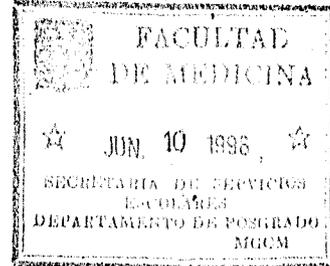


11241
12
203

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA MEDICA, PSIQUIATRIA Y
SALUD MENTAL



Título:

DESCRIPCION DE LA RESPUESTA PROLIFERATIVA
LINFOCITICA EN PACIENTES DEPRIMIDOS EN
TRATAMIENTO CON IMIPRAMINA.

Alumno:

JOSE ANTONIO GARCIA MARIN

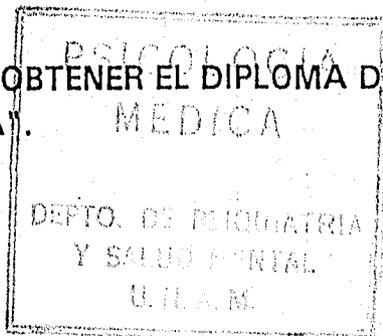
TUTOR TEORICO

TUTOR METODOLOGICO

Dr. HECTOR ORTEGA SOTO

Dr. HECTOR ORTEGA SOTO

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE "ESPECIALIZACION EN
PSIQUIATRIA".



AÑO: 1993-1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

1.- ANTECEDENTES.-----	3
2.- MATERIAL Y METODOS.-----	8
3.- ANALISIS ESTADISTICO.-----	11
4.- RESULTADOS.-----	12
5.- DISCUSION.-----	13
6.- CUADROS.-----	15
7.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.-----	18

1.- ANTECEDENTES.

Hay considerables evidencias que sugieren que la depresión se asocia a un mayor riesgo de morbilidad física (46), sobre todo para enfermedades asociadas al sistema inmune (43, 44), y mortalidad. Puesto que es conocido que el sistema inmune responde a cambios en el afecto (45, 46, 47 y 48), la investigación, de cómo la depresión puede influir en la salud física, se ha centrado en las alteraciones inmunitarias.

Desde el siglo pasado se ha sugerido la existencia de una relación entre el SNC y el sistema inmunitario (Magendie, 1839) (3). En 1981, Ader demostró un condicionamiento clásico de la respuesta inmune en ratones (3), y le siguieron varios estudios de psicología experimental para intentar comprobar distintas hipótesis sobre los mecanismos por los que el aparato psicológico y el sistema nervioso afectarían a la fisiología de la inmunidad.

Un hallazgo interesante fué la demostración de que las lesiones electrolíticas del hipotálamo, hipocampo y de algunas estructuras adyacentes dan lugar a alteraciones en el número y funciones de las células asesinas naturales (AN) y linfocitos T (LT), en el bazo, timo y sangre (4). Se ha propuesto que algunos centros integrativos del cerebro, como la corteza cerebral o el hipocampo, intervienen en el funcionamiento del sistema inmune (7). También se reporta que la modulación de LT es un fenómeno sujeto a la regulación del hemisferio izquierdo (5, 6).

Se conocen varios mecanismos por los que los neurotransmisores actúan sobre el sistema inmunitario. Es

probable que se realice a través de fibras específicas, noradrenérgicas y peptidérgicas, que terminan en zonas del timo, bazo, en las placas de Peyer y en la médula ósea (7). Se ha observado que la adrenalina (A), la noradrenalina (NA) y la serotonina (5HT), inducen inmunosupresión, mientras que la acetilcolina (Ach) y dopamina (DA), son neurotransmisores inmunoestimulantes (9 y 10). También se conocen varios neuropéptidos, sintetizados en sistema nervioso central y periférico (SNP), que tienen efectos modulatorios sobre las células del sistema inmune: la somatostatina (St), el péptido intestinal vasoactivo (PIV) y la sustancia P (SP) (4). En los leucocitos mononucleares humanos se pueden identificar receptores para St y PIV. Estos sitios de unión podrían inducir señales inmunoregulatorias.

Otros neurorreguladores probablemente involucrados en la modulación de la respuesta inmune son la histamina, la leu y la met-enkefalinas, las endorfinas, la colecistoquinina, la calcitonina, el neuropéptido Y, el factor de crecimiento neural (10). En relación a la intervención de los péptidos opioides, se han identificado receptores específicos para estos linfocitos esplénicos y en los de sangre periférica (5). Los receptores para met-enkefalina en LT humanos, podrían mediar el efecto inhibitorio de ésta sobre la función linfocítica. En cambio, el efecto de las B-endorfinas sobre los linfocitos parece estar mediado más que por un receptor opioide clásico por un receptor que interactúa con la porción carboxilo terminal de la B-endorfina (4 y 7). También se propone una intervención directa de opioides endógenos en la inmunidad humoral (12).

Por otro lado, hay moléculas del sistema inmunitario que tienen acción a nivel neuroendocrino, muchas muestran una estructura idéntica a la de los neuropéptidos neurotransmisores. Se sabe que algunas interleucinas son producidas y reconocidas por células del SNC. La interleucina-1 como neuroreguladora y sobre células que liberan CRH en hipotálamo (13, 14, 15 y 16), además modula la producción de otras interleucinas en células nerviosas (10).

En esta compleja interacción el sistema endocrino también interviene. Los mononucleares de sangre periférica poseen receptores para glucocorticoides (17), y se presentan variaciones circadianas en las concentraciones de subpoblaciones de linfocitos y en la sensibilidad de éstas a los corticoides (18).

Hay muchos reportes acerca del estado funcional del sistema inmune en pacientes deprimidos. Puesto que es difícil evaluar las células de los órganos inmunes, los trabajos psicoimmunológicos con humanos se limitan a los procesos inmunes que ocurren en la sangre periférica. En los estudios sobre depresión se utilizan dos tipos de evaluaciones inmunes: enumerativas (cantidad de los tipos y subtipos de células blancas, o de anticuerpos frente a herpesvirus) y las funcionales (capacidad funcional de las células inmunes -respuesta proliferativa linfocítica a mitógenos o capacidad citotóxica de las células asesinas-). La mayoría reportan la respuesta de proliferación de linfocitos al estímulo con mitógenos como un indicador de la respuesta inmune (5, 9, 17, 21, 22, y 23).

La conocida revisión de Weisse, en 1992, analiza los estudios

sobre depresión e inmunidad y concluye que los pacientes deprimidos presentan índices de inmunocompetencia (respuesta linfocítica a mitógenos) menores que las de los sujetos sin depresión clínica (49).

Hebert y Cohen, en 1993 (50), en un intento por resolver posiciones contradictorias en esta asociación depresión-alteraciones inmunes, aplican la técnica de metaanálisis a los artículos publicados sobre este tema. Sus resultados concluyen que la depresión clínica se asocia a pobre respuesta proliferativa de linfocitos a mitógenos, una baja actividad de células asesinas y alteraciones en el número de varias subpoblaciones de leucocitos. Encontraron también una relación lineal entre la severidad de la depresión y los indicadores de inmunidad celular.

Acerca de la relación entre la severidad del padecimiento y la función inmunológica, Schleifer y cols. (28) observaron que la disminución de la respuesta a mitógenos es mayor en pacientes hospitalizados que en ambulatorios. Por otro lado, Maes y cols. (18) informan que la disminución de la respuesta a fitohemaglutinina es mayor en los pacientes severamente deprimidos y con melancolía, que en los que cursan con una depresión leve.

Hasta el momento se carece de información respecto al tiempo en el que podría recuperarse la función inmune una vez que ha sido abatida por alguna razón. Empíricamente se considera que en un plazo de 2 a 4 semanas aparecen datos sugestivos de una tendencia hacia la normalización de la función inmune, especialmente cuando desaparece el agente causal de la

inmunosupresión (Ortega E., comunicación personal).

Respecto a la acción de los medicamentos antidepresivos sobre la respuesta inmune celular, en estudios "in vitro", en general, hay una acción inhibitoria de las drogas. Pero las concentraciones que ejercen este efecto corresponden a dosis mayor de las que se usan en la clínica. Los estudios "in vivo" no han mostrado efecto alguno de la desipramina en la actividad de células AN en pacientes deprimidos (30).

Sólo hay dos estudios "in vivo" realizados con antidepresivos tricíclicos: uno en ratones, y otro, de diseño longitudinal, con pacientes deprimidos y controles sanos. La proliferación inducida por mitógenos en el grupo de deprimidos disminuyó significativamente después de varios tratamientos antidepresivos (ADT. litio o terapia electroconvulsiva), aunque no se establecieron las diferencias en relación al tipo de tratamiento (31).

Según lo expuesto anteriormente, podemos concluir que hay numerosas evidencias que apoyan la hipótesis de que la depresión se asocia con una disminución en la capacidad de respuesta inmunitaria. Hasta el momento carecemos de datos concluyentes acerca de la influencia del tratamiento farmacológico antidepresivo en la respuesta de linfocitos a mitógenos, y menos aún, acerca de lo que sucede en los pacientes deprimidos que responden al tratamiento farmacológico. Podemos hipotetizar que la mejoría de la enfermedad depresiva producida por el tratamiento medicamentoso se asociará con un aumento en la respuesta proliferativa linfocítica frente a mitógeno.

Este trabajo explora la relación entre la mejoría en el estado de ánimo deprimido, que recibe tratamiento antidepresivo, y el cambio que ocurre en la respuesta inmune celular (proliferación linfocítica).

2.- MATERIAL Y METODO.

Se incluyeron 13 pacientes ambulatorios que cumplían con los criterios del DSM-IV (32) para episodio depresivo mayor. Dos investigadores independientes realizaron una evaluación inicial y se les aplicaron dos escalas para medir la severidad de la sintomatología: Escala para Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS;33), y El Inventario de Beck para Depresión (IDB;34 y 35). El primer día del estudio, antes de la primera dosis de antidepresivo, se tomó en condiciones de ayuno una muestra de 20 ml de sangre; una muestra similar se obtuvo seis semanas después, para someterse al mismo procedimiento y comparar las determinaciones. Se inició el tratamiento antidepresivo con imipramina, a una dosis de 25 mgrs/día que se incrementó hasta 100 mgrs/día en cinco días, para luego aumentarla según respuesta clínica. Durante las seis semanas siguientes se les aplicaron las dos escalas de severidad cada siete días, sin realizar ninguna otra intervención terapéutica.

Se incluyeron pacientes de entre 18 y 50 años de edad, que habían firmado una carta de consentimiento y que tenían una puntuación mínima de 20 en IDB y de 25 en MADRS. Se excluyó a

pacientes que presentaban algún trastorno mental diferente de depresión mayor, que estuvieran embarazadas o posibilidad de estarlo, que tuvieran una enfermedad física que comprometiera la respuesta inmune o que estuvieran recibiendo algún fármaco o sustancia que modifique la respuesta inmune. Se eliminaron pacientes que presentaron enfermedad infecciosa intercurrente o que a las seis semanas obtuvieron una mejoría de menos del 75% en la escala MADRS.

El aislamiento de linfocitos de sangre periférica se realizó en la División de Investigaciones Clínicas del Instituto Mexicano de Psiquiatría, bajo el siguiente método (36): Se toma una muestra de 20 ml de sangre venosa en un tubo con 200 ug de heparina y se diluye en una solución amortiguadora de fosfatos (PBS). Los linfocitos se aíslan por centrifugación a 1500 r.p.m. durante 20 minutos, entre 15 y 20 C, en gradientes de Ficoll-Hypaque (13 ml de Ficoll por cada 20 ml de sangre diluida). Se extrae el suero con un sistema de vacío y se desecha. El halo blanquecino se transporta con una pipeta pasteur a un tubo cónico de 50 ml, y se realizan tres lavados con solución amortiguadora de fosfatos enriquecida con glucosa-sacarosa. La pastilla formada en el fondo se resuspende en 5 ml de medio RPMI-10, a una concentración de células mononucleares en sangre periférica (CMSP) de 1 millón cel/ml. Se cuentan las células en una cámara de Neubauer y se verifica su viabilidad por el método de azul tripan.

Para el estudio de la proliferación celular, se cuenta el número de CMSP presentes en el cultivo antes y después de la adición de fitohemaglutinina (PHA), diluido a tres

concentraciones diferentes (1:100, 1:200 y 1:400; que equivalen a 10, 5 y 2.5 ug/ml de PHA). La proliferación celular se estima por la incorporación de 3H timidina en el ADN. El procedimiento que se ha seguido da una idea de la síntesis de ADN y de la proliferación de una población celular, no proporciona información sobre la proliferación de células individuales.

Cada ensayo se preparó por sextuplicado y se midió tanto en los pozos con mitógeno como en los que no fueron estimulados (controles). Para cada muestra se dispuso de 24 pozos, seis sin mitógeno y 18 con las tres concentraciones diferentes de PHA. Se incubó durante 48 horas a 37 grados con 5% de CO₂. En seguida se agregaron pulsos de 3H timidina para incorporarla al cultivo celular (20 ul de 3H timidina 50 uCi/ml a cada pozo) y se incubó 24 horas más. Posteriormente se cosecharon los cultivos celulares con un aparato automático (aspira y lisa células, transfiere el ADN al papel filtro y separa la 3H timidina no incorporada). Se transfirió el papel a los frascos de centelleo y se agregó líquido de centelleo. Con un contador de líquido de centelleo se calculó el promedio de cuentas por minuto, en controles y no estimulados. Los datos brutos se expresan en cuentas por minuto de incorporación de 3H timidina, y el índice de estimulación celular se expresa por el promedio más la desviación estandar (DS) de las cuentas de los seis pozos. El índice de estimulación se obtiene por el cociente: cpm en células con estímulo/ cpm en células no estimuladas. El valor de cpm de cada condición se divide entre la cpm del control (35).

La metodología fué aprobada por el comité de ética del Instituto Mexicano de Psiquiatría. La medición de las respuesta proliferativa estuvo a cargo del Departamento de Inmunología del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México.

3.- ANALISIS ESTADISTICO.

Las variables utilizadas fueron: La severidad de depresión, de acuerdo a las puntuaciones del MADRS y del IDB, y el índice de proliferación celular para cada concentración de PHA.

Con fines descriptivos se obtuvieron los rangos, los promedios, las medianas, las desviaciones estándar, y los intervalos de confianza, de cada una de las variables de la población estudiada.

Dado que la "n" es pequeña y la distribución de las variables no es normal, se utilizaron pruebas no paramétricas. Aplicamos la "Prueba del Signo" para contrastar las medianas, de las determinaciones inicial y final (para cada concentración de PHA), del índice de proliferación celular. Esta prueba no depende de las suposiciones de una distribución normal. La significancia a una cola de distribución binomial, prueba que la mediana de la condición final es mayor que la mediana de la condición inicial (36).

Se calculó el Coeficiente de correlación de Spearman entre el delta de las medias de severidad de los síntomas depresivos, expresado en porcentaje de mejoría, y el delta de las medias del

índice de proliferación celular, también expresado en porcentaje de cambio.

Se efectuó un Análisis de Varianza (ANOVA) para medidas repetidas, con las variables dependientes severidad en MADRS y severidad en IDB.

El análisis estadístico se efectuó con el apoyo del programa de cómputo SYSTAT.

4.- RESULTADOS.

Las medidas de tendencia central para los niveles basales de severidad de depresión fueron: media de 32 puntos y mediana de 32 puntos (para MADRS), y media de 25 puntos y mediana de 24 (para IDB). La media del porcentaje de mejoría a las seis semanas de tratamiento, fué de 84.2% (DS=10.9) para MADRS, y de 80.7 (DS=17.4) para IDB.

Los resultados de la prueba de signo indican que la mejoría en el índice de proliferación con la estimulación fué cercana al nivel de significancia para las concentraciones de 5 y 10 ug/ml de PHA ($p= 0.092$). Para la concentración de 2.5 ug/ml no hubo significancia.

La prueba de correlación de Spearman entre los delta de mejoría en severidad y los delta de la mejoría en los índices de proliferación celular, dan resultados no significativos.

El análisis de varianza multivariado, para la variable

dependiente severidad en MADRS, mostró una $p=0.02$. Y el análisis univariado, en esa misma variable, $p<0.001$. Cuando aplicamos ANOVA de medidas repetidas para la variable dependiente severidad en el IDB, el análisis univariado refleja una $p<0.001$. La mejoría clínica en ambas escalas, entre mediciones inicial y final, es significativa. La significancia de la mejoría clínica se presenta desde la primera semana.

5.- DISCUSION.

Las diferencias entre las medias de los índices de proliferación celular, al inicio y al final del estudio, están cercanas a la significancia estadística para las concentraciones de PHA de 5 y 10 $\mu\text{g/ml}$. Es probable que con diluciones mayores la respuesta sea mejor, y en cambio, con concentraciones menores comienza el descenso característico.

La respuesta final refleja un aspecto del estado del sistema inmune de los pacientes. Esta medida se toma en un momento en el que se supone que la mayoría de quienes padecen la enfermedad depresiva y reciben tratamiento farmacológico, han tenido una respuesta terapéutica y se ha establecido una mejoría clínica (40, 41).

Hasta el momento, no se ha reportado en la literatura internacional una recuperación del índice de estimulación celular en relación al tratamiento farmacológico antidepresivo. En el estudio de Albrecht (31), se tomaron varios grupos pequeños de

pacientes deprimidos (uni o bipolares), que presentaron mejoría en su sintomatología, posterior a un tratamiento somático (ADTC, litio o terapia electroconvulsiva), y un subgrupo de enfermos que cumplían criterios de melancolía. El tiempo entre medida basal y final fué de 3 a 6 semanas. Reportó una disminución en la respuesta proliferativa de linfocitos. Este autor utilizó tres tipos de lectinas (PHA, ConA y PWM), pero a una sola concentración de cada una. Es posible que no se haya empleado la dosis óptima. Para evitar este sesgo, en el presente trabajo, realizamos la estimulación con tres diferentes concentraciones de mitógeno.

Hemos controlado algunas variables importantes como la severidad del padecimiento, el tipo de tratamiento, el tiempo de tratamiento, y factores intercurrentes. Sin embargo, es imposible eliminar algunos factores propios del sujeto, como su actitud ante el tratamiento por ser un sujeto de investigación, o la respuesta placebo que pudo haber estado presente.

También es un aspecto de interés que los ensayos de laboratorio para las determinaciones basales, se llevaron a cabo en días diferentes, conforme se incorporaban los pacientes al estudio. En estudios futuros se podría evitar estas posibles diferencias no controlables con la presencia de un control interno.

Por último, es indudable que un mayor tamaño de muestra permitiría una más alta potencia estadística de los resultados.

CUADRO 1

MEDIDAS DE RESUMEN DE LA MEJORIA EN LA SEVERIDAD DE DEPRESION

ESCALA	PROMEDIO DE MEJORIA (%)	DESVIACION ESTANDAR	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
MADRS	84.23%	10.95	78.2 - 90.2
I. BECK	80.76%	17.4	71.1 - 90.3

CUADRO 2

MEDIDAS DE RESUMEN DE LA MEJORIA EN EL INDICE DE ESTIMULACION

CONCENTRACION DE PHA ug/ml	PROMEDIO DE MEJORIA (%)	DESVIACION ESTANDAR	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
2.5	333.2	408.2	106.8-559.9
5.0	398.9	498.7	122.3-675.5
10.0	374.4	404.0	150.4-598.4

CUADRO 3

RESULTADOS Y NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE PRUEBA DE SIGNO

CONCENTRACION DE PHA ug/ml	BASAL	FINAL	POSITIVO / NEGATIVO	NIVEL DE SIGNIFICANCIA
2.5	10.8	32.04	4 / 9	NS
5.0	18.6	53.5	3 / 10	P= 0.09
10.0	20.8	69.2	3 / 10	P= 0.09

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bovbjerg D.: "Psychoneuroimmunology and cancer", en: Holland J, Rowland J. (Ed.): Handbook of Psychooncology. Oxford University Press, New York, 1990.
2. Udelman D.: "Hope and immune system". Stress Med 2: 7-12, 1986.
3. Andreoli A; Taban Ch; Garrone G: "Stress, Dépression, immunité: Nouvelles perspectives de recherche dans le domaine de la Psycho-immunologie". Ann Méd-psychol 1:35-46, 1989.
4. Payan D; McGillis J; Goetzl E: "Neuroimmunology". En Advances in Immunology 39:299-323, 1986.
5. Restak R: "The brain, depression, and the immune system". J Clin Psychiatry 50:5 (Suppl) 23-25, 1989.
6. Renoux G; Biziere K; Renoux M y col: "Consequences of bilateral brain neocortical ablation on imuthial-induced immunostimulation in mice". Ann NY Acad Sci 496:346-353, 1987.
7. Cotman C; Brinton RE; Galaburda A; McEwen Bruce; Schneider D: "The Neuro-immune-endocrine Connection". Raven Press, Nueva York, 1987.
8. Galindo G; Salvador J; Chemor Y; San Esteban E: "La neuro-psicología contemporánea". Salud Mental 16 (1): 44-50, 1993.
9. Leonard B: "Stress and the immune system: immunological aspects of depressive illness". Int Rev Psychiatry 2: 321-330, 1990.
10. Plata-Salamán C: "Immunoregulators in the nervous system". Neurosc & Biobehav Rev 15: 185-215, 1991.
11. Bellinger D; Felten S; Felten D: "Neural-immune interactions", en: Tasman A, Biba M (Ed): Rev Psychiatry 11: 127-143, 1992.
12. Mediratta PK; Das N; Gupta VS; Sen P: "Endogenous opioids and immune responses: An experimental study", en: Rapaka RS; Dhawan BN (Ed): Opioid peptides. An update NIDA Research monograph 87: 209- 216, 1988.
13. Bernton E; Beach J; Holaday J; Smallridge R; Fein H: "Release of multiple hormones by a direct action of interleukin-1 on pituitary cells". Science 238: 519-521, 1987.
14. Sapolsky R; Rivier C; Yamamoto G; Plotsky P; Vale W: "Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor". Science 238: 522-524, 1987.

15. Berkenbosch F; Van Oers J; Del Rey A; Tilders F; Besedovsky H: "Corticotropin releasing factor-producing neurons in the rat activated by Interleukin-1". *Science* 238: 524-526, 1987.
16. Maes M; Bosmans E; Meltzer HY; Scharpé S; Suy E: "Interleukin-1 β : A putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression?". *Am J Psychiatry* 150(8): 1189-1193, 1993
17. Darko D y col: "Mitogen-stimulated lymphocyte proliferation and pituitary hormones in major depression". *Biol Psychiatry* 26: 145-155, 1989.
18. Maes M; Bosmans E; Suy E; Minner B; Raus J: "Impaired lymphocyte stimulation by mitogens in severely depressed patients. A complex interface with HPA-axis hyperfunction, noradrenergic activity and ageing process". *Brit J Psychiatry* 155: 793-798, 1989.
19. Maes M; Bosmans E; Suy E; Vandervost C; DeJonckheere C; Raus J: "Depression-related disturbances in mitogen-induced lymphocyte responses and interleukin-1 β and soluble interleukin-2 receptor production". *Acta Psychiatr Scand* 84: 379-386, 1991.
20. Moldofsky H; Lue FA; Davidson JR; Gorczynski R: "Effects of sleep deprivation on human immune functions". *FASEB J*. 3: 1972-1977, 1989.
21. Garitano-Zavala F; Calderón J; Ortega-Soto H: "Factores neuroendocrinos y estudios clinicos sobre el efecto de la depresión en la función inmune". *Psiquiatria* 9 (2): 70-76, 1993.
22. Stein M; Miller A; Trestman R: "Depression, the immune system, and health and illness". *Arch Gen Psychiatry* 48: 171-177, 1991.
23. King D; Cooper S: "Viruses, immunity and mental disorder". *Br J Psychiatry* 154: 1-7, 1989.
24. Kronfol Z; House JD: "Immune function in mania". *Biol Psychiatry* 24: 340-343, 1988.
25. Barsi J y col. "Reduced cellular immune function in major depression and mania". *Psychiatry Res (Lett)* 235-237, 1989.
26. Altshuler L y col: "Lymphocyte function in major depression". *Acta Psychiatr Scand* 80: 132-136, 1989.
27. Kronfol Z; House JD: "Lymphocyte mitogenesis, immunoglobulin and complement levels in depressed patients and normal controls". *Acta Psychiatr Scand* 80: 142-147, 1989.
28. Schleifer S; Keller S; Siris S; Davis K; Stein M: "Depression

and immunity. Lymphocyte function in ambulatory depressed patients, hospitalized schizophrenic patients, and patients hospitalized for herniorrhaphy". Arch Gen Psychiatry 42: 129-133, 1985.

29. Wordaz N; Rupperecht R et al.: "Normal lymphocyte responsiveness to lectins but impaired sensitivity to in vitro glucocorticoids in major depression". J Affective Dis 22: 241-248, 1991.
30. Miller A; Lackner C: "Tricyclic antidepressant and immunity", en: Miller A (Ed): Depressive disorders and immunity. Progress in Psychiatric Series. American Psychiatric Press, U.S.A, 1989.
31. Albrecht J; Helderman JH; Schelsser MA y cols: "A controlled study of cellular immune function in affective disorders before and during somatic therapy". Psychiatry Res 15: 185-193, 1985.
32. American Psychiatric Association: "DSM-III-R Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" ed 3, revised. Washington D.C. 1987.
33. Montgomery S; Asberg M: "A new depressive scale designed to be sensitive to change". Brit J Psychiatry 134: 382-389, 1979.
34. Beck AT; Ward CH; Mendelson M; Mock J; Erbaugh J: "An inventory for measuring depression". Arch Gen Psychiatry (4): 561-571, 1981.
35. Bech P; Malt UF; Dencker UG; Ahlfors UG; Elgen K; Lewander T y col: "Scales for assessment of diagnosis and severity of mental disorders". Acta Psychiatr Scand 87 (suppl 372): 40, 1993.
36. Coligan J; Kruisbeek A; Margulies D; Shevach E; Strober W: "Current Protocols in Immunology". Greesne Publishing Associates and Wiley-Interscience.
36. Daniel W: "Bioestadística. Base para el análisis de las ciencias de la salud". Limusa 3a ed, México, 1991.
37. Siegel S: "Estadística no paramétrica aplicada a las ciencias de la conducta". Trillas 3a ed, México, 1990.
38. Computing Resource Center. "Stata Reference Manual. Release 3". 5a ed, Santa Mónica CA, 1992.
39. Dawson-Sauders B; Trapp RG: "Bioestadística médica". Manual Modernó, México, 1993.

40.- Frank E; Prien RF; Jarret RB; Keller MB; Kupfer DJ; Lavori PW y cols.: "Conceptualization and rationale for consensus definitios of terms in major depressive disorder". Arch. Gen. Psychiatry, 48: 851-855, 1993.

41.- Richelson E: "Treatment of acute depression" en Dunner D (ed): "Psychopharmacology I". Psych. Clin. North. America, 16(3): 461-478, 1993.

42.- Elliot GR y Eisdofer C.: "Stress and Human Health". New York: Springer, 1982.

43.- Linkins RW y Comstock GW: "Depressed Mood and Development of Cancer". Am J Epidemiology, 132: 962-972, 1990.

44.- Shekelle RB, Raynor WJ, Ostfeld A, Garron DC y Oglesby P: "Psychological depression and 17-year Risk of Death from Cancer". Psychosom. Med. , 43: 117-125, 1981.

45.- Calabresse JR, Kling MA y Gold PW: "Alterations in inmunocompetence during stress, bereavement, and depression: Focus on neuroendocrine regulation". Am J Psychiatry 144: 1123-1134, 1987.

46.- Jemmott JB y Locke SE: "Psychosocial Factors, inmunologic medication, and Human Suceptibility to infectious disease: How much Do We know?". Psychological bull, 95: 78-108, 1992.

47.- Kemeny ME, Solomon GF, Morkey JE y Hebert TB: "Psychoneuroimmunology. In C.B. Nemeroff (ed), A Comprehensive textbook of Neuroendocrinology (pp. 563-591). Cadwell, NJ: Telford.

48.- O Leary, A: "Stress, Emotion, and Human inmune function" Psychological Bull, 108: 363-382, 1990.

49.- Weisse CS: "Depression and Inmunocompetence: A Review of the Literature". Psychological Bull, 111: 475-489, 1992.