

VIERNES 31 DE OCTUBRE.

## CONFERENCIA CENTRAL

“RED PNIE. Antecedentes y Actualidad”

Dr. Moguilevsky

Presentación Prof Mag Margarita Dubourdiu

Presidente del Congreso

Buenos días a los que no nos habíamos visto anteriormente, y a los que llegaron hoy bienvenidos, a este encuentro que estamos tratando que sea realmente de intercambio, de actualización sobre esta concepción integrativa, para poder llevarlo a la clínica y que eso redunde en una mejor atención integral de los pacientes.

A continuación tenemos la conferencia central que va a dar el Prof. Dr. Jaime Moguilevsky, que es un gusto presentarlo, por que el Dr. Moguilevsky es Miembro Honorífico, de la Federación Latinoamericana de Psiconeuroinmunoendocrinología, Flapnie. Es Director de la Maestría PNIE de la Universidad Favaloro de Argentina, es Prof. Emérito Titular de la Facultad de Medicina de la U.B.A., Presidente de la Sociedad Argentina de Psiconeuroinmunoendocrinología, es Investigador Superior del CONICET. Es Investigador Asociado de la Universidad de California de Estados Unidos. Es profesor visitante del Departamento de Endocrinología Experimental de la Universidad de Gottingem en Alemania; es autor de 170 artículos de investigación original, publicados en revistas internacionales; es Premio de la Academia Nacional de Medicina de la Facultad de Medicina de Argentina, del CONICET; de la Academia Nacional de Medicina de la Republica Argentina de la Fundación Guggenheim de Nueva York y en la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo y además tenemos el honor de contar con él como integrante del Postgrado que tenemos acá en la Universidad Católica de Integración en Salud Psiconeuroinmunoendocrinología, y es mucho más grande el currículum, acá lo hemos abreviado, pero fundamentalmente lo que quiero plantear en esta presentación del Dr. Moguilevsky es en nombre de todos los egresados de la Maestría Favaloro, que somos más de 600 en todos estos años, en nombre de todos quiero plantear nuestro agradecimiento hacia el Dr- Moguilevsky, por que ha tenido esta iniciativa de poder integrar todas estas áreas y realizar esta formación a nivel de la Maestría que hoy la hemos traído acá a Uruguay, pero que nos hemos formado allá muchas generaciones, así que mi agradecimiento a él por todo este movimiento que ha iniciado.

Muy buenos días para todos, les quiero comunicar que estar aquí con tantos discípulos míos y ahora son colegas, y eso es lo que más puede agradecer un individuo cuando se da cuenta que su paso por la vida realmente ha dejado algo.

Dentro de los colegas que tengo yo, de los discípulos que ya se han transformado en colegas, tengo que nombrar en primer lugar, a un motor que hay, que es la que está a mi izquierda, Margarita , que es la que es la que ha introducido lo que yo pude introducir en varios países del mundo, que es que la medicina está integrada, que no se puede atender un paciente por un síntoma o por un signo.

Nosotros comenzamos en el año 1970, en una reunión en Alemania, en la cual se formó la Sociedad Internacional de Psiconeuroinmunoendocrinología, y en esta reunión, se caracterizo por las antinomias: los psiquiatras no querían saber nada de lo que pensaban

los médicos o los clínicos, los clínicos no querían a los psicólogos, y nunca entendieron que esto era cosa real y que se tenía que hacer en conjunto.

En el Año 1972, organizamos en Brooklin , el Congreso Mundial de Psiconeuroinmunoendocrinología, con la presencia de personajes muy importantes, que parece que pensaron en esos dos años y tuvimos mas de mil inscriptos y ahí nació la revista Psychoinmunoendocrinology.

Esta conferencia me costó muchísimo prepararla porque no sabía qué decirles, si repetir lo que ya van a decir mis colegas, o contarles un poquito la historia de todo esto.

En el año 1990, me reuní con dos psiquiatras, el Dr. García Badaracco, que ha sido uno de los pioneros de la psiquiatría en la República Argentina, un discípulo del mismo el Dr. José Bonet, actualmente codirector de la Maestría, con un clínico muy importante el Dr. Issac Sinaí, con un inmunólogo y un psicólogo de primera linea empezamos a discutir, y armar un cocepto integrativo de las Ciencias de la salud. En el año 1993 implementamos la primer maestría que fue un que tuvo muchos problemas ya que los relatores de cada una de las especialidades, eran los pioneros en las especialidades que componian el programa de PINE. La dificultad fuè que el psiquiatra hablaba de psiquiatría, el diabetólogo hablaba de Diabetes, y no existía para él el sistema nervioso central y no sabía que algún tipo de estrés puede desencadenar una diabetes que genéticamente tiene ese paciente. El inmunòlogo describía en forma aislada el sistema inmunològico sin hacer referencia a las conexiones del mismo con otros sistemas de la economia, el endocrinologo describía las glándulas con alguna referencia al hipotalamo etc.

Con los años fueron cambiando las cosas y hoy en día yo creo que este pensamiento, de integración fue cambiando sobre todo por la incorporación de exalumnos como docentes, entre ellos Margarita, y hoy hemos alcanzado a mejorar sustancialmente el concepto de la intergraciòn. Mas aun los Congresos Internacionales que se realizan cada dos años en diversas ciudades del mundo el impulso extraordinario de la revista Psychoneuroendocrinology (Publicada por Elsevier) que ya ha alcanzado los niveles de revista de primera línea por su alto impacto, difusión y calidad de los trabajos.

Les quiero, en primer lugar, decir a ustedes que lo que yo les voy a mostrar ahora con elementos científicos perfectamente demostrados de qué manera nosotros podemos basarnos en la parte científica de la integración. Como en todas las grandes boom de la Medicina, se ha pasado de un extremo a otro, es decir, de la no integración a la super integración., y esto ha traído aparejado la aparición de teorías no demostradas sobre el tratamiento de enfermedades.

Yo diría que la PINE nace en al año 1960 con un descubrimiento fundamental (de un argentino que vive en Córdoba, y de la corrección de un error científico también fundamental, que es que esta glándula que ven ustedes que se llama hipófisis, mandaba todos sus productos por un sanguíneo (sistema porta) en el sentido contrario ya que consideraban que la sangre iba de hipofisis al SNC (Sistema porta hipofisario) al sistema nervioso Un grupo argentino demuestra que justamente la sangre va desde el sistema nervioso a la hipófisis, y ahí empieza realmente el desarrollo científico y económico a través de los laboratorios del aislamiento de las hormonas del sistema nervioso que son verdidas en la hipofisis.

Este argentino el Dr. Samuel Talesnik, que durante su estadia en USA en el laboratorio del S McCann , inyectó trozos macerados de cerebro y media hormonas en sangre. La inyección de estos extractos de hipotalamo , producían liberación de hormonas

hipofisarias . Ya había, digamos una idea de que de alguna manera el sistema nervioso producía hormonas, ese era el caso de la hipófisis posterior, que es una eventración del hipotálamo que producía la oxitocina y la vasopresina.

De este experimento se descubren y aíslan las primeras hormonas hipotalámicas, yo recuerdo que cuando tenía 20 años, y daba la clase de fisiología en la Universidad de Buenos Aires ( lo había escuchado a Housay , Premio Nobel de Medicina ) decía la reina de la constelación endócrina es la hipófisis y no depende de nadie, hoy en día, y después de venir yo de los Estados Unidos en la década del 70, decía que la reina de la constelación endócrina era el hipotálamo y esta estructura nerviosa no depende de nadie es decir trabaja en forma autónoma,. A la vista de los conocimientos actuales este concepto es asimismo equivocado. El funcionamiento del organismo se realiza en red y una determinada respuesta se realiza como resultado de la situación que requieren sus componentes para funcionar en forma correcta los que son evaluados por el Sistema Nervioso Central donde se origina la respuesta y esta se basa fundamentalmente en los estímulos que vienen del exterior y del interior del organismo.

El Sistema Nervioso con su respuesta, regula el funcionamiento de los aparatos o sistemas. Cuando no lo puede hacer por distintas razones entramos en la disregulación o enfermedad.

Esto que ven acá ustedes, que es el famoso eje hipotálamo hipófisis gonadal donde las neuronas del hipotálamo volcando productos en la sangre.(FIG 2) Estos productos segregados en el hipotálamo y que pasan a la adenohipofisis se denominan **factores hipotalámicos liberadores de hormonas (releasing factors) u hormonas hipotalámicas**. Estas sustancias son también neurotransmisores. Hay neurotransmisores en la sangre, es decir, son por definición y características hormonas , y van a las glándulas de secreción interna, y estas glándulas segregan a su vez hormonas que están dándole información al sistema nervioso del estado del eje hipotálamo-hipofisoglandular. Estas hormonas periféricas actúan sobre el hipotálamo y el resto del Sistema Nervioso modificando neurotransmisores que no solo estimulan o inhiben a los factores hipotalámicos sino que además tienen efecto sobre la conducta y otros parámetros nerviosos.

Pensemos en un caso de estrés donde el organismo tiene que mantener variables fundamentales para la supervivencia , :presión arterial, para que llegue sangre al cerebro, glucemia para asegurar el alimento de la neurona: el azúcar etc., El SNC al evaluar la situación estimula la secreción de una hormona hipotalámica el Factor liberador de adrenocorticotrofina que se denomina *CRH* Por lo tanto el *CRH* estimula el *ACTH* (adrenocorticotrofina hipofisaria) que al actuar sobre la corteza suprarrenal induce la secreción de sus hormonas entre las que se encuentra el cortisol. El cortisol eleva la glucemia y además se segrega por la misma glándula la *aldosterona* que eleva la presión arterial. No obstante su efecto endocrino, del *CRH* hipotalámico sobre el eje hipotálamo-hipofisis adrenal es además un neurotransmisor que actúa sobre parámetros del SNC y modifican el comportamiento del individuo (ansiedad, analgesia, depresión etc). Durante este tipo de estrés (agudo) las hormonas suprarrenales luego de cumplimentar su función al actuar sobre el SNC frenan la secreción de *CRH* y el individuo vuelve a la normalidad. Si esto no ocurre (estrés crónico) los niveles de *CRH* se mantienen alto al igual que los de cortisol y el individuo sufre no solo trastornos nerviosos (depresión mayor etc) sino que además es posible de otras enfermedades por exceso de corticoides (la depresión de la inmunidad es el más característico) y otras enfermedades somáticas, (diabetes, hipertensión etc) Otro de los sistemas afectados y esto es un ejemplo de integración PINE es el sistema inmunológico (SI). Las hormonas

del SI se denominan interleuquinas hay dos o tres interleukinas que se estan descubriendo anualmente. Estas hormonas inmunologicas no solo regulan la función del SI sino que ademas interactuan con el endòcrino y el SNC y son capaces de inducir estrés al actuar sobre el hipotalamo y ademas modificar neurotransmisores centrales que actuan sobre las funciones del SNC La psicofarmacología se basa en la modificación de la concentración neurotransmisores que regulan el funcionamiento de centros nerviosos. No obstante como estas sustancias actuan sobre el SNC en general aparecen los fenómenos secundarios y a veces adversos de estos farmacos

Un hecho fundamental de los receptores dentro del SNC y en todo el organismo es que tiene un ritmo circadiano que va cambiando su sensibilidad durante el día. No es lo mismo interpretar un estímulo a la mañana que a la tarde por ejemplo y esto lleva a que el mismo estímulo tenga una respuesta diferente según la hora del día en que se recibe. No es lo mismo recibir una llamada telefonica a las 10 de la mañana que a las 2 de la mañana. Un hecho interesante es que este ritmo circadiano que afecta la sensibilidad de los receptores es muy importante para el efecto de medicamentos (antibioticos, agentes quimioterapicos etc). Este punto esta siendo actualmente estudiado por la Cronobiología.

Un ejemplo típico del efecto conductual del sistema endocrino sobre el SNC es el ciclo sexual de la mujer ya que las distintas hormonas ovaricas que actuan sobre distintos neurotransmisores modifican la conducta durante las distintas fases del mismo (depresion postovulatoria por acción de la progesterona sobre el GABA)

Qué es una hormona ??, este es un punto fundamental que hay que tener hoy en día en cuenta para entender muchos aspectos de la PINE . Una hormona, se decía hasta el año 70, que era una sustancia producida por una glándula endocrina, que va por vía sanguínea y actúa sobre otra glándula lejana o un tejido blanco, hoy en día se considera que una hormona , es cualquier sustancia, que liberada por una célula de cualquier origen que actúa sobre otras celulas tanto lejanas como cercanas independientemente de su origen y vía de transporte, es decir, ya no hace falta que vaya por guía sanguínea, puede ir de una neurona, neurotransmisores, a otra neurona independientemente de su estructura química (proteínas,gases, lipidos etc). Las citoquinas que son segregadas por el sistema inmune son asimismo por definición hormonas.

Cómo se comunican las células, cuando segrega una sustancia, esta célula tiene receptores para la hormona que producido quien actúa sobre la propia célula que la produjo inhibiendo su producción este mecanismo se denomina regulación *autócrina*. Este es un mecanismo de autorregulación celular

Este otro tipo de secreción, que van a ver acá es la parácrina, una célula puede estar modificando a la del al lado y eso lo ven en el sistema nervioso central, una célula serotoninérgica puede estar modificando la actividad de una célula dopaminérgica, por eso le digo fundamentalmente a los que hacen tratamiento de tipo psicofarmacológico, que nunca van a conseguir modificar un solo neurotransmisor, ya Que el SNC trata de compensar este cambio con un aumento o disminución de otros neurotransmisores asi por ejemplo la administración de un inhibidor de la recaptación de la serotonina, al aumentar la concentración de serotonina en el espacio intersinàptico produce importantes cambios dentro y fuera del SNC vinculados con el efecto compensatorio de otros neurotransmisores que son secretados o inhibidos alterando el eje PINE. El ejemplo típico es que al aumentar la serotonina si bien en un alto porcentaje mejoran la depresión, alteran, por ejemplo, el eje gonadal ( impotencia y trastornos menstruales),

El SNC tiene la propiedad de sintetizar además de proteínas los neuroesteroides como las hormonas sexuales (testosterona, progesterona, estrógenos etc). Es por eso, que cuando.., que cuando una mujer entra en menopausia los cambios en la libido son fundamentalmente psicológicos, no tienen nada que ver con la privación de estrógenos por que están de alguna manera reemplazados por el sistema nervioso.

Un hecho muy importante de conocer es los sistemas de la red se comunican entre si y tratan de autocorregirse en caso de que esto no ocurra se entra en la ruptura de la homeostasis es decir en la enfermedad

A medida que pasa la edad, la complejidad de estos sistemas se hace cada vez más simple, es decir, durante la vejez más predispuestos a no poder corregir los cambios que ocurren. Así por ejemplo la hormona de crecimiento tiene su conocido efecto sobre el crecimiento en el individuo en sus primeros años de vida, además sobre el cerebro actúa sobre diversos aspectos de la memoria. La hormona de crecimiento disminuye en forma drástica después de los 30 años y la consecuencia es la paulatina pérdida de memoria y otros trastornos (disminuye la síntesis de proteínas, hay atrofia muscular, disminuye la producción de ciertas interleucinas que baja las defensas inmunológicas del individuo etc). No obstante la solución parecería fácil : administrar somatotrofina. Pero se ha demostrado que este tipo de tratamiento aumenta el riesgo de la aparición de tumores en personas mayores por disminución fisiológica de los antioncogenes y predominio de oncogenes.

Un ejemplo muy claro de cómo funcionan los mecanismos de regulación de la red PINE es que la neurona presináptica libera un determinado neurotransmisor que actúa sobre el receptor de la neurona postsináptica. El efecto del sistema hormonal y el inmunológico influyen de alguna manera en : 1 la liberación del neurotransmisor y 2. en el efecto del neurotransmisor sobre su receptor . A su vez el neurotransmisor liberado da la señal al SNC, al endocrino y al inmunológico de su liberación lo que hace que estos sistemas cambien su acción por la acción del neurotransmisor liberado. Por ejemplo cuando se disminuye la secreción en el hipotálamo de dopamina (que normalmente inhibe la secreción de prolactina) aumenta la concentración de prolactina en plasma ,este aumento de prolactina actúa sobre el hipotálamo estimulando la secreción del neurotransmisor que la inhibe para normalizar los aumentados niveles de la hormona hipofisaria.

Ustedes saben que los sistemas que forman la red PINE, se retroalimenta como les acabo de explicar, y a través de señales (liberación de hormonas) van influyendo en la función de los distintos sistemas. En general un exceso de la actividad de un sistema por incremento de una determinada hormona va a traer aparejada un conjunto de mecanismos (mecanismos de retroalimentación negativa) para disminuir o normalizar esa hormona

La red PINE es diferente según la edad del individuo. Hay un estadio neonatal uno prepuberal, el adulto y el del envejecimiento. Durante el estadio embrionario y neonatal va madurando y organizándose el SNC. Esto se debe al efecto de las hormonas de la glándula tiroidea la tiroxina y la triiodotironina. La ausencia de estas hormonas impide la estructuración y diferenciación del SNC produciendo un síndrome denominado cretinismo. En estos individuos el SNC está totalmente desorganizado y es incapaz de cumplir con sus funciones. Este es el ejemplo más demostrativo del funcionamiento de la red PINE. Por suerte la maduración del SNC se completa a los 180 días del nacimiento y el tratamiento con hormonas tiroideas en ese periodo revierte la enfermedad. Hoy en día es ley pesquisar esta alteración (hipotiroidismo neonatal) en los recién nacidos mediante un análisis hormonal. La etapa prepuberal se caracteriza por la

maduración de nuevos receptores y la alta sensibilidad de los mismos a las modificaciones hormonales. Además durante esta época maduran centros nerviosos y la sensibilidad de estos a las hormonas.

La pubertad es un cambio fundamental en lo que se refiere a la estructuración de nuevos mecanismos de funcionamiento de los distintos ejes que forman la red PINE. El hecho fundamental es que en este proceso madura en la mujer un mecanismo central que va ser el causante de los ciclos sexuales y que no lo tiene el hombre y esto establece una diferencia fundamental entre el cerebro de ambos sexos. Este mecanismo consiste en la maduración en el área hipotalámica anterior de núcleos que en determinado día del ciclo sexual (48 hs antes de la ovulación) el mecanismo de retroalimentación negativo de las hormonas ovaricas sobre la secreción del factor hipotalámico liberador de gonadotrofinas (LHRH) desaparece siendo reemplazado por un mecanismo positivo es decir que los estrógenos en lugar de inhibir la secreción de gonadotrofinas las estimula este estímulo se traduce por un estímulo ovarico que induce la ovulación. Luego de esta se instala nuevamente el mecanismo negativo que es el que caracteriza la fase luteal de ciclo hasta la aparición de la menstruación en caso del que el ovulo liberado no haya sido fecundado. Las modificaciones de hormonas ovaricas durante un ciclo sexual se traducen en cambios en el comportamiento, ya que modifican neurotransmisores. Así en la fase luteal donde la hormona predominante es la progesterona esta actúa fundamentalmente sobre el GABA cerebral lo que trae aparejado los conocidos cambios de conducta (depresión, irritabilidad etc).

Un hecho interesante de remarcar que las neuronas que sintetizan el LHRH, o sea la hormona hipotalámica que controla la actividad sexual se sintetiza durante la etapa fetal en la placa nasal y de allí va emigrando al hipotálamo. Cualquier defecto en esta emigración va a traer aparejado un síndrome caracterizado por hipogonadismo y anosmia. (Síndrome de Kallman)

La mujer durante un ciclo sexual sufren cambios fundamentales en la concentración de neurotransmisores centrales por acción de las hormonas a saber: se modifica el GABA, se modifican los opiodes endógenos, la serotonina, los aminoácidos excitatorios, la dopamina, la noradrenalina, etc lo que lleva a importantes cambios mensuales de conducta.

En base este hecho los síndromes psiquiátricos, (depresión etc) son más frecuente en la mujer que en el hombre, Estas diferencias comienza después de la pubertad y termina en la menopausia, ahí ya no hay diferencia, ambos sexos tienen los mismos problemas psiquiátricos.

No nos debemos olvidar que los cambios hormonales también están modificando el sistema inmunológico y estos cambios son de fundamentalmente de citoquinas que se traducen en los diferentes tipos de leucocitos. Estas citoquinas no solo producen cambios de comportamiento a nivel del SNC (fiebre, estrés, irritabilidad etc) sino que también modifican el sistema neuroendocrino. Así por ejemplo hemos demostrado (*Neuroimmunomodulation: 3:76-81, 1996, Neuroendocrinology 64:305-312. 1996.*) que el aumento de interleuquina 1 produce disminución de LHRH en el hipotálamo aislado a través de una estimulación en la producción de GABA y una disminución en la los aminoácidos excitatorios. Durante el estrés aumenta la producción de interleuquina -1 y esta podría ser una de las causas de la falta de libido en el estrés crónico.

Un concepto fundamental de la PINE es que las hormonas hipotalámicas liberadoras de hormonas actúan sobre el sistema neuroendocrino formando lo que se conoce como ejes endocrinos (hipotálamo-hipofiso-gonadal, tiroideo, suprarrenal etc ) sino que además tienen efectos sobre el SNC. Bastaría citar 2 ejemplos característicos para interpretar este concepto. En el hipertiroidismo secundario donde se produce un incremento de la

hormona hipotalàmica liberadora de tirotròfina (TRH) lo que trae un incremento de la funciòn tiroidea, ademàs de la sintomatologìa hormonal hay cambios fundamentales en la conducta (excitaciòn, insomnio etc) inducidos por el TRH a nivel cerebral que son independientes de los cambios producidos por el exceso de hormona tiroideas. Esto tambien se observa luego de la tiroidectomìa que incrementa el TRH con abolicion de la secrecion de hormonas tiroideas. El otro ejemplo significativo son los trastornos de la termoregulaciòn que se observan en la menopausia por incremento del LHRH hipotalàmica y su acciòn sobre los centros termorreguladores cerebrales.

Los nuevos conocimientos sobre PINE estan ya dando importantes avances en lo que se refiere al mejoramiento de los tratamientos producidos por alteraciones de estos sistemas Asi por ejemplo se ha demostrado que en el estrès crònico donde una gran cantidad de pacientes sufre de depresion mayor se ha podido sintetizar un antagonista de los receptores CRH-1, que se encuentra sustancialmente aumentado que bloquea el efecto central de la hormona hipotalàmica (CRH) sobre el SNC y produce la desaparicion de los sntomas depresivos.(Treatment of depression with the CRH-1-receptor antagonist (J.Psychiatric. Res. 2003,37:525)

Es evidente luego de esta exposicion que la Psicoimmunoneuroendocrinologia abre una nueva etapa dentro del diagnostico, tratamiento y enfoque del paciente. El organismo esta formado por un conjunto de sistemas integrados. Los conocimientos que estamos adquiriendo de esta integraciòn nos indican que para enfocarlos se necesitan equipos multidisciplinarios que dentro de cada una de las especialidades puedan aportar conocimientos y que estos deben ser interpretados en forma integral y abarcativa para restablecer el complejo funcionamiento del organismo como un todo.

Muchísimas gracias.