post-traumatic stress disorder. En: Friedman MJ, Charney DS, Deutch AT, editores. *Neurobiological and clinical consequences of stress: from normal adaptation to PTSD*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1994; p. 367-79.
 14. Heninger GR. Neuroimmunology of stress. En: Friedman MJ, Charney DS, Deutch AT, editores. *Neurobiological and clinical consequences of stress: from normal adaptation to PTSD*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1994; p. 381-401.
 15. Mellman TA, Kumar A, Kulick-Bell R, Kumar M, Nolan B. Nocturnal/daytime urine noradrenergic measures and sleep in combat-related PTSD. *Biol Psychiatry* 1995;38:174-9.
 16. Lemieux AM, Coe CL. Abuse-related posttraumatic stress disorder: evidence for chronic neuroendocrine activation in women. *Psychosom Med* 1995;57:105-15.
 17. Wilson S. Immunologic measurements in PTSD. New research program and abstracts of the Annual Meeting of the American Psychiatric Association. New York: American Psychiatric Press, 1996.
 18. Wang S, Mason J, Charney D, Yehuda R, Riney S, Southwick S. Relationships between hormonal profile and novelty seeking in combat-related PTSD. *Biol Psychiatry* 1997;41:145-51.
 19. Delahanty DL, Dougall AL, Craig KJ, Jenkins FJ, Baum A. Chronic stress and natural killer cell activity after exposure to traumatic death. *Psychosom Med* 1997;59:467-76.
 20. Mason JW, Giller EL, Kosten TR, Southwick L. The use of psychoendocrine strategies in PTSD. *Appl Soc Psychol* 1998; p. 1822-46.
 21. Spivak B, Vered Y, Graff E, Blum I, Mester R, Weizman A. Low platelet-poor plasma concentrations of serotonin in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999;45:840-5.
 22. Wilson SN, van der Kolk B, Burbridge J, Fislis R, Kradin R. Phenotype of blood lymphocytes in PTSD suggests chronic immune activation. *Psychosomatics* 1999;40:222-5.
 23. Hawk LW, Dougall AL, Ursano RJ, Braum A. Urinary catecholamines and cortisol in recent-onset posttraumatic stress disorder after motor vehicle accidents. *Psychosom Med* 2000;62:423-34.
 24. Mason JW. A review of psychoendocrine research on the sympathetic-adrenal-medullary system. *Psychosom Med* 1968;30: 631-53.
 25. Anisman H, Lapiere YD. *Psicopatología y estrés*. Barcelona: Torray, 1984.
 26. Frankenhaeuser M. The psychophysiology of sex differences as related to occupational status. En: Frankenhaeuser M, Lundberg U, Chesney M, editores. *Women, work and health*. New York: Plenum Press, 1991; p. 39-61.
 27. Kardiner A. *The traumatic neuroses of war*. New York: Hoeber, 1941.
 28. Martín MA, Manzano JA, Mingote JC, Gozalo A, Fernández-Salas MC, Martínez A. Interrelación de indicadores bioquímicos del estrés. *Química Clínica* 1994;13:361-7.
 29. Gozalo Palomares A, Mingote Adán JC, Martín Casanueva MA, Guzmán Villalba JM, Godino Gómez FJ, Martínez Fernández A. Afrontamiento al estrés y tono adrenérgico. *Química Clínica* 1998;17:129-34.
 30. Santolino E, Gozalo A, Mingote JC, González E, López C, Martínez A. Valoración del ácido vanilmandélico y el ácido 5-hidroxiindolacético de enfermos con estrés crónico. *Química Clínica* 2000;19:122-9.
 31. Santolino García E, Gozalo Palomares A, Mingote Adán JC, López Pardo C, González Vioque E, García-Manso J. Signo distinto en la correlación tiotropina/tiroxina libre según el género en pacientes con estrés crónico. *Química Clínica* 2001;20:328-34.
 32. Cirés Gómez S, Gozalo Palomares A, Mingote Adán JC, González Vioque E, Santolino García E, García-Manso J. Inapreciable modificación de la dopamina urinaria como consecuencia del estrés crónico. *Química Clínica* 2001;20:331-40.
 33. Horowitz M, Wilner N, Álvarez W. Impact of event scale: a measure of subjective distress. *Psychosom Med* 1979;41:209-18.
 34. Derogatis LR. *SCL-90R. Administration, scoring and procedures manual, II*. Towson: Clinical Psychometric Research, 1983.
 35. Feifel H, Strack S, Tong Nagy V. Coping strategies and associated features of medically ill patients. *Psychosom Med* 1987;49: 616-25.
 36. González de Rivera JL, de las Cuevas C, Monterrey AL, et al. Stress reactivity in the general population. *Eur J Psychiatry* 1993;7:5-11.
 37. Ruiz MA, Baca E. Design and validation of the «Quality of life questionnaire»: a generic health-related quality of life instrument. *Eur J Psychol Assessment* 1993;9:19-32.
 38. Suurmeijer TP, Doeglas DM, Briancon S, Krijnen WP, Krol B, Sanderman R, et al. The measurement of social support in the «European Research on Incapacitating Diseases and Social Support»: the development of Social Support Questionnaire for Transactions (SSQT). *Soc Sci Med* 1995;40:1221-9.