

ACTUALIZACIONES

I. ANSIEDAD, ANGUSTIA Y DEPRESION EN GASTROENTEROLOGIA

Prof. Dr. Arturo D. Jorge

Profesor Adjunto de Clínica Médica III de la U. N. C.

La angustia la padecen muchos de los enfermos que concurren al gastroenterólogo.

El paciente hace alusión a que su cuerpo no es el mismo de antes y que siente una sensación de que algo no funciona bien. El médico, y en este caso el gastroenterólogo, se enfrenta con la ardua labor de comenzar a interpretar la sintomatología.

Clásicamente se comienza con el estudio detallado de la historia clínica, buscando las distintas alteraciones fisiopatológicas que el individuo pueda tener, haciendo hincapié en la parte orgánica, pero sin olvidar en absoluto lo que se refiere al medio ambiente, que influye en la vida de este individuo y a toda la constelación psíquica que directa o indirectamente pueda producir esta sensación de sinestesia.

En un trabajo publicado en 1976 por Switz⁽¹⁾ se demuestra que el diagnóstico más común hecho en gastroenterología es el de colon irritable o enfermedad funcional del colon. Este es un término bastante genérico y no nos dice nada de la etiología de la enfermedad.

Es idea de la mayoría de los clínicos atribuir a un factor psicológico un rol importante una vez que se haya excluido todo aquello que signifique una lesión orgánica. Sin embargo, en un trabajo publicado en el año 1977 por Glaser y Engel,⁽²⁾ ellos sugieren que este concepto tradicional de buscar o excluir lo orgánico antes de considerar lo psico-social es científicamente infundado, económicamente extravagante, y además daña mucho al paciente.

Personalmente creo que si bien el papel de los problemas psíquicos sobre las enfermedades gastrointestinales es de primordial importancia, la

afirmación de Glaser y Engel⁽²⁾ es demasiado aventurada.

Existen muchas enfermedades orgánicas a nivel del aparato digestivo que se manifiestan durante años, como un síndrome psíquico evidenciado especialmente por ansiedad, angustia y/o depresión.⁽³⁾

Para que una persona se sienta bien debe existir una perfecta homeostasis a nivel tanto psíquico como físico, y esto hace que este individuo cumpla con sus funciones fisiológicas en forma normal.

Ader⁽⁴⁾ demostró que las ratas que después del nacimiento eran criadas solas, en la edad adulta eran más susceptibles al desarrollo de tumores mamarios, leucemia, úlcera, convulsiones espontáneas, encefalomiocarditis virósicas, triquinosis, diabetes aloxánica y gastritis erosiva, que aquellas que se han desarrollado en comunidad.

Estos estudios ponen de manifiesto, como factores sociales, que en los primeros momentos de la vida pueden modificar favorable o desfavorablemente el desarrollo orgánico posterior de un ser viviente.

Lipowsky^(5, 6) estima que 30 a 60 % de los pacientes que se encuentran internados y 50 a 80 % de los pacientes que van al consultorio externo tienen alteraciones psíquicas de importancia y que demandan una atención especial.

El enfermo tiene angustia, por no sentirse bien, porque no sabe lo que tiene, porque ignora si su padecimiento es grave y porque no vislumbra cuál será su futuro.

Es interesante destacar que los pacientes de la clase media tenían cuatro veces más sintoma-

tología que los pacientes de la clase trabajadora en lo que se refiere a su depresión y angustia.

Como vemos es evidente la importancia de la sintomatología psíquica en los pacientes que consultan en una práctica general o aquellos que consultan a un servicio de gastroenterología directamente.

Uno de los grandes problemas que nos afligen es el saber en qué porcentaje la sintomatología psíquica que acompaña a estos enfermos es producida por las mismas alteraciones que determinan lesiones orgánicas.

A nivel del tubo digestivo y en sus glándulas anexas, especialmente en páncreas, se encuentra gran cantidad de células del sistema APUD, muchas de las cuales derivan de la cresta neural, de la cual también se desarrolla embriológicamente el sistema nervioso.⁽⁷⁾

Muchas veces se pueden encontrar alteraciones enzimáticas que explican los fenómenos psíquicos de enfermedades orgánicas. En la gastritis crónica atrófica es muy común la existencia de jaquecas oftálmicas y de depresión.

A menudo se puede encontrar que estos enfermos presentan una gran cantidad de células argentafines productoras de serotonina.⁽⁸⁾

Esto nos explica en parte el porqué de sus jaquecas oftálmicas. La serotonina ó 5-hidroxitriptamina es un depresor cerebral. Es un antagonista cerebral de la dopamina y de la noradrenalina, y podría ser uno de los factores causantes de los cuadros depresivos de estos pacientes.

Muchas personas padecen del denominado "reflejo gastrocólico". Se atribuía este reflejo a un colon espástico, o a la presencia de trastornos psíquicos. Se ha demostrado que estos enfermos, en una alta proporción, tienen gastrina y motilina aumentadas. Estos polipéptidos producen, al actuar sobre el colon, aumento de las contracciones colónicas, con la consiguiente expulsión de la materia fecal.

A nivel cerebral se han encontrado receptores de gastrina y una cierta producción de gastrina cerebral. El papel que puede jugar la gastrina a nivel periférico y sobre el metabolismo cerebral es hasta el momento desconocido.

Como se ha referido, un porcentaje de los enfermos con gastritis crónica sufre de depresión. La mayoría de estos enfermos padece de una aclorhidria histaminorresistente y de una deficiencia de pepsina. Debido a esto, la digestión de las proteínas es incompleta. Se ha demostrado que al pasar dichas sustancias al intestino y por acción de una flora anormal se forma gran cantidad de endomorfina. Esto se ha comprobado especialmente con las proteínas del trigo.

Existen tres tipos principales de endomorfina: alfa, beta y gamma. La beta endomorfina es la más estudiada. Tiene una estructura molecular de treinta y un aminoácidos. Posee varias acciones importantes, especialmente depresora y antiálgica a nivel del S. N. C. La gamma endomorfina tiene una acción excitatoria del S. N. C.⁽¹¹⁻¹²⁾

A veces no se encuentran las endomorfina completas, sino los cinco aminoácidos terminales que constituyen las enkefalinas. Se ha demostrado la existencia de dos enkefalinas, que son: la leucinaenkefalina y la metioninaenkefalina, de acuerdo con qué aminoácido terminal sea leucina o metionina. La estructura es la siguiente:

Tirosina-glicina-glicina-fenilalanina-metionina = metioninaenkefalina.

Tirosina-glicina-glicina-fenilalanina-leucina = leucinaenkefalina.

Estas sustancias tienen receptores a nivel cerebral y son neurotransmisores.⁽¹³⁾

Las enkefalinas formadas a nivel digestivo podrían pasar al torrente circulatorio y al S. N. C., llegando a ser las causantes, en un gran porcentaje, de la sintomatología depresiva, ansiosa y angustiosa, que presentan estos enfermos.

Es interesante acotar que muchas de las crisis y recaídas de los esquizofrénicos se presentan a raíz de la ingestión aumentada de derivados del trigo. Estos determinan un aumento de endomorfina. Es un hecho muy conocido a nivel popular que ciertas comidas producen un empeoramiento de los esquizofrénicos. Esto motivó y motiva la concurrencia de este tipo de enfermos a los consultorios generales de clínica y de gastroenterología.

No se sabe si estas endomorfina se forman a través de un mecanismo anormal a nivel intestinal o por una falta de metabolización de las mismas. Estas sustancias actúan en el cerebro, sobre el metabolismo del Ca que cumple una función de transmisor celular.

Las beta endomorfina inhiben la síntesis de prostaglandinas y de AMP cíclico en el cerebro.

Desde la antigüedad es sabido que los factores psicológicos juegan un papel muy importante en la determinación de la úlcera duodenal.

Llama la atención que no todos los enfermos sometidos a los mismos factores psicológicos, o al mismo stress, desarrollan el mismo tipo de enfermedad. Esto se debe en parte a una personalidad distinta. Pero existen otros factores.

Se ha demostrado la existencia de un nuevo neurotransmisor que es la somatostatina que en un principio fue identificada como una sustancia que inhibía solamente la producción de somatotrofina.^(14, 15) Se sabe que cumple una función neurotransmisora muy importante. Está ubicada a nivel de diencefalo. Este polipéptido es un verdadero inhibidor de muchas otras hormonas, tales como la insulina y el glucagón. La insulina y el glucagón son grandes productores de secreción gástrica, ya sea a través del AMP cíclico, como sucede con el glucagón, o a través de una acción directa sobre la acetilcolina, como sucede con la insulina. El último efector de la insulina es el ion Ca, sin el cual no puede actuar.

Se han descrito receptores insulino-dependientes e insulino-inhibidores a nivel cerebral cercanos a los de la somatostatina. Cuando se somete a las ratas a un stress, desarrollan úlceras múltiples de estómago, pero si estas ratas son

tratadas con somatostatina no se produce nada y el animal resiste las distintas pruebas estresantes.

Se ha comenzado a tratar enfermos con gastritis hemorrágicas y úlcera con somatostatina, habiéndose demostrado la curación de estos enfermos.

La influencia psíquica en la producción de úlcera podría ser explicada de la siguiente manera: la úlcera gastroduodenal tiene un ritmo diario y un ritmo estacionario. Se presenta especialmente al comienzo del otoño y al finalizar el invierno.

En estas estaciones se observa la mayor cantidad de hemorragias agudas debido a lesiones ulcerosas del tracto gastrointestinal.

La glándula pineal tiene un rol muy importante en la regulación de las prostaglandinas. La deficiencia de la melatonina produce una disminución de prostaglandinas.

Las alteraciones psíquicas que se producen tienen gran influencia sobre la función de la glándula pineal, en las distintas épocas del año. Es sabido que durante el otoño y el invierno disminuye la producción de melatonina y por ende de las prostaglandinas. Esta disminución de las prostaglandinas en esta época del año sería una causante de la mayor incidencia de úlceras.

Las prostaglandinas, sobre todo la PGE-2, tienen una acción protectora doble a nivel de la mucosa gástrica. Por un lado la prostaglandina E-2 estimula la producción a nivel de las células de cuello, al actuar sobre el AMP-cíclico incrementando su acción, por otro lado disminuye la producción de ácido clorhídrico, al actuar sobre las células parietales inhibiendo la producción de AMP-cíclico, y por consiguiente de ácido clorhídrico.⁽¹⁸⁾

Se ha encontrado a nivel cerebral una producción de gastrina. Puede suceder que las alteraciones de la somatostatina y de las prostaglandinas a nivel cerebral sean causante de un aumento de la gastrina cerebral, la que a su vez aumentaría la producción de histamina. Esta tendría una acción sobre los receptores H-2 del estómago, produciendo una hipersecreción gástrica y por consiguiente un aumento del ácido y la producción de úlceras duodenales. La cimetidina al bloquear los receptores H-2 gástricos actúa en el mecanismo de la secreción gástrica. La cimetidina tiene una acción sobre los receptores H-2 cerebrales y ésta es la causa de los cuadros depresivos que se observan en personas de edad.

Se ha visto que cuando se la administra a niños en dosis un poco elevadas y aun en dosis normales, se producen verdaderos cuadros confusionales.

Muchos de los enfermos que padecen una alteración a nivel del tracto digestivo, ya sea una enteropatía por gluten, una enfermedad de Crohn o una simple giardiasis, tienen una serie de síntomas, tales como palpitaciones, extrasístoles y vasodilatación posprandial. Se la ha interpretado como síntomas "neurovegetativos". Sin embargo se ha demostrado que estas personas tienen una gran liberación de un neurotransmisor que es el

VIP^(17, 18) el cual es el causante de estas alteraciones. Por otro lado el rash posprandial que acompaña a muchos de estos enfermos es similar al rash que se produce en los enfermos diabéticos no insulino-dependientes que están en tratamiento con clorpropamida y toman alcohol.

Este rash se creía producido por una alergia al alcohol o una interacción entre la clorpropamida y el alcohol. Sin embargo, ahora se sabe que es debido a la liberación de endomorfina a nivel del intestino. Es anulado por un bloqueador de la endomorfina, que es la Naloxona.⁽¹⁹⁾

Un hecho de experiencia clínica es que los enfermos que padecen de una enfermedad pancreática crónica y especialmente los que tienen un carcinoma de páncreas presentan una depresión o una angustia depresiva durante mucho tiempo, inclusive años, de sus síntomas característicos. Tanto psiquiatras como clínicos han sido consultados muchas veces por estos enfermos, y al cabo de meses o años vemos que la enfermedad causante es el carcinoma de páncreas. Por eso cuando un enfermo se presenta en la clínica médica con ligeras molestias digestivas, pero con marcado estado depresivo, lo primero que debemos pensar y descartar es el carcinoma de páncreas.

Si bien el hecho clínico es antiguamente conocido, no se sabía cuál era o podía ser la razón. En un Symposium sobre neurotransmisores en Erlanger, en el año 1977, se demuestra que en el páncreas se liberan endomorfina, sobre todo las dos enkefalinas y las beta endomorfina.⁽²⁰⁾ Ello podría ser la causa de los estados depresivos marcados que presentan los enfermos con un carcinoma de páncreas.

Uno de los síntomas que más preocupan a los psiquiatras y al médico general, en los grandes estados depresivos, es la constipación. Esta última en estos enfermos se torna muy rebelde y no obedece a ninguna de las terapéuticas catártica o dietética conocidas. Se ha visto últimamente que la endomorfina actúa sobre el intestino y determina una inhibición de la motilidad del mismo. La motilidad puede haber sido inducida por estímulos eléctricos, nerviosos o por medio de la acetilcolina y es bloqueada directamente por la acción de las enkefalinas.

Estas sustancias, a igual que la dopamina, juegan un papel importante en aquellos enfermos con marcada depresión.

Como se sabe actualmente, el mal juego de los neurotransmisores, tales como la noradrenalina, acetilcolina, dopamina, 5-hidroxitriptamina, endomorfina y ácido gammaaminobutírico, es el causante de numerosos cuadros psíquicos.

Los individuos que padecen una depresión tienen aumentada la endomorfina y disminuidas la dopamina y noradrenalina; por ello poseen un doble mecanismo de acción para producir una disminución o una parálisis a nivel de su intestino.

Es interesante que muchos de estos enfermos pueden normalizar su función intestinal cuando se les administra antibióticos de acción intestinal, tales como la neomicina. Probablemente éstos,

al destruir cierta flora bacteriana, impiden la acción microbiana sobre sustancias tales como el trigo, y de esta manera disminuya la formación de endomorfina y enkefalinas.

Es indudable que el enfermo hepático es uno de los que presenta mayores cuadros de angustia, depresión y ansiedad. Esto era ya conocido desde muy antiguo. Los griegos clasificaban a los caracteres en: sanguíneos, biliosos, flemáticos y linfáticos. El bilioso era un individuo depresivo, lento en su pensar y con reacciones muy tardías. A la luz de los conocimientos actuales sabemos que en estos individuos que presentan una leve o una marcada insuficiencia hepática existen trastornos a nivel de los neurotransmisores.

Los principales neurotransmisores estimuladores son: la noradrenalina, la dopamina y la acetilcolina. En los individuos que tienen una hepatitis aguda de cierta intensidad o una cirrosis, ya sea compensada, y con mayor razón en la cirrosis descompensada, se observa una disminución de la dopamina, noradrenalina y un aumento de falsos neurotransmisores, tales como octopamina y la feniletilamina.⁽²¹⁾

Existe elevación de la 5-hidroxitriptamina debido a que el triptófano plasmático se encuentra muy aumentado. El 5-hidroxitriptamino sérico pasa la barrera hematoencefálica, determinando la producción de serotonina cerebral, la cual es un inhibidor. El ácido gamma aminobutírico está incrementado. De esta manera existe un aumento de los neuroinhibidores: gamma aminobutírico y 5-hidroxitriptamina con una disminución de los excitadores: noradrenalina, dopamina, y aparecen falsos neurotransmisores: la octopamina y la feniletanolamina. Esto nos puede explicar gran parte de los síntomas psíquicos que se ven en estos enfermos.

Es interesante llamar la atención sobre las crisis hipoglucémicas que presentan muchos enfermos que son rotulados como "depresivos", "neuróticos" o "ansiosos".

Resulta que estos enfermos en las llamadas "crisis de ansiedad" presentan una marcada transpiración fría, mareos, y ocasionalmente pérdida de conciencia. Muchos tienen una secreción de insulina aumentada, ya sea por acción de algunos de los polipéptidos como el VIP o por verdaderos insulinomas.

Una gran mayoría de los enfermos que presentan insulinomas son tratados como ansiosos, depresivos, epilépticos, o cardíacos, durante mucho tiempo.

Pero éstos son enfermos con una patología bien definida y que curan al instaurarse el tratamiento adecuado.

Es interesante recapacitar acerca de las crisis hiperglucémicas que acontecen en diversos estados psíquicos. Es de todos conocido que existen hiperglucemias fugaces en individuos normales o una descompensación en individuos diabéticos, sin que ellos hagan ninguna trasgresión alimenticia, y que están relacionados con alteraciones del estado emocional.

Se ha visto que en algunos individuos en crisis de excitación existe una marcada disminución de la somatostatina con la inhibición insulínica consiguiente y un aumento de glucagón, lo que determina un aumento de la gluconeogénesis e hiperglucemia. Además existe una lipólisis de los tejidos periféricos y un aumento de los ácidos grasos libres circulantes. En otros estados que se acompañan de depresión existe un aumento de las enkefalinas, las cuales bloquean ciertos receptores cerebrales y periféricos de insulina con la hiperglucemia consiguiente.

Como vemos, gran parte de los fenómenos psíquicos que acompañan a numerosas enfermedades orgánicas y algunas enfermedades psíquicas tienen una base netamente bioquímica; tal es el caso de la esquizofrenia, donde ciertos receptores juegan un papel muy importante. Se ha demostrado que individuos con una ceguera no desarrollan esquizofrenia. Se ha hecho una recopilación de todos los esquizofrénicos del mundo y hay un caso, aún dudoso, de un ciego esquizofrénico.

Así mismo en estos enfermos se ha demostrado un aumento de la dopamina cerebral, disminución del ácido gamma aminobutírico, una disminución de las prostaglandinas E, una disminución de la melatonina, un aumento de ciertas enkefalinas y también una intolerancia a ciertas proteínas. Se ha descrito una marcada alteración en el metabolismo del Zn.

La cantidad de esquizofrénicos es mayor en los países con poco sol, como en el norte de Europa.

Finalmente es muy interesante destacar que los enfermos que poseen una esquizofrenia tienen un sistema inmunológico hiper-reactivo con gran formación de anticuerpos, donde existe un bloqueo de los linfocitos T supresores con aumento de los linfocitos B e hiperproducción de anticuerpos.

En un estudio realizado en el norte de Suecia, donde existe gran cantidad de esquizofrénicos, se ha visto que la muerte por carcinoma es netamente inferior a la muerte por carcinoma en el resto de la población de dicho país y de todo el mundo civilizado. De esta manera vamos a la integración molecular de los fenómenos psíquicos y orgánicos a través de los fenómenos bioquímicos.⁽²²⁾

BIBLIOGRAFIA

1. Switz: "What the gastroenterologist does all day". *Gastroenterology*, 70, 1048-1050 (1976). *Clinics in Gastroenterology*, 6:3, Sept. 1977.
2. Glaser, J.; Engel, G.: "Psychodynamics, Psychophysiology and Gastrointestinal Symptomatology". *Clinics in Gastroenterology*, Sept. 1977, pág. 507.

3. Engel, G. L.: "Psychogenic pain and the pain prone patient". *American Journal of Medicine*, 26, 899-918 (1959). *Clinics in Gastroenterology*, Sept. 1977.
4. Ader, R.: "Psychosomatic research in animals". En: *Modern Trends in Psychosomatic Medicine* (Ed.) Hill, O., págs. 21-41.

- (1976). Londres: Butterworth. Clinics in Gastroenterology, vol. 6/77, pág. 530.
5. Lipowsky, Z. J.: "Psychosocial aspects of disease". Ann. Intern. Med., 71:1197, 1969.
6. Lipowsky, Z. J.: "Psychosomatic Medicine in the seventies: An overview". Amer. J. Psychiatry, 134: 233, 1977.
7. Becker Volker: "Gastroenterology und Stoffwechsel". Ed. por Gerhard Witzrock, 1974, pág. 203.
8. Jorge, A. D.; Picatoste, R.; Del Valle, A.; Díaz Flores, L.: "Estudio ultraestructural de las gastritis crónicas". Actas Gastroenterológicas Latinoamericanas, 7 (1977), 5.
9. Blair, E. L., y col.: "Gastrin release". Bloom, S. R.: Gut Hormones. Ed. por Churchill-Livingstone, 1978, pág. 151.
10. Domschke, W., y col.: "Pharmacology of Motilin". Bloom, S. R.: Gut Hormones. Ed. por Churchill-Livingstone, 1978, pág. 335.
11. Feldberg, W.: "Pharmacology of the Central Actions of Endorphins". Bloom, S. R.: Gut Hormones. Ed. por Churchill-Livingstone, 1978, pág. 495.
12. Polak, J. M., y col.: "Endorphins". Bloom, S. R.: Gut Hormones. Ed. por Churchill-Livingstone, 1978, pág. 501.
13. Konturek, S. J.: "Effects of Enkephalin in the Gastrointestinal Tract". Bloom, S. R.: Gut Hormones. Ed. por Churchill-Livingstone, 1978, pág. 507.
14. Arimura, A., y col.: "Somatostatin". Bloom, S. R.: Gut Hormones. Ed. por Churchill-Livingstone, 1978, pág. 437.
15. Raptis, y col.: "Effects of Somatostatin on Gut and Pancreas". Bloom, S. R.: Gut Hormones. Ed. por Churchill-Livingstone, 1978, pág. 446.
16. Konturek, S. J.: "The rationale of Prostaglandin Therapy in Peptic Ulcer Disease". En: Peptische Läsion im Lichte von Aggression und Protektion. Editor Gerhard-Witzrock, 1978, pág. 104.
17. Said, S. I.: "VIP: Overview". Bloom, S. R.: Gut Hormones. Ed. Churchill-Livingstone, 1978, pág. 465.
18. Domschke y col.: "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of VIP in Man". Bloom, S. R.: Gut Hormones. Ed. por Churchill-Livingstone, 1978, pág. 475.
19. Jeffeatic, W. J.; Cullen, M. H.; Herbert, M.; Hastings, A. G.; Walder, C. P.: "Prevention of effects of alcohol intoxication by Naloxone". Lancet, II (1979), pág. 1157.
20. Forssmann, W. G.; Helmstaedter, V.; Fenale, G.: "Relationship of enkephalin and Endomorphin Immunoreactivity with D. cells and G. cells of the stomach". Acta hepatogastroenterol., 34 (1977), 488.
21. Fischer, J. E., y Baldessarini, R. J.: "Pathogenesis and Therapy of Hepatic Coma". Progress in Liver Diseases. Editor Gaune and Stratton, 1974, vol. 5, pág. 363.
22. Lipton, M. A.; Di Mascie, A.; Killiam, K. F.: "Psychopharmacology. A generation of Progress". Editor Raren Press (1979).