

PREMIO "MANUEL ARMIJO VALENZUELA" 1994

EFFECTO DE LA HIDROTERAPIA SOBRE EL EJE HIPOFISO-ADRENO-OVARICO, TITULO DE CELULAS BLANCAS Y ACTIVIDAD COAGULANTE DEL PLASMA. (MODELO DE ESTRES INESPECIFICO)

BERNARDOS GARCIA, Luis Enrique***; LARRAD JIMENEZ, Alvaro**; GARCIA ROSA, Alfonso*; CHAMOSO MIALDEA, Gerardo*; RAMOS GARCIA, Inmaculada*; SANCHEZ-CABEZUDO DIAZ-GUERRA, Carlos*

INTRODUCCION

Ya desde primeros de siglo son muchos los autores que apuntaban la existencia de una respuesta no específica por parte del organismo frente a diferentes tipos de agresiones (Krebs 1920, Tzanc 1932, Reilly 1934). Todos estos trabajos encontraron su culminación cuando después de diez años de investigación, Selye (1946) demostró rotundamente la existencia de reacciones orgánicas no específicas consecutivas a las agresiones por los más diversos agentes, las cuales quedarían englobadas en el llamado síndrome general de adaptación (estrés) (1), o respuesta endocrino-metabólica (Moore 1959). (2)

Los distintos estímulos agresores se integran a nivel del sistema nervioso central, en áreas conocidas y reguladoras de la función hipofisiaria y nerviosa simpática, expresándose por una serie de respuestas periféricas que serán consecuencia de la secreción hipofisiaria de una serie de hormonas y de la activación máxima del sistema nervioso simpático. Actualmente se empieza a vislumbrar algunos de los mecanismos por los cuales la respuesta hormonal de la reacción de alarma regula la reacción inmunológica implicada en el estrés.

La respuesta endocrino-metabólica frente a la agresión viene definida por cinco características fundamentales:

- a) Ser gradual, las agresiones de mayor intensidad se asocian con respuestas de mayor intensidad.
- b) Ser limitada, pues una vez alcanzado el máximo grado de respuesta un incremento en la intensidad del agente lesivo no aumenta la intensidad de aquella.

c) Ser cambiante en el tiempo, quedando definidas dos fases conocidas como fase de reflujo y fase de aflujo.

d) Ser modificable por factores individuales.

e) Ser modificable por manipulaciones terapéuticas. (2)

La intensidad de la respuesta a la agresión puede ser por lo tanto muy variable, desde tan ligera y efímera que apenas se aprecie, hasta de tal intensidad que se hagan difícilmente tolerable. En el caso concreto de las aplicaciones hidroterápicas, aún siendo factores de agresión, son siempre bien toleradas en líneas generales. (1)

La llamada fase de reflujo (precoz) se caracteriza por la activación de los mecanismos de coagulación, movilización de líquido intra y extracelular, redistribución de flujo con conservación de los principales órganos y parénquimas, respuesta reno-pulmonar para mantener la tonicidad y equilibrio iónico celular e inicio de la respuesta metabólica. Pasadas las 24-48 horas iniciales se activa la fase de flujo caracterizada por la aparición de la respuesta inmunológica e inflamatoria, preparación para la producción de la máxima respuesta metabólica. (2)

Aunque no pueden excluirse otros factores que actúen directamente sobre el sistema inmunológico, el conocimiento actual sobre la regulación inmunitaria apunta hacia una relación de dependencia entre este y el sistema endocrino. El concepto de que el sistema neuroendocrino modificaba la función del sistema inmune no es nuevo, fundamentándose en los bien conocidos efectos del

*** Médico Hidrólogo. Residente IV de Cirugía General y Aparato Digestivo del H.G.G.M. Madrid. ** Jefe Clínico de Cirugía General y Aparato Digestivo del H.G.G.M. Madrid. * Médico Residente de Cirugía General y Aparato Digestivo del H.G.G.M. de Madrid.

estrés sobre los tejidos linfáticos, atribuidos a la acción de los corticoides, y a los efectos de la denervación de órganos linfoides. Sin embargo, en la actualidad existen pruebas evidentes de que el sistema hipotálamo-hipofisario juega un papel regulador fundamentalmente, planteándose así la existencia de dos sistemas de control. Uno periférico, conducido por la innervación del timo, ganglios linfáticos, bazo y médula ósea, que actuaría a través de los neurotransmisores clásicos gracias a los efectos paracrinos, y otro central formado por los neurotransmisores y factores liberadores hipotalámicos y las hormonas hipofisarias. De gran importancia es el hecho de que las relaciones entre el sistema endocrino y el inmune son bidireccionales, motivo por el cual el sistema inmune puede ejercer mecanismos de control sobre el neuroendocrino. Dada la complejidad del problema vamos a resumir las principales pruebas que permiten comprender la mutua interacción entre ambos sistemas y, especialmente, aquellas que explican los efectos que ejerce el estrés sobre el sistema inmunológico a través de la liberación hormonal integrada. (3, 4)

A través de la innervación del timo, ganglios linfáticos, bazo y médula ósea, los neurotransmisores pueden modificar la producción o la función de las células del sistema inmunológico. A su vez, todos los neurotransmisores se encuentran bajo el efecto regulador del hipotálamo, área de capital importancia en la integración de los estímulos activadores aferentes en el estrés. El hipotálamo anterior (Harbour et al.) (5) ejerce efectos inmunosupresores secundarios a un aumento de la actividad supresora de los macrófagos, que no son dependientes de la acción de los glucocorticoides. Por el contrario, la región de la amígdala, el hipocampo y los cuerpos mamilares aumentan la respuesta inmunitaria.

Tanto el descenso en la producción de anticuerpos como las modificaciones en la inmunidad retardada, observados en trabajos experimentales con ratas hipofisectomizadas (Nagy y Berczi 1978; Cross et al. 1982) (6,7), sugieren que una gran parte de los efectos inmunológicos observados en los experimentos de deplección central de neurotransmisores podían ser debidos a las modificaciones inducidas sobre la secreción de hormonas hipofisarias. Esto planteó el que existiera un circuito regulador que integrara los estímulos aferentes para modificar la respuesta inmune, a expensas de la liberación de hormonas que actuarían tras ser transportadas por la sangre. Dichas hormonas no son otras que las que actúan con efecto neurotransmisor (catecolaminas y se-

rotonina), y las secretadas por el eje hipotálamo-hipofisario.

Los efectos contradictorios y complejos de las catecolaminas dependen de la concentración y muy probablemente del tipo de receptor adrenérgico estimulado. Así a concentraciones fisiológicas o farmacológicas disminuyen la respuesta a mitógenos y aumentan la respuesta a anticuerpos. Otros efectos incluyen el incremento de actividad T citotóxica, la modulación de la actividad macrófaga y la modificación de la migración de células mononucleares. A nivel central modulan el efecto de la IL-1 sobre la secreción de ACTH. (8)

La serotonina, por otra parte, parece implicada en los efectos inmunosupresores a través de la activación de la población de macrófagos superiores. Las plaquetas, acumulando serotonina en sus gránulos citoplasmáticos, parece que juegan un papel fundamental como reguladores periféricos del sistema serotoninérgico. (9)

Existen otros péptidos y hormonas, al margen del eje hipófiso-adrenal, pertenecientes al sistema neuroendocrino que juegan papeles reguladores merced a la existencia de receptores específicos a nivel de la membrana de células del sistema inmunológico. Esta confirmada la existencia de receptores para ACTH, endorfinas, neurotensina, sustancia P, VIP, somatostatina, GH y PRL, además de para diferentes neurotransmisores (dopamina, acetilcolina, etc.), y fármacos con acción directa sobre el sistema nervioso central. De todos los péptidos y hormonas con propiedades inmunomoduladoras merece la pena destacar los efectos del sistema ACTH-Endorfinas y Melatonina-PRL, destacando esta última que parece ser la principal hormona antiestrés conocida con importantes efectos inmunológicos.

La sustancia P aumenta la proliferación de los linfocitos T y potencia el efecto blastogénico de la fitohemaglutinina. El VIP media la inhibición de la mitogénesis inducida por mitógenos de linfocitos T e inhibe la migración linfocitaria. La somatostatina modifica a dosis dependiente la proliferación linfocitaria y aumenta la inhibición de la migración de leucocitos.

La ACTH a concentraciones fisiológicas aumenta la producción de anticuerpos y a concentraciones farmacológicas inhibe su producción así la síntesis de gamma-interferón, bloqueando también el efecto del alfa-interferón sobre los macrófagos. Las endorfinas alfa 16 y la met y la leu-endorfina suprimen la producción de anticuerpos inhibiendo los factores de cooperación y la producción de colonias plasmocitarias. La endorfina beta 31, la gamma 17 y la met-enkefalina aumentan

la actividad de las células NK y la blastogénesis. Finalmente la endorfina beta 31 y la met-enkefalina estimulan la quimiotaxis. La diferente actividad inmunoreguladora del ACTH va a depender del tipo de sustancia estimuladora del procesamiento genético sobre el precursor hormonal, así por ejemplo, el CRF potencia la producción de ACTH-1-39, mientras que los polisacáridos bacterianos lo efectúan sobre la síntesis de la ACTH-1-24 (menos activa inmunológicamente) o endorfinas alfa y gamma.

La PRL es una de las hormonas inmunoreguladoras más importantes así como la fundamental hormona antiestrés. Sus efectos son concentración dependiente, siendo conocidos los inmunosupresores de las altas concentraciones. El ejemplo más significativo lo constituye la placenta donde junto a las altas concentraciones de estrógenos y progesterona puede ser considerada la hormona responsable de la tolerancia inmunológica del feto durante la vida intrauterina. La PRL a altas concentraciones suprime la transformación blástica linfocitaria, modula la sensibilidad cutánea retardada (10) y la síntesis de anticuerpos, y a concentraciones fisiológicas potencia el efecto de los mitógenos, la síntesis de IL-2 y parece regular las concentraciones de las distintas poblaciones leucocitarias (11) y subpoblaciones linfocitarias circulantes. (12). La supresión de su secreción, condiciona un efecto inmunosupresor, similar al observado cuando se encuentra a altas concentraciones. Otras funciones controladas y/o moduladas por la PRL incluyen: la maduración del sistema inmune, la síntesis de interferón gamma, rechazo de órganos y la inducción de los receptores de IL-2 en los plasmocitos. Resumiendo, en ausencia de PRL parece que la activación inmunológica queda dificultada, a concentraciones supra-fisiológicas existe un claro efecto inmunosupresor, mientras que a concentraciones fisiológicas puede potenciar y/o modular la activación o depresión de la respuesta inmunitaria. Las acciones de la PRL pueden sumarse u oponerse a la de los estrógenos, la principal hormona estimuladora de su secreción, que también ejerce efectos inmunodepresores en función de su concentración. (13)

La melatonina, que controla la secreción de PRL y regula sus ritmos de secreción, antagoniza los efectos inmunosupresores del sistema ACTH-cortisol y activa el sistema de opioides, siendo otra de las principales hormonas antiestrés. (14)

Otra hormona la GH, estructural y funcionalmente emparentada con la PRL, ejerce varias funciones inmunoreguladoras, aumentando por

ejemplo la secreción por parte de los macrófagos, de TNF e interferón gamma. (15)

Puesto que las relaciones entre ambos sistemas, el inmunológico y el neuroendocrino son mutuas, no es de extrañar que el sistema inmunológico pueda regular el neuroendocrino. La modificación del sistema endocrino por efecto de la activación inmunológica puede realizarse por dos mecanismos diferentes. Uno directo, mal conocido y dependiente de las modificaciones periféricas de los neurotransmisores simpáticos. Estas modificaciones son reconocidas a nivel central, con la consiguiente alteración de la concentración a nivel de los centros integradores.

El segundo mecanismo es indirecto y dependiente de mediadores solubles. Incluye las hormonas producidas por las células inmunes activadas y los factores de activación del propio sistema inmunitario.

Se ha demostrado que las células del sistema inmunitario son capaces de producir moléculas estructural y fundamentalmente similares o idénticas a las hormonas peptídicas neuroendocrinas clásicas. (16, 17). La hormona mejor conocida es la ACTH linfocitaria y los péptidos relacionados con el procesamiento de POMC, especialmente los opioides. Este sistema se regula de forma similar a como lo hace a nivel hipotálamo-hipofisiario, existiendo incluso un mecanismo de servocontrol negativo dependiente de los corticoides. La única diferencia establecida reside a nivel del procesamiento del gen de la POMC, que parece ser activado de forma diferente por el CRF y por el liposacárido bacteriano.

También se ha descrito la producción de gonadotropina coriónica, TSH, GH, PRL, FSH-LH, VIP, Somatostatina, Arginina-vasopresina y oxitocina. (4).

La presencia de cantidades significativas de ACTH sugiere que, al menos bajo ciertas circunstancias, la hipófisis no sería necesaria para estimular la esteroidogénesis adrenal. Este eje linfoadrenal podría justificar la hiperproducción de esteroides adrenales ocurrida en algunos estados infecciosos.

El sistema inmune puede realizar una función de sensor para estímulos no reconocibles por el sistema nervioso central o periférico (18), actuando los péptidos sintetizados por sus células como moduladores de la respuesta central o, incluso, sustitutos o potenciadores locales de las mismas. Existen pruebas de que ciertas linfoquinas también modifican la secreción hormonal central, este sería otro de los mecanismos y componente fundamental de la transmisión de información desde el sistema in-

mune al neuroendocrino. (19). El interferón actúa de forma similar a como lo hacen una gran parte de las neurohormonas y mediadores es decir, activando el complejo AMP-cíclico, lo que justificaría las acciones semejantes a NA sobre el miocardio, el incremento de la esteroidogénesis adrenal, el aumento de captación de yodo por el tiroides y la síntesis de melanina.

La IL-1 además de los efectos locales controladores del proceso inflamatorio, es equipotente con el CRF y la Arginina-vasopresina sobre la capacidad de estimular la liberación ACTH 73, habiéndose comprobado que es uno de los componentes fundamentales del eje hipófiso-inmuno-adrenal. La IL-2, aumentando los niveles de ACTH y cortisol, complementaría el sistema a nivel central. El interferón aseguraría el efecto adrenal mediante su acción directa.

El Timo podría ser considerado como el órgano intermediario en las conexiones, entre el sistema inmune y el endocrino. Sus hormonas son reconocidas por ambos sistemas. La Timosina alfa-1 y la fracción beta-4, elevan respectivamente los niveles de corticoesterona y de LH. La fracción 5 y la beta-4 inducen la liberación hipotalámica de LH-RH. La Timoestimulina parece ejercer importantes efectos sobre el número y función del sistema monocito-macrófago. (11, 12).

Importantes son los efectos sobre el eje adrenal. La fracción 5 de la Timosina eleva los niveles de ACTH, beta-endorfina y cortisol, (20) además de las acciones de la vasopresina y la oxitocina, producidas y contenidas en las células epiteliales del Timo, pueden ejercer sobre el eje hipotálamo-hipofisario. Ambas aumentan la secreción de ACTH y, quizás con mayor repercusión en la regulación del sistema inmune, sobre la producción de ACTH linfocitaria. (21)

Finalmente, existen relaciones poco claras entre PRL y el Timo. Dicha hormona es imprescindible para el desarrollo del Timo y existen pruebas que parecen implicar a la hormona lactogénica en los mecanismos de acción de las hormonas tímicas. (11)

HIPOTESIS Y PLANTEAMIENTO

En base a la revisión de la literatura se ha decidido seleccionar un modelo de estrés inespecífico que equiparable a otros tipos inductores de reacción de alarma, nos permitiera estudiar sin interferencias el posible efecto de la secreción hipofisaria de PRL y gonadotropinas sobre las células blancas circulantes, factores de coagulación, así como estudiar el efecto de la secreción de los órganos diana

(ovario y suprarrenales) sobre dichos parámetros.

PACIENTES Y METODO

Se han estudiado 13 pacientes de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 25 y 65 años. Los pacientes fueron seleccionados desde las consultas externas de Rehabilitación, quedando incluidos en el estudio sólo aquellos que fueron diagnosticados de artropatía degenerativa a diferentes niveles y a los que se les prescribió tratamiento hidroterápico en piscina. Ninguno de los pacientes estaba sometido a tratamiento farmacológico durante el período de estudio, ni por su proceso artrósico, ni por otra patología concomitante.

Los enfermos eran sometidos a tratamientos de 2 a 3 semanas de duración en piscina, por sesiones diarias de unos 30 minutos de duración y con el agua a una temperatura aproximada de 39°C. Se hicieron determinaciones analíticas, 24 horas antes de iniciar el tratamiento, 24 horas postprimera sesión de hidroterapia en piscina y a los 7 días de iniciado el tratamiento. La determinación de los valores de las series roja y blanca se efectuó en un autoanalizador de partículas Coulter STKS. Para el estudio de los parámetros de coagulación de utilizó un autoanalizador ACL 3000, y para el estudio bioquímico un autoanalizador HITACHI 747.

El estudio hormonal de FSH, LH, PRL y ESTRADIOL, se realizó con un inmunoensayo-analizador A.I.A. 1200 TOSOH (ELISA) y el estudio de PROGESTERONA y CORTISOL se efectuó por técnica de RIA.

Los rangos de normalidad para la hormonemia, son los siguientes:

	MUJERES	VARONES
ESTRADIOL	F.Fol. 20-220	20-45
pg/ml	F.Lut. 30-160	
	Menop. 10-25	
FSH	F:Fol. 2-10	2-10
mIU/ml	F:Lut. 2-9	
	Menop. 20-100	
LH	F.Fol. 2-14	2-9
mIU/ml	F:Lut. 2-16	
	Menop. 17-70	
PRL	2-20	2-20
ng/ml		
CORTISOL	7-20	7-20
µg/dl		
PROGESTERONA	F.Fol. 0'1-0'5	0'1-0'3
ng/ml	F.Lut. 2'5-20	
	Menop. 0'2-2	

El análisis estadístico se ha realizado con el programa R-sigma, estudiándose las variables cuantitativas mediante T-Test, previo estudio de distribución normal y mediante análisis de regresión polinómica.

RESULTADOS

A) Células blancas circulantes

Los valores de células blancas se expresan en la tabla I. No se observan diferencias significativas en ninguno de los tres períodos de estudio considerados.

	pre	24 h.	7 días
Leu.	7.292 ± 2.165	6.892 ± 1.730	6.892 ± 1.850
Neu.	63 ± 9.3	60 ± 8.5	59.4 ± 11.7
Lin.	26.2 ± 7.9	29.8 ± 8	25.7 ± 8.5
Mo.	7.3 ± 1.6	7.2 ± 1.6	7.2 ± 1.6
Eo.	2.1 ± 0.5	2 ± 1.3	1.9 ± 0.05
Ba.	1.1 ± 0.5	1.1 ± 0.9	0.9 ± 0.05

Tabla I: Modificaciones de células blancas circulantes antes del tratamiento (hidroterápico), a las 24 h. y a los 7 días; m ± DS. No se observan diferencias significativas.

B) Parámetros de coagulación

Los valores de los estudios de coagulación se expresan en la tabla II. Tampoco se observan diferencias significativas en ninguno de los tres períodos de estudio.

	pre	24 h.	7 días
Plaquetas	255* ± 64*	255* ± 3*	256* ± 1.3
VPM	9.6 ± 1.2	9.5 ± 1.3	9.4 ± 1.3
TCT	0.2 ± 0.05	0.2 ± 0.04	0.2 ± 0.04
ADA	16.3 ± 0.5	16.2 ± 0.3	16.3 ± 0.4
APTT	28.3 ± 2.7	28.2 ± 2.5	28 ± 2.6
TP	11.4 ± 0.2	11.5 ± 0.2	11.5 ± 0.2
Fib.	353.7 ± 99.7	343 ± 112	337 ± 112

Tabla II: Modificaciones de los parámetros de coagulación y plaquetas antes del tratamiento (hidroterápico) a las 24 h. y a los 7 días. No se observan diferencias significativas. (*) Valores por mil.

C) Hormonemia

Los valores hormonales se expresan en la tabla III. Igualmente no se observan diferencias significativas en ninguno de los períodos de estudio.

	pre	24 h.	7 días
FSH	55 ± 17	43 ± 1	45 ± 11
LH	11 ± 3.7	8.3 ± 2.6	8.2 ± 2.2
PRL	19 ± 6	13 ± 3.8	17 ± 6
PROGESTER.	4.9 ± 8.3	2.8 ± 4.6	0.2 ± 0.1
CORTISOL	13 ± 8.3	12.5 ± 4.9	15.6 ± 7.8
ESTRADIOL			
PreM.	11.9 ± 49	65 ± 24	42 ± 17
PostM.	11.5 ± 2.7	11.3 ± 3.4	11.2 ± 1.3

Tabla III: Modificaciones de los parámetros hormonales, antes del tratamiento, a las 24 h. y a los 7 días. No se aprecian diferencias significativas. Dada la variabilidad de FSH-LH y Estradiol, los valores se expresan en m ± error estándar.

D) Estudio de correlación

D.1. Correlación entre cortisol basal y células blancas.

Los resultados del índice de correlación, significación estadística y tipo de curva se resumen en la tabla IV. El cortisol modifica la cifra de leucocitos de acuerdo a una correlación parabólica, con punto de inflexión para niveles de cortisol de 15 µg/dl. A partir de este punto el cortisol eleva las cifras de leucocitos circulantes. Respecto a los neutrófilos se observa una correlación de tipo sigmoideo caracterizada por una mínima variabilidad por debajo de 15 µg/dl. Por encima de esta cifra se observa una clara tendencia a la elevación lineal de la cifra de neutrófilos.

Los linfocitos se correlacionan con el cortisol de acuerdo a una curva sigmoidea en la que destaca una tendencia al mantenimiento de las cifras normales circulantes por debajo de 15 µg/dl. Por encima de esta cifra se establece una clara correlación lineal negativa, con un descenso de linfocitos al aumentar las cifras de cortisol. No se ha encontrado correlación entre los niveles de cortisol basal y las cifras de monocitos, eosinófilos y basófilos.

	r	p	curva
Leucocitos/serie total	0.3559	< 0.1	
cortisol » 15	0.5250	< 0.01	Parabólica
Neutrófilos/serie total	0.4424	< 0.1	Sigmoidea
cortisol » 15	0.6911	< 0.01	Lineal
Linfocitos/serie total	0.5162	< 0.01	Parabólica
cortisol » 15			
Monocitos/cortisol	-0.3067	< 0.1	Lineal
Eosinófilos/cortisol	-0.0540	n.s.	
Basófilos/cortisol	-0.0574	n.s.	

Tabla IV: Correlación estadística entre cortisol y células blancas.

D.2. Correlación entre cortisol basal y pruebas de coagulación.

Los resultados se resumen en la tabla V. No hemos encontrado correlación entre ambas variables.

	<i>r</i>	<i>p</i>	curva
Plaquetas/cortisol	0'0741	n.s.	-
APTT/cortisol	0'0126	n.s.	-
TP/cortisol	-0'2279	n.s.	-
Fibrinógeno/cortisol	0'0660	n.s.	-

Tabla V: Correlación estadística entre cortisol y pruebas de coagulación.

D.3. Correlación entre PRL y células blancas.

Los resultados de índice de correlación, significación estadística y tipo de curva se expresan en la tabla VI. No se aprecia ningún tipo de correlación, excepto con los monocitos en los que se aprecia una débil correlación negativa, con descenso de las cifras de monocitos cuando aumentan los valores de PRL.

	<i>r</i>	<i>p</i>
Leucocitos/PRL	0'1450	n.s.
Neutrófilos/PRL	0'0957	n.s.
Linfocitos/PRL	0'0217	n.s.
Monocitos/PRL	-0'3222	< 0'05
Eosinófilos/PRL	-0'837	n.s.
Basófilos/PRL	-0'889	n.s.

Tabla VI: Correlación entre PRL y Células blancas.

D.4. Correlación entre PRL y Pruebas de coagulación.

Los resultados de índice de correlación y significación estadística se reflejan en la tabla VII. No se aprecia ningún tipo de correlación entre los valores de PRL y cifras de Plaquetas. Si encontramos, sin embargo, una serie de correlaciones lineales negativas entre los valores de APTT, fibrinógeno y TP, y las cifras de PRL; siendo más significativas dichas correlaciones negativas para valores de APTT y Fibrinógeno, cuando las cifras de PRL son mayores de 15 ng/ml. Con descenso de los valores de los parámetros de coagulación antes mencionados.

	<i>r</i>	<i>p</i>	curva
Plaquetas/PRL	0'0739	n.s.	
APTT/PRL	-0'2731	< 0'1	
PRL > 15	-0'7713	< 0'01	Lineal
TP/PRL	-0'3398	< 0'05	Lineal
Fibrinógeno/PRL	-0'2389	n.s.	
PRL > 15	-0'6389	< 0'1	Lineal

Tabla VII: Correlación entre PRL y parámetros de coagulación.

D.5. Correlación entre estradiol, progesterona y parámetros de coagulación.

Los resultados de los índices de correlación y significación estadística están reflejados en la tabla VIII. No se ha encontrado correlación excepto para los valores de APTT con estradiol y progesterona, en ambos casos existe una correlación lineal, con un aumento de los valores de APTT para aumentos de las cifras de estradiol y progesterona.

	<i>r</i>	<i>p</i>
APTT/estradiol	0'6658	< 0'001
progesterona	0'3889	< 0'1
TP/estradiol	0'2399	n.s.
Fibrinógeno/estradiol	0'1597	n.s.

Tabla VIII: Correlación estadística entre estradiol y progesterona y parámetros de coagulación.

DISCUSION

Existen algunos datos que sugieren que la prolactina hipofisiaria, quizás a través de sus efecto sobre el sistema inmune, modifica la evolución de ciertos procesos autoinmunes, tales como el lupus y la artritis reumatoide. (24). Así por ejemplo, la cloroquina inhibe la secreción de PRL en cultivo de células hipofisiarias, el lupus eritematoso se acompaña de cifras elevadas de PRL y la artritis psoriásica mejora simplemente con la hipoprolactinemia inducida por bromocriptina. Dada la escasez de literatura existente al respecto, especialmente sobre las posibles modificaciones inducidas por terapéuticas físicas sobre el sistema hipotalamo-hipofisiario, y en base a los argumentos citados en las líneas anteriores y datos propios, planeamos este estudio encaminado a realizar una primera valoración de la posible influencia de estas maniobras terapéuticas sobre la secreción de las principales y antagónicas hormonas implicadas en la reacción de alarma y estrés crónico.

De acuerdo con los datos obtenidos de este estudio puede afirmarse que el efecto de la Hidroterapia no ejerce modificaciones significativas de las hormonas implicadas en la respuesta al estrés. Tanto el cortisol como la prolactina no muestran las modificaciones o cambios acaecidos en otras situaciones, como la cirugía, en las que puede apreciarse una clara elevación. Los posibles efectos terapéuticos no pueden, por tanto, ser achacados a modificaciones hormonales agudas, aunque podría suponerse que el aumento de estradiol en las premenopáusicas pudiera jugar algún papel. Creemos

que este aumento es inespecífico, relacionado, desde la dispersión de los valores medios, con modificaciones fisiológicas del ciclo ovárico.

Tampoco se aprecian claras variaciones en las cifras de células blancas circulantes, por lo que podría suponerse que la hidroterapia no influencia las poblaciones que median los efectos inflamatorios locales.

Una explicación similar puede ser realizada para los parámetros de la coagulación, no modificados en ninguno de los momentos en los que se ha valorado. La no modificación del fibrinógeno sugiere la no influencia de proteínas reactantes de fase aguda en el efecto terapéutico, aunque no se hayan determinado los niveles de proteína C, B2 microglobulina, etc.

Si son muy significativas las modificaciones observadas entre los parámetros hormonales, cifras de células blancas circulantes y de coagulación cuando se correlacionan entre sí. De una forma genérica podría suponerse, al menos como hipótesis de trabajo futura, que las modificaciones en los niveles de cortisol, prolactina y en ciertos casos estradiol, pueden mediar los efectos de esta terapéutica que de algún modo modifica su secreción.

Por encima del límite fisiológico el cortisol modifica las cifras de leucocitos, neutrófilos y linfocitos, quedando en el límite una posible modificación de los monocitos. Los neutrófilos tienden a aumentar de forma muy significativa, al igual que los leucocitos totales, lo que permitiría suponer que el cortisol ejercería el efecto terapéutico reclutando una mayor proporción de fagocitos en el área de lesión.

Por otro lado, dado que la correlación con linfocitos y monocitos tiende a un descenso, podría también suponerse que el cortisol disminuiría las dos principales poblaciones celulares implicadas en la activación y respuesta inmunológica, disminuyendo de este modo los mecanismos inflamatorios dependientes de la inmunoactivación.

La prolactina, la principal hormona antiestrés supuesta en la actualidad, no modifica las poblaciones de células circulantes, con excepción de los monocitos que tienden a disminuir cuando los niveles de la hormona hipofisiaria sobrepasa los fisiólogos. Estos datos contrastan con los publicados por Larrad et al., respecto a las modificaciones de linfocitos circulantes que durante situaciones de estrés aumentan hasta que la PRL alcanza concentraciones superiores a 60 ng/ml, prácticamente no alcanzados en nuestro estudio. Esta diferencia en los resultados podría ser explicada en base a la no activación del eje hipotálamo-hipofisario por

la terapéutica hidroterápica. Si se confirma el efecto sobre los monocitos, que en ambos trabajos tiende a disminuir según se incrementan las concentraciones de PRL hasta alcanzar cifras de 80 ng/ml. No se considera aquí los efectos obtenidos con concentraciones superiores y que reflejan una disminución de linfocitos y aumento de monocitos cuando se sobrepasa ampliamente las concentraciones indicadas.

Esta diferencia podría ser debida a varios factores. Entre ellos destacarían los diferentes niveles de activación de estrés utilizados, puesto que el acto quirúrgico desencadena claramente la respuesta hipotálamo-hipofisiaria frente al tipo de estrés utilizado, en este estudio que, como ya hemos comentado, es prácticamente inexistente. En segundo lugar, las distintas patologías en las que se han estudiado estas modificaciones puesto que al haber incluido pacientes con cáncer de mama ya existen otras modificaciones hormonales que pueden interferir los resultados.

Si creemos que son importantes las relaciones observadas entre prolactina, estradiol y los parámetros de coagulación. El hecho de que el modelo que hemos utilizado no suponga una clara activación del sistema hormonal, permite presuponer que la prolactina ejerce en condiciones fisiológicas acciones procoagulantes, tal como queda reflejado en el descenso de APTT. De igual forma la disminución de los niveles de TP y Fibrinógeno podría presuponer una acción procoagulante, tal como queda reflejado en el descenso del TP, podría presuponer un refuerzo de la acción procoagulante lo que tendría diversas interpretaciones. Por una parte podría ser un mecanismo de control de la hemorragia acaecida durante los traumatismos con activación del Sistema Hipotálamo Hipofisario, lo que estaría de acuerdo en el descenso de fibrinógeno, consumido durante esta activación.

Se trata de una interesante hipótesis que habrá que comprobar en un estudio posterior, bien ya en vivo, valorando mayores concentraciones circulantes de PRL, o in vitro añadiendo concentraciones crecientes de la hormona hipofisiaria durante la realización de los test clínicos.

Por lo que respecta a una posible mediación del efecto terapéutico de la Hidroterapia, estos hallazgos son difíciles de interpretar, especialmente al carecer de otros estudios similares con los que comparar nuestros resultados. De todos modos podría hipotetizarse que si la PRL modifica el estado de coagulación también podría a través de este mecanismo modificar la reacción inflamatoria dado que ambos sistemas de encuentran estrechamente

relacionados. Este efecto podría tener gran interés fisiopatológico al considerar las modificaciones observadas con el estradiol, quien al contrario de la PRL aumenta claramente el valor de APTT, lo que significaría que a concentraciones fisiológicas, no farmacológicas o terapéuticas, ejercería un efecto anticoagulante. Al igual que con la PRL, se trata de un hallazgo que habrá que comprobar.

En definitiva, los datos obtenidos en este estudio permiten plantear varias hipótesis de trabajo fundamentadas en:

- 1- La no activación del sistema hipotálamo-hipofisario durante la terapéutica con hidroterapia en piscina.
- 2- A pesar de ello, el cortisol podría ejercer efectos locales a nivel del foco inflamatorio mediados por el reclutamiento de células con capacidad macrofágica.
- 3- El cortisol ejercería, como ya es conocido, efectos inmunológicos disminuyendo las cifras de lin-

focitos y monocitos.

4- La prolactina disminuye el número de monocitos al menos a concentraciones inferiores a 50-60 ng/ml, lo que confirma resultados publicados previamente.

5- La prolactina a concentraciones plasmáticas fisiológicas parece ejercer efectos procoagulantes, al contrario que el estradiol que los ejerce anticoagulantes. Ello supondría un mecanismo de auto-control no publicado previamente.

6- Tanto los efectos sobre las células blancas como los descritos sobre la coagulación sugieren una nueva base fisiopatológica de las terapéuticas físicas en el tratamiento de los procesos agudos y/o crónicos del sistema articular que habrá que estudiar en profundidad. Datos no publicados por Larrad hacen presuponer que estos efectos podrían estar en relación con modificaciones observadas en los niveles de IL-1, IL-2 e Interferón.

BIBLIOGRAFIA

- (1) ARMIJO VALENZUELA, M.: "Compendio de Hidrología Médica". Barcelona. Ed. Científico-Médica. 1968.
- (1 bis) ARMIJO VALENZUELA, M. y SAN MARTIN BA-CAICOA, J.: "Curas balnearias y climáticas". Ed. Complutense. Madrid, 1994.
- (2) LARRAD JIMENEZ, A.: "Respuesta endocrino-metabólica a la agresión por la infección". Sierra García, A.; "Infecciones en Cirugía". Madrid. Ene Ediciones 1992.
- (3) BLALOCK, J.E.: "New concepts in endocrinology: Neuro-endocrine and immune system interactions". Year Book of Endocrinology. 1987; 15-28.
- (4) KHANSARI, D.N.; MURGO, A.J.; FAITH, R.E.: "Effects of stress on the immune system.". Immunology Today. 1990. 11: 170-175.
- (5) HARBOUR-McMENMIN, D.; BLALOCK, J.E.: "Neuro-endocrinology and the immune system". En R. Collu, G.M: Broun y G.R: Van Loo (eds) Clinical Neuroendocrinology. Blackwell S:P., Boston 1988; 567-582.
- (6) NAGY, E.; BERCZI, I.: "Immunodeficiency in hypophysectomized rats". Acta Endocrinol. 1978; 89:530-537.
- (7) CROSS, J.R.; MARKESBERY, W.R.; BROOKS, W.H.; ROSZMAN, T.L.: "Hypothalamic-immune interactions. Effect of hypophysectomy on neuroimmunomodulation". J. Neurol. Sci. 1982; 53:557-566.
- (8) MATT, S.; SINGH, J.; NEWTON, R.; SHARP, B.M.: "The adrenocorticotropin response to interleukin-1B instilled into the rat median eminence depends on the local release of catecholamines". Endocrinology. 1990. 127:2175-2182.
- (9) WALKER, R.F.; CODD, E.E.: "Neuroimmunomodulatory interactions of norepinephrine and serotonin". J. Neuroimmunol. 1985; 10:41-58.
- (10) LARRAD, A.; ALONSO, M.A.; MONTURIOL, A.: "Modificaciones de la inmunidad celular retardada y su relación con los niveles de estradiol y prolactina en el carcinoma de mama humano. Efecto del tratamiento con Timoestimulina". Cirugía Española. Vol. 54. Agosto 1993.
- (11) ALONSO, M.A.; LARRAD, A.; MONTURIOL, A.: "Efecto de los antiestrógenos sobre las poblaciones leucocitarias y relación con los niveles de prolactina y estradiol en el cáncer de mama". Resúmenes XVIII Congreso Nacional de Cirugía. 1990, 319-320, Madrid.
- (12) LARRAD, A.; ALONSO, M.A.; MADINA, M.C.: "Modificaciones de la correlación entre las subpoblaciones linfocitarias y la prolactina inducida por la Timoestimulina". Reunión del Capítulo Español de la Sociedad de Cirugía del Mediterráneo Latino. 1992, Gerona.
- (13) LUSTER, M.I.; HAYES, H.T.; KORACH, H.: "Estrogen immunosuppression is regulated through estrogenic responses in the thymus". J. Immunol. 1984; 133: 110-115.
- (14) MAESTRONI, G.J.M.; CONTI, A.; PIERPAOLI, W.: "Pineal melanotin, its fundamental immunoregulatory role in aging and cancer". Ann. New York Acad. Sci. 1988; 521. 140-148.
- (15) KELLY, K.W.: "Growth hormone, lymphocytes and macrophages". Biochem. Pharmacol. 1989; 38: 705-713.
- (16) BLALOCK, J.E.; SMITH, E.M.: "A complete regulatory loop between the immune and neuroendocrine systems". Fed. Proc. 1985; 4:108-111.

(17) DERIJK, R.; VAN ROOIJEN, N.V.; TILDRES, F.J.H.: "Selective depletion of macrophages pituitary-adrenal activation in response to subpyrogenic, but not to pyrogenic, doses of bacterial endotoxin in rats". *Endocrinology*. 1991; 128:330-338.

(18) BLALOCK, J.E.: "The immune system as a sensory organ". *J. Immunol.* 1984; 132: 1067-1070.

(19) BLALOCK, J.E.: "Neuroendocrine hormones and lymphokines". E. Pick (ed), *Lymphokines*. 1984; 9:1-13. Academic press. Orlando.

(20) SPANGELO, B.L.; HALL, N.R.; GOLDSTEIN, A.L.: "Biology and chemistry of thymosin peptides. Modulators of immunity and neuroendocrine circuits". *Ann. York Acad. Sci.* 1987; 496:196-204.

(21) SMITH, E.M.; MORRIL, A.C.; MEYER, W.J.; BLALOCK, J.E.: "Corticotropin releasing factor induction of leukocyte-derived immunoreactive ACTH and endorphins". *Nature*. 1986; 324:882-884.

(22) LARRAD, A.; ALONSO, M.A. et AL.: "Efecto del Interferón gamma e Interleucina 2 sobre la secreción hipofisaria de prolactina durante Noviembre. 1994."

(23) LARRAD, A.; et AL. "Correlación entre Prolactina y Estradiol con las células blancas circulantes en el cáncer de mama. Influencia del estadio tumoral y tratamiento con Timostimulina". *Cirugía Española*. Vol. 56. Septiembre 1993.

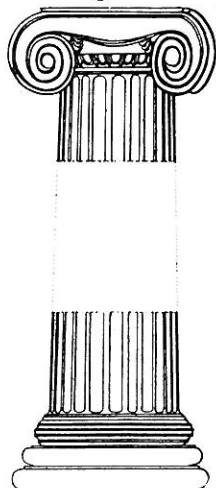
(24) BUSKILA, D.; SOKENIK, S.; SHOENFELD, Y.: "The possible role of Prolactin in autoimmunity". *Am. S. Reproductive Immunol.* 1991; 26:118-123.

balneario de

ALANGE

A 18 kms. de Mérida

aguas mineromedicinales radiactivas



INDICACIONES

Afecciones de sistema nervioso:

- Depresiones, stress, insomnio, irritabilidad, estados infraneuróticos, etc.
- Reumatismos crónicos en todas sus localizaciones
- Mialgias y neuralgias
- Procesos crónicos de vías respiratorias

INSTALACIONES

- Piscina de agua naciente, baños, duchas y chorros
- Aerosoles. Cura de Kneipp

Temporada oficial de 1 de Junio a 15 de Octubre

PATROCINADOR DEL PREMIO MANUEL ARMIJO VALENZUELA DE LA
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HIDROLOGÍA MÉDICA
AL MEJOR TRABAJO INÉDITO SOBRE HIDROLOGÍA MÉDICA

Información: Balneario de Alange, S.A.

Baños, 56 - 06840 ALANGE (Badajoz) • Avda. de Colón, 6 - 06005 BADAJOZ
Tels.: (924) 23 14 03 - 35 01 75 (Ext. 6 y 13)