



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA DEPTO. DE PSICOLOGÍA MÉDICA,
PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL**

SEDE:

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA “RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ”

TITULO:

“Calidad de vida en pacientes con un trastorno depresivo mayor tratados con inhibidores de la recaptura de serotonina e inmunomodulador”.

T E S I S

**Para obtener el diploma de:
PSIQUIATRÍA**

Presenta:

Nombre: Dr. Josué Alberto Vásquez Medina

Asesores:

Dr. Gerhard Heinze _____

Dra. Danelia Mendieta Cabrera _____

Dr. Lenin Pavón Romero _____

México, D.F. 06 de febrero del 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Agradecimientos

Al Dr. Gerhard Heinze, a la Dra. Danelia Mendieta Cabrera y al Dr. Lenin Pavón por la asesoría y apoyo para le realización de esta tesis.

Al financiamiento otorgado por el fondo CONACYT-SALUD 2003-C01-14 y al PROYECTO 2318 que se efectúan bajo la dirección y supervisión del Dr. Lenin Pavón Romero en el laboratorio de Psicoimmunología de la Dirección de Investigaciones en Neurociencias del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

Al Dr. Alberto Salazar Juárez por el apoyo en el análisis estadístico.

A los investigadores asociados Dra. María Eugenia Hernández Gutiérrez y al M. en C. Luis Enrique Becerril Villanueva por el apoyo.

A todas aquellas personas e Instituciones que hicieron posible la realización de esta tesis.

ÍNDICE

CAPÍTULO I: Antecedentes

1. Introducción Pág. 1
2. El estrés Pág. 2
3. Inmunología en el SNC Pág. 5
4. Fenómeno de sensibilización Pág. 6
5. Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal Pág. 7

CAPÍTULO II: Trastorno depresivo mayor

1. Definición Pág. 18
2. Epidemiología Pág. 18
3. Bases neurobiológicas Pág. 19
4. Curso de la enfermedad Pág. 26
5. Tratamiento Pág. 28

CAPÍTULO III: Interacciones Neuroendocrinoinmunológicas (NEI)

1. Citocinas en las Interacciones NEI Pág. 34
2. Las Interacciones NEI y el HHA Pág. 35
3. Las Interacciones NEI y el trastorno depresivo mayor (TDM) Pág. 36
4. Inmunomoduladores Pág. 37

CAPÍTULO IV: Calidad de vida

1. Definición Pág. 42
2. Calidad de vida en el trastorno depresivo mayor Pág. 46

CAPÍTULO V: Justificación Pág. 49

CAPÍTULO VI: Objetivos

1. Objetivos generales Pág. 51
2. Objetivos específicos Pág. 51

CAPÍTULO VII: Hipótesis Pág. 52

CAPÍTULO VIII: Material y método

1. Criterios de selección Pág. 53
2. Diseño del estudio Pág. 54
3. Obtención de plasma y suero Pág. 57
4. Variables de estudio Pág. 57
5. Validez y confiabilidad de las escalas utilizadas Pág. 58
6. Análisis estadístico Pág. 62

CAPÍTULO IX: Resultados	Pág. 63
CAPÍTULO X: Discusión	Pág. 79
CAPÍTULO XI: Referencias bibliográficas	Pág. 85
ANEXO I.	
1. Escala de Calidad de Vida de Dunbar	Pág. 92
ANEXO II.	
1. Cuestionario de Calidad de vida y Satisfacción de Endicott	Pág. 98
ANEXO III.	
1. Hoja de consentimiento informado	Pág. 106

CAPITULO I

Antecedentes

1. Introducción

Dentro de la práctica clínica psiquiátrica, el especialista en formación se enfrenta a diferentes retos, considerando a la investigación como una herramienta indispensable para enfrentarlos y con la finalidad de obtener nuevas alternativas para una práctica clínica más eficiente.

En los trastornos psiquiátricos, de manera singular los estados depresivos, presentan una elevada prevalencia que afecta al estado de ánimo y a las funciones cognitivas, neurovegetativas y motrices, sin una etiología clara. Este trastorno presenta una incidencia del 8% e los adultos de Estados Unidos y del 10-12% en México, generando pérdidas económicas elevadas al afectar a la población económicamente productiva y por los altos costos erogados para su tratamiento. De acuerdo a los resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México, la prevalencia del trastorno depresivo mayor (TDM) se presento como sigue: 3.3% de la población ha presentado cuando menos un episodio depresivo mayor a lo largo de su vida, un 1.5% lo ha padecido en el último año y un 0.6% en el último mes. Estando el mayor número de afectados en la etapa productiva de la vida (Medina-Mora, 2003).

Este padecimiento presenta diversas clasificaciones de acuerdo a los síntomas y el grado de severidad de los mismos; todas ellas agrupadas y clasificadas en el Manuel diagnóstico y estadístico de Desórdenes Mentales, DSM-IV-TR por sus siglas en el inglés (American Psychiatric Association, 2000).

Para comprender de forma adecuada la fisiopatología de los trastornos del humor y no satisfacernos con las interpretaciones reduccionistas previas, debemos tener una visión global que abarque los distintos niveles fisiopatológicos de la enfermedad.

La depresión tiene un origen multifactorial y los pacientes con este padecimiento presentan alteraciones en el sistema endocrino, el sistema nervioso y en la respuesta inmunológica así como en el estado de ánimo. Todos estos sistemas se

encuentran interconectados, que en conjunto se denominan Interacciones Neuroendocrino-inmunológicas (NEI), mismas que al no estar reguladas de manera adecuada permiten el establecimiento de padecimientos como el trastorno depresivo mayor en los pacientes en los que su fondo genético así los predispone. Nuestro grupo ha demostrado una variación importante en los niveles de las citocinas Th1/Th2 en los pacientes con depresión mayor (Pavón y cols, 2006), lo que invita a considerar el uso de inmunomoduladores con la intención de inducir un ajuste en los niveles de citocinas que coadyuve, a través de las interacciones NEI, con el tratamiento farmacológico utilizado en el trastorno depresivo mayor.

Sin duda, el conocimiento adquirido sobre el tema ofrece nuevas alternativas terapéuticas al paciente con padecimientos psiquiátricos crónicos, de esta manera se maximizará la calidad de vida (CV) de estos pacientes.

Por lo anterior, presento un estudio prospectivo de 12 semanas de duración realizado en el Instituto Nacional de Psiquiatría Dr. Ramón de la Fuente Muñiz el cual consiste en medir la calidad de vida en pacientes deprimidos que reciben tratamiento antidepresivo con inhibidores de la recaptura de serotonina e inmunomodulador como tratamiento coadyuvante.

2. El estrés

El concepto de estrés es conocido desde antaño, pero las concepciones actuales se inician cuando Walter Cannon en 1929, describe en animales la reacción de lucha–huida como respuesta ante situaciones de amenaza. Se refiere a esta respuesta como dependiente de la estimulación simpática adrenal. El aporte más trascendente es dado por Hans Selye en 1935, al introducir el concepto de estrés como respuesta no específica del cuerpo a diferentes tipos de estímulos. Plantea un *síndrome general de adaptación* (Márquez López-Mato, 2002).

El estrés dentro de la vida moderna continúa siendo un tema ampliamente discutido dentro como fuera del campo médico. Al revisar la amplia literatura sobre el tema, se encuentran una variedad de definiciones, algunas de las cuales lo abordan indistintamente desde la perspectiva del estrés como estímulo, como respuesta o como consecuencia. Sin entrar a debatir teóricamente sobre su definición, por no ser el objetivo del presente trabajo, se abordará el estrés como: la respuesta adaptativa del organismo ante los diversos estresores.

En la actualidad han cobrado auge las teorías interaccionistas del estrés que plantean que la respuesta de estrés es el resultado de la interacción entre las características de la persona y las demandas del medio. Se considera que una persona está en una situación estresante o bajo un estresor cuando ha de hacer frente a situaciones que conllevan demandas conductuales que le resulta difícil poner en práctica o satisfacer. Es decir depende tanto de las demandas del medio como de sus propios recursos para enfrentarse a él o ampliando un poco más, de las discrepancias entre las demandas del medio externo o interno, y la manera en que el sujeto percibe que puede dar respuesta a esas demandas (Folkman, 1984).

De manera alternativa para precisar algunos conceptos, se utiliza el término "respuesta de estrés" al referirse a la respuesta inespecífica del organismo a cualquier demanda y el término de "estresor" o "situación estresante" referida al estímulo o situación que provoca una respuesta de estrés.

La respuesta adaptativa del cuerpo para mantener la homeostasis, en respuesta al estrés o estresores puede ser llamado "alostasis" este término puede definirse como "la habilidad de adaptarse exitosamente a los cambios" como un proceso fundamental a través del cual los organismos se ajustan activamente a los eventos predecibles e imprevisibles (McEwen, 2002). Cuando el individuo se encuentra en situaciones estresantes de manera repetida o cuando los sistemas alostáticos permanecen cuando ya no se requieren, los mediadores de la alostasis pueden producir un desgaste en el cuerpo y cerebro, este fenómeno se denomina "carga alostática", es decir, el costo acumulativo excesivo del cuerpo de alostasis, que puede conducir a un estado fisiopatológico (McEwen and Wingfield, 2002).

Utilizando el equilibrio entre la energía que entra y que se utiliza como la base para aplicar el concepto de alostasis, McEwen y Wingfield, proponen dos tipos de carga alostática. La primera consiste en que la carga alostática excesiva ocurre cuando la demanda de energía excede el suministro, produciendo un estado de emergencia vital. Esto sirve para dirigir y organizar al organismo hacia la supervivencia lo que disminuye la carga alostática y recobra el equilibrio de energía positiva. La segunda consiste en que la carga excesiva alostática empieza cuando hay consumo excesivo de energía acompañado por un conflicto social y otros tipos de trastorno social. En todos los casos, se producen mediadores por el sistema inmunológico (citocinas proinflamatorias), el eje hipotálamo-hipófisis adrenal (HHA) (glucocorticoides), asimismo, participa el sistema nervioso autónomo (SNA), y neurotransmisores por el sistema nervioso central (SNC), todos menguan la carga alostática. Si esta se cronifica, entonces se podrá desarrollar la patología. La carga alostática excesiva sólo puede ser neutralizada a través del aprendizaje y los cambios en la estructura social (McEwen and Wingfield, 2002).

2.1 Marcadores biológicos del estrés

Los marcadores del estrés son los siguientes: Los primeros son del sistema nervioso central tales como las catecolaminas; adrenalina, noradrenalina, serotonina y dopamina en sangre, orina y saliva. Los segundos pertenecen al sistema endocrino como los corticoides (cortisol, 17-hidroxicorticosteroide y aldosterona) en sangre, orina y saliva, y la hormona adenocorticotropina (ACTH) en sangre. El tercer marcador corresponde al sistema inmune, tales como el número total de linfocitos y subgrupos de linfocitos como las células T, B, asesinas naturales (AN), la actividad de las AN, reactividad del mitógeno, las inmunoglobulinas (IgA, IgM, IgG, IgE), y las citocinas como las interleucinas (IL)-1, IL-2, IL-6, interferón (INF) y el factor de necrosis tumoral (FNT). Estos marcadores biológicos pueden variar dependiendo de los estímulos estresantes y la duración, es decir, de manera aguda o crónica.

Como podemos observar, el estrés es un proceso fisicoquímico o emocional inductor de una tensión, misma que favorece la liberación de una variedad de moléculas solubles (McEwen, 1993), entre las que destacan, las citocinas proinflamatorias (Anisman H, 2002).

3. Inmunología en el SNC

Recalquemos de manera inicial que el sistema inmune y el sistema nervioso son los dos sistemas del organismo con memoria y capacidad de aprendizaje de sus funciones, cumpliendo ambos con la función de reconocer “*lo propio de lo no propio*”. Esto hace que se encuentren en un permanente diálogo biológico consigo mismo, dado que son tejidos encargados fundamentalmente de procesar y comparar información. Es importante señalar que ambos sistemas tienen la capacidad de habituación, lo que les brinda el fenómeno de sensibilización del cual explicaremos de manera posterior.

Por otra parte, las células inmunes no sólo son expuestas a agentes extrínsecos a través del sistema inmunológico, sino que también a hormonas, neuropéptidos (NP) y neurotransmisores (NT) que colaboran con la inmunomodulación. Estas sustancias a su vez participan de numerosos eventos ligados al crecimiento, desarrollo y diferenciación de la estirpe celular inmune.

3.1 Citocinas en el cerebro

Existen diversos estudios que han confirmado la presencia de citocinas y sus receptores en diferentes áreas del cerebro: hipotálamo, hipocampo, corteza prefrontal y el tallo cerebral (Farrar WL, 1987; Katsuura G, 1988).

Las primeras células cerebrales en las cuales se demostró la producción de ciertas citocinas fueron los astrositos y la microglía. De manera más reciente se ha reportado que algunas neuronas también pueden producir citocinas, como la IL-1 (Márquez López-Mato, 2002).

El cerebro es capaz de producir y secretar una gran variedad de citocinas y cuenta con receptores específicos para éstas (Szelenyi J, 2001).

Aunque por el momento no se ha establecido la manera en que las citocinas sistémicas estimulan al cerebro, no obstante, existen cuatro hipótesis que sugieren sus mecanismos de acción (Anisman H, 2002).

La primera sugiere la difusión pasiva de las citocinas al cerebro en los sitios circunventriculares, carentes de barrera hamatoencefálica (Banks WA, 1989; Quagliarello VJ, 1991); la segunda propone la existencia de receptores específicos en la barrera hematoencefálica, que al unirse con su citocina específica en el endotelio vascular cerebral induce la generación de óxido

nítrico y prostaglandinas, que llevan a la secreción de citocinas *in situ* por los astrositos y la microglía (Esposito P, 2001; Mark Ks, 2001; Merrill JE, 1996; Banks WA, 2006). La tercera postula la existencia de transportadores para las citocinas que permiten el cruce de la barrera hematoencefálica (Banks WA, 1989; Gutierrez EG, 1993; Kronfol Z, 2000), y la cuarta sugiere el uso de terminaciones nerviosas aferentes vagales desde los sitios donde las citocinas son secretadas hasta el cerebro (Dantzer R, 2001; Maier SF, 1998; Watkins LR, 1995). Existe evidencia experimental que sugiere que el cortisol utiliza esta vía para señalar las zonas de inflamación al cerebro (Rook GA, 1999).

La estimulación del cerebro, mediada por las citocinas, genera en él efectos inmunológicos como la secreción *in situ* de las citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6 y TNF- α ; efectos neuroquímicos como el aumento en la secreción de la norepinefrina (NE), la serotonina (5-HT) y la dopamina (DA); efectos neuroendocrinos como la liberación de CRH que conduce a la activación del eje HHA, que culmina con la liberación de cortisol y dehidroepiandrosterona (DHEA) (Brebner K, 1999). Este conjunto de variaciones induce la aparición de efectos conductuales como un incremento en el sueño y una disminución de la actividad sexual y el apetito (Brown ES, 1999; Kronfol Z, 2000).

4. Fenómeno de sensibilización

Los estímulos estresantes además de inducir la aparición de efectos neuroquímicos y conductuales inmediatos, influyen en las respuestas del organismo ante eventos posteriores (Hayley S, 2003). De hecho, estos estresores preparan a los sistemas biológicos para que, ante una exposición posterior a los mismos, se produzca una respuesta aumentada, lo que se conoce como fenómeno de sensibilización (Anisman H, 2003). Dado que las citocinas inducen efectos neuroquímicos similares a los provocados por el estrés psicológico, se debería considerar que las alteraciones en los niveles de las citocinas y la sensibilización a los efectos de éstas pueden contribuir a predisponer nuestro organismo a padecer infecciones, enfermedades crónicas y trastornos psiquiátricos como los antes mencionados. Así como las moléculas que median es estrés, las citocinas, como la IL-1 β y TNF- α , inducen la sensibilización de la actividad del eje HHA, de tal forma que una reexposición del eje a las citocinas resulta en una actividad neuropeptídica y hormonal

aumentada en el cerebro (Anisman H, 1999). Esta respuesta no sucede de manera indiscriminada, pues su aparición es característica en individuos que no son capaces de adquirir o generar los mecanismos físicos y las estrategias de afrontamiento esto último se refiere a los esfuerzos cognitivos y conductuales empleados para controlar, tolerar y reducir las demandas que agobian o exceden los recursos de una persona para manejar el estrés de manera adecuada.

5. Eje hipotálamo hipófisis adrenal (HHA)

La importancia de la glándula adrenal en el mantenimiento de la vida fue demostrada por Addison en 1849, pero sólo 10 años después Smith estableció que su función era regulada por factores que segregaba la hipófisis anterior. Sus principales productos secretorios finales son los mineralocorticoides (aldosterona), los glucocorticoides (cortisol) y los esteroides sexuales. Sin embargo, hay metabolitos intermedios de las hormonas sexuales, como la dehidroepiandrosterona (DHEA) que también son vitales los cuales describiremos de manera posterior.

5.1 El HHA y el TDM

Existe evidencia de alteraciones en los mecanismos de adaptación al estrés están involucrados en el desarrollo, tratamiento y prevención de los trastornos del humor. De manera general el eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal, es el sistema endocrino fundamental en la respuesta al estrés. Por una parte, se ha objetivado en estudios epidemiológicos recientes que la mayoría de los cuadros afectivos se asocian a un evento estresante vital y por otra, está bien establecido que en pacientes con Depresión Mayor, especialmente aquellos con características melancólicas, presentan alteraciones significativas en el eje HHA (Carpenter W, 1971). Estos pacientes exhiben un incremento de la actividad del eje HHA, un aumento del número de pulsos secretores de hormona adenocorticotropina (ACTH) y un aumento de la magnitud de los pulsos de cortisol. Se conoce que el efecto de los glucocorticoides consiste en la regulación del metabolismo general y del comportamiento afectivo por medio de su acción directa en numerosas regiones cerebrales. La actividad del eje HHA está controlada por determinados circuitos cerebrales, que incluyen el

hipocampo (que ejerce una influencia inhibitoria sobre la síntesis de CRF, el factor estimulador corticoideo, en el núcleo paraventricular del hipotálamo) y la amígdala. Los glucocorticoides mediante su efecto directo en el hipocampo e hipotálamo realizan una retroalimentación negativa en el eje HHA. Se ha demostrado que las concentraciones elevadas de corticoides mantenidas en el tiempo pueden dañar las neuronas del hipocampo, en particular las neuronas piramidales CA3, produciendo una reducción de la arborización dendrítica (McEwen BS, 2000; Sapolsky RM, 2000) y una disminución de la proliferación de neuronas granulares en el giro dentado. Este daño a nivel del hipocampo conlleva una reducción de la retroalimentación negativa sobre el eje HHA, manteniendo la elevada actividad glucocorticoidea y causando un mayor daño hipocampal. Se cree que este deterioro a nivel del hipocampo contribuye a las alteraciones cognitivas de la depresión. La hiperactividad del eje HHA no sólo contribuye a la depresión por medio de la hipercortisolemia, sino que también influye el aumento de la transmisión CRF. Pero todavía se desconoce si la alteración del eje HHA es una causa primaria de la depresión, o por el contrario es secundaria a otra causa inicial (Nestler EJ, 2002). También otros sistemas hormonales como el tiroideo y el somatotrópico se han involucrado en la fisiopatología de la depresión. Más adelante describiremos las interacciones del sistema neuroendocrino-inmunológico (NEI) y el eje HHA.

5.2 Glucocorticoides

Los glucocorticoides (Gc) tienen acciones y repercusiones en todo el organismo, sin embargo, nos referiremos al rol fisiológico que cumplen sobre el sistema nervioso central (SNC). Entre ellas podemos mencionar acciones directas e indirectas, tales como: mantener el metabolismo de la glucosa, regular el flujo sanguíneo, el equilibrio hidroelectrolítico, regular los factores de crecimiento neuronales, las podas sinápticas neuronales y gliales, poseer la acción conductual (apatía y depresión) y neurofisiológicas (reducción de umbrales sensoriales).

En el cerebro hallamos dos tipos de esteroides: 1) los que llegan por la circulación general, luego de atravesar la barrera hemato-encefálica (BHE), a los cuales se les atribuyo en nombre de “*esteroides neuroactivos*”, y 2) los que se producen *in situ* por síntesis local, a partir de la pregnenolona, los cuales se

llaman “*neuroesteroides*”. Es conocido que los mecanismos de acción de las hormonas esteroideas pueden llevarse a cabo por dos vías diferentes, en función al tipo de receptores que emplean. Estos receptores para esteroides según sus mecanismos de acción pueden ser divididos en:

- A) *Receptores de membrana o de acción no genómica*, es decir que no presentan acción específica sobre el genoma. Sus efectos celulares están relacionados con la modificación de la conducción iónica celular. Pueden ser a corto plazo y rápidos. Esta vía es utilizada por los esteroides neuroactivos. Entre estos receptores sobresalen los receptores a GABA-A, a corticosterona, a progesterona, a aldosterona y a estrógenos.
- B) *Receptores citoplasmáticos o de acción genómica*, los cuales ligan las moléculas esteroideas a receptores nucleares, actuando a nivel nuclear sobre los factores de transcripción y transducción de ácidos nucleicos, determinando así modificaciones en la síntesis proteica. Estos producen sus efectos celulares a largo plazo y son los utilizados por los glucocorticoides a nivel central para inducir cambios endocrinos y conductuales.

Con los avances de los estudios de neuroimágenes con isótopos marcados se demostró que los mineralocorticoides y glucocorticoides actúan en el cerebro sobre dos tipos de receptores distintos aunque complementarios. La activación de cualquier de ellos es capaz de retroalimentar negativamente al eje límbico-hipotalámico-hipófisis-adrenal por inhibición de la secreción de la Hormona Liberadora de Corticotrofina (CRH) hipotalámica. Señalemos que el receptor hipocampal forma el circuito de retroalimentación largo del eje, mientras que los coricoesteroides suprarrenales, y en parte los linfocitarios, tienen vías más cortas de regulación que llegan a hipófisis e hipocampo. Pero el resultado común es siempre la disminución de la secreción de la CRH. En estas condiciones, no se activa el clivaje de la pro-opio-melano-cortina (POMC), lo cual se traduce en una menor secreción de la adrenocorticotrofina (ACTH) hipofisaria y una menor respuesta de la glándula suprarrenal. Los receptores cerebrales a esteroides fueron encontrados en corteza hipocampal, septum como también en la corteza prefrontal de varias especies. Estos receptores están divididos en dos poblaciones:

Receptores tipo I (receptor a *mineralocorticoides* o *McR*): poseen alta afinidad por la aldosterona y el cortisol y en condiciones basales son ocupados en un 90%. Tienen una acción neuroreguladora con bajo umbral de respuesta y de eficacia. Su ocupación se traduce en un *shut off* o cierre de la activación del eje. Este receptor es el encargado de mantener el tono basal de la hormona adrenal y regular las modificaciones homeostáticas del cortisol ante situaciones fisiológicas de cambios circadianos. Estarían involucrados en respuestas de equilibrio ante estados de ansiedad y euforia o somnolencia.

Receptores tipo II (receptor a *glucocorticoides* o *GcR*): poseen baja afinidad por el cortisol por lo tanto necesitan una mayor cantidad del mismo para ser activados, y alta afinidad por la dexametasona. Tienen un alto umbral de respuesta y alta eficacia. Sus efectos pueden ser neurotóxicos. En situaciones normales actúan como antagonistas de los glucocorticoides, ya que su activación también produce un *shut off*, pero sólo es activado por concentraciones máximas de cortisol, que se dan en situaciones patológicas de estrés o en excesos fisiológicos. Es decir, que sería el responsable de una inhibición máxima del eje ante situaciones que excedan el balance homeostático (estrés o situaciones de alarma). Son activados también en estados de disforia, de alerta y en el sueño REM.

Ambos tipos de receptores, si bien son codificados por genes diferentes, interactúan en un cruce de información permanente. No debemos suponer que el tipo I es una versión *Light* del tipo II, ya que su función es la determinante para la regulación de la vía, en la vida cotidiana. Por lo tanto se puede afirmar que el receptor tipo I es el de afrontamiento (respuesta a situaciones cotidianas) y el tipo II es el receptor de confrontación o enfrentamiento (respuesta a situaciones de alerta).

Dependiendo de la concentración de estos esteroides se puede obtener diferentes tipos de respuestas al estrés.

- Niveles *muy bajos* (*sin activación de receptores*) no permiten respuestas de afrontamiento, ni regulaciones circadianas.
- Niveles *normales* (*activación de McR*) permiten el ritmo diario y la respuesta de afrontamiento.
- Niveles *altos* (*activación de GcR*) producen respuestas de confrontamiento al estrés.
- Niveles *muy altos* (*activación de GcR*) producen respuestas rígidas, no plásticas y desadaptativas.

En el trastorno depresivo mayor está alterada la sensibilidad de estos receptores (regulación a la baja secundaria a factores genéticos o a estrés crónico), por lo cual a pesar de la hipercortisolemia que acompaña a esta patología, no se logra la inhibición del eje. Esta receptorpatía se normaliza con el tratamiento antidepresivo específico. El descenso transitorio de la capacidad de los receptores por acción de los antidepresivos se asocia a la restitución de la función de los receptores GcR y McR, resultando probablemente en la reducción de la producción hipotalámica de CRH y AVP (péptido arginina-vasopresina).

Otro importante papel de los esteroides es mantener activos todos los procesos implicados en la supervivencia neuronal desde el punto de vista neuroanatómico y en la cognición desde el punto de vista neuropsicológico. Así, en concentraciones fisiológicas, tales hormonas, estimulan la cognición, actuando sobre las arborizaciones dendritales de las neuronas entorrinales. Pero ante el incremento de sus concentraciones (como sucede en la depresión, la enfermedad de Cushing o el estrés crónico), o ante el descenso de las mismas (como sucede en la enfermedad de Addison y en el trastorno por estrés post-traumático), actúan de manera deletérea por alteración y detención del crecimiento y del tropismo neuronal. Asimismo, a nivel hipotalámico existen otros factores que influyen en el estímulo o la inhibición del eje adrenal. Son estimuladores del eje: la serotonina, la vasopresina, la acetilcolina y las situaciones medioambientales que provoquen estrés. La noradrenalina central

funciona como inhibidora del mismo, aunque la periférica provoca estimulación directa sobre la glándula adrenal (Márquez López-Mato, 2002).

5.3 Hormona liberadora de Corticotrofina (CRH)

En el núcleo paraventricular (PVN) del hipotálamo se produce la CRH, que es el más importante factor estimulador del eje.

La CRH estimula la producción hipofisaria de ACTH, melanocito-estimulante (MSH), lipotropinas y endorfinas. Todas estas hormonas y péptidos surgen por distintos clivajes de la molécula POMC, que se realizan de distinto modo, determinado por la presencia de las enzimas responsables de estos clivajes, presentes en forma particular en cada parte de la hipófisis.

La CRH es un péptido de 41 aminoácidos. Fue aislada por Vale en 1981 y en 1993 se logró clonar su receptor. Se encuentra distribuido, junto a sus receptores, en todo el cerebro, con localización tanto hipotalámica como extrahipotalámica. Sus funciones pueden diferir, según la ubicación receptorial. La proteína plasmática transportadora de CRH inhibe la acción periférica del mismo; de esta forma actuaría como un antagonista del péptido.

Existe una inmensa identidad biológica entre las moléculas de este péptido en humanos y en roedores, lo que permite que las características neurofisiológicas y neuroquímicas demostradas en estos animales de experimentación se extrapolen al género humano. La CRH presenta dos tipos de receptores: ambos son mediados por la proteína G, aumentando el AMPc; se los clasifica en:

Receptor a CRH tipo 1 (o central): Localizado en cerebro. Tiene como principal ligando a la CRH. Tiene una acción proinflamatoria y se distribuye de manera principal en el hipotálamo, corteza, médula y *locus coeruleus*. Por su ubicación central, se le atribuye acción sobre aspectos cognitivos. Media también el efecto ansiogénico del CRH.

Receptor a CRH tipo 2 (o periférico): Localizado en corazón, epidídimo, testículo, bazo, pulmón y aparato gastrointestinal; su principal ligando es la urocortina y posee dos subtipos (2α , 2β). Tiene una acción antiinflamatoria.

La *urocortina* o *urotensina* se forma a nivel central en los núcleos de Edinger-Wespal y libera mayor cantidad de ACTH que el CRH. Posee una potente acción supresora del apetito. Se encuentra en relación topográfica con el receptor tipo 2 de CRH en duodeno, epidídimo, hipófisis, pulmón, corazón y

estómago. Sin embargo, tiene la capacidad de unirse a todos los receptores (1, 2 α , 2 β), a diferencia de la CRH que sólo lo hace en el de tipo 1.

Ambos tipos de receptores tienen moderada acción para suprimir la secreción de CRH. Así, ante situaciones estresoras de orden psíquico o físico, las concentraciones se incrementan en función de segundos a minutos. El resultado es una regulación al alza de receptores cerebrales. Terminan siendo, por lo tanto, los receptores hipocámpales a esteroides lo que intentan disminuir la funcionalidad del eje. Por esto se interpreta que la CRH no tienen la capacidad de regular sus propios receptores en el cerebro.

Dentro de sus funciones podemos mencionar las principales: 1) Induce el corte de la molécula POMC, modulando de esta forma a los péptidos derivados de esta misma. 2) Suprime el apetito, disminuyendo la secreción del ácido clorhídrico y el vaciamiento gástrico. 3) Aumenta el tránsito colónico y la eliminación fecal. 4) Suprime la reproducción y disminuye la libido. 5) Causa síntomas depresivos en monos. 6) Produce aversión. 7) Regula en más o en menos la actividad locomotora, según la situación. 8) Aumenta la agresión. 9) Disminuye el tiempo de sueño. 10) Actúa a nivel del SNA estimulando el sistema simpático e inhibiendo el parasimpático. 11) Puede dar inmunodepresión *per se*, acción no mediada por el cortisol. 12) Estimula a las interleukinas 1 y 2 (IL-1 e IL-2). 13) Estimula la proliferación linfocitaria.

El incremento de las concentraciones de la CRH repercute sobre la sintomatología psiquiátrica, produciendo cambios tales como incremento en la ansiedad y del temor, aumento de la *performance* cognitiva y acción anorexígena. Además, se ha podido constatar aumentada su concentración en el LCR de pacientes con depresión mayor y ansiedad; por otra parte se halló disminuida en el LCR de pacientes con demencia.

El efecto del CRH es antagonizado por factores llamados *corticostatinas*, de los cuales los principales son su proteína transportadora y el Factor Natriurético Atrial (FNA) (Márquez López-Mato, 2002).

5.4 Corticotrofina

La ACTH es la hormona hipofisaria que estimula a la glándula suprarrenal para la producción de glucocorticoides (cortisol), mineralocorticoides (aldosterona), esteroides sexuales y catecolaminas, según las enzimas que se pongan en juego. Esta producción se lleva a cabo tanto por la corteza como por la médula suprarrenal.

Los más importantes reguladores de su secreción son: la CRH y la vasopresina, pero otras sustancias influyen sobre la misma. Entre ellas las catecolaminas, la angiotensina, la IL-1, IL-6, la oxitocina, el FNA, la colecistoquinina, el VIP y el FNT macrofágico.

Dado el estímulo de la CRH, la ACTH y el cortisol actúan en tandem llegando a su acrofase entre las 8 y 9 de la mañana. El cortisol tiene una vida media de 60 a 90 minutos, segregándose en 10 a 11 episodios por día. Existe entonces un 25% del día con secreción activa. El pico matinal es la consecuencia de una serie progresiva de pulsos de ACTH de mayor frecuencia y amplitud, que comienza en la última parte del sueño y se prolonga en las primeras horas de la vigilia. El ritmo disminuye notoriamente hacia la tarde, presentándose el nadir de la secreción de cortisol a la noche. Sólo el 5% del mismo es secretado durante la noche, sin relación con los períodos del sueño. Este ciclo tiene íntima relación ancestral con el *zeitgeber* luz-oscuridad, pero se ha endogenizado de tal forma que persiste durante más de una semana en individuos sometidos a cambios horarios ambientales.

La ACTH varía sus concentraciones en diversas enfermedades endocrinológicas. En el Cushing no hipotalámico, la inducción de su liberación por pruebas funcionales de estimulación con CRH está indemne. En la depresión endógena, en cambio, estas pruebas dan hipo-repuestas francas. De aquí se indujo que la alteración central en esta patología sería una hipersecreción de CRH (Márquez López-Mato, 2002).

5.5 Dehidroepiandrosterona

Un nuevo foco de interés en el eje suprarrenal es el estudio de las hormonas que conforman el metabolismo intermedio de los esteroides. La dehidroepiandrosterona (DHEA), hormona derivada del colesterol, forma parte de un paso intermedio en el metabolismo de los esteroides sexuales adrenales.

Es el esteroide circulante más abundante y es sintetizado en las glándulas suprarrenales, las gónadas y el cerebro. Mediante un proceso de sulfatación, mayoritariamente suprarrenal, se origina la DHEA-sulfato (DHEA-s), que tiene no sólo mayor vida media sino también mayor acción biológica. Se demostraron receptores para ambos esteroides en testículo, hígado, linfocitos, cervix uterino, cerebro y nervios periféricos, siendo su amplia distribución tisular lo que avala su participación como modulador psiconeuroinmunoendocrino. En el SNC llega a través de la BHE o se forma de *novo* en la oligodentrogía. La DHEA actúa como agonista y la DHEA-s como antagonista del receptor GABA-A. En relación al comportamiento biológico de estas moléculas, varios aspectos son de importancia para su estudio: el cronobiológico, el rango erario y el género.

La DHEA, pero no la DHEA-s, posee un ritmo circadiano inverso al del cortisol, por lo que es considerada un sustancia antiglucocorticoidea (antagonista endocrinológica de los corticoides) y por lo tanto es propuesta como hormona anti-estrés e inmunoestimulante. Respecto de la edad, se conoce que estos esteroides muestran variaciones en función de la misma, mostrando una declinación progresiva, verificada tanto en estudios transversales como longitudinales en humanos. Existe una síntesis muy elevada de DHEA en el feto (200 mg/día), disminuyendo su concentración a partir del nacimiento, por la involución de ciertas zonas adrenales fetales. Posteriormente se evidencia un pico plasmático de estos esteroides entre los 7 y 8 años de edad, coincidiendo con la madurez del eje adrenal, proceso que conforma la adrenarca. Se ha visto que los picos plasmáticos de la DHEA y DHEA-s más significativos ocurren en la juventud. La adrenarca provoca un incremento plasmático de la DHEA-s, el cual precede al aumento de los esteroides gonadales en aproximadamente 2 años. Disminuye de manera significativa a partir de los 40 a 50 años, encontrándose sólo un tercio del valor hallado en el adulto joven durante la sexta década de la vida; este proceso es conocido como adrenopausa.

En relación de la diferencia de género, se evidencia que los niveles de DHEA-s son más bajos y los de DHEA más altos en mujeres que en hombres. Recordemos que estas moléculas son modificadas por los esteroides sexuales gonadales.

Funciones de la DHEA

Actualmente se conocen numerosos efectos ejercidos tanto por la DEHA como por la DHEA-s. Entre estos podemos mencionar el rol sobre:

- El sistema endocrinológico (adrenarca)
- Función cerebral (esteroide de acción central con función sobre el crecimiento neuronal por aumento del flujo y aumento de la producción de IGF-1)
- El sistema inmunitario (como agente antiglucocorticoideo; desviando el balance Th1/Th2 hacia la inmunidad celular; estimulando a la IL-2)
- El sistema cardiovascular (prevención de enfermedad cardiaca)
- El metabolismo lipídico (disminución del colesterol y triglicéridos)
- El músculo (glucogenólisis)
- La piel (control de crecimiento piloso y secreción seboreica)
- El tejido óseo (aumento de densidad ósea)

Es necesario centrar nuestra atención sobre las funciones inmunoprotectoras y procognitivas de la DHEA. La DEHA-s probablemente se involucre en la mejoría de mecanismos cognitivos y de memoria, pero algunos autores atribuyen este rol a la forma no sulfatada, debido a un mecanismo antioxidante y anticorticoide. Estudios en animales y humanos sugieren que el reemplazo con DHEA en pacientes de edad podría tener un rol beneficioso sobre la esfera cognitiva. En cuanto a su acción antidepresiva los resultados no son tampoco definitivos.

En controles sanos aumenta la sensación de bienestar pero los resultados de su administración a pacientes con depresión endógena son controvertidos y no debe olvidarse evaluar el riesgo de desencadenar un cáncer hormono-sensible. Varios estudios muestran la alteración en el ritmo circadiano de secreción de DHEA, que es normalmente contrario al de cortisol, en este tipo de pacientes. Ambos ritmos pueden estar invertidos o con falta de respuesta en esta patología (Márquez López-Mato, 2002).

CAPITULO II

Trastorno depresivo mayor (TDM)

1. Definición

Los trastornos psiquiátricos, de manera singular los estados depresivos son a veces más fáciles de comprender debido a la similitud que tienen con la tristeza no patológica y el duelo. El humor es triste, con tendencia al pesimismo y a la desesperanza; se acompaña con frecuencia de un sentimiento profundo de inutilidad; junto con incapacidad para experimentar placer. Existe un enlentecimiento o descenso en prácticamente todos los aspectos de la emoción y el comportamiento: curso del pensamiento y del lenguaje, energía, sexualidad y capacidad para experimentar placer. Las actividades básicas "neurovegetativas" están afectadas, igual que la alimentación, el sueño y el autocuidado. La gravedad varía ampliamente, desde un enlentecimiento mental y físico leve hasta la existencia de síntomas psicóticos graves, con autorreproches, ideas delirantes congruentes con el ánimo depresivo y alucinaciones (Gelder, 2003).

2. Epidemiología

El TDM, es un síndrome de elevada prevalencia que afecta al estado de ánimo y a las funciones cognitivas, neurovegetativas y motrices, sin una etiología clara. En el National Comorbidity Survey, la prevalencia a 12 meses de la depresión fue de 10.3% y la de la distimia, de 2.5%, con prevalencias durante la vida de 17.1% y 6.4% respectivamente (Kessler, 1994). Existen varios estudios donde la prevalencia de los trastornos depresivos varían, en uno de ellos, se realizó un seguimiento por 15 años, donde se encontró que de los sujetos que vivieron hasta los 70 años, el 27% de los varones y 45 % de las mujeres presentaron depresión clínicamente significativa. En los episodios con intensidad moderada a severa, la frecuencia fue de 16% y 29%, respectivamente; y en los casos severos fue de 2.9% y 3.4%. Como muestran otros estudios, la mayor frecuencia se presentó en mujeres (Rorsman, 1990). La incidencia en México es del 10 - 12%, generando pérdidas económicas elevadas al afectar a la población económicamente productiva y por los altos costos erogados para su tratamiento.

3. Bases neurobiológicas

3.1 Relaciones morfofuncionales de la sintomatología afectiva

Diferentes especialistas entre ellos neurólogos, psiquiatras y neuropsicólogos se han dedicado a buscar cuáles eran los sustratos neuroanatómicos de las funciones psicológicas y dónde se localizaban las áreas y los centros que intervenían en la elaboración de las funciones psicológicas del hombre. Tanto las descripciones de casos de pacientes con lesiones cerebrales en áreas específicas presentes en la literatura médica desde inicios del siglo XX, como las nuevas técnicas de neuroimagen (Tomografía de emisión de positrones, PET), que permiten visualizar la activación de determinadas áreas cerebrales cuando al sujeto se le somete a tareas o estímulos específicos, han aportado gran información sobre este tema.

Entre ellas, las relacionadas con los trastornos depresivos son la corteza prefrontal, el núcleo estriado, la amígdala y el hipotálamo. Se cree que el neocórtex y el hipocampo están involucrados en los aspectos cognitivos de la depresión, es decir, en las ideas o sentimientos de culpa, de falta de autoestima, de desesperanza, conductas autolíticas y de las alteraciones de memoria. Lo cual se relaciona con el aumento significativo del riesgo de presentar depresiones en pacientes con antecedentes de lesiones tumorales o vasculares a nivel del lóbulo frontal. En los últimos años, se han realizado grandes esfuerzos para demostrar la posible relación etiológica entre la depresión de inicio tardío y la patología vascular cerebral, denominándose a este posible subtipo de depresión “depresión vascular” (Thomas AJ, 2001). Se define como aquella depresión que es debida a múltiples infartos cerebrales, con frecuencia “silentes”, es decir sin síntomas neurológicos (Fujikama T, 1997).

Dentro de la corteza prefrontal se encuentra en el cíngulo anterior, el área subgenual. Los pacientes con lesiones en esta área cerebral presentan alteraciones en la respuesta autonómica a estímulos emocionales, además de incapacidad para expresar emoción ante situaciones normalmente emotivas e imposibilidad para utilizar información sobre la probabilidad de castigo o recompensa como guía en el comportamiento social (Damasio AR, 1990). Hallazgos similares se obtuvieron del estudio de ratas con lesiones bilaterales o derechas en áreas prelímbicas. Se objetivaba una atenuación de la respuesta

autonómica, de la respuesta corticoesteroidea y de la respuesta gástrica a estresantes (Frystaztak RJ, 1994; Morgan MA, 1995; Sullivan RM, 1999). En cambio, las lesiones en el lado izquierdo producían lo contrario. Ante estos hallazgos se postuló la hipótesis de que la región subgenual derecha facilitaba la expresión de la respuesta visceral al estrés, y en cambio la región izquierda modulaba esta respuesta. Apoyan esta hipótesis las numerosas conexiones recíprocas del área subgenual con otras estructuras, como la corteza orbital, el área tegmental ventral, la sustancia negra, los núcleos del rafe, el *locus coeruleus*, la sustancia gris periacueductal y el núcleo del tracto solitario, estos estudios fueron realizados en monos (Carmichael ST, 1995; Leuchnetz GR, 1976). También en ratas se ha estudiado la posible intervención de esta área en el comportamiento condicionado por las percepciones emotivas Schultz W, 1997).

En el cíngulo anterior se encuentra también el área pregenual, que si se estimula con electricidad produce miedo, pánico y presentimientos (Price JL, 1996). Estudios realizados de la corteza orbital prefrontal sugieren su relación con la modulación del comportamiento, más específicamente en la respuesta cognitiva de defensa al miedo y el comportamiento dirigido a la recompensa.

Se ha observado un aumento del flujo cerebral en la zona posterior de la corteza orbital cuando se induce a individuos sanos tristeza, pensamiento obsesivo y ansiedad. Pacientes con lesiones en la corteza orbital presentan un deterioro en la planificación de las tareas que requieren información relacionada con la recompensa y el castigo, y muestran dificultades en configurar estrategias ante circunstancias cambiantes, perseverando en actitudes inadecuadas (Bechara A, 1998). Se cree que en la depresión esta área pueda estar relacionada con la respuesta emocional excesiva a estresantes y la ideación obsesiva.

Con respecto a las áreas dorsomedial y dorsoanterolateral de la corteza prefrontal se postula que cuando se activan, modulan la expresión emocional, disminuyendo la ansiedad y la frecuencia cardiaca. Ratas con lesiones en el área homóloga presentan una respuesta cardiaca exagerada a un estímulo condicionado negativo. Asimismo, en los Trastornos Afectivos se hallan lesiones en áreas que no están directamente relacionadas con el procesamiento emocional, ya que debemos tener en cuenta que en la

depresión existen síntomas de tipo cognitivo, psicomotor y neurovegetativo. Se ha visto que las áreas dorsolateral de la corteza prefrontal y el área dorsal del cíngulo anterior están relacionadas con el lenguaje, la atención, la memoria, la función visoespacial y la memoria.

El núcleo estriado, en especial el estriado ventral o núcleo accumbens, que durante años se había involucrado en los mecanismos de recompensa del consumo de sustancias psicoactivas tóxicas, se ha visto que tiene un papel importante en la regulación del humor. En él se encuentran neuronas dopaminérgicas del sistema dopaminérgico mesolímbico y se ha objetivado un aumento de la transcripción mediada por CREB (*cAMP response element binding protein* o proteína ligada a la respuesta AMPcíclico), en respuesta al estrés agudo o crónico, el CREB es un factor de transcripción que se ha involucrado en los mecanismos moleculares de la depresión (Duman RS, 1997; Duman RS, 2000).

La amígdala condiciona de forma fundamental la respuesta a estímulos temerosos y a estímulos agradables, es decir elabora la memoria emocional. En relación al hipotálamo, parece ser que es el mediador de los síntomas neurovegetativos, como son el sueño, el apetito, la energía y la libido. Una de sus características fundamentales es su papel de coordinador de las distintas funciones neuroendocrinas y neurovegetativas que se alteran en la depresión (hiperactividad del eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal, hipotiroidismo subclínico, alteraciones en la función de la hormona del crecimiento y de la prolactina) (Dinan JG, 2001).

3.2 Alteraciones extracelulares

Se describieron alteraciones en los sistemas de neurotransmisión, principalmente de noradrenalina (NA), serotonina (5HT) y dopamina (DA), a la par que se desarrollaban agentes terapéuticos que incidían a este nivel. Pero en estos últimos años se ha visto que la causa última de los Trastornos Afectivos es mucho más compleja que el simple hecho de una alteración en la actividad de los sistemas de neurotransmisión. Se propuso que las monoaminas no tenían un efecto directo sobre la regulación del humor, sino que tenían un papel fundamental en la modulación de otros sistemas neurobiológicos implicados en la recuperación de la depresión.

Se cree que la desregulación del sistema noradrenérgico media algunos de los síntomas fundamentales de la depresión, como déficit atencional, dificultades de concentración y de memoria, aislamiento social y estados de excitación. Su función es coordinar la respuesta central y periférica precoz al estrés (Robbinst T, 1995). Se han relacionado con la disfunción del sistema noradrenérgico tanto un aumento de la frecuencia de descarga como una disminución de la descarga noradrenérgica. Esto produce una alteración en la sensibilidad de los receptores y en las interacciones con otros sistemas moduladores, resultando una modulación noradrenérgica postsináptica inefectiva (Ressler KJ, 1999). En la modulación del sistema noradrenérgico están involucrados otras áreas cerebrales además del *locus coeruleus* (córtex, tálamo, núcleo del rafe, hipocampo) y otras sistemas como el GABAérgico, glutamatérgico, de las encefalinas, neuropeptídicos, etc. Está descrita una relación recíproca entre el sistema serotoninérgico y noradrenérgico (Cleare A, 1997; Mongeau R, 1997) y su relación con el eje HHA, como mediadores de la respuesta sistémica al estrés (Valentino R, 1993).

Se han descrito que predisponen a padecer una Depresión Mayor alteraciones de la actividad presináptica serotoninérgica y alteraciones en los receptores postsinápticos 5-HT₂ y 5-HT_{1A}, y también se ha objetivado una relación recíproca entre las alteraciones del sistema serotoninérgico y el eje HHA (Maes M, 2000). Existen diferentes hallazgos que apoyan la influencia del sistema serotoninérgico en la fisiopatología de la depresión, como por ejemplo, la posibilidad de inducir sintomatología depresiva con técnicas que depleccionan el L-triptófano, el precursor de 5-HT (Delgado PL, 1990; Heninger GR, 1992), las bajas concentraciones de L-triptófano, 5-HT y un metabolito de la 5-HT, 5-HIAA halladas en estudios histológicos post-mortem de pacientes suicidas y el aumento de la concentración de L-triptófano con tratamiento antidepresivo. Además en la Depresión Mayor se objetiva un incremento del número y de la afinidad de los receptores postsinápticos 5-HT₂ (Arora RC, 1989; Mikuni M, 1992) y una regulación a la baja y desensibilización de los receptores 5-HT_{1A} postsinápticos. En cuanto a la relación con el eje HHA, se ha demostrado que la 5-HT estimula este eje a través de la activación de los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT₂ que actúan sobre la CRH (*Corticotropin Releasing Hormone*).

3.3 Alteraciones intracelulares

En el SNC los mecanismos de transducción de señal intracelular son los responsables de coordinar la información y la respuesta celular, de tal manera que dichas alteraciones moleculares pueden conducir a un desequilibrio en múltiples mecanismos neurotransmisores (Ross EM, 1989). Esto podría explicar la variedad clínica observada en los trastornos depresivos, así como el tiempo que los fármacos necesitan para ejercer su acción antidepresiva.

Los neurotransmisores se unen a una molécula de receptor transmembrana, que interactúa con proteínas G de membrana. Estas proteínas están compuestas por subunidades α , β y γ . La activación del receptor induce un cambio en la conformación del receptor asociado a la proteína G, como resultado de un intercambio de GDP (guanidindifosfato) por GTP (guanidintrifosfato) en la subunidad α . La subunidad α a su vez conduce a la activación de canales iónicos o a la producción de segundos mensajeros (Duman RS, 2000). Los niveles del subtipo estimulador de la subunidad α ($G\alpha_s$) parecen tener relevancia en los trastornos afectivos. Varios estudios realizados en células sanguíneas han encontrado una relación entre los niveles y las alteraciones funcionales de proteínas G con la presentación de síntomas depresivos (Schreiber G, 1991; Manji HK, 1995). La complejidad generada por las interacciones de los receptores acoplados a proteínas G puede ser un mecanismo mediante el cual las neuronas adquieren la capacidad de generar la amplia gama de respuestas que se observan en el sistema nervioso. De esta manera, las vías de transducción neuronal acopladas a proteínas G de membrana estarían implicadas en la regulación de funciones como el apetito, la debilidad o el estado de ánimo en las áreas cerebrales correspondientes (Manji HK, 2001).

La señal extracelular es posteriormente integrada, amplificada y transmitida a enzimas intracelulares específicas, llamadas efectoras. Los subtipos estimulador e inhibidor de la proteína G se asocian a la enzima Adenilato Ciclasa, la cual cataliza la formación de AMPcíclico, uno de los segundos mensajeros más importantes, desde una molécula de ATP. La producción de AMP cíclico es regulada por fosfodiesterasas de diversos tipos. El AMPc regula funciones celulares, como el metabolismo y la transcripción génica. La principal

diana del AMPc es otra enzima, llamada proteinkinasa A (PKA), formada por dos subunidades. La unión al dominio regulador (R) induce la disociación del dominio catalítico (C). Esta enzima es crucial para asociar los distintos cambios de señalización en neurotransmisores con los cambios neurobiológicos que se suceden (Scott JD, 1991). La actividad de esta enzima parece estar alterada en el córtex temporal de pacientes con trastornos afectivos (Spaulding SW, 1993; Fields A, 1999).

Otros neurotransmisores se asocian a mecanismos de señalización que implican la fosfatidilinositol-fosfolipasa (PLC), activadas mediante la unión específica a isoformas $G\alpha_q$. La subunidad $G\alpha_q$ disocia y activa la PLC, que cataliza la hidrólisis del fosfatidilinositolbifosfato (PIP₂) a dos mensajeros: diacilglicerol (DAG) e inositoltrifosfato (IP₃). El IP₃ libera calcio al citosol desde el retículo endoplasmático. Por otro lado, la molécula de DAG es capaz de activar la proteinkinasa C (PKC). Las moléculas de inositol atraviesan con dificultad la barrera hematoencefálica, por lo que las células deben mantener una cantidad suficiente de mio-inositol para resintetizar el PIP₂. Éste se obtiene de la desfosforilación de inositol fosfatos, donde la enzima inositolmonofosfatasa (IMPasa) juega un importante papel. Existen suficientes evidencias acerca de la alteración de $G\alpha_q$ y PLC, tanto en tejidos periféricos como en estudios post-mortem del córtex occipital en pacientes con alteraciones afectivas (Mathews R, 1997; Soares JC, 2001). También la alteración de la PKC se ha visto implicada en estos procesos.

El calcio juega un papel también principal en la mediación de distintos eventos intracelulares, que incluyen la plasticidad neuronal, la supervivencia celular y la muerte celular (Rasmussen H, 1986; Bebchuck, JN, 2000). Se ha observado cómo mecanismos que implican cambios en los niveles de calcio intracelular conllevan diferentes cambios bioquímicos. El aumento de calcio procede tanto del exterior de la célula como de su retículo endoplasmático, y es nuevamente regulado a la baja gracias a la hidrólisis del IP₃. El gradiente de calcio se mantiene gracias a bombas de Ca/ATPasa o intercambiadoras de Na/Ca situadas en la membrana celular. El calcio se une a la calmodulina, y el complejo regula otras enzimas como las protequinasas dependientes de calmodulina, o CaMKs. Estudios que se refieren a las concentraciones de

calcio en plaquetas o linfocitos de pacientes depresivos sugieren una estrecha relación de éstos tanto con la clínica, como con los niveles de otras enzimas (por ejemplo, la PKC y los receptores $G\alpha_s$). De esta manera, se ha sugerido que son los niveles alterados de calcio los que secundariamente alteran los niveles de otras enzimas. También se han encontrado en glóbulos rojos de pacientes deprimidos un aumento en la actividad de la Ca/ATPasa y un descenso de actividad en la bomba Na/K/ATPasa, que regula el intercambio de Na/Ca (Bezchlibnyk Y, 2002).

La consecuencia final de la activación las distintas vías antes descritas es la regulación de factores de transcripción. Uno de los factores más estudiados es el factor CREB. La activación de este factor se da mediante la fosforilación de un aminoácido (Ser-133) por medio de distintas quinasas (PKA, PKC, CaMK y elementos de la cascada MAPK). El factor fosforilado (pCREB) se une a un sitio específico de la región promotora llamada CRE (*cAMP-response element*), que conduce a la expresión de RNA mensajero que regula la producción de la consiguiente proteína (Bezchlibnyk Y, 2002). Las fluctuaciones rápidas en los niveles de neurotransmisor y receptor asociadas a la alteración en la expresión de proteínas pueden alterar permanentemente la función o estructura de determinadas regiones cerebrales.

La glicógeno sintasa quinasa 3β (GSK3 β) es otra proteína moduladora del factor CREB, cuya función es crucial en la regulación de los acontecimientos que se suceden en el núcleo. Además de producir un ajuste fino de este factor, está implicada en la regulación de microtúbulos, microfilamentos, proteína básica de la mielina, factor de crecimiento nervioso y proteína tau en el cerebro. Se han encontrado alteraciones en los niveles de esta enzima, así como de la proteína tau con relación a pacientes control.

En la regulación del factor CREB intervienen distintas neurotrofinas localizadas en la región del hipocampo. Una de las más investigadas es el denominado BDNF (*brain-derived neurotrophic factor* o factor neurotrófico cerebral). El BDNF juega un papel principal en mecanismos de aprendizaje y memoria. Es transportado desde las neuronas granulares de la circunvolución dentada a las neuronas piramidales CA3. En ausencia de este factor, las células entran en procesos de muerte celular programada, o apoptosis. Las proteínas necesarias para la muerte celular son las caspasas, una familia de cisteín-proteasas que

se activa durante el proceso proteolítico. Por el contrario, otros factores como las proteínas Bcl-2 inhiben la activación de las caspasas, aumentando por tanto la supervivencia celular. Finalmente el factor BAD bloquea la acción del Bcl-2, conduciendo a la muerte celular.

Una de las vías intramoleculares activadas por el BDNF es la cascada de la MAP-kinasa, gracias a la cual se fosforila y bloquea el factor pro-apoptótico BAD. El producto final de esta vía es la activación la proteína CREB, encargada en la expresión del factor antiapoptótico Bcl-2. Se cree que la expresión de este factor puede conducir a la diferenciación neuronal, dependiendo de si las células expresan los receptores de NA o 5HT apropiados. De esta manera, la pérdida neuronal observada en la depresión puede deberse a alteraciones de los factores que controlan la muerte celular programada (por ejemplo, un descenso de Bcl-2 o un aumento de factor BAD). Es en la regulación del CREB y Bcl-2 donde se están centrando actualmente ciertas líneas de investigación de nuevos tratamientos (Duman RS, 2000).

4. Curso de la enfermedad

El trastorno depresivo mayor puede empezar a cualquier edad, y la edad promedio de inicio es la mitad de la tercera década de la vida. Los datos epidemiológicos sugieren que la edad de inicio está disminuyendo entre las personas nacidas más recientemente. El curso del trastorno depresivo mayor, recidivante, es variable. Algunas personas tienen episodios aislados separados por muchos años sin síntomas depresivos, en tanto que otras tienen episodios agrupados, e incluso otras tienen episodios cada vez más frecuentes a medida que se hacen mayores. Algunos datos sugieren que, en general, los períodos de remisión duran más en las fases tempranas del curso del trastorno. El número de episodios previos es predictor de las probabilidades de presentar un episodio depresivo mayor posterior. De manera aproximada, se puede esperar que el 50-60% de los sujetos con un trastorno depresivo mayor, episodio único, tengan un segundo episodio. Los sujetos que han tenido un segundo episodio tienen un 70% de posibilidades de tener un tercero y los sujetos que han tenido tres episodios tienen un 90% de posibilidades de tener el cuarto. Entre el 5 y el 10% de los sujetos con un trastorno depresivo mayor, episodio único, presentan más tarde un episodio maníaco.

Los episodios depresivos mayores pueden desaparecer completamente (aproximadamente en dos terceras partes de los casos) y no hacerlo o hacerlo sólo parcialmente (en aproximadamente un tercio de los casos). Los sujetos que presentan sólo una remisión parcial tienen más probabilidades de presentar otros episodios y de continuar con el patrón de recuperación parcial interepisódica. Por tanto, las especificaciones de curso, con recuperación interepisódica total sin recuperación interepisódica total, pueden tener valor pronóstico. Algunos sujetos presentan un trastorno distímico previo al inicio del trastorno depresivo mayor, episodio único. Hay datos que sugieren que estos sujetos tienen más probabilidades de presentar otros episodios depresivos mayores, tienen una peor recuperación interepisódica y pueden necesitar un tratamiento más intenso en la fase aguda y un período más largo de tratamiento continuado para alcanzar y mantener un estado eutímico más completo y de larga duración. Los estudios de seguimiento del curso natural sugieren que después de 1 año del diagnóstico de un episodio depresivo mayor del 40% de los sujetos presenta aún síntomas que son de la suficiente gravedad como para cumplir los criterios para un episodio depresivo mayor, más o menos el 20% sigue teniendo algunos síntomas que ya no cumplen los criterios completos para un episodio depresivo mayor, es decir, trastorno depresivo mayor en remisión parcial y un 40% no presenta trastorno del estado de ánimo. La gravedad del episodio depresivo mayor inicial parece ser predictora de la persistencia del trastorno. También las enfermedades médicas son un factor de riesgo para episodios más persistentes. De manera frecuente, los episodios de trastorno depresivo mayor se producen después de un estrés psicosocial grave, como la muerte de un ser querido o el divorcio. Algunos estudios sugieren que los acontecimientos psicosociales (estresores) desempeñan un papel importante en la precipitación del primer o el segundo episodios posteriores. Las enfermedades médicas crónicas y la dependencia de sustancias (especialmente la dependencia de alcohol o cocaína) pueden contribuir al inicio o la exacerbación del trastorno depresivo mayor.

Es difícil predecir en qué casos el primer episodio de un trastorno depresivo mayor en una persona joven va a convertirse finalmente en un trastorno

bipolar. Algunos datos sugieren que el inicio agudo de una depresión grave, especialmente con síntomas psicóticos y enlentecimiento psicomotor, en una persona joven sin psicopatología prepuberal, es probable que sea predictor de un curso bipolar. La historia familiar de trastorno bipolar también es sugerente de la aparición posterior de un trastorno bipolar (Kaplan H, 1994)

5. Tratamiento

5.1 Farmacológico

Dos observaciones prácticamente accidentales ocurridas en la década de los 50' abrieron las puertas para la investigación y desarrollo de las primeras teorías biológicas de los estados depresivos, posibilitando el estudio del rol de las monoaminas en estos cuadros. La primera de ellas fue la comprobación de que pacientes hipertensos tratados con reserpina presentaban síntomas de depresión endógena. La segunda fue la descripción del efecto euforizante producido en pacientes tuberculosos tratados con iproniacida. Posteriormente, estudios farmacológicos demostraron que la iproniacida, por ser un inhibidor de la enzima monoaminooxidasa (MAO), aumentaba la concentración de aminas en el sistema nervioso central (SNC). Por el contrario la reserpina disminuía dichas aminas. Finalmente, la aparición de los primeros antidepresivos a fines de la década del 50' completó la trilogía básica que permitió comenzar con el enfoque biológico de los trastornos afectivos. De esta manera, hoy más que nunca podemos rescatar el pensamiento de Griesinger (1817 – 1868) que en su obra *Patología y terapéutica de las enfermedades mentales* (1845), dice: "*Siempre debemos ver antes que nada en las enfermedades mentales una afección del cerebro*", sin descartar por ello las situaciones ambientales que interactúan (Márquez López-Mato, 2002).

El primero de los antidepresivos, la imipramina, fue introducido a principios de la década de 1950, en el mismo momento que se estaba desarrollando la clorpromazina. De hecho, fue resultado de introducir un ligero cambio en la molécula de clorpromacina con la esperanza de encontrar un nuevo y mejor antipsicótico. La empresa suiza que sintetizó este compuesto, CIBA Geigy, cumplió lo que eran entonces los procedimientos estándar para el desarrollo de nuevos fármacos terapéuticos. Entregaron muestras del compuesto al psiquiatra suizo Roland Kuhn, quien trató con distintas dosis a varios pacientes. Kuhn observó que este compuesto tenía poco efecto en las ideas

delirantes y las alucinaciones, a pesar de su similitud con la clorpromacina. Por otra parte, parecía tener efecto sobre los síntomas depresivos, así que investigó sus efectos en sujetos que presentaban síndromes afectivos. Éstos respondieron de forma notable.

La imipramina también conocida por su nombre comercial "Tofranil", es un fármaco "antiguo" según los patrones modernos, pero continúa siendo uno de los mejores tratamientos disponibles para la depresión grave. Es el primero del grupo de fármacos que se denominaron antidepresivos tricíclicos, porque su estructura química consiste en tres anillos.

De manera posterior, se desarrollaron otros antidepresivos tricíclicos y se demostró que la mayoría eran igualmente efectivos pero diferían en sus efectos secundarios. Por ejemplo, de desimipramina es el fármaco menos sedante, mientras que la amitriptilina es el más sedante. En este sentido, muchos médicos aprovechan este perfil.

Los antidepresivos tricíclicos que suelen utilizarse son la imipramina, la amitriptilina, la nortriptilina, la doxepina y la clormipramina. Asimismo, se utilizan otros fármacos conocidos como atípicos por su estructura química y su perfil neuroquímico mixto. Éstos incluyen amoxapina, trazodona, maprotilina, mirtazapina y bupropión.

Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) estuvieron pronto disponibles como alternativa. Aunque no presentaban tantos efectos adversos desagradables, resultaron menos efectivos como antidepresivos. Por lo tanto, sólo se utilizaban después de que un paciente no respondiera a uno o dos tricíclicos. Entre los utilizados se encuentran la isocarboxazida, la fenelzina y la tranilcipromina. La dificultad de los IMAO es la interacción con algunos alimentos, por lo que los pacientes deben evitar la ingesta de vino tinto, quesos curados y chocolate. La combinación con los IMAO con estos alimentos pueden producir hipertensión arterial que pudiera llegar a ser peligrosa y de riesgo vital.

El conocimiento de que muchos de estos antidepresivos actúan en la transmisión serotoninérgica indujo a la empresa norteamericana Eli Lilly a centrar su atención en el desarrollo de un agente "selectivo", que actuara principalmente sobre la serotonina y que tuviera efectos mínimos sobre la noradrenalina. El primer inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina

(ISRS) fue la fluoxetina de Lilly, que se comercializó con el nombre de Prozac, y posteriormente fue mundialmente conocido por el libro de Meter Kramer, *Listening to Prozac* (Escuchando a Prozac). Kramer destacaba de manera interesante que estos nuevos medicamentos “mejoran el humor”, y que pueden utilizarse para mejorar la visión que uno tiene del mundo. Esta idea ha desencadenado extensas discusiones éticas y filosóficas sobre los pros y los contras de los psicofármacos. Asimismo, hizo que mucha gente acudiera al consultorio médico solicitando este medicamento para “sentirse mejor de lo normal”. Dada la aceptación de este medicamento, de manera posterior se le han sumado otros ISRS competidores: paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram. Además, se han desarrollado inhibidores combinados de la recaptación de serotonina y noradrenalina, como la venlafaxina, y un antagonista bloqueante del transporte de serotonina, la nefazodona.

Sin embargo, no hay fármacos sin efectos adversos. Para muchos sujetos con depresión, el insomnio y la anorexia son *desagradables*, como también la ansiedad y efectos sobre la capacidad de alcanzar el orgasmo sexual se ve disminuida (Andreasen N, 2003).

De manera general, si el primer antidepresivo utilizado a dosis y tiempo adecuado ha fracasado se puede utilizar como coadyuvante carbonato de litio, liotironina (T3 o L-triiodotironina), o L-triptofano, o bien cambiar a otro agente antidepresivo.

5.2 Terapia electroconvulsiva (TEC)

La indicación más frecuente de la TEC es el trastorno depresivo mayor. La TEC se debe considerar cuando un paciente no ha respondido a la medicación o no la tolera, tiene síntomas graves o psicóticos, muestra una fuerte tendencia suicida u homicida o sufre síntomas marcados de agitación o estupor. La opinión más generalizada es que la TEC produce al menos el mismo grado de mejoría clínica que los tratamientos convencionales con antidepresivos. En la actualidad, los antiguos trabajos en los que se establecía esa comparación son cuestionables, porque trabajaban con dosis muy bajas de antidepresivos. A pesar de la controversia, existen pocas dudas sobre el hecho de que la TEC y la farmacoterapia sean cuanto menos, idénticas de eficacia y tiempo de respuesta.

La TEC es eficaz para la depresión tanto de los trastornos depresivos mayores como del trastorno bipolar I. Durante mucho tiempo se ha creído que la depresión delirante o psicótica respondía especialmente bien a este tratamiento; sin embargo, como los episodios depresivos graves con elementos psicóticos responden pero a la farmacoterapia antidepresiva sola, la TEC se debe considerar con mucha más frecuencia como tratamiento de primera línea para los pacientes con este padecimiento. El trastorno depresivo mayor grave con elementos melancólicos (tales como síntomas especialmente graves, retardo psicomotor, despertares tempranos, variaciones diurnas, pérdida del apetito y peso y agitación) suele responder bien a la TEC. Los pacientes ancianos suelen responder más despacio que los pacientes jóvenes. En cualquier caso, la TEC es un tratamiento para los trastornos depresivos graves y no proporcionan ningún efecto profiláctico, salvo cuando se administra como mantenimiento durante un largo período de tiempo (Kaplan H, 1994).

En la TEC se aplica una pequeña descarga eléctrica que activa el cerebro y produce una actividad similar a la convulsiva, que se determina en el electroencefalograma. Previamente a la estimulación eléctrica, el paciente recibe un barbitúrico de vida media corta que le duerme, seguido de un relajante muscular que previene que ocurran convulsiones físicas.

La TEC se administra en series de cuatro a ocho sesiones tres veces por semana. El principal efecto adverso es la pérdida de memoria, particularmente en lo que respecta a los hechos ocurridos durante el tratamiento con TEC. Los problemas de memoria pueden empeorar a medida que aumenta el número de sesiones de TEC, pero normalmente desaparecen pro completo en pocas semanas después de finalizado el tratamiento. No existe pruebas de un deterioro significativo de la memoria a largo plazo como consecuencia de la TEC, y continúa siendo el tratamiento de elección en pacientes con depresión grave que no responden al tratamiento farmacológico, cuando hay un riesgo elevado de suicidio, en enfermedades cardiovasculares en las que debe evitarse el uso de antidepresivos y durante el embarazo. Produce remisión rápida de los síntomas depresivos con una buena respuesta en el 80% de los pacientes, comparado con una tasa de entre 50 y el 70% de respuesta para cualquier tratamiento con fármacos antidepresivos (Andreasen N, 2003).

5.3 Psicoterapia

Para algunos pacientes la psicoterapia puede ser el tratamiento de elección, ya sea porque el paciente prefiere no tomar medicamentos o porque tiene problemas personales que se beneficiarían con intervenciones psicoterapéuticas. Los tratamientos psicoterapéuticos de la depresión se centran en ayudar al individuo a identificar respuestas cognitivas negativas y a remodelar estos patrones y reemplazarlos por esquemas cognitivos más positivos o afirmativos. Las psicoterapias psicodinámicas también ayudan a los individuos a conocer el modo en que las experiencias anteriores les llevaron a responder con emociones depresivas.

Muchos pacientes que escogieron un tratamiento farmacológico se benefician también de un tratamiento psicoterapéutico. La mayoría de las personas que han padecido de un episodio depresivo agradecerían que les escuchasen y les diesen algún consejo útil mientras sus “heridas” depresivas se curan. Lo ideal sería el seguimiento por parte de un médico, formado tanto en psicoterapia como en psicofarmacología, que puede proporcionar atención continua (Andreasen N, 2003).

En general, algunos datos indican que tanto la farmacoterapia como la psicoterapia tomadas por separado, son eficaces, por lo menos en los pacientes con episodios depresivos leves, y que la terapia combinada aumenta el coste de los tratamientos y expone al paciente a efectos secundarios innecesarios.

Se ha estudiado diferentes tipos de terapias que varían según el tiempo y el papel del terapeuta, sin embargo, solo las mencionaremos ya que no es el objetivo de este trabajo: la terapia cognitiva, interpersonal, conductual, de orientación psicoanalítica y la terapia familiar, sin embargo, esta última no suele considerarse como tratamiento de primera elección (Kaplan H, 1994).

CAPITULO III

Interacciones Neuroendocrinoimmunológicas (NEI)

1. Citocinas en las Interacciones NEI

En presencia de un estímulo estresante, se elevan los niveles circulantes de las citocinas proinflamatorias (23). De manera general, las citocinas son glicoproteínas que se generan en diferentes células del organismo, incluido el tejido nervioso. Su peso molecular es mayor a 12 kDa y tienen la característica de modular la actividad de las células involucradas en la respuesta del sistema inmunológico a través de sus propiedades de pleiotropía, redundancia, sinergia y antagonismo; funcionan como inmunomoduladores (52) y neuromoduladores (10).

El efecto de las citocinas es dosis-dependiente. Si la concentración está en el nivel de 1nM, los efectos son locales y, si aumenta a 10 nM, los efectos son sistémicos y conductuales (1,48). Un punto de regulación importante para la respuesta inmunológica y para las interacciones NEI es el antagonismo presente en las citocinas.

Una de las fuentes principales de las citocinas son las células de la respuesta inmunológica, entre las que se encuentran los linfocitos T CD4+, conocidos como linfocitos cooperadores (TH). Estas células secretan diferentes citocinas y, dependiendo de su tipo, se clasifican en linfocitos cooperadores tipo 1 (Th1) ó (Th2). Entre las citocinas proinflamatorias que se caracterizan una respuesta tipo TH1, se encuentran la IL-1, el TNF- α y el IFN- γ . Por su parte, la respuesta tipo TH2 se caracteriza por la secreción de citocinas antiinflamatorias como la IL-5 e IL-4. Las citocinas proinflamatorias y las antiinflamatorias son antagónicas y, dependiendo del equilibrio que se establezca entre ellas, dependerá la eficiencia de la respuesta inmunológica que desarrolle cada individuo (52). En el cerebro existen receptores para las citocinas y, dependiendo de su concentración (10nM), estas moléculas pueden estimular la liberación de neurotransmisores (16) y hormonas en el cerebro (10), lo que repercute en la conducta (25).

2. Interacciones NEI y el HHA

Al eje HHA se le puede designar como la columna vertebral de las interacciones NEI por permitir la canalización de los procesos neuroquímicos y neuroendocrinológicos para convertirlos en procesos sistémicos (23).

La estimulación del cerebro, a través de las citocinas, tienen efectos neuroendócrinos directamente vinculados con el funcionamiento del eje HHA, como lo propone Stokes (46), apoyado en los hallazgos de varios autores (15, 19, 34, 37, 41). De manera general, el funcionamiento del eje HHA está dado por la secreción en cascada de la hormona liberadora de corticotrofina (CRH) por el hipotálamo. A su vez, ésta induce la secreción de la hormona estimulante de la corteza suprarrenal (ACTH) por la hipófisis, la cual estimula las glándulas adrenales. Estas son el brazo efector del eje HHA, para secretar glucocorticoides, andrógenos anabólicos y mineralocorticoides (40). Este proceso en cascada se genera de forma normal y mantiene la homeostasis. No obstante, cuando las citocinas producidas en el cerebro o de manera sistémica alcanzan una concentración suficiente para estimular a sus receptores ubicados en el hipotálamo e hipófisis, inducen una sobreactivación del eje HHA que genera un incremento en los niveles de las hormonas secretadas por él mismo (10, 40).

Los glucocorticoides (cortisol) y andrógenos anabólicos (DHEA) son inmunomoduladores por tener receptores en los linfocitos T. La DHEA favorecerá de manera preferente a una subpoblación de los linfocitos T (CD3+, CD4+) denominados linfocitos T cooperadores tipo 1 (TH1), que se encuentran asociados a respuestas inmunológicas de tipo celular; en tanto que el cortisol favorecerá a otra subpoblación de linfocitos T (CD4+, CD3+) denominados linfocitos T cooperadores tipo 2 (TH2), los cuales están asociados a respuestas inmunológicas de tipo humoral (6), mismos que producen las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, respectivamente. Por lo tanto, una activación mayor del eje HHA induce un aumento en la estimulación específica de las subpoblaciones de linfocitos. El circuito descrito aquí es sólo uno de los que conforman las interacciones NEI. El otro es paralelo y está dado por un aumento en la secreción de los neurotransmisores en el cerebro, secundario a la estimulación por citocinas. Un neurotransmisor como la glicina (50) y un neuromodulador como la hormona melatonina (21) tienen efectos

inmunomoduladores, por la presencia de receptores específicos ubicados en las subpoblaciones de linfocitos TH1 y TH2, completándose de esta forma el circuito.

Los glucocorticoides, además del efecto mencionado con anterioridad, son el regulador negativo de estas interacciones, esto se lleva a cabo a través de receptores a glucocorticoides presentes en el hipocampo, específicamente en la región CA1. Por lo tanto evitan la sobreactivación del eje HHA, estimulando negativamente al hipocampo y al hipotálamo, estructuras fundamentales en el funcionamiento y regulación del eje (23). Sin embargo, estas estructuras son susceptibles a las variaciones en los niveles de glucocorticoides. Estos pueden llegar a ser tan elevados en el estrés crónico que pueden inducir apoptosis en estas regiones y con ello general importantes repercusiones clínicas, como la disminución del volumen hipocampal, así como la desregulación de las interacciones NEI como es el caso de la depresión (13, 19, 43-45).

3. Interacciones NEI y el TDM

Las Interacciones Neuroendocrinoinmunológicas son una compleja red constituida por moléculas solubles y sus receptores, que median la comunicación entre el sistema nervioso, endocrino e inmunológico. Estas interacciones nos permiten mantener la homeostasis y afrontar los estímulos estresantes tanto sistémicos (infecciones por bacterias, parásitos o virus, así como lesiones titulares) y/o procesuales (psicológicos, que dependen de la percepción de cada individuo). Como hemos mencionado anteriormente, uno de los mecanismos fisiológicos más importantes que mantienen conectados a estos tres sistemas es el Eje HHA que interconecta la respuesta neuroendócrina con la respuesta inmunológica. El nivel de eficiencia de estas interacciones está dado por nuestro fondo genético. Sin embargo, cuando los estímulos estresantes son crónicos, las interacciones NEI se desreglan, por lo que su funcionamiento se ve atenuado y como consecuencia hay un incremento de la susceptibilidad a la aparición de enfermedades físicas de tipo infeccioso, cardiovascular, alérgico, autoinmune, así como de cáncer, embolias, choque séptico y enfermedades inflamatorias. También se presentan padecimiento de tipo psiquiátrico como la depresión, la esquizofrenia y la enfermedad de Alzheimer, así como trastornos de la conducta alimentaria

como la Anorexia Nervosa. Todas presentan un importante componente inflamatorio.

Se ha descrito en varios estudios clínicos que la administración de citocinas a pacientes con padecimientos como el cáncer y las infecciones virales, induce la aparición de síntomas de tipo psiquiátrico, lo que puede sugerir que algunos de los síntomas que manifiestan los pacientes con padecimientos psiquiátricos pueden ser secundarios a sus niveles de citocinas circulantes.

Como hemos mencionado con anterioridad, los pacientes con depresión cursan con hipercortisolemia (Schawartz 1999, Martín del Campo 2000, Weisse 1992) protocolo. No obstante, los pacientes con depresión no sólo presentan niveles altos en cortisol en circulación, sino también presentan alteraciones en los niveles de citocinas proinflamatorias circulantes (Anisman 1999), de manera particular la IL-1, TNF- α e IL-6. Los resultados publicados sobre las alteraciones en la respuesta inmunológica, muestran una disfunción en los índices de proliferación de los linfocitos de estos pacientes (Scheleifer SJ, 1984; Zaharia MD, 2000); así como las alteraciones en el número de las poblaciones celulares de la serie blanca (Ravindran AV, 1995; Zaharia MD, 2000). Asimismo, se ha descrito de manera más reciente alteraciones en el balance de citocinas tipo Th1/Th2 en pacientes con depresión mayor unipolar (Pavón L y cols, 2006).

Las diferentes interacciones de NEI y el estrés que hemos revisado en este trabajo, se resumen en la figura 1.

4. Inmunomoduladores

En la literatura existen descritos un amplio grupo de sustancias que tienen la capacidad de inducir un efecto regulatorio en la respuesta inmunológica, mismas que reciben la denominación genérica de inmunomoduladores, sin embargo, por los objetivos de este trabajo, la elección del inmunomodulador a emplear se enfocó en aquel que cumpliera con dos características esenciales. La primera es que fuera inocuo y la segunda que contase con un registro ante la SSA. El que producto cumple con estas características es el Extracto Dializable de Leucocitos (EDL o inmunomodulador), producto denominado *Transferon* (Reg. No. 483M94 SSA).

El EDL o factor de transferencia (FT), fue descrito por vez primera por el Dr. H. Sherwood Lawrence en Estados Unidos en 1949, cuando al preparar extracto de leucocitos a partir de muestras sanguíneas de un individuo inmune, este era capaz de transferir la respuesta inmune celular de manera antígeno específica a individuos receptores no inmunes. El Dr. Lawrence dializó los extractos leucocitarios y observó que estos mantenían su actividad biológica. Hoy en día sabemos que la preparación que originalmente se llamó FT, es en realidad un conjunto de moléculas, llamadas extractos dializables leucocitarios (EDL), que transfieren la respuesta de linfocitos T de una manera antígeno específica.

El *Transferon* se obtiene a partir de leucocitos de personas sanas. Estos leucocitos son sometidos a un proceso farmacéutico controlado, en el cual las células se rompen y posteriormente se dializan con una malla muy fina que sólo permite la salida de moléculas menores a 12 kilodaltones, por lo que no puede contener virus, bacterias y hongos. El producto final es sometido a pruebas de control de calidad que aseguran la calidad biológica del producto.

En la década de los 70's se demostró que ciertos síndromes de inmunodeficiencia podían ser "reconstituidos" con EDL (Petersen EA, 1981; Spitler LE, 1972). De manera desafortunada, todas las enfermedades estudiadas eran raras, los reportes clínicos frecuentemente se realizaban con un número muy reducido de pacientes y no se incluían controles. Tuvieron que pasar varios años antes de que se llevarán a cabo ensayos clínicos formales con el EDL en ciertas enfermedades infecciosas y en algunos tipos de cáncer.

Las actividades del EDL han sido estudiadas ampliamente a nivel clínico por varias décadas. Existe un gran número de publicaciones en el área y actualmente está claro que el efecto inmunológico del EDL es específico, y que este efecto está dado por los antígenos usados para inmunizar al donador, o en forma más general, por los antígenos con los que ha tenido contacto. Esto fue sugerido tempranamente por unos experimentos realizados con antígenos microbianos y sintéticos en un fino trabajo. Rapaport y cols. (Rapaport FT, 1960) prepararon dializados leucocitarios de donadores californianos con intradermo reacción positivas para coccidioidina, la capacidad de estos dializados para transferir la DTH fue probada en residentes Neoyorquinos. En 29 de 35 receptores se observó transferencia.

El efecto de la administración del EDL sobre la respuesta inmune de receptores ha sido evaluado en detalle. Sin embargo, casi todos estos estudios han sido realizados en pacientes con inmunodeficiencias o con infecciones con microorganismos oportunistas (Kirkpatrick CH, 1972; Splitter, 1972), y es posible que las observaciones hechas en estos sujetos no reflejen necesariamente todo el espectro de los efectos que los EDL tienen sobre las funciones del sistema inmune.

Dos efectos han sido observados de manera consistente: la expresión de DTH y la secreción *in vitro* de ciertas citocinas por linfocitos T activados con Ag (Kirkpatrick CH, 1972; Splitter, 1972; Catanzaro A, 1974). En cada uno de estos casos existió una buena concordancia entre la “transferencia” de la actividad antigénica medida *in vitro* y los beneficios clínicos observados en los pacientes. Por otra parte, la adquisición de la reactividad antigénica en los ensayos de linfoproliferación ocurrió en menor proporción en los receptores de EDL, un hecho que sugiere que los EDL actúan sobre linfocitos T efectoras, más que sobre linfocitos T de memoria. Sin embargo, Dwyer (Dwyer JM, 1983) en su estudio acerca de la terapia con EDL en individuos con infecciones recurrentes con *Herpes Simplex* notó que el tratamiento estaba acompañado por un incremento en la proliferación *in vitro* de linfocitos T antígeno de *H. Hominis*.

Estudios verdaderamente interesantes acerca de los factores genéticos que afectan la producción y susceptibilidad a los efectos de los EDL han sido reportados (Rozzo SJ, 1988). Los ratones que son bajos respondedores para un determinado Ag, son incapaces de producir EDL específico después de ser inmunizados con ésta Ag, pero son capaces de producir EDL para los Ags a los que sí responden. Los ratones que son buenos respondedores siempre producen EDL después de ser inmunizados. Cuando un EDL de un donador de una cepa alta respondedora es aplicado a un receptor del bajo respondedor, el receptor adquiere la capacidad para expresar DTH al Ag de prueba. Este cambio en el fenotipo del bajo respondedor puede explicar los efectos que tiene el EDL en ciertos pacientes con síndromes de inmunodeficiencia.

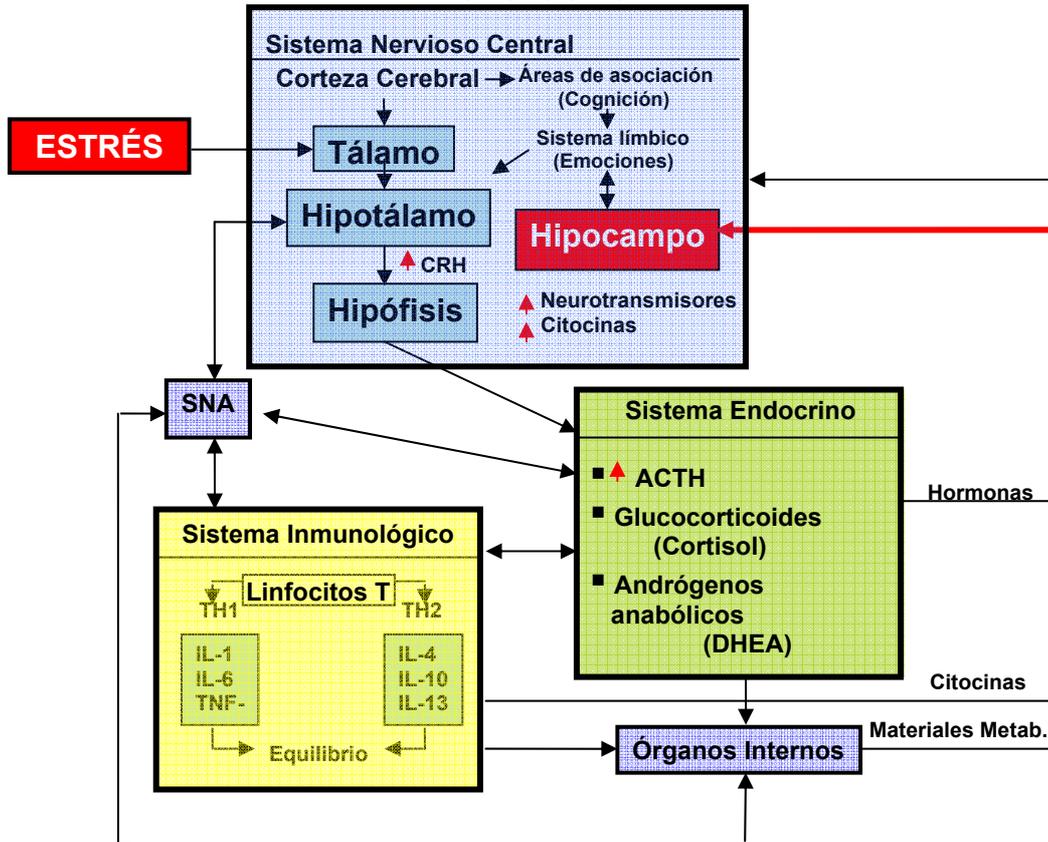
La participación que juega el EDL en la respuesta inmune celular aún se desconoce. Sabemos que los linfocitos T cooperadores (Th) requieren para activarse la presentación de antígeno procesado por células presentadoras de Ag (APC), que presentan péptidos de antígeno en el contexto de moléculas del

complejo principal de histocompatibilidad clase II (MHCII). Una hipótesis del mecanismo de acción del EDL es que éste forma parte del receptor de células T (TCR). Si esto es cierto, ya que la activación se efectúa al unirse al Ag a las MHCII de la APC, entonces el EDL sería necesario para activación de los Th. Esto se apoya en el hecho de que el EDL específico para PPD se une exclusivamente a PPD, pero no a otros Ag's. Sin embargo, se requieren de más experimentos, ya que queda aún por explicarse el por qué se puede transferir inmunidad a un receptor previamente no respondedor en una forma totalmente Ag específica. Otros resultados han demostrado que para que el EDL funcione es necesaria la presencia de monolitos en el receptor, ya que un individuo en el que no se detectaron monocitos en sangre periférica fue refractario al tratamiento con el EDL; 6 meses después los monolitos aparecieron espontáneamente en este paciente, y cuando se le aplicó EDL este funcionó.

El grupo de investigación encabezado por la Dra. Gilla Kaplan de la Universidad de Rockefeller en Nueva York, aplicó inmunoterapia con IL-2 recombinante a un grupo de pacientes con tuberculosis resistente, sus resultados fueron semejantes a los publicados por Dwyer (Dwyer, JM, 1983), lo que indica de nueva cuenta que estos pacientes son susceptibles de ser tratados con inmunoterapia. En México es imposible, con los presupuestos destinados a terapia de pacientes, aplicar inmunoterapia con IL-2 recombinante humana, por lo que el EDL ofrece una excelente alternativa, además de que sabemos que no tiene efectos colaterales. Por lo que es nuestra intención primero, emplear este inmunomodulador como coadyuvante de la terapia farmacológica utilizada en el trastorno depresivo mayor y segundo con la intención de mejorar la Calidad de Vida de los pacientes con depresión al disminuir el tiempo de recuperación e incrementar el periodo entre los episodios depresivos.

Figura 1.

RELACIÓN ENTRE EL ESTRÉS Y EL SISTEMA NEURO-ENDOCRINO- INMUNOLÓGICO



Representación esquemática entre el estrés y las interacciones neuroendocrinoimmunológicas.

Las interacciones NEI están mediadas por citocinas, hormonas, neurotransmisores y receptores específicos para cada una de estas moléculas y tienen efectos sistémicos y conductuales.

CAPITULO IV

Calidad de vida

1. Calidad de vida (CV)

En los últimos años las investigaciones sobre CV han ido aumentando progresivamente en diferentes ámbitos del quehacer profesional y científico.

Entre las ciencias de la salud, los avances de la medicina han posibilitado prolongar notablemente la vida, generando un incremento importante de las enfermedades crónicas. Ello ha llevado a poner especial atención en un término nuevo: Calidad de Vida Relacionada con la Salud. Esto representa que la medicina no solo influye en la cantidad de vida (sobrevida), sino también sobre su calidad. La primera es expresada en esperanza de vida en años y tasas de mortalidad, pero la CV requiere otros indicadores como: la salud física, salud mental, funcionamiento social, el rol del funcionamiento y las percepciones generales de salud (Ware, 1987).

Lo anterior se clarifica con la definición de salud de la Organización Mundial de la Salud como: "el estado de completo bienestar físico, mental y social y no solamente la ausencia de enfermedad" (OMS, 1957); y en relación a la CV como:

"la percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, sus expectativas, sus normas, sus inquietudes. Se trata de un concepto muy amplio que está influido de modo complejo por la salud física del sujeto, su estado psicológico, su nivel de independencia, sus relaciones sociales, así como su relación con los elementos esenciales de su entorno" (OMS, 2004).

El interés por la CV ha existido desde tiempos inmemorables; sin embargo, la aparición del concepto como tal y la preocupación por la evaluación sistemática y científica del mismo es relativamente reciente. La idea comienza a popularizarse en la década de los 60 hasta convertirse hoy en un concepto utilizado en ámbitos muy diversos, como son la salud, la salud mental, la educación, la economía, la política y el mundo de los servicios en general.

En un primer momento, la expresión Calidad de Vida aparece en los debates públicos entorno al medio ambiente y al deterioro de las condiciones de vida urbana. Durante la década de los 50 y a comienzos de los 60, el creciente interés por conocer el bienestar humano y la preocupación por las consecuencias de la industrialización de la sociedad hacen surgir la necesidad de medir esta realidad a través de datos objetivos, y desde las Ciencias Sociales se inicia el desarrollo de los indicadores sociales, estadísticos que permiten medir datos y hechos vinculados al bienestar social de una población. Estos indicadores tuvieron su propia evolución siendo en un primer momento referencia de las condiciones objetivas, de tipo económico y social, para en un segundo momento contemplar elementos subjetivos (Arostegui, 1998).

Numerosos trabajos de investigación científica emplean hoy el concepto como un modo de referirse a la percepción que tiene el paciente de los efectos de una enfermedad determinada, o de la aplicación de cierto tratamiento en diversos ámbitos de su vida, especialmente de las consecuencias que provoca sobre su bienestar físico, emocional y social. Las tradicionales medidas mortalidad/morbilidad, están dando paso a esta nueva manera de valor los resultados de las intervenciones, comparando unas con otras, y en esta línea, la meta de la atención en salud se está orientando no sólo a la eliminación de la enfermedad, sino de manera fundamental a la mejora de la CV del paciente. En los últimos años existen importantes trabajos realizados sobre mediciones en personas con cáncer (Ferrell, 1995), sida, asma y esclerosis múltiple, entre otras.

Desde la psiquiatría y la psicología se realizan evaluaciones de CV con el fin de medir los resultados de programas y terapias para enfermos crónicos, en especial personas con esquizofrenia y con depresión mayor. Ha tenido una importante atención la reflexión sobre los efectos de la desinstitucionalización tanto sobre los sujetos como sobre las familias a partir de la conocida reforma psiquiátrica. También se han estudiado las repercusiones del grado de apoyo social, el funcionamiento personal y el nivel de autonomía en la CV. La mejora de la CV es en la actualidad una meta compartida por muchos programas de desinstitucionalización y acceso al empleo normalizado por parte de las personas con discapacidad. Estos programas ponen el acento en la planificación centrada en el individuo, la autodeterminación, el modelo de

apoyos, y las técnicas de mejora de la CV (Schallock, 1997). Se ha constituido, por lo tanto, en un lenguaje común de quienes pretenden evaluar resultados.

La CV se define como un estado de bienestar; sin embargo, esta noción tomará diferentes énfasis según el contexto del cual parte su valoración (Faden y Germán, 1994).

Algunos investigadores incluyen dentro de este término los aspectos físicos, emocionales y sociales (Dew, 1993); otros estiman pertinente considerar los aspectos fisiológicos y psicológicos (Prevost, 1993; Rosenblum, 1993; Bonzel, 1992). Asimismo, se estimó la calidad de vida, utilizando medidas subjetivas y objetivas, que incluye capacidad funcional, síntomas físicos y estado emocional (Dracub y cols. 1992). Giusti (1991), definió a la CV como un estado de bienestar físico, social, emocional, espiritual, intelectual y ocupacional que le permite al individuo satisfacer apropiadamente sus necesidades individuales y colectivas. Además de estas consideraciones se toma como una variable importante dentro del concepto CV el nivel de actividad física de los sujetos (Abrante y cols, 1996). Como se puede observar, la CV es un concepto complejo cuya definición operacional y dimensional resulta francamente difícil. No obstante, hay acuerdo en cuanto a la necesidad de abordar la CV desde una dimensión subjetiva, es decir, lo que la persona valora a la CV, sin restringirla a la dimensión objetiva (opinión de otras personas o terceros) porque lo fundamental es la percepción propia (Rojas, 1999 y Rojas, 1997).

Los elementos objetivos son por ejemplo el grado de salud, condición de la vivienda, remuneración económica, situación laboral, etc. El subjetivo hace referencia a la experiencia subjetiva del sujeto en relación a la satisfacción en las diversas áreas de su vida como la laboral, vivienda, economía, salud, etc. (Mendieta, 2003).

Las definiciones de CV pueden ser las multidimensionales y las unidimensionales. Las primeras son aquellas que incluyen componentes objetivos y subjetivos (Katz, 1987). Ferrel y colaboradores (1995), consideran a la CV como una sensación personal de bienestar que abarca una perspectiva multidimensional que generalmente incluye las siguientes dimensiones o dominios: físico, psicológico, social y espiritual. La dimensión física es la percepción del estado físico o la salud, entendida como ausencia de enfermedad, los síntomas producidos por le enfermedad, y los efectos

adversos del tratamiento. No hay duda que estar sano es un elemento esencial para tener una vida con calidad. La dimensión psicológica es la percepción del individuo de su estado cognitivo y afectivo como el miedo, la ansiedad, la incomunicación, la pérdida de autoestima, la incertidumbre del futuro. La dimensión social es la percepción individual de las relaciones interpersonales y el rol social en la vida como la necesidad de apoyo familiar y social, la relación médico-paciente, el desempleo laboral. Y finalmente, el bienestar espiritual que incluye las creencias personales, espirituales y religiosas como el significado de la vida y la actitud ante el sufrimiento.

En las dimensiones unidimensionales el foco de atención es la percepción global de la vida (Lara y cols, 1995). Otro autor define la calidad de vida como: "la diferencia en un periodo particular de tiempo, entre la esperanza y expectativa individual y la experiencia del individuo, basada en la integración de factores o experiencias a nivel biopsicosocial" (Dunbar, 1990). Asimismo, la definen en otro estudio como: "la descripción, percepción y reacción a un estado de salud" (Gill y Fainstein, 1994). Otra manera de definir la calidad de vida unidimensional es: "La percepción y evaluación global que el sujeto hace de su vida cuando está enfermo, dependiendo de las características de la enfermedad que sufre y del tratamiento que recibe", esta definición no focaliza ningún elemento, subjetivo u objetivo, sino que se consideran complementarios (Lara y Fainstein, 1999). La CV es la evaluación que el sujeto hace de su vida, y depende tanto de las características del sujeto (demográficas, personalidad y valores, etc.) como de moduladores externos, como es el caso de la enfermedad y del tratamiento que ésta requiere (Lara y cols, 1995).

2. Calidad de vida en el trastorno depresivo mayor

Sobre la última década, los médicos e investigadores han reconocido que extender la calidad de vida es una meta importante en el trabajo con cualquier población de enfermos crónicos y enfermedades incapacitantes. Se ha enfocado la atención cada vez más en varias poblaciones clínicas, incluyendo a los pacientes con enfermedades mentales graves (Sullivan, 1992).

La depresión es un trastorno psiquiátrico donde se observa un deterioro en el funcionamiento global y bienestar de las personas con esta enfermedad. En la actualidad el trastorno depresivo mayor ocupa el cuarto lugar entre las enfermedades más discapacitantes y se estima que para el año 2020 se encontrará en segundo lugar (Caraveo, 1997).

Al realizar una búsqueda computarizada por Internet utilizando la base de datos de publicaciones médicas y empleando como descriptores calidad de vida y depresión como título, pudimos identificar 6381 artículos; cuando controlamos la descripción a calidad de vida y el trastorno depresión mayor en el título, identificamos 619 artículos. Como podemos observar la información recabada es amplia sobre el tema. En este sentido y para puntualizar nuestra búsqueda y no salirnos del tema decidimos emplear como descriptores calidad de vida, depresión y tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) donde pudimos identificar 11 artículos de los cuales 5 estaban relacionados con las escalas de calidad de vida que utilizamos. En este trabajo de investigación utilizamos dos escalas para medir la calidad de vida en pacientes con un trastorno depresivo mayor, la primera es el *Cuestionario de calidad de vida y satisfacción de Endicott* y la segunda es la *Escala de calidad de vida de Dunbar* los que describiremos a continuación.

2.1 El Cuestionario de calidad de vida y satisfacción de Endicott

Fue desarrollado en 1993 en pacientes con trastorno depresivo mayor de acuerdo a los criterios del *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su tercera edición revisada* (DSM III-R). Es una escala autoaplicable para explorar el grado de satisfacción que experimentan los pacientes en varias dimensiones de su funcionamiento diario: salud física, sentimientos subjetivos, trabajo, actividades del hogar, trabajo en la escuela, actividades en tiempo libre, relaciones sociales y actividades generales. Consta de 93 reactivos los cuales se califican en una escala de 1 a 5.

La confiabilidad fue evaluada mediante la prueba-reprueba, el instrumento se aplicó el día 1 y 2. Los resultados fueron un coeficiente de correlación intraclase de 0.66-0.89 entre las diferentes dimensiones.

La consistencia interna fue evaluada mediante el coeficiente alpha de Cronbach y los resultados fueron 0.91-0.96 entre las diferentes dimensiones. Las dimensiones del *Cuestionario de calidad de vida y satisfacción de Endicott*

se correlacionaron con dos instrumentos para medir severidad de la depresión. El primer instrumento fue con la *Escala de depresión de Hamilton* se obtuvieron correlaciones que van de -0.33 a -0.69 con las diferentes dimensiones. El segundo fue con el *Inventario de Depresión de Beck* donde se obtuvieron correlaciones que van de -0.36 a -0.73 con las diferentes dimensiones. Los autores sugieren que *El Cuestionario de calidad de vida y satisfacción de Endicott* es sensible a cambios sufridos por pacientes deprimidos que no son detectados con las medidas usualmente empleadas para medir depresión (Endicott J, 1993).

2.2 Escala de calidad de vida de Dunbar.

Para determinar la validez y confiabilidad de esta escala y evaluar la calidad de vida, realizaron un estudio en un grupo de 129 pacientes ansiosos y deprimidos de acuerdo a los criterios diagnósticos del DSM III-R, tratados con fármacos y psicoterapia. Se evaluó a los pacientes al inicio y a las semanas 6 y 12. Se aplicó la escala la *Escala de calidad de vida de Dunbar*, *Escala de depresión de Hamilton*, *Escala de ansiedad de Hamilton*, *Escala de Impresión Clínica Global*, el *Cuestionario general de salud* y el *Perfil del impacto de la enfermedad*.

La *Escala de calidad de vida de Dunbar* está constituida por 46 preguntas que se responden en escalas tipo ordinal. Las 46 preguntas se dividen en dos grupos de 23 que proporcionan dos puntuaciones:

- 1) La calidad de vida actual: que evalúan la percepción subjetiva o individual de la satisfacción de vida en el momento de la aplicación del índice.
- 2) La calidad de vida ideal: evalúa la percepción subjetiva de la satisfacción de vida ideal que el sujeto desearía en las áreas ya señaladas.

Este instrumento evalúa 6 áreas:

- a) Bienestar psicológico: es la percepción subjetiva de la presencia e intensidad de alteraciones en el sueño y el apetito, incapacidad física para desplazarse, energía para realizar actividades y dolor físico.
- b) Humor: evalúa la presencia y magnitud de irritabilidad, deseos de morir y preocupación.
- c) Autocontrol: es la percepción subjetiva de la jurisdicción del sujeto sobre su vida y la toma de decisiones, así como la presencia de sentimientos de impotencia.

- d) Relaciones sociales: es la percepción subjetiva de la capacidad para hacer y mantener interacción social y laboral, autoconfianza y sentimientos de inferioridad.
- e) Área laboral y de desempeño: es la percepción subjetiva de insatisfacción con actividades laborales o cotidianas de la vida, así como presencia y magnitud de incapacidad para realizar estas actividades.
- f) Área económica: evalúa la preocupación por su estado o nivel financiero.

Dunbar encontró una correlación negativa entre la *Escala de Calidad de Vida de Dunbar* en su estado actual y la *Escala de depresión de Hamilton* de ($r = -0.57$) y ($r = -0.58$) a la semana 6 y 12 respectivamente. Una correlación positiva entre el estado ideal y la *Escala de depresión de Hamilton* de ($r = 0.46$) y ($r = 0.66$) a la semana 6 y 12 respectivamente.

La validez concurrente se estimó estableciendo la relación de la *Escala de calidad de vida de Dunbar* con el *Perfil del impacto de la enfermedad* y el *Cuestionario general de salud* reportándose una $r = 0.61$ para la *Escala de calidad de vida de Dunbar* y el *Perfil del impacto de la enfermedad* y una $r = 0.44$ con el *Cuestionario general de salud*. Se determinó la consistencia interna por medio del alpha de Cronbach, reportándose 0.90 para la calidad de vida actual y 0.95 para la calidad de vida ideal. Los autores concluyeron que esta escala es válida y confiable para evaluar a los pacientes con trastornos afectivos (Dunbar GC, 1992).

CAPITULO V

Justificación

La depresión, es una de las enfermedades psiquiátricas de mayor prevalencia en la población a nivel mundial. En el National Comorbidity Survey, la prevalencia a 12 meses de la depresión fue de 10.3 %, con prevalencias durante la vida de 17.1% (*Kessler, 1994*).

Los datos epidemiológicos demuestran la importancia de conocer el fenómeno depresivo en el campo de la práctica médica, ya que los resultados del estudio sobre la carga mundial de las enfermedades (Global Burden of Diseases, GBD) efectuado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) demostraron que la depresión unipolar es la principal causa de años de vida perdidos por discapacidad (APD). En 1990 a esta entidad le correspondió el 10.5% de los APD en el mundo. En los países en desarrollo, esta enfermedad ocupa el cuarto problema de salud más importante, con una morbilidad total de 3.4%. Se calcula que para el año 2020, éste trastorno podría ser la segunda causa de morbilidad en el mundo y provocar 5.7% de los años de vida ajustados por discapacidad, además de mantenerse como causa principal de años de vida perdidos por discapacidad.

De acuerdo a los resultados de la investigación realizada por la Dra. María Elena Medina Mora y colaboradores (Prevalencia de Trastornos Mentales y Uso de Servicios: Resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México, 2003) en nuestro país el 3.3% de la población ha presentado cuando menos un episodio depresivo mayor a lo largo de su vida, un 1.5% lo ha padecido en el último año y un 0.6% en el último mes. Estando el mayor número de afectados en la etapa productiva de la vida.

El trastorno depresivo mayor presenta una incidencia del 8% en los adultos de Estados Unidos de Norte América y en México del 10 – 12%, generando pérdidas económicas elevadas al afectar a la población económicamente productiva y por los altos costos erogados para su tratamiento. La depresión tiene un origen multifactorial y los pacientes con este padecimiento presentan alteraciones en el

sistema endocrino, el sistema nervioso y en la respuesta inmunológica así como en el estado de ánimo. Todos estos sistemas se encuentran interconectados, que en conjunto se denominan Interacciones Neuroendocrinoinmunológicas (NEI), mismas que al no estar reguladas de manera adecuada permiten el establecimiento de padecimientos como el trastorno depresivo mayor en los pacientes en los que su fondo genético así los predispone.

Como se mencionó previamente, las citocinas son neuromoduladores y la variación de sus niveles favorece la aparición de alteraciones conductuales como resultado de una modificación de los niveles en neurotransmisores y hormonales. Nuestro grupo ha demostrado una variación importante en los niveles de las citocinas Th1/Th2 en los pacientes con depresión mayor (Pavón y cols, 2006), lo que invita a considerar el uso de inmunomoduladores con la intención de inducir un ajuste en los niveles de citocinas que coadyuve, a través de las interacciones NEI, con el tratamiento farmacológico utilizado en el trastorno depresivo mayor.

Sin duda, el conocimiento adquirido sobre el tema ofrece nuevas alternativas terapéuticas al paciente con padecimientos psiquiátricos crónicos, de esta manera se maximizará la calidad de vida de estos pacientes.

CAPITULO VI

Objetivos

1. Objetivos generales

- Evaluar la eficiencia terapéutica del inmunomodulador como coadyuvante en el tratamiento de pacientes con un trastorno depresivo mayor durante 12 semanas de tratamiento.
- Determinar la Calidad de Vida en pacientes con un trastorno depresivo mayor durante 12 semanas de tratamiento.

2. Objetivos específicos

- Determinar si existen diferencias en la calidad de vida en los pacientes con un trastorno depresivo mayor que reciben solo Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina (ISRS), ISRS más inmunomodulador e ISRS con placebo después de 12 semanas de tratamiento.
- Evaluar los cambios en los parámetros clínicos del trastorno depresivo mayor en pacientes tratados con inmunomodulador.

CAPITULO VII

Hipótesis

1. La correlación entre las evaluaciones de la calidad de vida de los pacientes tratados con ISRS al final del tratamiento es menor que la correlación de las evaluaciones de los pacientes tratados con ISRS más inmunomodulador.
2. La correlación entre las evaluaciones de severidad de la depresión de los pacientes tratados con ISRS al final del tratamiento es menor que la correlación de las evaluaciones de los pacientes tratados con ISRS más inmunomodulador.

CAPITULO VIII

Material y método

1. Criterios de selección

Características demográficas

Todos los pacientes seleccionados serán:

- Edad entre 18 y 45 años de edad
- Hombres o mujeres
- Ambulatorios

1.2 Criterios de inclusión

- Que tengan al menos tres semanas sin tomar ningún tipo de medicamentos
- Que tengan un bajo consumo de tabaco (menor o igual a 7 cigarrillos /día); alcohol (menor o igual a 5 copas / semana) y café o té (menor o igual a 3 tazas / diarias o menos)
- Sujetos que reúnan criterios diagnósticos de Depresión Unipolar (como se describe en el DSM-IV). El diagnóstico se confirmará empleando la breve entrevista estructurada de MINI
- Pacientes que obtengan una puntuación mínima de 18 en la escala de Hamilton de depresión (HDRS)
- Firmar el consentimiento informado
- Sujetos que **no** hayan presentado un cuadro infección durante las últimas dos semanas, así como que **no** presenten cuadro de cualquiera de las siguientes enfermedades: alergia severa, hipertensión arterial, dermatitis significativa recurrente, así como cualquier enfermedad maligna de tipo hematológico, endocrino, pulmonar, cardiovascular, renal, hepático, gastrointestinal o neurológico que requiera de tratamiento farmacéutico que afecte la actividad inmunológica (glucocorticoides).
- Sujetos que **no** tengan riesgo importante de suicidio.
- Sujetos que **no** tengan una depresión resistente.

- Sujetos que **no** hayan recibido un tratamiento con terapia electroconvulsiva (TEC) dentro de los 3 meses previos a la inclusión
- Sujetos que **no** tengan abuso de sustancias en los últimos doce meses o dependencia a estas sustancias (excepto nicotina y cafeína), según se define en el DSM-IV.
- Sujetos que **no** hayan recibido tratamiento con fototerapia en las dos últimas semanas previas a la inclusión.
- Sujetos que **no** presenten trastornos neurológicos: demencia, crisis convulsivas, accidente cardiovascular o antecedentes de daño del Sistema Nervioso Central.
- Sujetos que **no** presenten enfermedades orgánicas graves que probablemente interfieran con la realización del estudio.

2. Diseño del estudio

- Prospectivo, comparativo, ensayo clínico controlado con placebo

De forma general, los procedimientos efectuados con los pacientes captados de la consulta externa del INPRF con el padecimiento de depresión mayor unipolar son los siguientes:

1. De los pacientes que lleguen a la consulta externa del INPRF, se seleccionarán a aquellos que cuenten con un diagnóstico de trastorno depresivo mayor y que cumplan con los criterios de inclusión y que además firmen un consentimiento informado, después de recibir una amplia explicación de los objetivos del estudio y procedimientos a realizar.
2. Los pacientes son evaluados mediante la realización de una entrevista estructurada por un médico psiquiatra. Esta es la entrevista MINI (Mini Internacional Neuropsychiatry Interview), prueba psiquiátrica cuyo diseño sirve para detectar la presencia de padecimientos psiquiátricos como el TDM; la misma, se aplicará en el servicio de preconsulta en su versión en español (MINI; Heinze, 2000). Los pacientes diagnosticados con un TDM y que cumplan con los criterios de inclusión, serán evaluados mediante la escala de Hamilton de depresión, que esta diseñada para definir la

severidad del TDM, si la puntuación llega a ser igual o mayor a 18 puntos se les invitará a participar en el estudio.

3. Los pacientes que accedan a participar en el estudio, les serán realizados diversos estudios paraclínicos, entre los que se encuentran: biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento tiroideo, examen general de orina. Todo ello en función de descartar patologías asociadas al trastorno psiquiátrico y que pudieran interferir con los resultados del estudio.
4. A los que estén de acuerdo y acepten participar en el estudio, se les solicitará que firmen el consentimiento informado e inmediatamente después se les programará una cita para la toma de muestra de sangre total. Este consistirá en una toma de 40 mL y en la recolección de orina de 24 horas, previa a la toma de sangre.
5. Cada muestra será manejada separándose de forma inmediata el suero, plasma o sangre total, repartiendo los mismos en alícuotas y preservándolos, según los cuidados necesarios para cada una de la determinación a efectuar.
6. Los pacientes que ingresen al protocolo serán tratados con Inhibidores de la recaptura de serotonina (A la dosis que indique el médico tratante), comenzando a tomar el medicamento al día siguiente después de la toma de sangre. Las evaluaciones con el médico psiquiatra se realizarán mensualmente o cada vez que sea necesario. Al inicio y cada mes se aplicará el Inventario de Depresión de Hamilton, el inventario de Depresión de Beck para evaluar la sintomatología depresiva, además, se aplicará dos instrumentos específicos para la evaluación de la calidad de vida de pacientes con depresión, la escala de Dunbar y el cuestionario de Endicott. Si en cualquiera de las evaluaciones psiquiátricas semanales, el médico psiquiatra, considera que algún paciente de cualquier grupo no debe continuar en el estudio, se le ajustará inmediatamente el tratamiento farmacológico y el paciente saldrá del estudio.

7. El periodo de selección de pacientes se extenderá hasta completar la n de los grupos como se describe a continuación:

Cuadro 1. Grupos de estudio:

Grupo	N	Tiempo de seguimiento
Tratamiento farmacológico	09	12 semanas
Tratamiento farmacológico + Inmunomodulador	09	12 semanas
Tratamiento farmacológico + Placebo	09	12 semanas

El siguiente esquema de administración será aplicado al grupo II y III, con la única diferencia de que el grupo II recibirá el Inmunomodulador y el grupo III recibirá el placebo. En cuanto al grupo I, éste recibirá su seguimiento clínico y toma de muestras de acuerdo al mismo calendario. Cabe señalar, que en la evaluación clínica recibirán el fármaco, el inmunomodulador o el placebo según corresponda a cada grupo.

Cuadro 2. Esquema de administración del Inmunomodulador

Semana	Meses	Unidades de Inmunomodulador	Seguimiento clínico	Muestra
0	Semana de captura			Toma de muestra
1 ^a	1 ^o	3 por semana	1 vez por semana	Toma de muestra
2 ^a		2 por semana	1 vez por semana	
3 ^a		1 por semana	1 vez por semana	
4 ^a		1 por semana	1 vez por semana	
	2 ^o	1 por semana	1 vez cada 2 semanas	
	3 ^o	1 por semana	1 vez cada 2 semanas	

8. Una vez recabados todos los datos se procederá a efectuar el análisis estadístico de los mismos, con la prueba que así convenga, y se correlacionarán los datos obtenidos.

3. Obtención de plasma y suero

En el día que se le indique al paciente deberá presentarse en ayunas al Laboratorio clínico para efectuar la toma de muestra, que consistirá en 4 tubos vacutainers de 10 mL. Para obtener suero o plasma, según corresponda, se procederá a centrifugar los tubos con o sin anticoagulante a 2500 rpm durante 10 min. Después se separará el suero o plasma en alícuotas en tubos eppendorf (microtubos) marcados, y almacenándolos a la temperatura adecuada para su conservación hasta el momento de su utilización.

4. Variables de estudio

Las variables a estudiar son:

1. Calidad de vida de tipo ordinal
2. Severidad de la depresión de tipo ordinal
3. Respuesta al tratamiento farmacológico (ISRS) de tipo nominal dicotómica
4. Respuesta al tratamiento farmacológico (ISRS más Inmunomoduladores) de tipo nominal dicotómica
5. Respuesta al tratamiento farmacológico (ISRS más placebo) de tipo nominal dicotómica
6. Remisión al tratamiento farmacológico (ISRS) de tipo nominal dicotómica
7. Remisión al tratamiento farmacológico (ISRS más Inmunomoduladores) de tipo nominal dicotómica.
8. Remisión al tratamiento farmacológico (ISRS más placebo) de tipo nominal dicotómica

La calidad de vida se evaluará con la *Escala de calidad de vida de Dunbar* y el, *Cuestionario de calidad de vida y satisfacción de Endicott*. La severidad de la depresión se medirá con la *Escala de Hamilton de depresión* y el *inventario de depresión de Beck*. Como respuesta al tratamiento se tomará en cuenta la disminución en el 50% del puntaje basal de la *Escala de Hamilton de depresión* y como remisión del cuadro depresivo se tomará en cuenta una disminución de ≤ 7 puntos.

Cuadro 3. Instrumentos de Medición

Instrumento	No. Reactivos	Calificación
Escala de depresión de Hamilton.	21	0-62
Inventario de depresión de Beck.	21	0-63
Escala de calidad de vida de Dunbar.	Subescala actual: 23 Subescala ideal: 23	1-10 1-10
Cuestionario de calidad de vida y satisfacción de Endicott.	93	1-100

5. Validez y confiabilidad de las escalas utilizadas

5.1 Escala de depresión de Hamilton

Instrumento que evalúa la gravedad del cuadro depresivo, consta de 21 reactivos valorando el perfil sintomatológico y tiene una calificación máxima de 62 puntos, además debe ser administrado por un clínico. El marco de referencia temporal es en el momento de la entrevista excepto para algunos reactivos, como los de sueño en que se exploran los 2 días previos.

Es la escala más utilizada en la actualidad la cual proporciona una puntuación global de gravedad del cuadro y una puntuación en 3 factores o índices: melancolía, ansiedad y sueño. La puntuación global se obtiene sumando las puntuaciones de cada ítem.

Existen distintos puntos de corte o normas de puntuación. Los de Bech (1996) son los siguientes: 0-7 no depresión, de 8-12 depresión menor, 13-17 menos que depresión mayor, de 18-29 depresión mayor y de 30-52 más que depresión mayor. Otros puntos de corte son: 0-7 no depresión, de 8-14 distimia y ≥ 15 depresión de moderada a grave.

El criterio más utilizado en los ensayos clínicos es una puntuación ≥ 18 . Las puntuaciones en cada uno de los índices se obtienen sumando las puntuaciones de los reactivos que los constituyen: melancolía (reactivos 1, 2, 7, 8, 10 y 13); ansiedad (reactivos 9-11) y sueño (reactivos 4-6). No existen puntos de corte

definidos para las puntuaciones en estos índices (Ramos-Brieva y cols, 1986). En un estudio en México se tradujo la escala de Carrol como la de Hamilton. Cabe mencionar que en el estudio original de la validez y confiabilidad de la escala de Carroll en inglés, ésta fue comparada con la de Hamilton de depresión, donde el análisis factorial de ambas escalas presentó una alta correlación. Después de ser traducidas al español, dichos estudios fueron aplicados, obteniendo la correlación entre ambas escalas altamente significativas ($r = 0.77$ y $p = 0.001$). Este resultado se obtuvo correlacionando su puntuación total y la de cada uno de sus reactivos (Apiquían y cols, 2000). La confiabilidad temporal analizada mediante el procedimiento de prueba y re prueba (test-retest) también fue significativa ($r = 0.72$; $p = 0.01$). El valor de alfa de Cronbach para el total de las evaluaciones fue de 0.85. Por último, en un análisis factorial se corroboraron los datos obtenidos en el análisis de consistencia (Apiquían y cols, 2000).

La validez de construcción se realizó por medio de análisis factorial (Mowbray, 1972).

En lo que se refiere a la confiabilidad se reportó una prueba-re prueba de 0.82 (Grundy y cols, 1994). La consistencia interna se obtuvo al calcular el coeficiente alpha de Cronbach que fue de 0.73 (Hamilton, 1960).

5.2 Inventario de depresión de Beck.

Es una escala autoaplicable para evaluar severidad de la depresión y consta de 21 reactivos de síntomas depresivos y cada reactivo consiste en un grupo de 4 afirmaciones, de las cuales una tiene que ser seleccionada en relación con la forma en la que se ha sentido el paciente en la última semana. En un estudio los autores realizaron una revisión sobre los estudios de validez y confiabilidad del BDI. En esta revisión quedó demostrada la validez de esta escala. Reportaron una confiabilidad de prueba-re prueba de 0.70 y una consistencia interna con un coeficiente alpha de Cronbach de 0.86 (Satorius y cols, 1986).

5.3 Escala de Calidad de Vida de Dunbar.

Es un instrumento autoaplicable que consta de dos subescalas: a) Calidad de vida actual (estado actual) y b) Calidad de vida ideal (estado ideal). Cada una de ellas con 23 reactivos, los cuales se pueden agrupar en 8 dimensiones: bienestar psicológico, bienestar físico, ánimo, locus de control, relaciones sociales, empleo, actividades e intereses y aspecto económico. Cada reactivo consta de una escala tipo ordinal (escala gráfica), representada por 10 puntos (10 categorías), con un extremo lo positivo y otro negativo.

Este instrumento fue diseñado para ser empleado en pacientes psiquiátricos no psicóticos. La validez y confiabilidad se evaluó en un estudio de 129 pacientes con un trastorno de ansiedad generalizada y depresión mayor.

La confiabilidad se determinó mediante la prueba-reprueba (coeficiente de correlación de Spearman). El instrumento se aplicó el día 1 y el día 2 y las correlaciones obtenidas fueron de 0.66 a 0.83.

La consistencia interna fue calculada a través del coeficiente alpha de Cronbach 0.90 a 0.94 (Stoker y cols, 1992).

5.4 El Cuestionario de calidad de vida y satisfacción de Endicott

Es una escala autoaplicable para explorar el grado de satisfacción que experimentan los pacientes en varias áreas de su funcionamiento diario. Estas áreas son: salud física, sentimientos subjetivos, trabajo, actividades del hogar, trabajo en la escuela, actividades en tiempo libre, relaciones sociales y actividades generales. Consta de 93 reactivos los cuales se califican en una escala de 1 a 5.

La confiabilidad fue evaluada mediante la prueba-reprueba, el instrumento se aplicó el día 1 y día 2. Se obtuvo un coeficiente de correlación intraclase de 0.66-0.89 en las diferentes áreas.

La consistencia interna fue evaluada mediante el coeficiente alpha de Cronbach. Los resultados fueron 0.91-0.95 en las diferentes subescalas (Endicott y cols, 1993).

5.5 MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI Internacional Neuropsychiatric Interview, MINI)

El MINI es una entrevista diagnóstica estructurada, de duración breve. Explora, para detección y/u orientación diagnóstica, los principales trastornos psiquiátricos del Eje I del DMS-IV y la CIE-10.

Esta entrevista fue originalmente diseñada para establecer un diagnóstico compatible con los criterios del DSM-III-R y de la CIE-10. Los algoritmos y las preguntas formuladas son similares a los que aparecen en la Entrevista Diagnóstica Compuesta Internacional (muy estructurada) CIDI. El MINI solo se enfoca solo a los diagnósticos actuales. Las limitaciones del MINI están en función de su brevedad. Para la mayoría de los trastorno mayores no esta disponible un diagnóstico a los largo de la vida. Esta entrevista esta diseñada para proporcionar información diagnóstica necesaria para tomar decisiones clínicas adecuadas.

La MINI está dividida en módulos, identificados por letras, cada uno correspondiente a una categoría diagnóstica. Al comienzo de cada módulo (con excepción del módulo de trastornos psicóticos) se presenta en un recuadro gris, una o varias preguntas “filtro” correspondientes a los principales criterios diagnósticos del trastorno. Al final de cada módulo, una o varias casillas diagnósticas, permiten al clínico indicar si se cumplen los criterios diagnósticos.

Existen varias versiones en español: La mini, la mini Plus para la investigación y la MINI kid para niños y adolescentes.

En 1997 se realizó un estudio de validación comparando los diagnósticos psiquiátricos generados por el CIDI y por el MINI, encontrando lo siguiente con respecto al trastorno depresivo mayor una kappa de 0.73, sensibilidad de 0.94, especificidad de 0.79, valor predictivo positivo (VPP) de 0.82 y un valor predictivo negativo (VPN) de 0.93 (Lecrubier, 1997).

Durante el mismo año se realizó un estudio de validación comparando la concordancia de diagnósticos entre la Entrevista Clínica Estructurada del DSM III-R, SCID-P y el MINI, encontrando lo siguiente para el trastorno depresivo mayor: kappa de 0.84, una sensibilidad de 0.96, una especificidad de 0.88, VPP de 0.87 y una VPN de 0.92 (Sheehan, 1998).

Cuadro 4. Confiabilidad de los instrumentos

Índice clinimétrico	Prueba-reprueba	Consistencia Interna (a)
Escala de depresión de Hamilton (31)	0.82	0.73
Inventario de depresión de Beck (25)	0.70	0.86
Escala de calidad de vida de Dunbar (24)	0.86-0.66 (c)	0.90-0.94
Cuestionario de calidad de vida y satisfacción de Endicot (23)	0.66-0.89 (b)	0.91-0.96

(a) Coeficiente alpha de Cronbach

(b) Coeficiente de correlación intraclase

(c) Coeficiente de correlación de Spearman

6. Análisis estadístico

Los datos se analizaron utilizando la prueba estadística de ANOVA (medias de una vía) para comparar las diferencias entre las medias del grupo de estudio en todas las medidas ($p \leq 0.05$). Asimismo, se aplicó la correlación de Pearson entre las variables y grupos a 2-colas ($p \leq 0.05$) utilizando la versión 12.00 del programa estadístico SPSS.

CAPITULO IX

Resultados

En este estudio se incluyeron 27 pacientes deprimidos distribuidos en tres grupos de estudio como se describe en el cuadro 1.

1. Parámetros clínicos

A todos los pacientes de este estudio, se les realizó evaluaciones clínicas y de laboratorio: biometría hemática, química sanguínea, perfil tiroideo básico (T3, T4 y THS), así como el examen general de orina. Los análisis fueron realizados en el Laboratorio clínico del Instituto Nacional de Psiquiatría. Todos los resultados fueron reportados dentro de los parámetros normales. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (datos no mostrados).

2. Características clínicas y sociodemográficas de la muestra estudiada

Estudiamos a 27 pacientes con una edad promedio de 33.5 ± 8.5 años (rango 19-49), asimismo, encontramos en relación a la escolaridad un promedio de 7.8 ± 5.1 años de estudio (rango 6-17) como se muestra en el cuadro 5.

Cuadro 5. Diferencias en edad y escolaridad

	n=	Promedio (de)	Mínimo	Máximo
Edad	27	33.5 (8.5)	19	49
Escolaridad	27	7.8 (5.1)	6	17

En relación al sexo, se evidenció que el 81.5% de la muestra fue del sexo femenino lo que corresponde a 22 pacientes.

Con respecto al estado civil, encontramos que el 66.6% de la muestra se encuentran casados.

El 44.4% de la muestra estudiada se dedica al hogar y según el tipo de episodio depresivo prevaleció el recurrente con 66.6% de la muestra estudiada.

En relación al tipo de tratamiento utilizado se dividió en tres grupos de 9 pacientes cada uno, lo que corresponde al 33.3% respectivamente. (Ver cuadro 6)

Cuadro 6. Distribución por sexo, estado civil, ocupación, tipo de episodio depresivo y tipo de tratamiento recibido.

	Pacientes	n=	%
Sexo	Femenino	22	81.5
	Masculino	5	18.5
	Total	27	100%
Estado civil	Soltero	8	29.6
	Casado	18	66.6
	U. Libre	1	3.8
	Total	27	100%
Ocupación	Hogar	12	44.4
	Empleado	8	29.6
	Estudiante	2	7.4
	Comerciante	5	18.5
	Total	27	100%
Tipo de episodio	Único	9	33.3
	Recurrente	18	66.6
	Total	27	100%
Tipo de tratamiento	Farmacológico	9	33.3
	Farmacológico + Inmunomodulador	9	33.3
	Farmacológico + Placebo	9	33.3
	Total	27	100%

3. Resultados de la prueba de ANOVA entre la condición inicial (semana 0) y final (semana 12) en los pacientes tratados únicamente con ISRS.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa con una ($p \leq 0.05$) entre los grupos e intra grupos en relación a la condición inicial (semana 0) y la final (semana 12) en las diferentes escalas aplicadas, excepto para la escala de calidad de vida de Dunbar (subescala ideal) en los pacientes tratados únicamente con ISRS (inhibidores de la recaptura de serotonina). Es importante mencionar que la correlación tiene una magnitud importante. (Ver cuadro 7)

Cuadro 7. Grupo farmacológico

		F=	gl=	p=
Hamilton Depresión	Entre grupos	430.55	1	.000
	Dentro de grupos		16	
	Total		17	
Beck Depresión	Entre grupos	42.78	1	.000
	Dentro de grupos		16	
	Total		17	
Dunbar Actual	Entre grupos	21.26	1	.000
	Dentro de grupos		16	
	Total		17	
Dunbar Ideal	Entre grupos	.206	1	.656
	Dentro de grupos		16	
	Total		17	
Endicott	Entre grupos	13.5	1	.002
	Dentro de grupos		16	
	Total		17	

4. Resultados de la prueba de ANOVA entre la condición inicial (semana 0) y final (semana 12) en pacientes tratados con ISRS + Inmunomodulador.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa con una ($p \leq 0.05$) entre los grupos e intra grupos en relación a la condición inicial (semana 0) y la final (semana 12) en las diferentes escalas aplicadas, excepto para la escala de calidad de vida de Dunbar (subescala ideal) en los pacientes tratados con ISRS más inmunomodulador. Podemos señalar que existe una magnitud importante en las correlaciones. (Ver cuadro 8)

Cuadro 8. Grupo farmacológico + inmunomodulador

		F=	gl=	p=
Hamilton Depresión	Entre grupos	292.57	1	.000
	Dentro de grupos		16	
	Total		17	
Beck Depresión	Entre grupos	35.24	1	.000
	Dentro de grupos		16	
	Total		17	
Dunbar Actual	Entre grupos	49.5	1	.000
	Dentro de grupos		16	
	Total		17	
Dunbar Ideal	Entre grupos	.073	1	.790
	Dentro de grupos		16	
	Total		17	
Endicott	Entre grupos	32.79	1	.000
	Dentro de grupos		16	
	Total		17	

5. Resultados de la prueba de ANOVA entre la condición inicial (semana 0) y final (semana 12) en pacientes tratados con ISRS + placebo.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa con una ($p \leq 0.05$) entre los grupos e intra grupos en relación a la condición inicial (semana 0) y la final (semana 12) en las diferentes escalas aplicadas, excepto para la escala de calidad de vida de Dunbar (subescala ideal) en los pacientes tratados con ISRS más placebo. (Ver cuadro 9)

Cuadro 9. Grupo farmacológico + placebo

		F=	gl=	p=
Hamilton Depresión	Entre grupos	175.62	1	.000
	Dentro de grupos		16	
	Total		17	
Beck Depresión	Entre grupos	18.89	1	.000
	Dentro de grupos		16	
	Total		17	
Dunbar Actual	Entre grupos	11.032	1	.000
	Dentro de grupos		16	
	Total		17	
Dunbar Ideal	Entre grupos	93.24	1	.790
	Dentro de grupos		16	
	Total		17	
Endicott	Entre grupos	37.71	1	.000
	Dentro de grupos		16	
	Total		17	

6. Resultados de la prueba de ANOVA con prueba posthoc Tukey entre los tres grupos de tratamiento empleados

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0.05$) entre los grupos e intra grupos al final del tratamiento (semana 12) en las diferentes escalas aplicadas, excepto para las escalas de calidad de vida de Dunbar y Endicott en los tres grupos estudiados. (Ver cuadro 10)

Al realizar las comparaciones múltiples con la prueba posthoc Tukey entre los tres grupos de tratamiento empleados, encontramos diferencias estadísticamente significativas en relación al tratamiento farmacológico vs. farmacológico más placebo en el Inventario de depresión de Beck como también en la escala de depresión de Hamilton. Sin embargo, no existen diferencias estadísticamente significativas en las escalas de calidad de vida. (Ver cuadro 11)

Cuadro 10. Evaluación de tratamientos a las 12 semanas

		F=	gl=	p=
Hamilton Depresión	Entre grupos	5.68	2	.009
	Dentro de grupos		24	
	Total		26	
Beck Depresión	Entre grupos	6.30	2	.006
	Dentro de grupos		24	
	Total		26	
Dunbar Actual	Entre grupos	2.12	2	.142
	Dentro de grupos		24	
	Total		26	
Dunbar Ideal	Entre grupos	0.97	2	.908
	Dentro de grupos		24	
	Total		26	
Endicott	Entre grupos	2.93	2	.072
	Dentro de grupos		24	
	Total		26	

COMPARACIONES MÚLTIPLES
Tukey HSD

Cuadro 11.

Variable dependiente	Tratamiento	Tratamiento	p=
Hamilton Depresión	F	F+I F+P	.102 .008
	I	F F+P	.102 .476
	P	F F+I	.008 .476
Beck Depresión	F	F+I F+P	.211 .004
	I	F F+P	.211 .188
	P	F F+I	.004 .188
Dunbar Actual	F	F+I F+P	.593 .120
	I	F F+P	.593 .539
	P	F F+I	.120 .539
Dunbar Ideal	F	F+I F+P	.986 .959
	I	F F+P	.986 .901
	P	F F+I	.959 .901
CV Endicott	F	F+I F+P	.348 .060
	I	F F+P	.348 .587
	P	F F+I	.060 .587

F = Farmacológico.

F + I = Farmacológico e Inmunomodulador.

F + P = Farmacológico más placebo.

7. Coeficientes de correlación de Pearson para el grupo farmacológico

Las correlaciones entre las medidas de severidad de la depresión y medición de calidad de vida al inicio (semana 0) y al final (semana 12) del tratamiento para el grupo farmacológico se muestran en el cuadro 12. La correlación entre la escala de depresión de Hamilton y el inventario de depresión de Beck fueron estadísticamente significativas con una ($p \leq 0.01$). Las correlaciones entre las medidas de severidad de depresión (Escala de depresión de Hamilton y el Inventario de depresión de Beck) y entre las escalas de calidad de vida (Calidad de vida de Dunbar subescala actual y el cuestionario de calidad de vida y satisfacción de Endicott) tienen una correlación negativa estadísticamente significativa con una ($p \leq 0.01$). La correlación entre las medidas de la escala de Calidad de vida de Dunbar (subescala actual) y entre el cuestionario de calidad de vida y satisfacción de Endicott, fueron estadísticamente significativas con una ($p \leq 0.01$).

Cuadro 12. Coeficientes de correlación de Pearson para el grupo farmacológico

		Hamilton Depresión	Beck Depresión	CV Dunbar Actual	CV Dunbar Ideal	CV Endicott
Hamilton Depresión	Correlación Pearson Siq. (2 colas) N	1 .18				
Beck Depresión	Correlación Pearson Siq. (2 colas) N	.899** .000 18	1 .18			
CV Dunbar Actual	Correlación Pearson Siq. (2 colas) N	-.799** .000 18	-.828** .000 18	1 .18		
CV Dunbar Ideal	Correlación Pearson Siq. (2 colas) N	-.172 .496 18	-.190 .000 18	.239 .340 18	1 .18	
CV Encicott	Correlación Pearson Siq. (2 colas) N	-.721** .001 18	-.855** .000 18	.843** .000 18	.115 .649 18	1 .18

** La correlación es significativa con una $p \leq 0.01$ (2-colas).

8. Coeficientes de correlación de Pearson para el grupo farmacológico + Inmunomodulador

Las correlaciones entre las medidas de severidad de la depresión y medición de calidad de vida al inicio (semana 0) y al final (semana 12) del tratamiento para el grupo farmacológico más inmunomodulador se muestran en el cuadro 13. La correlación entre la escala de depresión de Hamilton y el inventario de depresión de Beck fueron estadísticamente significativas con una ($p \leq 0.01$). Las correlaciones entre las medidas de severidad de depresión (Escala de depresión de Hamilton y el Inventario de depresión de Beck) y entre las escalas de calidad de vida (Calidad de vida de Dunbar subescala actual y el cuestionario de calidad de vida y satisfacción de Endicott) tienen una correlación negativa estadísticamente significativa con una ($p \leq 0.01$). La correlación entre las medidas de la escala de Calidad de vida de Dunbar (subescala actual) y entre el cuestionario de calidad de vida y satisfacción de Endicott, fueron estadísticamente significativas con una ($p \leq 0.01$). Existe una correlación negativa estadísticamente significativa con una ($p \leq 0.05$) entre la escala de depresión de Beck y la escala de Calidad de vida de Dunbar (subescala ideal).

Cuadro 13. Coeficientes de correlación de Pearson para el grupo farmacológico + inmunomodulador

		Hamilton Depresión	Beck Depresión	CV Dunbar Actual	CV Dunbar Ideal	CV Endicott
Hamilton Depresión	Correlación Pearson Siq. (2 colas) N	1 . 18				
Beck Depresión	Correlación Pearson Siq. (2 colas) N	.904** .000 18	1 . 18			
CV Dunbar Actual	Correlación Pearson Siq. (2 colas) N	-.892** .000 18	-.865** .000 18	1 . 18		
CV Dunbar Ideal	Correlación Pearson Siq. (2 colas) N	-.226 .367 18	-.541* .021 18	.234 .351 18	1 . 18	
CV Endicott	Correlación Pearson Siq. (2 colas) N	-.820** .000 18	-.755** .000 18	.899** .000 18	.110 .664 18	1 . 18

** La correlación es significativa con una $p \leq 0.01$ (2-colas).

* La correlación es significativa con una $p \leq 0.05$ (2-colas).

9. Coeficientes de correlación de Pearson para el grupo farmacológico + Placebo

Las correlaciones entre las medidas de severidad de la depresión y medición de calidad de vida al inicio (semana 0) y al final (semana 12) del tratamiento para el grupo farmacológico más placebo se muestran en el cuadro 14. La correlación entre la escala de depresión de Hamilton y el inventario de depresión de Beck fueron estadísticamente significativas con una ($p \leq 0.01$). Las correlaciones entre las medidas de severidad de depresión (Escala de depresión de Hamilton y el Inventario de depresión de Beck) y entre las escalas de calidad de vida (Calidad de vida de Dunbar (subescala actual e ideal) y el cuestionario de calidad de vida y satisfacción de Endicott) tienen una correlación negativa estadísticamente significativa con una ($p \leq 0.01$). La correlación entre las medidas de la escala de Calidad de vida de Dunbar (subescala actual e ideal) y entre el cuestionario de calidad de vida y satisfacción de Endicott, fueron estadísticamente significativas con una ($p \leq 0.01$). Existe una correlación estadísticamente significativa con una ($p \leq 0.01$) entre la escala de Calidad de vida de Dunbar subescala actual y la subescala ideal.

Cuadro 14. Coeficientes de correlación de Pearson para el grupo farmacológico más placebo

		Hamilton Depresión	Beck Depresión	CV Dunbar Actual	CV Dunbar Ideal	CV Endicott
Hamilton Depresión	Correlación Pearson Siq. (2 colas) N	1 .000 18				
Beck Depresión	Correlación Pearson Siq. (2 colas) N	.891** .000 18	1 .000 18			
CV Dunbar Actual	Correlación Pearson Siq. (2 colas) N	-.760** .000 18	-.883** .000 18	1 .000 18		
CV Dunbar Ideal	Correlación Pearson Siq. (2 colas) N	-.949** .000 18	-.852** .000 18	.794** .000 18	1 .000 18	
CV Endicott	Correlación Pearson Siq. (2 colas) N	-.924** .000 18	-.908** .000 18	.910** .000 18	.862** .000 18	1 .000 18

** La correlación es significativa con una $p \leq 0.01$ (2-colas).

10. Coeficientes de correlación de Pearson a las 12 semanas de iniciado los Tratamientos.

Las correlaciones entre las medidas de severidad de la depresión y medición de calidad de vida al final (semana 12) de los tratamientos se muestran en el cuadro 15. La correlación entre la escala de depresión de Hamilton y el inventario de depresión de Beck fueron estadísticamente significativas con una ($p \leq 0.01$). Las correlaciones entre las medidas de severidad de depresión (Escala de depresión de Hamilton y el Inventario de depresión de Beck) y entre las escalas de calidad de vida (Calidad de vida de Dunbar (subescala actual e ideal) y el cuestionario de calidad de vida y satisfacción de Endicott) tienen una correlación negativa estadísticamente significativa con una ($p \leq 0.01$). La correlación entre las medidas de la escala de Calidad de vida de Dunbar (subescala actual e ideal) y entre el cuestionario de calidad de vida y satisfacción de Endicott, fueron estadísticamente significativas con una ($p \leq 0.01$) y una ($p \leq 0.05$) respectivamente. Existe una correlación estadísticamente significativa con una ($p \leq 0.05$) entre la escala de Calidad de vida de Dunbar subescala actual y la subescala ideal.

Cuadro 15. Coeficientes de correlación de Pearson a las 12 semanas de iniciado los tres grupos de tratamiento.

		Hamilton Depresión	Beck Depresión	CV Dunbar Actual	CV Dunbar Ideal	CV Endicott
Hamilton Depresión	Correlación Pearson Siq. (2 colas) N	1 .27				
Beck Depresión	Correlación Pearson Siq. (2 colas) N	.897** .000 27	1 .27			
CV Dunbar Actual	Correlación Pearson Siq. (2 colas) N	-.764** .000 27	-.883** .000 27	1 .27		
CV Dunbar Ideal	Correlación Pearson Siq. (2 colas) N	-.543** .003 27	-.514** .006 27	.454* .017 27	1 27	
CV Encicott	Correlación Pearson Siq. (2 colas) N	-.685** .000 27	-.738** .000 27	.888** .000 27	.481* .011 27	1 .27

** La correlación es significativa con una $p \leq 0.01$ (2-colas).

* La correlación es significativa con una $p \leq 0.05$ (2-colas).

12. Figuras:

Se grafican las medias, desviaciones estándar y su significancia estadística de las diferentes escalas aplicadas al inicio (semana 0) y al final (semana 12) de los tres grupos de tratamiento.

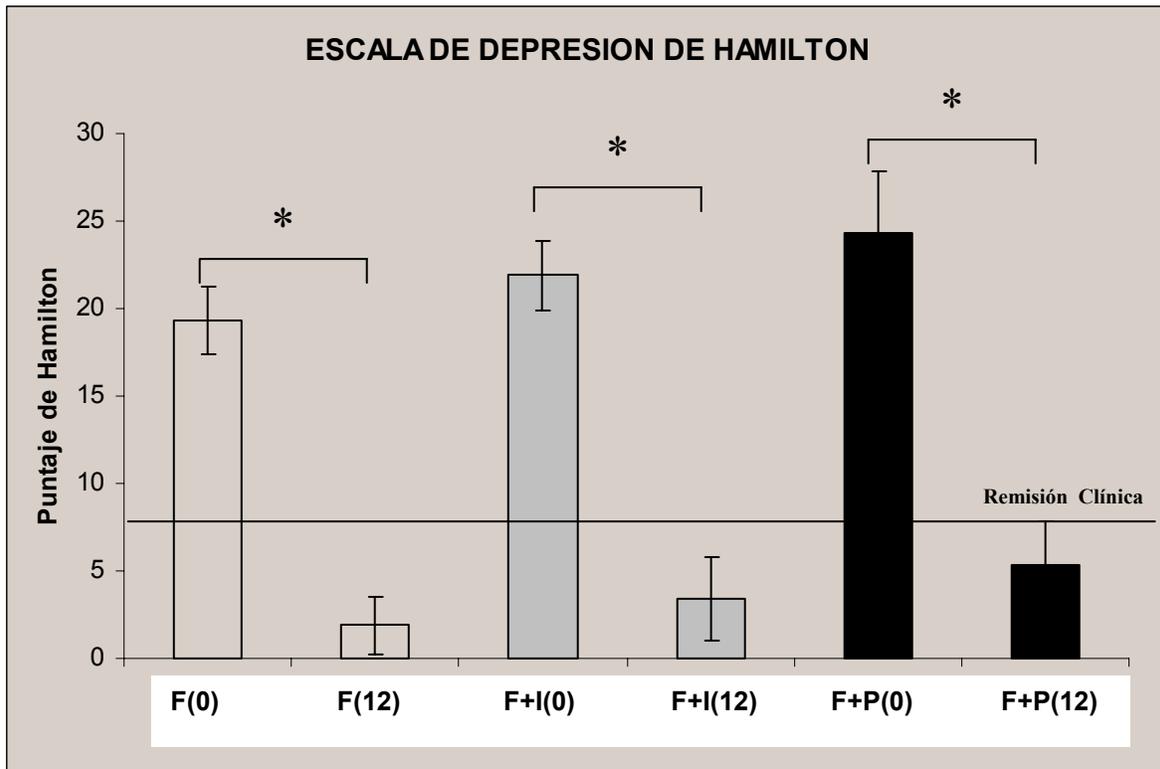


Figura 2. Puntaje obtenido de la Escala de depresión de Hamilton en los diferentes tratamientos empleados F = Farmacológico; F + I = Farmacológico e Inmunomodulador; F + P = Farmacológico más placebo, al inicio (semana 0) y al final del tratamiento (semana 12). Los tres grupos de tratamiento presentaron una remisión clínica (Hamilton \leq 7 puntos). Se grafican medias \pm de. * $p \leq 0.05$

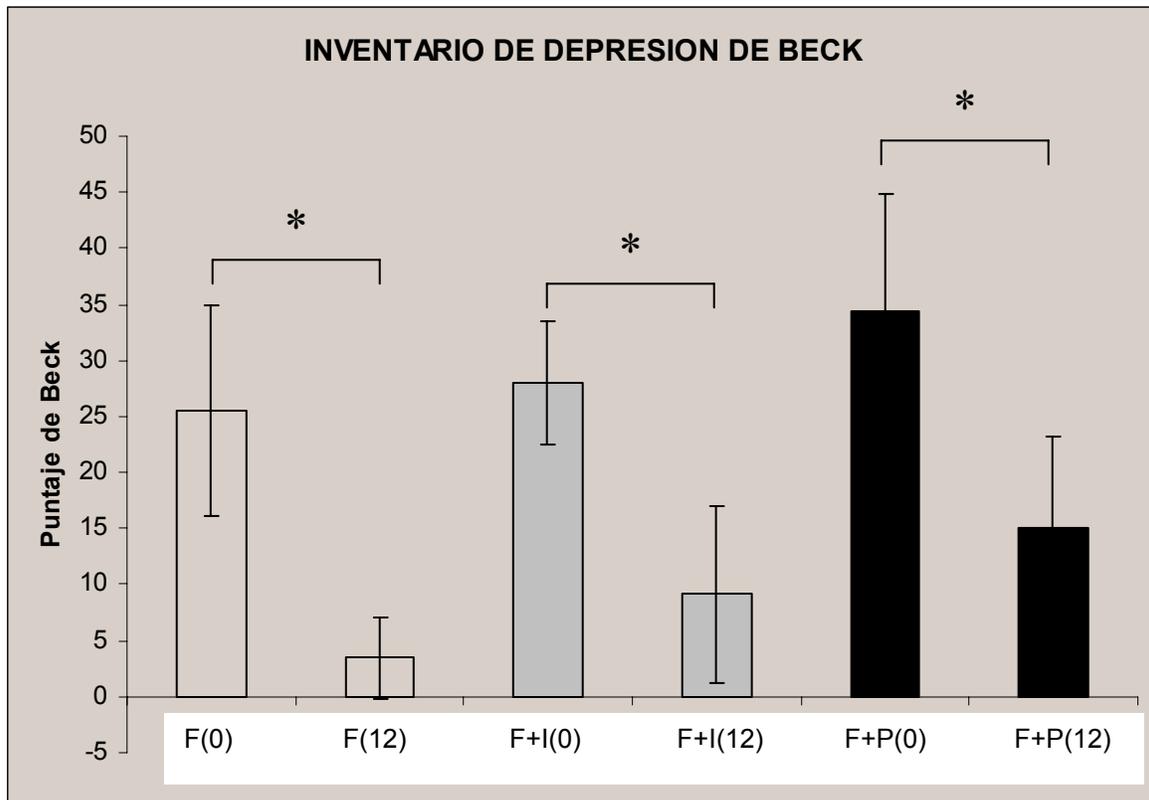


Figura 3. Puntaje obtenido los diferentes tratamientos empleados F = Farmacológico; F + I = Farmacológico e Inmunomodulador; F + P = Farmacológico más placebo, al inicio (semana 0) y al final del tratamiento (semana 12). Se grafican medias \pm de. $*p \leq 0.05$.

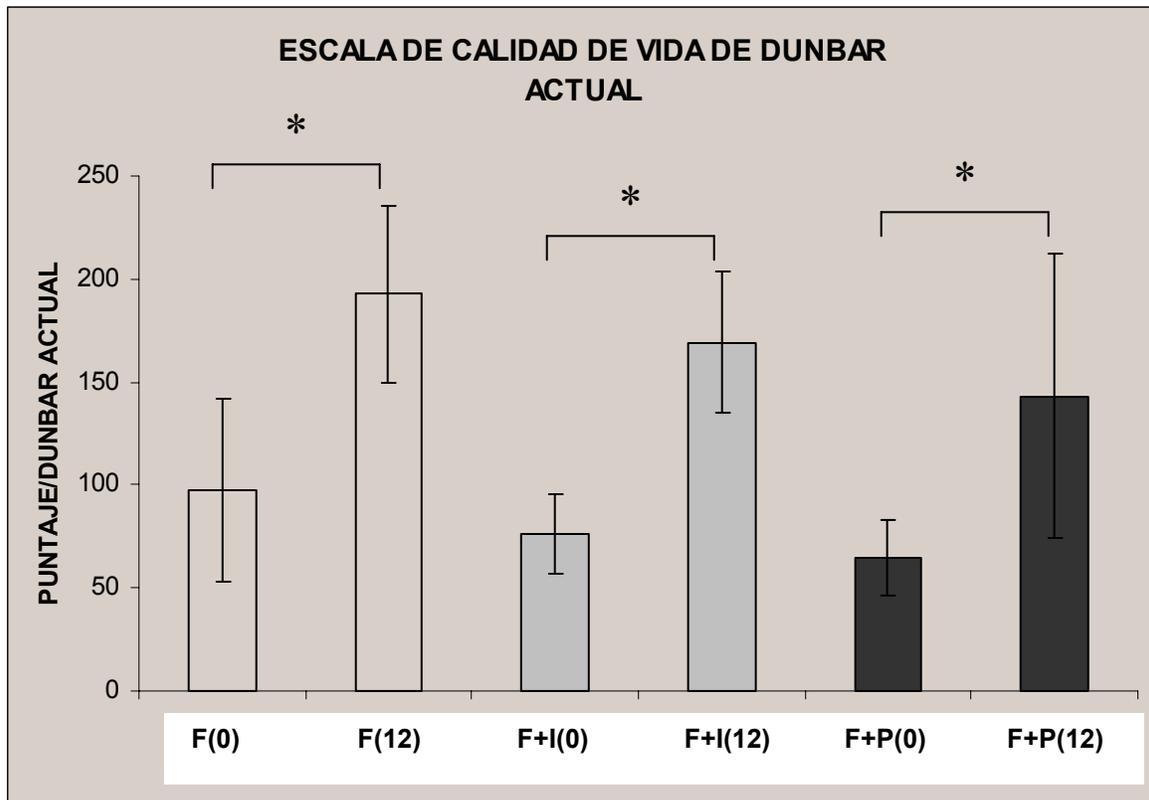


Figura 4. Puntaje obtenido en los diferentes tratamientos empleados F = Farmacológico; F + I = Farmacológico e Inmunomodulador; F + P = Farmacológico más placebo, al inicio (semana 0) y al final del tratamiento (semana 12) Se grafican medias \pm de, $*p \leq 0.05$

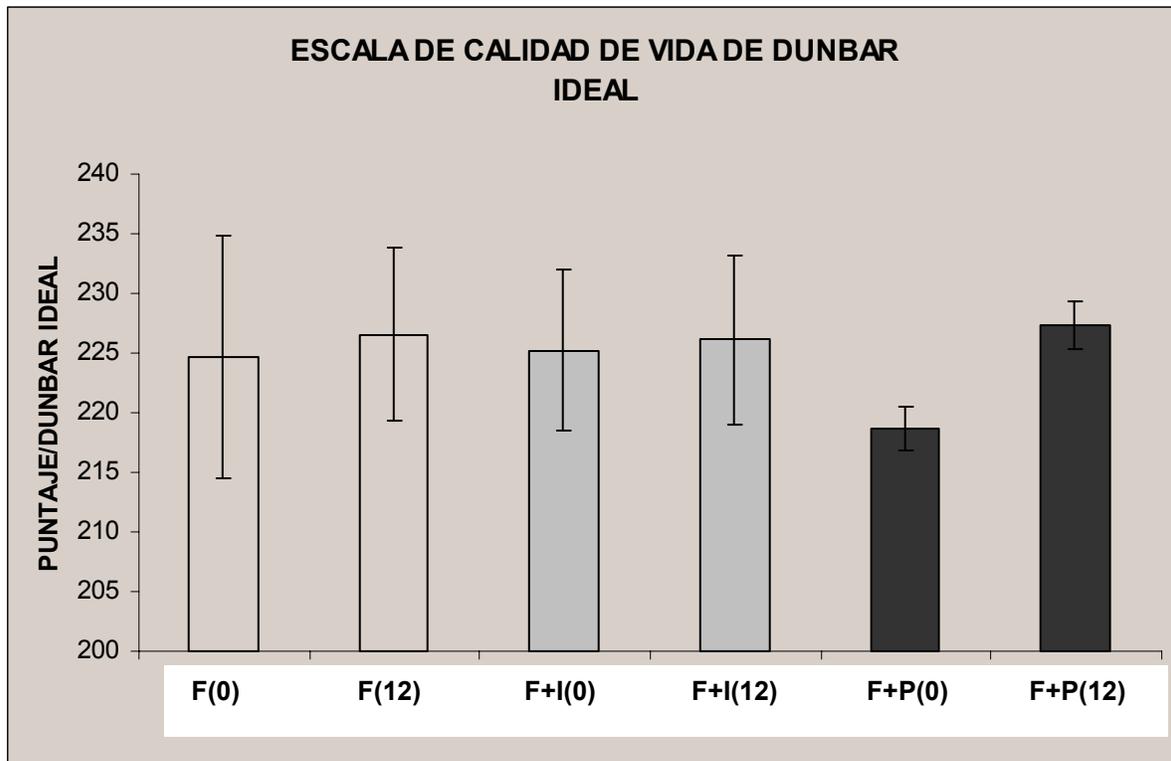


Figura 5. Puntaje obtenido en los diferentes tratamientos empleados F = Farmacológico; F + I = Farmacológico e Inmunomodulador; F + P = Farmacológico más placebo, al inicio (semana 0) y al final del tratamiento (semana 12) Se grafican medias \pm de; no existen diferencias estadísticamente significativas.

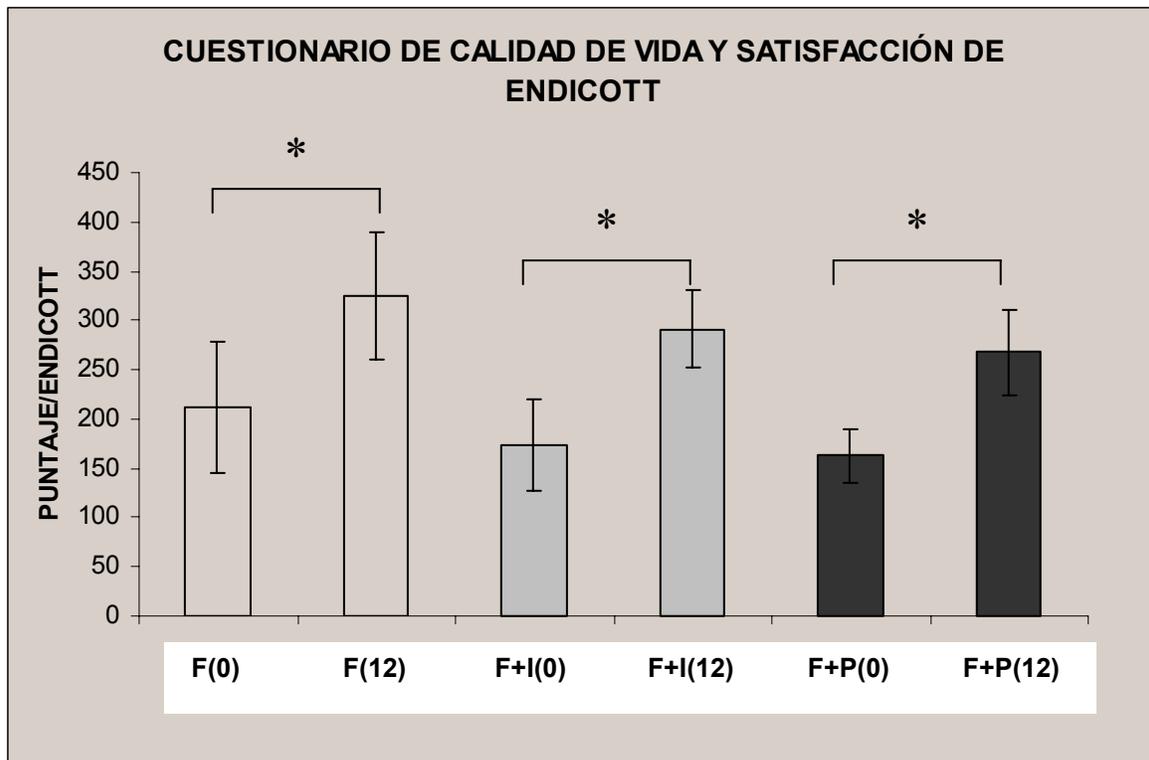


Figura 6. Puntaje obtenido en los diferentes tratamientos empleados F = Farmacológico; F + I = Farmacológico e Inmunomodulador; F + P = Farmacológico más placebo, al inicio (semana 0) y al final del tratamiento (semana 12) Se grafican medias \pm de, $*p \leq 0.05$

CAPITULO X

Discusión

El estrés es un proceso fisicoquímico ó emocional inductor de una tensión, misma que favorece la liberación de una variedad de moléculas solubles en el organismos (McEwen, 1993), entre las que destacan, las citocinas proinflamatorias (Anisman H, 2002).

En el cerebro existen receptores para las citocinas y, dependiendo de su concentración (10nM), estas moléculas pueden estimular la liberación de neurotransmisores (Dunn A, 1999) y hormonas en el cerebro (Black P, 1994) lo que repercute en la conducta (Kronfol Z, 2000).

Existe evidencia de alteraciones en los mecanismos de adaptación al estrés, los que están involucrados en el desarrollo, tratamiento y prevención de los trastornos del estado de ánimo. Como el eje HHA, que es el sistema endocrino fundamental en la respuesta al estrés, se ha demostrado en estudios epidemiológicos recientes que la mayoría de los cuadros afectivos se asocian a un evento estresante vital y de igual forma se ha establecido que en pacientes con Depresión Mayor, especialmente aquellos con características melancólicas, presentan alteraciones significativas en el eje HHA (Carpenter W, 1971).

Los pacientes con depresión mayor exhiben un incremento de la actividad del eje HHA por un aumento del número de pulsos secretores de hormona adenocorticotropina (ACTH) y un aumento de la magnitud de los pulsos de cortisol. Se conoce que el efecto de los glucocorticoides consiste en la regulación del metabolismo general y del comportamiento afectivo por medio de su acción directa en numerosas regiones cerebrales. La actividad del eje HHA está controlada por determinada por circuitos cerebrales, que incluyen el hipocampo (que ejerce una influencia inhibitoria sobre la síntesis de CRF, el factor estimulador corticoideo, en el núcleo paraventricular del hipotálamo) y la amígdala. Los glucocorticoides mediante su efecto directo en el hipocampo e hipotálamo realizan una retroalimentación negativa en el eje HHA. Se ha demostrado que las concentraciones elevadas de corticoides mantenidas en el tiempo pueden dañar

las neuronas del hipocampo, en particular las neuronas piramidales CA3, produciendo una reducción de la arborización dendrítica (McEwen BS, 2000; Sapolsky RM, 2000) y una disminución de la proliferación de neuronas granulares en el giro dentado.

Este daño a nivel del hipocampo conlleva una reducción de la retroalimentación negativa sobre el eje HHA, manteniendo la elevada actividad glucocorticoidea y causando un mayor daño hipocampal, se cree que este deterioro a nivel del hipocampo contribuye a las alteraciones cognitivas de la depresión. La hiperactividad del eje HHA no sólo contribuye a la depresión por medio de la hipercortisolemia, sino que también influye el aumento de la transmisión CRF. Pero todavía se desconoce si la alteración del eje HHA es una causa primaria de la depresión, o por el contrario es secundaria a otra causa inicial (Nestler E, 2002). La depresión tiene un origen multifactorial y los pacientes con este padecimiento presentan alteraciones en el sistema endocrino, el sistema nervioso y en la respuesta inmunológica así como en el estado de ánimo. Todos estos sistemas se encuentran interconectados por receptores y moléculas solubles, esta comunicación conjunta se denomina Interacciones Neuroendocrinoimmunológicas (NEI), mismas que al no estar reguladas de manera adecuada bajo estímulos estresantes crónicos, permiten el establecimiento de padecimientos como el trastorno depresivo mayor en los pacientes en los que su fondo genético así los predispone.

Como se mencionó previamente, las citocinas son neuromoduladores y la variación de sus niveles favorece la aparición de alteraciones conductuales como resultado de una modificación de los niveles en neurotransmisores y hormonales. Nuestro grupo ha demostrado una variación importante en los niveles de las citocinas Th1/Th2 en los pacientes con depresión mayor (Pavón y cols, 2006), lo que invita a considerar el uso de inmunomoduladores con la intención de inducir un ajuste en los niveles de citocinas que coadyuve, a través de las interacciones NEI, con el tratamiento farmacológico utilizado en el trastorno depresivo mayor.

Sin duda, el conocimiento adquirido sobre el tema ofrece nuevas alternativas terapéuticas al paciente con padecimientos psiquiátricos crónicos, de esta manera se maximizará la calidad de vida de estos pacientes.

En este contexto, el presente estudio compara la fase inicial (semana 0) y corte a la semana 12, que se consideró como final del tratamiento en los diferentes grupos (farmacológico, farmacológico más inmunomodulador, farmacológico más placebo), para la presente tesis.¹

En el periodo aquí analizado encontramos una remisión del cuadro depresivo en todos los grupos (puntaje de ≤ 7) con la escala de depresión de Hamilton, detectando diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$) como se muestra en la figura 2.

En la literatura existen solamente dos estudios donde los autores reportan una mejoría en la calidad de vida de los pacientes deprimidos. En el primero de ellos, los pacientes recibieron tratamiento con base en fluoxetina y mirtazapina (Wheatley y cols, 1998), y en el segundo con sertralina y fluoxetina (Newhouse y cols, 2000). En ambos, se utilizó el cuestionario de Calidad de vida y Satisfacción de Endicott.

En este estudio a diferencia de ellos, utilizamos dos escalas dimensionales para medir la calidad de vida, la Escala de calidad de vida de Dunbar y el Cuestionario de calidad de vida y satisfacción de Endicott. En la literatura existen reportes de estudios sobre la medición de la calidad de vida en el trastorno depresivo mayor, Stoker y cols, reportaron que la correlación de Spearman entre la Escala de depresión de Hamilton con la Escala de calidad de vida de Dunbar a la sexta semana fue de -0.57 y en la doceava semana de tratamiento fue de -.58 (Stoker, 1992). En otro estudio (Mendieta-Cabrera D, 2003) encontró que dicha correlación en pacientes deprimidos fue de -0.41 en el puntaje basal y -0.67 en la semana 8 de tratamiento. En este estudio al final del tratamiento en los tres grupos de estudio (semana 12) encontramos una correlación de Pearson altamente significativa -.7 (subescala actual) y de -.5 (subescala ideal) con una ($p \leq 0.01$).

¹ El estudio consistió en seguimiento clínico a 52 semanas para todos los grupos de pacientes, el corte a 12 semanas se hizo basado en el trabajo de Stoker y cols, 1992.

(cuadro 15). Es decir, a mayor puntaje en la escala de depresión de Hamilton (mayor depresión), existirá una menor puntuación en la escala de calidad de vida de Dunbar (menor calidad de vida).

En la literatura revisada no existe reporte alguno que evalúe la correlación entre la escala de calidad de vida de Dunbar y el Cuestionario de calidad de vida y satisfacción de Endicott, nuestros resultados muestran que a la semana 12 (cuadro 15) existe una correlación de $.888$ ($p \leq 0.01$) entre ambas escalas, lo que significa que se pueden utilizar de forma indistinta aunque, es importante enfatizar que el Cuestionario de calidad de vida y satisfacción de Endicott cuenta con mayores dimensiones de la vida del individuo evaluado con este instrumento. Como era de esperarse ambas escalas presentan una correlación negativa estadísticamente significativas con las escalas de depresión de Beck y Hamilton (cuadro 15).

El tratamiento farmacológico comparado con el farmacológico más inmunomodulador a las 12 semanas, no mostraron diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, estos pacientes en evaluaciones posteriores empiezan a mostrar diferencias estadísticamente significativas a la semana 20 (datos no mostrados). Un hecho a discutir, es que aquellos pacientes tratados con fármaco más placebo muestran una diferencia estadísticamente significativa al compararse con el tratamiento farmacológico (cuadro 11), si bien ambos grupos presentan una disminución en la escala de depresión de Hamilton ≤ 7 , los pacientes del grupo farmacológico tiene una media menor (figura 2). Aunque debemos de recordar que en la escala de depresión de Hamilton los puntajes ≤ 7 no pueden ser valorados de manera objetiva y de forma global se deben comprender que ambos se encuentran en remisión.

Por último es importante señalar que en todos los grupos de tratamiento, entre su condición inicial y final existe una diferencia estadísticamente significativa para el puntaje obtenido en el Hamilton de depresión (cuadros 7, 8, 9); (figura 2), el inventario de depresión de Beck (cuadros 7, 8, 9); (figura 3), escala de calidad de vida de Endicott (cuadros 7, 8, 9); (figura 6) y la calidad de vida Dunbar (subescala actual) (cuadros 7, 8, 9); (figura 4). En el caso particular de la Escala de Dunbar

(subescala ideal) no se detecta diferencias estadísticamente significativas hacia el interior de los grupos (cuadros 7, 8, 9); (figura 5), dado que la percepción de los pacientes en relación a su estado de calidad de vida ideal es una expectativa generalmente alta.

En términos generales nuestras hipótesis se cumplieron ya que las correlaciones entre los parámetros evaluados en los pacientes tratados con tratados con ISRS + Inmunomodulador no presentaron diferencias estadísticamente significativas a las 12 semanas de tratamiento cuando se comparan el grupo tratado únicamente con los ISRS. Asimismo, los tres grupos de tratamiento presentaron una respuesta al tratamiento y remisión del cuadro depresivo.

CAPITULO XI

Referencias bibliográficas

1. Abrante C, Brito O, Garcia C. "El deporte en edad avanzada" Programa de actividades físicas y deportivas para personas mayores. Gran Canaria: Editorial Nogal.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Tour Edition-TR. Washintong, DC: American Psychiatric Association; 2000.
3. Andreasen, N. Brave New Brain. New York: Oxford University Press Inc, 2001.
4. Anisman, H., Hayley, S., Turrin, N., Merali, Z. Cytokines as a stressor: implications for depressive illness. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2002; 5(4):357-373.
5. Anisman, H., Ravindran, A., Griffiths, J., Merali, Z. Endocrine and cytokine correlation of major depression and distimia with typical or atypical features. *Molecular Psychiatry.* 1999; 4(2):182-8.
6. Apiquián, R., Fresán, A., Nicolini, H. Evaluación de la psicopatología. Escalas en español. JGH Editores. México, 2000. p. 52.
7. Arora, R., Meltzer, H. Increased serotonin 2(5HT-2) receptor binding as measured by 3H-lysergic acid diethylamide (3H-LSD) in the blood platelets of depressed patients. *Life Sci.* 1989; 44: 725-734.
8. Arostegui, I. Evaluación de la calidad de vida en personas adultas con retraso mental en la comunidad autónoma del País Vasco. Universidad de Deusto. 1997.
9. Ashwell, J.D., Lu, F.W., Vacchio, M.S. Glucocorticoids in T cell development and function. *Annu Rev Immunol.* 2000; 18:309-45.
10. Banks, W.A. The blood-brain barrier in psychoneuroimmunology. *Neurol Clin.* 2006; 24(3):413-9.
11. Banks, W.A., Kastin, A.J., Durham, D.A. Bidirectional transport of interleukin-1 alpha across the blood brain barrier. *Brain Research Bulletin.* 1989; 23:437-443.
12. Bechuck, J., Arfken, C., Dolan-Manji, S., Murphy, J., Hasanat, K., Manji, H. A preliminary investigation of a proteinkinase C inhibitor in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry.* 2000; 57: 95-97.
13. Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., Anderson, S. Dissociation of working memory from decision-making within the human prefrontal cortex. *J Neurosci.* 1998;18: 428-437.
14. Bezchlibnyk, Y., Young, T. The neurobiology of bipolar disorder: focus on signal transduction pathways and the regulation of gene expression. *W Can J Psychiatry.* 2002; 47: 2.
15. Black, P.H. Immune system-central nervous system interactions: effect and immunomodulatory consequences of immune system mediators on the brain. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994; 38(1):7-12.
16. Bonzel, B., Wollener, G., Gundback A. Pshychosocial problems of donor heart recipients adversely affecting quality of life. *Qual Life Res* 1992; 1(5):307-B.
17. Brebner, K., Hayley, S., Zacharko, R., Merali, Z., Anisman, H. Synergistic effect of IL-1 β , IL-6, and TNF-a; central monoamine, corticosterone, and behavioral variations. *Neuropsychopharmacology.* 1999; 22(6):566-80.
18. Brown, E.S., Rush, A.J., McEwen, B.S. Hippocampal remodeling and damage by corticosteroids: implication for mood disorders. *Neuropsychopharmacology.* 1999; 21(4):474-84.
19. Caraveo, JJ. Epidemiología de los trastornos depresivos. *Psiquiatría.* 1997; 13; 2-5.

20. Carmichael, S., Price, J. Limbic connections of the orbital and medial prefrontal cortex in Macaque monkeys. *J Comp Neurol.* 1995; 363: 615-641.
21. Carpenter, W., Bunney, W. Adrenal cortical activity in depressive illness. *Am J Psychiatry.* 1971; 128: 31-36.
22. Catanzaro, A., Spitler, L., Moser, K.M. Immunotherapy of coccidioidomycosis. *J Clin Invest.* 1974; 54(3):690-701.
23. Cerril, J.E., Benveniste, E.N. Cytokines in inflammatory brain lesions: helpful and harmful. *Trends Neuroscience.* 1996; 8:331-338.
24. Cleare, A., Murray, R., O'Keane, V. Do noradrenergic reuptake inhibitors affect serotonergic function in depression? *Psychopharmacology.* 1997; 134: 406-410.
25. Damasio, A., Tranel, D., Damasio, H. Individuals with sociopathic behavior caused by frontal damage fail to respond autonomically to social stimuli. *Behav Brain Res.* 1990; 41: 81-94.
26. Dantzer, R., Bluthé, R.M., Castanon, N., Chauvet, N., Capuron, L y cols. Cytokine effects on behavior. En: Ader R, Felten DL, Cohen N (eds.). *Psychoneuroimmunology*, 2:703-727, Academic Press, Nueva York, 2001.
27. Delgado, P., Charney, D., Price, L., Landis, H., Heninger, G. Neuroendocrine and behavioral effects of dietary tryptophan restriction in healthy subjects. *Life Sci.* 1990; 45: 2323-2332.
28. Dew, M., Formos, R. Life quality in the era of bridging to cardiac trasplantation. Bridge patients setting. *ASAIQ J* 1993; 39(2):145-52.
29. Dinan, T. Psyconeuroendocrinology of mood disorders. *Curr Opin Psychiatry.* 2001; 14: 51-55.
30. Dracup, F., Walden, J., Stevenson, L., Brecht, M. Quality of life in patients with advanced heart failure. *J Heart Lung Trasplant* 1992; 11(2 Pt 1):273-9.
31. Duman, R.S., Heninger, G., Nestler, E. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1997; 54: 597-606.
32. Duman, R.S., Malberg, J., Nakagawa, S., D'Sa, C. Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol Psychiatry.* 2000; 48: 732-739.
33. Duman, R.S., Malberg, J., Thome, J. Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biol Psychiatry.* 1999; 46(9):1181-91.
34. Duman, R.S., Nestler, E. Signal transduction pathways for catecholamine receptors. www.acnp.org/G4/GN401000028/CH.html.
35. Dunbar, G., Stoker, M., Hodges, T., Beaumont, G. The development of SBQOL a unique scale for measuring quality of life. *Brit J Med Economics.* 1990; 54: 221-228.
36. Dunn, A.J., Wang, J., Ando, T. Effects of cytokines on cerebral neurotransmission. Comparison with the effects of stress. *Advances Experimental Medical Biology.* 1999; 461:117-27.
37. Dwyer, J.M., Gerstenhaber, B.J., Dobuler, K.J., Clinical and immunologic response to antigen-specific transfer factor in drug-resistant infection with *Mycobacterium xenopi*. *Am J Med.* 1983; 74(1):161-8.
38. Endicott J, Nee J, Harrison W and Blumenthal R. Quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire: A new measure. *Psychopharmacology bulletin.* 1993; 29: 321-326.
39. Esposito, P., Gheorghe, D., Kandere, K., Pang, X., Connolly, R., Jacobson, S. Acute stress increases permeability of the blood-brain barrier through activation of mast cells. *Brain Research.* 2001; 888:117-127.
40. Faden R, Germán P. Calidad de Vida. Consideraciones en geriatría. Clínica de Medicina Geriátrica. México. D.F. Editorial Interamericana. 1994.

41. Farrar, W., Filian, P., Ruff, M., Hill, J., Pert, C. Visualization and characterization of interleukin-1 receptors in brain. *J. Immunol.* 139:459-463.
42. Ferrell, B., Dow, K., Grant, M. Measurement of the quality of life in cancer survivors. *Quality of Life Research.* 1995; 4: 523-531.
43. Fields, A., Li, P., Kish, S., Warsh, J. Increased cyclic AMP-dependent protein kinase activity in postmortem brain from patients with Bipolar Affective Disorder. *J Neurochem.* 1999; 73: 1704-1710.
44. Folkman, S. Personal control and stress and coping processes: a theoretical analysis. *J Pers Soc Psychol.* 1984; 46(4):839-852.
45. Forget, H., Lacroix, A., Osma, M., Cohen, H. Cognitive decline in patients with Cushing's syndrome. *J International Neuropsychology Society.* 2000; 6(1):20-9.
46. Fruyztaktak, R., Neafsey, E. The effect of medial frontal cortex lesions on cardiovascular conditioned emotional responses in the rat. *Brain Res.* 1994; 43:181-193.
47. Fujikama, T., Yanai, I., Yamawaki, S. Psychosocial stressors in patients with major depression and silent cerebral infarction. *Stroke.* 1997; 28: 1123-1125.
48. Garcia-Maurino, S., Gonzalez-Haba, M.G., Calvo, J.R., Rafia-El-Indrissi, M y cols. Melatonin enhances IL-12, IL-6 and INF-gamma production by human circulating CD4+ cells: a possible nuclear receptor-mediated mechanism involving T helper type I lymphocytes and monocytes. *J Immunol.* 1997; 159(2):574-81.
49. Gelder, M., López-Ibor, J., Andreasen, N. *Tratado de Psiquiatría.* Ars Médica, 2003.
50. Gill MT and Feinstein RA. A critical appraisal of the quality of life measurements. *JAMA,* 1994; 272: 619-626.
51. Giusti L. *Calidad e vida, estrés y bienestar.* San Juan. Puerto Rico: Editorial Psicoeducativa. 1991.
52. Grundy CT, Lunnen KM, Lambert MJ, Ashton JE and Tovey DR: The Hamilton rating scale for depression: one scale or many?. *Clinical psychology: science and practice.* 1994; 1: 197-205.
53. Gutierrez, E.G., Banks, W.A., Kastin, A.J. Murine tumor necrosis factor alpha is transported from blood to brain in the mouse. *J Neuroimmunology.* 1993; 47:169-176.
54. Haddad, J.J., Saade, N.E., Safieh-Garabedian, B. Cytokines and neuro-immune-endocrine interactions: a role for the hypothalamic-pituitary-adrenal revolving axis. *J Neuroimmunol.* 2002; 133(1-2):1-19.
55. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960; 23: 56-62.
56. Hayley, S., Merali, Z., Anisman, H. Stress and cytokine-elicited neuroendocrine and neurotransmitter sensitization: implications for depressive illness. *Stress.* 2003; 6(1):19-32.
57. Heinze, G., M.I.N.I 5.0.0., 2000. Mini International Neuropsychiatric Interview. Spanish South and Central America version/DSM-IV. Sheehan DV and Lecrubier Y.
58. Heninger, G., Delgado, P., Charney, D., Price, L., Aghajanian, G. Tryptophan-deficient diet and amino acid drink deplete plasma Tryptophan and induce a relapse of depression in susceptible patients. *J Chem Neuroanatomy.* 1992; 5: 347-348.
59. Kaplan, H., Sadock, B., Grebb, J. *Sinopsis of Psychiatry.* Williams & Wilkins: Baltimore, Maryland, 1994.
60. Katsura, G., Gottschall, P., Arimura, A. Identification of a high-affinity receptor interleukin-1 beta in rat brain. *Biochem Biophys Res. Commun.* 156:61-67.

61. Katz, S. The science of quality of life. *J Chron Dis.* 1987; 40 6: 459-463.
62. Kessler, R., McGonagle, K., Zhao S et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:8-19.
63. Kirkpatrick, C.H., Rich, R.R., Smith, T.K. Effects of transfer factor on lymphocyte function in anergic patients. *Clin Invest.* 1972.
64. Kronfol, Z., Remick, D.G. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry.* 2000; 157(5):683-94.
65. Lara-Muñoz MC, Ponce de León S y de la Fuente JR. Conceptualización y medición de la calidad de vida en pacientes con cáncer. *Rev Invest Clin.* 1995; 47:315-327.
66. Lecrubier Y, Sheehan F, Weiller E, Amorim P, Bonora LI, Sheehan K, Janavs J, Dunbar G. The MINI Internacional Neuropsychiatric Interview (MINI) A Short Diagnostic Structured Interview: Realibility and Validity According to the CIDI. *European Psychiatry* 1997; 12: 224-231.
67. Maes, M., Meltzer, H. The serotonin hypothesis of Major Depression. www.acnp.org.
68. Maier, S.F., Watkins, L.R. Cytokines for psychologists: implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. *Psychological Review.* 1998; 105:83-107.
69. Manji, H., Chen, G., Shimon, H., Hsiao, J., Potter, W., Belmaker, R. Guanine nucleotide-binding proteins in bipolar affective disorder. Effects of long-term lithium treatment. *Arch Gen Psychiatry.* 1995; 52: 135-144.
70. Mark, K.S., Trickler, W.J., Millar, D.W. Tumor necrosis factor-alpha induces cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin release in brain microvessel endothelial cells. *J Pharmacological Experimental Therapeutics.* 2001; 297:1051-1058.
71. Márquez, A. *Psiconeuroinmunoendocrinología: Aspectos Epistemológicos Clínicos y Terapéuticos.* Primera Edición Polemos, Buenos Aires, Argentina, 2002.
72. Martín del Campo, A.F., Dowson, J.H., Herbert, J., Paykel, E.S. Diurnal variations in endocrine and psychological responses to 0.2 mg/kg naloxone administration inpatients with major depressive disorder and matched controls. *Journal of affective disorders.* 2000; 57(1-3): 37-47.
73. Mathews, R., Li, P., Young, L., Kish, S., Warsh, J. Increased G alpha q/11 immunoreactivity in postmortem occipital cortex from patients with Bipolar Affective Disorder. *Biol Psychiatry.* 1997; 41: 649-656.
74. McEwen, B. Effects of adverse experiences for brain structure and function. *Biol Psychiatry.* 2000; 48: 721-731.
75. McEwen, B. Sex stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process. *Neurobiol Aging.* 2002; 23(5):921-939.
76. McEwen, B., Stellar, E. Stress and the individual, Mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med.* 1993; 153(18):2093-2101.
77. McEwen, B., Wingfield, J. The concept of allostasis in biology and biomedicina. *Horm Beba.* 2003; 43(1):2-15.
78. McEwen, B.S. Possible mechanisms for atrophy of the human hippocampus. *Molecular Psychiatry.* 1997; 2(3):255-62.
79. Medina-Mora, M y cols. Prevalencia de los trastornos mentales y uso de servicios: Resultado de la Encuesta Nacional y Epidemiología Psiquiátrica en México. *Salud Mental.* 2003; 26(4):1-16.

80. Mendieta-Cabrera, D. La validez de la evaluación de la calidad de vida en depresión (estudio de proceso). Tesis para obtener el grado de maestra en ciencias. Facultad de Medicina UNAM 2003.
81. Mikuni, M., Kagaya, A., Takahashi, K., Meltzer, H. Serotonin but not norepinephrine-induced calcium mobilization of platelets is enhanced in affective disorders. *Psychopharmacology*. 1992; 106: 311-314.
82. Mongeau, R., Blier, P., De Montigny, C. The serotonergic and noradrenergic systems of the hippocampus: Their interactions and the effects of antidepressant treatments. *Brain Res Rev*. 1997; 23: 145-195.
83. Mowbray RM. The Hamilton rating scale for depression: a factor análisis. *Psychological Medicine*. 1972; 2: 272-280.
84. Nestler, E., Barrot, M., Dileone, R., Amelia, J., Gold, S., Montaggia, L. Neurobiology of depression. *Neuron*. 2002; 34: 13-25.
85. Newhouse, P.A., Krishnan, R.R., Doraiswamy, M., Richter, EM., Batzar, E.D., Clary, C.M. A double-blind comparison of sertraline and fluoxetine in depressed Elderly Outpatients. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61:559-568.
86. Ohl, F., Michaelis, T., Vollmann-Honsdorf, K., Kirschbaum, C., Fuchs, E. Effects of chronic psychosocial stress and long-term cortisol treatment on hippocampus-mediated memory and hippocampal volume: a pilot-study in tree shrews. *Psychoneuroendocrinology*. 2000; 25(4):357-63.
87. Pavon-Romero, L., Sandoval-López, G., Hernández-Gutierrez, M.E., Cervantes, E., Estrada-García, I., Pérez, M., Aguilar, J., Leff, P., Antón, B., Heinze, T., Th2 response in major depression patients before treatment. *Journal of Neuroimmunology*. 2006; 172:156-165.
88. Petersen, E.A., Greenberg, L.E., Manzara, T., Kirkpatrick, C.H. Murine transfer factor I. Description of the model and evidence of specificity. *J Immunol*. 1981; 126(6):2480-4.
89. Prevost, S., Deshotels, A. Quality of live after cardiac surgery. *AACN Clin Issues Crit Care Nurs* 1993; 4(2):320-8.
90. Price, J., Carmichael, S., Drevets, W. Networks related to the orbital and medial prefrontal cortex: A substrate for emotional behavior? En: Holstege G; Bandler R, Saper CB, editors. *Progress in the Brain Research: The Emotional Motor System*. 1996; 107: 523-536.
91. Quagliarello, V.J., Wisplwey, B., Long, W. J. Jr., Sheld, W.M. Recombinant interleukin-1 induces meningitis and blood-brain barrier injury in the rat. *J Clinical Investigations*. 1991; 87:1360-1366.
92. Ramos-Briera JA, Cordero Villafáfila A. Relación entre validez y seguridad de la versión castellana de la Escala de Hamilton para la depresión. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 1986; 14: 335-338.
93. Ramos-Briera JA, Cordero Villafáfila A. Validación de la versión castellana de la Escala de Hamilton para la depresión. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 1986; 14: 324-334.
94. Rappaport, F.T., Lawrence, H.S., Millar, J.W., Pappagianis, D., Smith, C.E. Transfer of delayed hypersensitivity to coccidioidin in man. *J Immunol*. 1960; 84:358-67.
95. Rasmussen, H. The calcium messenger system. *N Engl J Med*. 1986; 314: 1094-1101. Rasmussen, H. The calcium messenger system. *N Engl J Med*. 1986; 314: 1094-1101.
96. Ravindran, A.V., Griffiths, J., Merali, Z., Anisman, H. Circulating lymphocyte subsets in major depression and distimia with typical or atypical features. *Psychosomatic Medicine*. 1998; 60(3):283-9.

97. Ressler, K., Nemmeroff, C. Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of mood disorders. *Biol Psychiatry*. 1999; 46: 1219-1233.
98. Robbins, T., Everitt, B. Central norepinephrine neurons and behavior. En: Bloom F, Kupfer D, Edit. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press Ltd. 1995; 363-372.
99. Rojas L. Calidad de vida y autonomía en persona mayores. Tesis para optar por el grado de Magíster en Gerontología. San José. Costa Rica: Editorial UCR. 1999.
100. Rojas M. Bienestar General Subjetivo y Depresión en ancianos Crónicos: Un estudio de Casos. Tesis para optar por el grado de Magíster en Gerontología. San José. Costa Rica: Editorial UCR. 1997.
101. Rook, G.A. Glucocorticoids and immune function. *Baillieres Best Practical Research Clinical Endocrinology Metabolism*. 1999; 13(4):567-81.
102. Rorsman, B., Gräsbeck., Hagnell, O et al. A Prospective Study of First-Incidence Depression. *British Journal of Psychiatry*. 1990; 156:336-342.
103. Rosenblum, D., Rosen, N., Pine, Z., Rosen, S., Borg-Stein, J. Health status and quality of life following cardiac transplantation. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74(5):490-3.
104. Ross, E. Signal sorting and amplification through G protein-coupled receptors. *Neuron*. 1989; 3: 141-52.
105. Rozzo, S.J., Merryman, C.F., Krkpatrick, C.H., Murine Transfer factor. IV. Studies with genetically regulated immune responses. *Cell Immunol*. 1988; 115(1):130-45.
106. Sapolsky, R. The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in Major Depression: a primer on neuron death. *Biol Psychiatry*. 2000; 48: 755-765.
107. Sartorius, N., Ban, T.A. Assessment of depression. WHO. Berlin Heidelberg New York Tokio. 1986.
108. Schalock, R. Three decades of Quality of Life. Informe manuscrito. 1997.
109. Schleifer, S.J., Keller, S.E., Meyerson, A.T., Raskin, M.J., Davis, K.L. Stein, M. Lymphocyte function in major depression disorder. *Archives of Genetic Psychiatry*. 1984;41(5):484-6.
110. Schreiber, G., Avissar, S., Danon, A., Belmaker, R. Hyperfunctional G proteins in mononuclear leukocytes of patients with mania. *Biol Psychiatry*. 1991; 29: 273-80.
111. Schultz, W., Dopamine neurons and the role in reward mechanisms. *Curr Opin Neurobiol*. 1997; 7: 191-197.
112. Schumaker, S., Elis, S., Naughton, M. Assising health-related quality of life in HIV disease: key measurements issues. *Qual Life Res* 1997; 6(6): 475-80.
113. Schwartz, P.J., Turner, E.H., García-Borreguero, D., Sedwau, J., Veticad, R.G., Wehr, T.A., Murphy, D.I., Rosenthal, N.E. Serotonin hipótesis of winter depression: behavioral and neuroendocrine effects of the 5-HT (1A) receptor partial antagonist ipsapirone in patients with seasonal affective loss in medically healthy women with recurrent major depression. *Journal of Neuroscience*. 1999; 19(12): 5034-43.
114. Scott, J. Cyclic nucleotide-dependent protein kinases. *Pharmacol Ther*. 1991; 50: 123-145.
115. Sheehan DV, Lecrubier Y, Harnett-Sheehan K, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar G. The MINI Internacional Neuropsychiatric Interview (MINI): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 20); 22-23.
116. Sheline, Y.I., Sanghavi, M., Mintum, M.A., Gado, M.H. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neuroscience*. 1999; 19(12):5034-43.
117. Soares, J. et al. Increased platelet membrane phosphatidylinositol-4,5-biphosphate in drug free depressed bipolar patients. *Neurosci Lett*. 2001; 299: 150-152.

118. Spaulding, S. The ways in which hormones change cyclic adenosine 3',5'-monophosphate-dependent protein kinases subunits, and how such changes affect cell behavior. *Endocr Rev.* 1993; 14: 632-650.
119. Spitler, L.E., Levin, A.S., Stites, D.P., Fudenberg, H.H., Pirofsky, B., August, C.S., Stiehm, E.R., Hitzig, W.H., Gatti, R.A., Wiskott-Aldrich syndrome. Results of transfer factor therapy. *J. Clin Invest.* 1972; 51(12):3216-24.
120. Steffens, D.C., Byrum, C.E., McQuoid, D.R., Greenberg, D.L., Payne, M.E. y cols. Hippocampal volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry.* 2000 48(4):301-9.
121. Sternberg, E.M. Interactions between the immune and neuroendocrine systems. *Prog Brain Res.* 2000; 122:35-42.
122. Sternberg, E.M. *The Balance Within: The Science Connecting Health and Emotions.* W.H. Freeman & Co. Nueva York, 2000.
123. Stoker MJ, Dunbar CG and Beaumont G. The SmithKline Beecham 'quality of life' scale: a validation and reliability study in patients with affective disorder. *Quality of Life Research.* 1992; 1:385-395.
124. Szelenyi, J. Cytokines and the central nervous system. *Brain Res Bull.* 2001; 54(4):329-38.
125. Thomas, A., Ferrier, I., Kalaria, N., Perry, R., Brown, A., O'Brien, J. A neuropathological study of vascular factors in late-life depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001; 70: 83-87.
126. Valentino, R., Foote, S., Page, M. The locus coeruleus as a site for integrating corticotropin-releasing factor and noradrenergic mediation of stress responses. *Ann N Y Sci.* 1993; 697: 171-187.
127. Ware, J. Standard for validating health measures: definition and content. *J. Chron Dis.* 1987; 40: 473-480.
128. Watkins, L.R., Maier, S.F., Goehler, L.E. Cytokine-to-brain communication: a review, analysis of alternative mechanisms. *Life Science.* 1995; 11:1011-1026.
129. Weisse, C.S. Depression and immunocompetence: a review of the literature. *Psychological Bulletin.* 1992;111(3):475-89.
130. Wheatley, D.P., Van Moffaert, M., Timmerman, L., Kremer, C.M.E. Mirtazapine: Efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:306-312.
131. Wheeler, M.D., Ikejima, K., Enomoto, N., Stacklewitz, R.F., Seabra, V. y cols. Glycine: a new anti-inflammatory immunonutrient. *Cell Mol Life Sci.* 1999; 56(9-10):843-56.
132. WHO. The World Organization quality of life instruments (sf). Recuperado el 12 de diciembre de 2004: www.who.int/evidence/assessment-instruments/qol/ql1.htm
133. William, E.P. *Fundamental immunology.* Lippincott-Raven Publishers. Cuarta edición, Philadelphia, 1999.
134. World Health Organization: Measurement of levels of health: Report of a study group. WHO Technical Report Series No. 137, 1957.
135. Zanaria, M.D., Ravindran, A.V., Griffiths, J., Merali, Z., Anisman, H. Lymphocyte proliferation among major depressive and dysthymic patients with typical or atypical features. *Journal of Affective Disorders.* 2000;58(2000):1-10.

ANEXO I. Escala de Calidad de Vida de Dunbar

Ahora, piense como se siente actualmente,
y complete los enunciados de las
próximas páginas.

ESCALA DE CALIDAD DE VIDA

ACTUALMENTE

Duermo bien	<input type="checkbox"/>	Duermo mal
Estoy irritable	<input type="checkbox"/>	No estoy irritable
No tengo problemas agobiantes	<input type="checkbox"/>	Tengo problemas agobiantes

ACTUALMENTE

Tengo control de mi vida	<input type="checkbox"/>	No tengo control de mi vida
No estoy satisfecho con mi trabajo diario	<input type="checkbox"/>	Estoy satisfecho con mi trabajo diario
Me siento seguro	<input type="checkbox"/>	No me siento seguro

ACTUALMENTE

Tengo una movilidad física reducida	<input type="checkbox"/>	No tengo una movilidad física reducida
Me siento sin esperanza	<input type="checkbox"/>	Me siento con esperanza
Deseo estar muerto	<input type="checkbox"/>	No deseo estar muerto

ACTUALMENTE

Me siento bien conmigo mismo	<input type="checkbox"/>	No me siento bien conmigo mismo
No obtengo placer de mis pasatiempos	<input type="checkbox"/>	Obtengo placer de mis pasatiempos
Nunca me preocupo	<input type="checkbox"/>	Siempre me preocupo

ACTUALMENTE

No me siento un fracaso

<input type="checkbox"/>										
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Me siento un fracaso

Me siento incompetente en el trabajo

<input type="checkbox"/>										
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

No me siento incompetente en el trabajo

Tengo un buen apetito

<input type="checkbox"/>										
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Tengo poco apetito

ACTUALMENTE

Me siento inferior

<input type="checkbox"/>										
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

No me siento inferior

Me siento lleno de energía

<input type="checkbox"/>										
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Me falta energía

No tengo dificultad para tomar decisiones

<input type="checkbox"/>										
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Tengo gran dificultad para tomar decisiones

ACTUALMENTE

Me siento desamparado

<input type="checkbox"/>										
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

No me siento desamparado

Tengo confianza en mi mismo

<input type="checkbox"/>										
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

No tengo confianza en mi mismo

No tengo dolores físicos

<input type="checkbox"/>										
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Tengo dolores físicos

ACTUALMENTE

Me preocupa el dinero

<input type="checkbox"/>										
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

No me preocupa el dinero

Me siento incapaz de hacer y/o mantener relaciones con amigos o compañeros

<input type="checkbox"/>										
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Me siento capaz de hacer y/o mantener relaciones con amigos o compañeros

Ahora, imagine su ESTADO PERSONAL
IDEAL; o sea cómo le gustaría estar.
Ahora complete los enunciados de las
próximas páginas.

ESCALA DE CALIDAD DE VIDA

SI YO ESTUVIERA COMO A MI ME GUSTARÍA ESTAR

Dormiría bien	<input type="checkbox"/>	Dormiría mal
Estaría irritable	<input type="checkbox"/>	No estaría irritable
No tendría problemas agobiantes	<input type="checkbox"/>	Tendría problemas agobiantes

SI YO ESTUVIERA COMO A MI ME GUSTARÍA ESTAR

Me sentiría con control de mi vida	<input type="checkbox"/>	Me sentiría sin control de mi vida
No estaría satisfecho con mi trabajo diario	<input type="checkbox"/>	Estaría satisfecho con mi trabajo diario
Me sentiría seguro	<input type="checkbox"/>	No me sentiría inseguro

SI YO ESTUVIERA COMO A MI ME GUSTARÍA ESTAR

Tendría una movilidad física reducida	<input type="checkbox"/>	Tendría una movilidad física completa
Me sentiría sin esperanza	<input type="checkbox"/>	Me sentiría con esperanza
Desearía estar muerto	<input type="checkbox"/>	Estaría contento de estar vivo

SI YO ESTUVIERA COMO A MI ME GUSTARÍA ESTAR

Me sentiría bien conmigo mismo	<input type="checkbox"/>	Me sentiría mal conmigo mismo
No obtendría placer de mis pasatiempos	<input type="checkbox"/>	Obtendría placer de mis pasatiempos
Nunca me preocuparía	<input type="checkbox"/>	Siempre me preocuparía

SI YO ESTUVIERA COMO A MI ME GUSTARÍA ESTAR

No me sentiría un fracaso	<input type="checkbox"/>	Me sentiría un fracaso
Me sentiría incompetente en el trabajo	<input type="checkbox"/>	Me sentiría competente en el trabajo
Tendría buen apetito	<input type="checkbox"/>	Tendría poco apetito

SI YO ESTUVIERA COMO A MI ME GUSTARÍA ESTAR

Me sentiría inferior	<input type="checkbox"/>	No me sentiría inferior
Me sentiría siempre lleno de energía	<input type="checkbox"/>	Siempre me faltaría energía
No tendría dificultad para tomar decisiones	<input type="checkbox"/>	Tendría gran dificultad para tomar decisiones

SI YO ESTUVIERA COMO A MI ME GUSTARÍA ESTAR

Me sentiría desamparado	<input type="checkbox"/>	No me sentiría desamparado
Tendría confianza en mi mismo	<input type="checkbox"/>	No tendría confianza en mi mismo
No tendría dolores físicos	<input type="checkbox"/>	Tendría dolores físicos

SI YO ESTUVIERA COMO A MI ME GUSTARÍA ESTAR

Me preocuparía el dinero	<input type="checkbox"/>	No me preocuparía el dinero
Me sentiría incapaz de hacer y/o mantener relaciones con amigos o compañeros	<input type="checkbox"/>	Me sentiría capaz de hacer y/o mantener relaciones con amigos o compañeros

ANEXO II. Cuestionario de Calidad de Vida y Satisfacción de Endicott**Cuestionario de calidad de vida de Endicott.**

Este cuestionario está diseñado para ayudarnos a evaluar cómo estuvo usted durante la semana pasada.

No. paciente: _____ Fecha; _____ Evaluación: basal _____ final _____

¿Con respecto a su salud física, durante la semana pasada cuanto tiempo usted...	Nunca	Rara vez	Algunas veces	Muchas veces	Frecuente-mente
...estuvo completamente libre de dolor o malestar?	1	2	3	4	5
...estuvo descansado?	1	2	3	4	5
...estuvo con energía?	1	2	3	4	5
...estuvo con excelente salud física?	1	2	3	4	5
...estuvo al menos con una muy buena salud física?	1	2	3	4	5
...estuvo libre de preocupaciones acerca de su salud física?	1	2	3	4	5
...durmió bien?	1	2	3	4	5
...se sintió capaz de estar físicamente activo como lo requerían sus actividades diarias?	1	2	3	4	5
...se sintió que coordinaba bien?	1	2	3	4	5
...sintió que su memoria funcionaba bien?	1	2	3	4	5
...se sintió físicamente bien?	1	2	3	4	5
...se sintió completamente lleno de energía y vitalidad?	1	2	3	4	5
...se sintió libre de problemas visuales?	1	2	3	4	5

¿Durante la semana pasada cuantas veces usted...	Nunca	Rara vez	Algunas veces	Muchas veces	Frecuente-mente
...se sintió con la cabeza despejada?	1	2	3	4	5
...se sintió satisfecho con su vida?	1	2	3	4	5
...se sintió bien acerca de su apariencia?	1	2	3	4	5
...se sintió feliz o gozoso?	1	2	3	4	5
...se sintió independiente?	1	2	3	4	5
...se sintió contento?	1	2	3	4	5
...pudo comunicarse con otros?	1	2	3	4	5
...pudo cuidar de su apariencia y limpieza personal (cabello, ropa y baño)?	1	2	3	4	5
...pudo tomar decisiones?	1	2	3	4	5
...se sintió relajado?	1	2	3	4	5
...se sintió bien acerca de su vida?	1	2	3	4	5
...pudo viajar para realizar las actividades que necesitaba (caminar, tomar autobús, tren o cualquier otro transporte)?	1	2	3	4	5
...pudo resolver los problemas de su vida diaria?	1	2	3	4	5
...pudo cuidar de usted mismo?	1	2	3	4	5

¿Usted tiene trabajo? _____ ¿Usted trabaja para sí mismo? _____
 ¿Trabaja como voluntario? _____

1.-Si contesto a las 3 preguntas “NO”, anote el motivo, no conteste esta hoja y pase a la hoja 4.

- a) Por enfermedad física _____
- b) Por problemas emocionales _____
- c) Jubilado _____
- d) Otro _____

2.- Si contesto “SI” a alguna de las 3 preguntas conteste esta hoja.

¿Durante la semana pasada cuantas veces usted...	Nunca	Rara vez	Algunas veces	Muchas veces	Frecuente-mente
...disfrutó su trabajo?	1	2	3	4	5
...resolvió los problemas de su trabajo sin excesivo estrés?	1	2	3	4	5
...pensó claramente acerca de su trabajo?	1	2	3	4	5
...tomó decisiones cuando lo necesitaba?	1	2	3	4	5
...logró cuanto usted necesitaba?	1	2	3	4	5
...se sintió complacido con sus logros en el trabajo?	1	2	3	4	5
...trabajó bien?	1	2	3	4	5
...se sintió interesado en su trabajo?	1	2	3	4	5
...se concentró en su trabajo?	1	2	3	4	5
...trabajó cuidadosamente?	1	2	3	4	5
...conservó sus expectativas altas con respecto a su trabajo?	1	2	3	4	5
...cuidó de su trabajo usted mismo cuando lo necesitaba?	1	2	3	4	5
...se comunicó e interactuó con facilidad con otros mientras trabajaba?	1	2	3	4	5

¿Es usted responsable de alguna actividad hogareña (como lavar, hacer compras, lavar platos, preparar comida) para sí mismo u otras personas? _____

1.- Si contesto “NO”, anote la razón, no conteste esta hoja y pase a la hoja 5.

- a) Por enfermedad _____
 b) b) Por problemas emocionales _____
 c) Por que no le toca _____
 d) Otros _____

2.- Si contesto “SI”, conteste esta hoja.

¿durante la semana pasada cuantas veces usted...	Nunca	Rara vez	Algunas veces	Muchas veces	Frecuente-mente
...conservó su cuarto/apartamento/casa tan limpio que se sintió satisfecho?	1	2	3	4	5
...se sintió satisfecho de cómo realizaba sus pagos?	1	2	3	4	5
...se sintió satisfecho de cómo compraba sus alimentos?	1	2	3	4	5
...se sintió satisfecho de cómo preparaba y obtenía sus alimentos?	1	2	3	4	5
...se sintió satisfecho de cómo limpiaba y lavaba?	1	2	3	4	5
...se sintió satisfecho y apreciado por sus labores hogareñas?	1	2	3	4	5
...se concentró y pensó claramente acerca de sus actividades hogareñas como necesitaba?	1	2	3	4	5
...resolvió problemas hogareños sin excesivo estrés?	1	2	3	4	5
...tomó decisiones con respecto a sus actividades hogareñas cuando necesitaba?	1	2	3	4	5
...hizo reparaciones o cuidó usted mismo del mantenimiento de su hogar como lo necesitaba?	1	2	3	4	5

¿Usted toma algún curso, asiste a clases o imparte alguna clase en una escuela o colegio durante la semana pasada? _____

1.-Si contesto “NO”, anote el motivo, no conteste esta hoja y pase a la hoja 6.

- a) Por enfermedad _____
- b) Por situación emocional _____
- c) Por que ya no estudia _____
- d) Otro _____

2.- Si contesto “SI”, conteste esta hoja..

Durante la semana pasada cuanto tiempo usted...	Nunca	Rara vez	Algunas veces	Muchas veces	Frecuente-mente
...disfrutó de su trabajo en clase/curso?	1	2	3	4	5
...trató de ir hacia adelante en su trabajo de clase/curso?	1	2	3	4	5
...realizó su trabajo de clase/curso sin excesivo estrés?	1	2	3	4	5
...penso claramente en clase/curso?	1	2	3	4	5
...tomó decisiones acerca de su trabajo en clase/curso cuando lo necesitó?	1	2	3	4	5
...se sintió complacido con los logros en su trabajo en clase/curso?	1	2	3	4	5
...se sintió interesado en su trabajo en clase/curso?	1	2	3	4	5
...se concentró en su trabajo en clase/curso?	1	2	3	4	5
...se sintió bien mientras hace su trabajo de clase/curso?	1	2	3	4	5
...se comunicó e interactuó con facilidad con otras personas en su clase/curso?	1	2	3	4	5

El siguiente cuestionario hace referencia a sus actividades durante su tiempo libre como ver televisión, leer el periódico o revistas, regar plantas, visitar museos, ver películas o eventos deportivos.

	Nunca	Rara vez	Algunas veces	Muchas veces	Frecuente-mente
¿Cuándo usted tuvo tiempo, cuantas veces usted usó el tiempo para actividades recreativas?	1	2	3	4	5
¿Cuánto disfrutó de sus actividades recreativas?	1	2	3	4	5
¿Cuánto planeo sus actividades recreativas antes de emprenderlas?	1	2	3	4	5
¿Cuánto se concentró y puso atención en sus actividades recreativas?	1	2	3	4	5
¿Si surgía un problema en sus actividades recreativas, usted lo resolvió sin excesivo estrés?	1	2	3	4	5
¿Cuánto mantuvo su interés en sus actividades recreativas?	1	2	3	4	5

¿Durante la semana pasada cuantas veces usted...	Nunca	Rara vez	Algunas veces	Muchas veces	Frecuentemente
...disfrutó de estar o hablar con sus amigos o parientes?	1	2	3	4	5
...considero reunirse con amigos o parientes?	1	2	3	4	5
...hizo planes a futuro junto con sus amigos o parientes?	1	2	3	4	5
...disfrutó hablando con sus compañeros de trabajo y vecinos?	1	2	3	4	5
...fue paciente con otros cuando estos se irritaban?	1	2	3	4	5
...se sintió interesado en los problemas de otros?	1	2	3	4	5
...sintió afecto hacía una o mas personas?	1	2	3	4	5
...se sintió bien con otras personas?	1	2	3	4	5
...bromeaba o se reía con otras personas?	1	2	3	4	5
...sintió que necesitaba de sus amigos o parientes?	1	2	3	4	5
...sintió que la relación con sus amigos o familiares transcurría sin mayores problemas?	1	2	3	4	5

¿Tomando en consideración todo, durante la semana pasada que tan satisfecho se sintió usted de su...	Muy mal	Mal	Regular	Bien	Muy bien
...salud física?	1	2	3	4	5
...ánimo?	1	2	3	4	5
...trabajo?	1	2	3	4	5
...actividades del hogar?	1	2	3	4	5
...relaciones sociales?	1	2	3	4	5
...relaciones familiares?	1	2	3	4	5
...actividades recreativas?	1	2	3	4	5
...habilidad en las funciones de la vida diaria?	1	2	3	4	5
...interés y/o ejecución sexual?	1	2	3	4	5
...nivel económico?	1	2	3	4	5
...situación de alojamiento o vivienda?	1	2	3	4	5
...habilidad a mantenerse físicamente sin sensación de mareo, inestabilidad o caída?	1	2	3	4	5
...su visión para realizar su trabajo o actividades recreativas?	1	2	3	4	5
...sobre su sensación de bienestar?	1	2	3	4	5
...sobre su medicación?_____	1	2	3	4	5
...que tan satisfecho se sintió con su vida durante la semana pasada?	1	2	3	4	5

ANEXO III.**HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

El abajo firmante

Con domicilio en:

Otorga su consentimiento para participar en el estudio "EFECTO COADYUVANTE DEL EXTRACTO DILIZABLE DE LEUCOCITOS (Inmunomodulador) EN EL MANEJO FARMACOLÓGICO Y TERAPEUTICO DE LA DEPRESIÓN MAYOR"

He recibido una explicación completa del Dr(a). _____, responsable del estudio, acerca de su naturaleza, propósito y duración. He podido preguntar mis dudas sobre todos los aspectos del estudio.

Después de haber meditado, me comprometo a colaborar con el doctor _____ e informarle de inmediato de cualquier anomalía que pudiera observar.

Estoy informado (a) y consciente de que puedo abandonar el estudio en cualquier momento, si así lo deseo.

Mis datos personales no serán divulgados y todos los datos recogidos en el estudio se mantendrán de forma confidencial. Doy mi conformidad para que estos datos puedan examinarlos las personas responsables del estudio bajo la autoridad delegada del investigador y los representantes de las Autoridades Sanitarias. Por último, doy mi conformidad para no restringir en ningún momento el uso que pudiera derivarse de los resultados del estudio.

Fecha (día, mes y año)

Fecha (día, mes y año)

Firma del Investigador

Firma del Testigo (s)

Fecha (día, mes y año)

Firma del Participante