

## **MODIFICACIONES DEL SISTEMA INMUNOLOGICO EN LA DEPRESION**

---

**Lucimey Lima Pérez**

Laboratorio de Neuroquímica del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas y Servicio de Psiquiatría del Hospital Vargas de Caracas

### **Consideraciones generales**

La depresión mayor constituye un grupo de trastornos que cursan con disminución del estado afectivo, que se evidencia por tristeza, y con anhedonia, una disminución en la capacidad de disfrute (CIE-10, 1993; DSM-IV, 1994). Para que la alteración califique como un episodio depresivo mayor debe tener un curso de al menos dos semanas. Si bien estas características son evidencias claras, la asociación con alteraciones neurovegetativas, tales como insomnio o hipersomnio, hiporexia o hiperexia, agitación o retardo psicomotriz, hacen que ya, desde el punto de vista clínico, puedan existir varios tipos de síndromes afectivos dentro de la misma clasificación de un trastorno de depresión mayor.

La depresión representa un verdadero problema de salud pública, tanto por la frecuencia como por la gravedad de sus consecuencias. Se señala una prevalencia del 4.4 al 20% y se considera que será la segunda causa de incapacidad para el año 2020 (Bakish, 2001). Este trastorno resulta en disminución de la calidad de vida, disminución de la productividad laboral, aumento del riesgo de suicidio y aumento de la susceptibilidad a desarrollar varias patologías médicas. Sin embargo, es un trastorno subdiagnosticado y frecuentemente tratado parcialmente o no tratado, de hecho, en un estudio reciente realizado con una población de 73,402 sujetos en Canadá se demostró que existe una relación entre la edad de aparición de la depresión, la prevalencia y el tratamiento, y se indicó que los menores de 45 años son los más afectados y los menos diagnosticados y tratados (Patten y col., 2001). En nuestro medio no existen estudios epidemiológicos que señalen la frecuencia y el manejo de la depresión, sin embargo la experiencia médica apunta a la elevada existencia de las manifestaciones de depresión.

En varios estudios se ha señalado que la depresión se encuentra entre las tres principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo occidental, además de las alteraciones cardiovasculares y el cáncer (Maddock y Pariante, 2001). Las situaciones estresantes resultan en el desarrollo de depresión, además empeoran el pronóstico de las enfermedades cardiovasculares y la evolución del cáncer. Existe, también, una relación entre el estrés crónico y la supresión inmunológica, así como entre el estrés agudo y la activación o la supresión inmunológicas (Maddock y Pariante, 2001). El estrés, constituido por situaciones o condiciones amenazantes de origen externo o interno, resulta en la activación de una vía neuronal transináptica hasta la médula suprarrenal y de una vía humoral a través del eje hipotálamo-hipófisis suprarrenal (HHS). Esta hiperfunción eleva la producción de catecolaminas medulares y ocasiona hipersecreción de glucocorticoides y de citoquinas proinflamatorias, lo que puede desencadenar depresión y alteraciones del sistema inmunológico (ver Leonard, 2001). Entre las modificaciones inmunológicas relacionadas con la depresión se encuentran la disminución de células asesinas naturales y la alteración en la funcionalidad linfocitaria, entre otras. El tratamiento antidepressivo, además de recuperar o mejorar la capacidad de retroalimentación del eje HHS, disminuye la hipersecreción de citoquinas proinflamatorias que activan procesos centrales relacionados con la depresión y la respuesta inmunológica. La cronicidad hace, por ejemplo, que las alteraciones en la proliferación de linfocitos sean mayores en la distimia, o depresión menor, que en la depresión mayor, ya que la primera tiene un curso de más de dos años, es insidiosa, de menor gravedad y menos atendida (Zaharia y col., 2000). Las manifestaciones somáticas de los trastornos depresivos son de elevada frecuencia y disminuyen notablemente el bienestar, tales como la fatiga, el insomnio, los trastornos gastrointestinales y las mialgias (Nakao y col., 2001), estos indicadores señalan que otras manifestaciones internas pueden estar en proceso y producir un verdadero deterioro a mediano plazo. En relación a la depresión y ciertas funciones inmunológicas, igualmente se ha señalado que en estados depresivos puede ocurrir aumento del conteo de células blancas y de la actividad inmunológica global, y

disminución de la activación por mitógenos, de la actividad de las células asesinas naturales y disminución o no del número de linfocitos (Irwin, 1999).

Los neurocircuitos involucrados en los trastornos afectivos comprenden varios grupos celulares del cerebro, entre los que destacan el rafe, el locus coeruleus y el área ventrotectal, con lo cual se encuentran involucradas las monoaminas serotonina (5HT), noradrenalina y dopamina (ver Davis y col., 2002). Estos núcleos cuentan con aferentes, proyectan eferentes entre sí y reciben influencia de varios neuromoduladores cerebrales, así como de citoquinas producidas a nivel central o periférico. A su vez el sistema inmunológico se encuentra modulado por influencia nerviosa mediante la inervación de los órganos linfoides, por efectos hormonales ligados al eje HHS y por acción directa de neurotransmisores y neuromoduladores sobre receptores que se expresan en células del sistema inmunológico (Urbina y col., 1999). De manera que los sistemas nervioso e inmunológico se comunican con el medio externo y entre sí en forma bidireccional. Entre los marcadores del sistema nervioso presentes en células del sistema inmunológico tenemos, receptores adrenérgicos, serotoninérgicos, GABAérgicos, colinérgicos y peptidérgicos, así como la presencia del transportador de serotonina (Urbina y col., 1999).

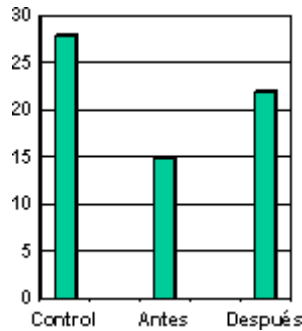
## Serotonina y linfocitos

Pacientes entre 18 y 60 años con diagnóstico de depresión mayor, asistentes a la Consulta Externa del Centro de Salud Mental del Este o del Servicio de Psiquiatría del Hospital Vargas de Caracas han sido evaluados de acuerdo a los criterios de la DSM-IV. El diagnóstico se corroboró mediante la Entrevista Estructurada del Eje I de la DSM-IV y fue validado por un Psiquiatra experimentado. La severidad de la depresión se determinó mediante la Escala de Hamilton para Depresión (Hamilton, 1960) y el Inventario de Beck (Beck y col., 1961). Se tomó una muestra de sangre venosa y se procedió al aislamiento de linfocitos mediante el uso de gradientes de Fycoll/Hypaque. Los linfocitos se homogeneizaron para obtener una preparación de membranas o para la determinación de serotonina en el sobrenadante. El número de transportadores se determinó mediante experimentos de ligadura con la sustancia selectiva paroxetina[3H] (20 y 30 pacientes) y el número de receptores 5HT<sub>1A</sub> mediante la unión del agonista específico DPAT[3H] (30 pacientes). Para la primera determinación se realizaron dos protocolos aislados, uno en el cual los pacientes recibieron fluoxetina, 20 mg/día, y otro en el que recibieron mirtazapina, 30 mg/día, por seis semanas. Hubo mejoría clínica y por puntaje de escala e inventario en ambos grupos de pacientes. Las muestras de sangre fueron tomadas antes de iniciar el tratamiento y seis semanas después de su inicio.

Los resultados indican que existe una disminución del transportador de serotonina en los linfocitos de pacientes con depresión mayor, tal como sucede en las plaquetas y se ha indicado en algunos trabajos (Owens y Nemeroff, 1994). En el estudio en el que se utilizó la mirtazapina como antidepresivo, también se observó una disminución del número de transportadores ( $P < 0.05$ ) en la depresión mayor antes de iniciar el tratamiento. La administración de ambos antidepresivos en cada caso produjo un incremento del número de transportadores en los linfocitos ( $P < 0.05$ ). Si bien la fluoxetina es un inhibidor selectivo de la captación de serotonina y aumenta la disponibilidad extracelular de serotonina, la mirtazapina es un antidepresivo con un mecanismo de acción diferente, el cual resulta, fundamentalmente, en el incremento en la disponibilidad de serotonina y de noradrenalina por el antagonismo de los autorreceptores presinápticos (terminal noradrenérgico) y heterorreceptores presinápticos alfa<sub>2</sub>-adrenérgicos (terminal serotoninérgico) (ver Davis y col., 2002). De alguna manera no dilucidada hasta el presente el tratamiento antidepresivo ocasiona una modificación en el número de transportadores de serotonina en los linfocitos. Esto podría significar una mayor entrada de serotonina al linfocito después del tratamiento y por ende menor cantidad de moléculas para interactuar con los receptores serotoninérgicos que se expresan en este tipo celular. Estudios funcionales y de expresión genética del transportador están en curso y se realizan con el fin de profundizar en el conocimiento de los mecanismos implicados en la modulación del mismo y de la función linfocitaria posiblemente modificada al mejorar el cuadro depresivo por la acción de los medicamentos.

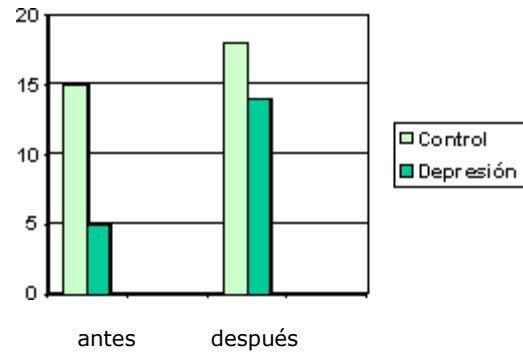
**Figura 1**

Unión de paroxetina[3H] antes y después del tratamiento con fluoxetina



**Figura 2**

Unión de paroxetina[3H] antes y después del tratamiento con mirtazapina

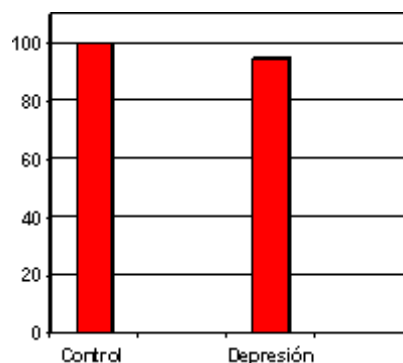


Las concentraciones de serotonina se determinaron en el plasma rico y el pobre en plaquetas, y en los linfocitos por cromatografía de alta resolución con detector electroquímico. No se encontraron diferencias significativas entre los controles y los pacientes, sin embargo, el tratamiento por seis semanas con fluoxetina o con mirtazapina produjo una disminución significativa de los niveles de serotonina en el plasma y en los linfocitos. La fluoxetina bloquea el transporte de serotonina hacia el linfocito y hace que ésta sea más susceptible al catabolismo y a la eliminación, sin embargo, el mecanismo de acción de la mirtazapina no podría explicar tan relativamente fácil este resultado, de manera que quizás por incremento en la liberación al estar bloqueados los receptores alfa2-adrenérgicos, la serotonina estaría igualmente más expuesta a ser eliminada, sin embargo, no se sabría a qué nivel ocurriría este suceso en la periferia. Las modificaciones en las concentraciones de serotonina también podrían estar relacionadas con la función linfocitaria, y constituyen una evidencia del lazo entre la mejoría clínica de la depresión y las modificaciones en el sistema inmunológico, así ocurran en forma paralela y coincidente.

En un tercer grupo de pacientes se determinó el número de los receptores serotoninérgicos 5HT1A, presentes en la membrana linfocitaria (Aune y col., 1993). No se encontraron modificaciones ni del número ni de la afinidad por el ligando utilizado.

**Figura 3**

Unión de DPAT[3H] a linfocitos (fmol/1 millón de células)



El transportador de serotonina, además de ser blanco de acción de varias drogas antidepresivas, se encuentra modificado en los linfocitos de pacientes con depresión mayor, y podría estar regulado en el cerebro de estos pacientes. Aunque el gen que codifica para este transportador en humanos es idéntico en cerebro y en plaquetas, existen polimorfismos debidos a modificaciones posttraduccionales (Lesch y col., 1993) que ocasionarían diferencias en la regulación del número y la funcionalidad del transportador.

Las evidencias permiten concluir que:

- 1.-** La depresión es un trastorno frecuente que amerita atención adecuada y oportuna por expertos en el campo de otra manera el deterioro global del paciente sería inevitable.
- 2.-** Existe una relación entre la aparición y el mantenimiento de la depresión con ciertos parámetros inmunológicos, ya sea paralela, bidireccional o ambas.
- 3.-** El transportador de serotonina se encuentra disminuido en dos muestras independientes de pacientes con depresión mayor, lo cual podría resultar en una mayor cantidad de serotonina perilinfocitaria en un momento dado.
- 4.-** El tratamiento antidepresivo, tanto con fluoxetina como con mirtazapina, además de producir mejoría clínica, incrementa el número de transportadores de serotonina en los linfocitos. Estudios de biología molecular serán de utilidad en la comprensión de los mecanismos involucrados.
- 5.-** No se demostró modificación de los niveles de serotonina en el plasma o en los linfocitos de pacientes con depresión mayor en relación con un grupo control, sin embargo, el tratamiento con fluoxetina o con mirtazapina redujo los niveles circulantes e intralinfocitarios de la misma. Se exploran las consecuencias funcionales de estas alteraciones.
- 6.-** El número de los receptores 5HT1A en los linfocitos no se modifica en una muestra de pacientes con depresión mayor respecto al grupo control, sin embargo, se desconoce sobre la transducción celular mediada por su activación y con consecuencias en la concentración intracelular de AMP cíclico, lo cual se encuentra en estudio.
- 7.-** Las modificaciones señaladas podrían resultar en alteraciones funcionales de los linfocitos en los pacientes con depresión mayor antes y después del tratamiento antidepresivo, lo cual amerita estudios con enfoques diferentes, tales como el cultivo de linfocitos en presencia del neurotransmisor serotonina, por ejemplo.
- 8.-** Las repercusiones estimadas ante estos hallazgos ameritan estudios a largo plazo que comprendan otros receptores, otros neurotransmisores, segundos mensajeros, estudios en cultivo, correlaciones con la severidad de la depresión, entre algunas consideraciones.

## **AGRADECIMIENTOS**

FONACIT, Fondo de Investigación, Tecnología e Innovación G-2000-1387. Lic. Mary Urbina y resto del Personal del Laboratorio de Neuroquímica del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas. Dr. Salvador Mata, Servicio de Psiquiatría del Hospital Vargas de Caracas. Residentes E. Manzano y T. Ortiz. Dra. Isabel Carreira, Centro de Salud Mental del Este, El Peñón. Residentes E. Baccichet, O. Fajardo, J. Galeno, E. Hernández, S. Lastra, C. Mizrahi; S. Peña, S. Pineda, L. Piñango, A. Stojanovic. Sra. Isabel Otaegui por asistencia secretarial.

---

## **BIBLIOGRAFIA**

Aune TM, McGrath KM, Sarr T, Bombara MP, Kelley KA. (1993) Expression of 5HT1A receptors on activated human T cells: regulation of camp levels and T cell proliferation by 5HT. J. Immunol. 151, 1175-1180.

Bakish D (2001) New standard of depression treatment: remission and full recovery. J. Clin. Psychiatry 26, 5-9.

Beck AT, Ward CH, Mendels M (1961) An inventory for measuring depression. Arch. Gen. Psychiatry 4, 561-571.

CIE-10, Clasificación Internacional de Enfermedades, Organización Mundial de la Salud, 1993.

Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C (2002) Neuropsychopharmacology. The Fifth Generation of Progress, Lippincott Williams & Wilkins.

DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, 3rd. ed., American Psychiatry Association, Washington DC, EE.UU, 1994

Hamilton MA (1960) A rating scale of depression. J Neurol. Neurosurg. Psychiatry 23, 56-62.

Irwin M (1999) Immune correlates of depression. Adv. Exp. Med. Biol. 461, 1-24.

Lesch KP, Wolozin PL, Murphy DL, Reiderer P (1993) Primary structure of the human platelet serotonin uptake site: identity with the brain serotonin transporter.

Leonard BE (2001) The immune system, depression and the action of antidepressants. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 25, 767-780.

Maddock C, Pariante CM (2001) How stress affect you? An overview of stress, immunity, depression and disease. Epidemiol. Psychiatr. Soc. 10, 153-162.

Nakao M, Yamanaka G, Kubuki T (2001) Major depresión and somatic symptoms in a mind/body medicine clinic. Psychopathology 34, 230-235.

Patten SB, Sedmak B, Russell ML (2001) Major depression: prevalence, treatment utilization and age in Canada. Can. J. Clin. Pharmacol. 8, 133-138.

Owens MJ, Nemeroff CB (1994) Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. Clin. Chem. 40, 288-295.

Urbina M, Pineda S, Piñango L, Carreira I, Lima L (1999) [3H]Paroxetine binding to human peripheral lymphocyte membranes of patients with major depresión before and after treatment with fluoxetine. Int. J. Immunopharmacol. 21, 631-646.

Zaharia MD, Ravindran AV, Griffiths J, Merall Z., Anisman H (2000) Lymphocyte proliferation among major depressive and dysthymic patients with typical or atypical features. J. Affect. Disord. 58, 1-10.