

11241
3
20)

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA Y SALUD MENTAL



DESCRIPCION DE LA RESPUESTA INMUNE CELULAR A MITOGENOS EN
PACIENTES DEPRIMIDOS SOMETIDOS A TRATAMIENTO
CON ANTIDEPRESIVOS

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PSIQUIATRIA

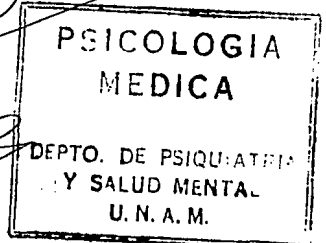
PRESENTA: DR. SIMON FERNANDO GARITANO-ZAVALA BURGOS.

TUTOR TEORICO Y METODOLOGICO:

DR. HECTOR ORTEGA-SOTO

MEXICO.D.F. 1994

Handwritten signature of Hector Ortega-Soto



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN 1994



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 está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

INDICE

INTRODUCCION.....	3
ANTECEDENTES.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
JUSTIFICACION.....	12
HIPOTESIS.....	13
OBJETIVO DE LA INVESTIGACION.....	13
MATERIAL Y METODOS.....	13
Grupo de pacientes.....	13
Medición de la respuesta	
proliferativa de linfocitos cultivados.....	15
Análisis.....	20
DISEÑO DE LA INVESTIGACION.....	21
RESULTADOS.....	21
DISCUSION.....	23
CONCLUSIONES.....	25
AGRADECIMIENTOS Y RECONOCIMIENTOS.....	26
GRAFICA.....	28
CUADRO I.....	29
CUADRO II.....	30
CUADRO III.....	31
CUADRO IV.....	32
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	33
ANEXOS.....	36

INTRODUCCION

En la práctica clínica se suele observar que los pacientes deprimidos tienden a presentar nuevas patologías, especialmente infecciosas, o bien, la severidad de otros padecimientos sistémicos presentes tiende a agravarse, esto es más notable en quienes sufren de enfermedades neoplásicas. Asimismo, pacientes oncológicos crónicos con pronóstico reservado que reciben apoyo psicológico y tienen mejores alternativas de contención ambiental suelen evolucionar menos tórpidamente (1). Inclusive se ha descrito que los sentimientos de esperanza juegan papel benéfico en el pronóstico probablemente por una cierta influencia en la respuesta inmune (2).

Varios investigadores se han interesado en estudiar los aspectos biológicos que están involucrados en estos fenómenos, y se ha abordado este tema desde variadas ópticas. Por ejemplo, Magendie, en 1839, sugirió que en la respuesta anafiláctica interviene el Sistema Nervioso Central (SNC), pero poco después, se descartó la hipótesis puesto que esa reacción se presenta normalmente en el animal descerebrado (3). Desde entonces el campo referente a la interrelación entre el Sistema Inmune y el SNC no fue muy atendido. En 1981, Ader demostró un condicionamiento clásico de la respuesta inmune en ratones (3), y siguieron varios estudios de psicología experimental tratando de comprobar distintas hipótesis sobre los mecanismos como podría afectar la psiquis y el Sistema nervioso a la fisiología de la inmunidad.

Un aspecto importante es la demostración de que las lesiones electrolíticas del hipotálamo, hipocampo y algunas estruc-

turas adyacentes llevan a alteraciones en el número y funciones de las células asesinas naturales (AN), y linfocitos T (LT) en el bazo, en el timo y en la sangre, de un modo que está influido por la edad y la asimetría cerebral del sujeto (4). Al respecto, también se ha propuesto que la modulación de LT es un fenómeno sujeto a la regulación del hemisferio izquierdo (5, 6). Otros centros integrativos del cerebro, tales como la corteza cerebral y el hipocampo también intervienen en el funcionamiento del sistema inmune (7). Era de esperarse que las áreas del cerebro relacionadas con la interacción entre los sistemas nervioso e inmune sean las regiones integrativas, ya que, desde el punto de vista neuropsicológico, el cerebro está organizado por sectores de funcionalidad (8).

Es probable que algunos efectos inmunológicos obedezcan a alteraciones en fibras específicas, noradrenérgicas y peptidérgicas, que terminan en zonas del timo, el bazo, las placas de Peyer y de la médula ósea (7).

Están reconocidas varias formas en que los neurotransmisores actúan sobre el Sistema Inmunitario. La inervación de la médula ósea está dada por fibras noradrenérgicas (7, 9). Se ha reconocido y se acepta que la adrenalina (Ad), la noradrenalina (NA) y la serotonina (Ser) inducen inmunosupresión, mientras que la acetilcolina (ACh) y la dopamina (DA) son neurotransmisores inmunoestimulantes (10).

También se conocen varios neuropeptidos sintetizados en el SNC y el Sistema Nervioso Periferico (SNP) que tienen efectos modulatorios sobre células del sistema inmune, como la somatosta-

tina (St), el péptido intestinal vasoactivo (PIV) y la sustancia P(SP) (4). Los linfocitos tienen receptores específicos para neuropéptidos del SNP y la unión con éstos puede inducir señales inmunorregulatorias, por ejemplo, se han identificado en leucocitos mononucleares humanos receptores para St y para PIV. Concentraciones picomolares de St inhiben la respuesta de proliferación a la estimulación con mitógenos de linfoblastos y los LT humanos. La SP modula la función inmune mediante su unión específica a receptores en LT y otros leucocitos que reconocen a su carboxilo terminal. Sus propiedades inmunológicas son estimulatorias: incrementar la captación de [3 H]timidina y de [3 H]leucina in vitro con o sin mitógenos -lo que refleja un aumento del metabolismo celular- e incrementa la producción in vitro de Ig A; evoca respuestas en los macrófagos, como la estimulación de la síntesis y liberación de metabolitos del ácido araquidónico; incrementa la liberación de la enzima lisosómica de SP por los polimorfonucleares (PMN) y estimula la fagocitosis y tiene actividad quimiotáctica. La SP también estimula la incorporación de 32 P en los fosfolípidos de la membrana por la activación de la vía del fosfatidilinositol (4). El PIV se sintetiza en mastocitos y plaquetas, activa la producción de AMPc en linfocitos y tiene efectos en la función de los leucocitos (10).

Otros neuroreguladores involucrados son la histamina, α , β y γ -endorfinas, leu y met-enkefalinas, colecistoquinina, calcitonina, péptido relacionado al gene de la calcitonina, angiotensina II, factor de crecimiento nervioso (10), neuropéptido Y, que tiene una patrón de distribución similar a NA en el timo (11).

En relación a la intervención de los péptidos opioides, se han identificado receptores específicos en linfocitos esplénicos y en los de sangre periférica (5). Están demostrada la presencia de receptores para met-enkefalina en LT humanos. La met-enkefalina y la hormona adrenocorticotropica (ACTH) tienen efectos inhibitorios sobre la función linfocítica que, al parecer, están mediados por distintos tipos de receptores. Sin embargo, las β -endorfinas y la met-enkefalina estimulan la quimiotaxis de leucocitos mononucleares humanos in vitro. La naloxona bloquea esa respuesta a los opioides, lo que sugiere que los leucocitos poseen receptores estereoespecíficos para este tipo de péptidos. Vale la pena señalar que el efecto de las β -endorfinas en los linfocitos parece no estar mediado por un receptor opioide clásico sino más bien por un receptor que interactúa con la porción carboxilo terminal de la β -endorfina (4,7). También se ha sugerido una intervención directa de opioides endógenos en la inmunidad humoral (12).

Por otro lado, hay moléculas del Sistema Inmunológico que tienen acción a nivel neuroendocrino, muchas con estructura idéntica a neuropéptidos neurotransmisores. Las sustancias con un papel inmunorregulador que influyen en el SNC tienen modos de acción que pueden ser de tipo autocrino, paracrino o endocrino. Se sabe que algunas interleucinas son producidas y reconocidas por células del SNC, se ha demostrado actividad de la interleucina-1 como neurorreguladora y sobre células que liberan CRH en hipotálamo (13,14,15,16), así como la producción de otras interleucinas en células nerviosas(10). Existen antígenos proteicos muy semejantes entre ellos secretados tanto por linfocitos como

por neuronas (4).

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

La relación entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune apoya fuertemente la idea de que existe una asociación entre el trastorno depresivo y las experiencias estresantes con las alteraciones en la concentración de glucocorticoides circulantes y las medidas de la actividad del sistema inmune. Se ha constatado un incremento de la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en alrededor del 50% de pacientes deprimidos (17). Asimismo, el estrés reduce la expresión de receptores para interleucinas en linfocitos(4, 10, 11, 19). La privación de sueño produjo variaciones en niveles de interleucinas 1 y 2, y cambios en la respuesta inmune celular a diferentes mitógenos, sin embargo carece de relación con el ritmo circadiano de cortisol (20).

Se han publicado varios estudios y reportes de caso sobre el estado del sistema inmune en pacientes deprimidos; en la mayor parte de ellos se utiliza la respuesta de proliferación de linfocitos al estímulo con mitógenos como un indicador de la respuesta inmune, siendo evidente una tendencia a la inhibición de esta respuesta (5,9,17,21,22,23). Puesto que los glucocorticoides son inmunosupresores conocidos, probablemente la hipercortisolemia de algunos enfermos deprimidos tenga un efecto en el abatimiento de

su respuesta inmune (16).

El trabajo que se presenta explora la relación entre el cambio en el estado de ánimo deprimido por la presencia de un Episodio Depresivo Mayor, que recibe tratamiento antidepresivo, y el cambio en la proliferación de linfocitos, como medida de la respuesta inmune celular al mitógeno Fitoheماغlutinina antes de iniciar la medicación, y seis semanas después, cuando se constata respuesta clínica favorable al fármaco.

ANTECEDENTES

Como ya se mencionó, desde el siglo pasado que se ha sugerido la existencia de una relación funcional entre el SNC y el Sistema Inmunitario.

En 1989, Darko y cols (17), reportaron que el porcentaje de LT, la relación T4/T8, y la respuesta de proliferación de linfocitos estimulada con dosis bajas de Con-A de pacientes deprimidos fueron significativamente diferentes de los observados en controles sanos. Sin embargo, no detectaron una correlación importante entre las medidas de inmunidad celular y la concentración sanguínea de neurohormonas. Una observación relevante de sus estudios es que las dosis variables de mitógeno ejercen efectos diferentes por lo que se recomienda siempre incluir una curva dosis respuesta en este tipo de estudios.

Por su parte, Kronfol y House (20), investigaron la función inmune celular de pacientes maníacos y esquizofrénicos medicados con neurolépticos. Sólo los maníacos mostraron una respuesta de inmunidad celular diferente a la de los controles no medicados.

Los autores sugieren que además de resultados anormales en la prueba de supresión a la dexametasona y un acortamiento de la latencia al primer episodio de sueño de movimientos oculares rápidos, algunos pacientes maníacos tienen anormalidades en la inmunidad celular. Estos mismos autores reportaron (24), por primera vez, una disminución de la inmunidad celular similar en enfermos deprimidos y maníacos.

En muchos casos los datos de algunas investigaciones no han podido ser reproducidos e, inclusive, hay algunos reportes de incremento en la respuesta proliferativa de linfocitos a fitohemaglutinina A (PHA). Al medir la respuesta de linfocitos a la PHA con dosis óptimas (180 ug/ml) a 8 pacientes deprimidos internados, se vio un incremento significativo en la respuesta linfocitaria de los pacientes en comparación con los controles sanos. Dado que 5 de los pacientes deprimidos estaban fuera del intervalo de confianza (IC) del 95% y que 3 estaban fuera del IC del 99% del promedio de los controles sanos, los autores propusieron que subpoblaciones de pacientes deprimidos pueden tener respuestas diferentes a la PHA (25, 27).

En otro estudio (25), se midió la citotoxicidad dependiente de anticuerpos en enfermos maníacos y deprimidos, ambos grupos de pacientes mostraron una reducción de la función inmune en comparación con el grupo control. Algunos pacientes deprimidos recibían medicación antidepressiva o ansiolítica; sin embargo, al comparar los resultados de éstos con los de los pacientes que no recibían antidepressivos las diferencias no fueron significativas. Este trabajo no estaba específicamente dirigido a determinar el

papel de los fármacos psicotropos en la inmunidad. Los pacientes en fase maniaca que recibían neurolépticos mostraron una mayor reducción en la respuesta, esta observación es sugestiva de un efecto inmunosupresor del haloperidol.

Kronfol y House (27) hallaron una correlación negativa entre los niveles de cortisol plasmático y la cantidad de leucocitos circulantes, así como entre ésta y los de niveles de C_3 y C_4 y la actividad mitogénica in vitro.

Acerca de la relación entre la severidad del padecimiento y la función inmunológica, Schleifer y cols (28) observaron que la disminución de la respuesta a mitógenos fue mayor en pacientes hospitalizados que en ambulatorios. Por otro lado, Maes y cols (18) reportaron que la disminución de la respuesta a PHA y PWM fue mayor en los pacientes severamente deprimidos con melancolía, que en los que cursaban con una afección leve; además, los pacientes con depresión grave mostraron valores de cortisolemia post-dexametasona más altos. No hubo diferencias en la excreción de MHPG entre los grupos estudiados; este parámetro mostró una relación inversa con los índices de función inmune, especialmente con los resultados de estimulación con PHA.

Wodarz y cols (29), hallaron que la respuesta linfocitaria inducida por PHA, Con-A y PWM en células de 20 sujetos que cumplieran con los criterios de Episodio Depresivo Mayor fue similar a la de los controles sanos. Tampoco encontraron datos que les permitiera confirmar que la edad o la severidad de la depresión influyan en la respuesta inmune. Posiblemente, las discrepancias con otros estudios que señalan hacia el lado opuesto, se relacionen con el tamaño de las muestras y la relativa

homogeneidad en la severidad de la depresión de los pacientes.

Hasta el momento, se carece de información con respecto al tiempo que tardaría en recuperarse la función inmune una vez que ha sido abatida por alguna razón. Empíricamente, se considera que en un plazo de 2 a 4 semanas se podría esperar la aparición de datos sugestivos de una tendencia a la normalización de la función inmune, especialmente cuando desaparece el agente etiológico de la inmuno-supresión (Ortega E, comunicación personal).

Respecto a la acción de los medicamentos antidepressivos sobre la respuesta inmune celular, estudios in vitro han demostrado, en general una acción inhibitoria, pero, las concentraciones que tienen este efecto corresponden a dosis más altas de las que se usan habitualmente en la clínica. En estudios in vivo no han demostrado efecto de la desipramina en la actividad de células AN de pacientes deprimidos, aunque, en el 10% de ellos, las concentraciones plasmáticas del fármaco eran suficientes para inhibirla in vitro, también se ha reportado que la sensibilidad inmunológica a la Desipramina de individuos sanos es diferente a la enfermos deprimidos, y que si un paciente recibe ADT y neuroleptico, habría un potencial efecto inmunoinhibitorio de ambos fármacos (30).

De los dos estudios hasta ahora realizados in vivo con ADTC, uno es con ratones, y el otro, de diseño longitudinal con pacientes deprimidos y controles sanos, no halló diferencias entre ambos grupos en la línea base, la proliferación inducida por mitógeno en el grupo de deprimidos estuvo significativamente

disminuida después de varios tratamientos antidepresivos somáticos exitosos, incluyendo ADTC, se trataba de un tratamiento continuo de 3 a 6 semanas con ADTC (n=7), Litio (n=2), o Terapia electroconvulsiva (n=6), tenían un nivel medio de la escala de Hamilton de 12.1 ± 8.0 después del tratamiento, y no se hizo ningún intento de establecer diferencias en relación al tipo de tratamiento, y la duración de éste no fue controlada (31).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen múltiples evidencias que apoyan la hipótesis de que la enfermedad depresiva se asocia con una modificación en la capacidad de respuesta inmunológica, habitualmente, una disminución de ella.

JUSTIFICACION

Hasta el momento carecemos de datos concluyentes de investigación clínica acerca de la influencia del tratamiento medicamentoso antidepresivo en la respuesta de linfocitos a mitógenos. Este punto debe aclararse pues múltiples estrategias de manejo clínico pueden desprenderse de la respuesta a esta interrogante.

HIPOTESIS

La mejoría en la enfermedad depresiva dada por el tratamiento antidepresivo con imipramina se relaciona con una elevación en la respuesta inmune celular al mitógeno fitohemaglutinina.

OBJETIVO DE LA INVESTIGACION

- Describir los cambios en la respuesta de proliferación de linfocitos a mitógenos (PHA), durante el tratamiento con imipramina en pacientes deprimidos.

MATERIAL Y METODOS

1.- Grupo de pacientes:

Si bien la población esperada para realizar el estudio era de 30 pacientes, por razones de índole administrativa, solo se realizó el trabajo con una población inicial de 16 pacientes, 2 fueron excluidos por haber presentado un cuadro infeccioso intercurrente, 1 no fue incluida en la segunda muestra por no presentar respuesta clínica, pues participaba de otro estudio doble ciego con placebo, de 4 pacientes se perdió la muestra inicial por falla técnica, y 2 abandonaron voluntariamente el tratamiento.

Los 7 pacientes restantes fueron ambulatorios, y cumplían con los criterios del DSM-IIIR (32) para Episodio Depresivo Mayor, tuvieron una evaluación inicial con dos investigadores

independientes en que se aplicó dos escalas para medir severidad del cuadro: la Escala para Depresión de Montgomery-Åsberg (33), y el Inventario de Beck (34, 35). Ese primer día se inició el tratamiento antidepressivo con Imipramina a una dosis inicial de 25 mg/día que se incrementó hasta 100 mg/día en cinco días, para luego, durante el seguimiento, hacer los incrementos necesarios. Durante las siguientes seis semanas se les aplicó ambos instrumentos cada seis a ocho días para medir el cambio en la severidad del padecimiento, sin realizar ninguna otra intervención que pueda afectarla, como podría ser una psicoterapia. El primer día del estudio, y antes de la primera dosis de imipramina, en condiciones de ayunas, se les tomó una muestra de 25 ml de sangre, 20 ml para el ensayo con PHA y 5 para medición de cortisol plasmático; una muestra similar se tomó 6 semanas después, para someterse al mismo procedimiento y poder comparar ambas medidas.

Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión y de exclusión:

1.1.- Criterios de inclusión:

- Entre 18 y 50 años de edad.
- Presencia de un EDM actual según los criterios del manual DSM-III R.
- Puntuación mínima de 20 en el Inventario de Depresión de Beck (IB).
- Puntuación mínima de 25 en la Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS).
- Firmar una carta de consentimiento para participar en el estudio.

1.2.- Criterios de exclusión:

- Presencia de otro trastorno mental diferente del de EDM, incluyendo abuso de drogas.
- Embarazo o posibilidad de ello.
- Presencia de enfermedad neurológica o física que comprometa la respuesta inmune.
- Estar recibiendo algún fármaco o sustancia que modifique la respuesta inmune.

1.3.- Criterios de eliminación:

- Abandono voluntario del estudio.
- Intercurrencia de enfermedad física que afecte la respuesta inmune, especialmente cuadro infeccioso.
- Falta de respuesta terapéutica al ADTC, o disminución menor al 75% en la escala de severidad de Montgomey-Åsberg.

2.- Medición de la respuesta proliferativa de linfocitos cultivados.

2.1.- Materiales:

Material fungible:

- Jeringas de 20ml heparinizadas.
- Tubos cónicos de 50ml.
- Solución amortiguadora de fosfatos. (PBS)
- Ficoll-Hypaque.
- Solución amortiguadora de fosfatos enriquecida con Glucosa-Sacarosa. (PBSGS)
- Medio RPMI-10 para el cultivo de las células.
- 1 mg/ml de PHA en el medio completo RPMI-10 (almacenar

- en alicuotas a -20oC).
- Reactivos y equipo para conteo celular.
- 50 uCi/ml de metil timidina marcada con ³H en medio completo RPMI-10.
- Etanol al 100%
- Fluido de centelleo para muestras marcadas con ³H no acuosas.
- Papel filtro para contador de células.
- Cajas de cultivo de 96 pozos.

Material no fungible:

El siguiente material pertenece a los laboratorios donde se realizaron los procedimientos para el aislamiento y cultivo de linfocitos.

- Centrifugadora de 3000 rpm.
- Pipetas Pasteur de 10ml.
- Cosechador para múltiples pozos.
- Incubadora.
- Contador de líquido de centelleo para ³H y frascos.
- Campana de flujo laminar.

2.2.- Aislamiento de linfocitos de sangre periférica.

Se realizó en la División de Investigaciones Clínicas del Instituto Mexicano de Psiquiatría bajo el siguiente método (36):

Se toma una muestra de 20ml de sangre venosa en tubo con 200 ug de heparina y se la diluye 1:1 en una solución amortiguadora de fosfatos (PBS).

Los linfocitos se aíslan por centrifugación a 1500 r.p.m. durante 20min entre 15 y 20°C en gradientes de Ficoll-Hypaque, colocando 13 ml de Ficoll por cada 20 ml de muestra de sangre diluida. Después de centrifugar se observa la muestra a contraluz y se verifica el halo blanquecino constituido por linfocitos. Se extrae el suero con sistema de vacío y se desecha.

El halo blanquecino se transporta a un tubo cónico de 50ml con pipeta Pasteur. Se efectúan tres lavados seguidos, con 33 ml de una solución amortiguadora de fosfatos enriquecida con Glucosa-Sacarosa. Se extrae el sobrenadante y la pastilla formada en el fondo del tubo se resuspende en 5ml del medio RPMI-10. Las células se cuentan en una cámara de Neubauer y se verifica su viabilidad por el método de exclusión de azul tripan.

2.3.- Cultivo para proliferación de mononucleares de sangre periférica inducida con mitógenos. (35).

Es la medición del número de células mononucleares de sangre periférica (CMSP) presentes en un cultivo antes y después de la adición de un agente estimulante de la proliferación celular, en este caso el mitógeno Fitohemaglutinina (PHA), que es una lectina de origen vegetal, diluido a tres concentraciones diferentes. Esta lectina se une a la fracción azucarada de la glicoproteína de superficie del linfocito, y emula la agregación que induce la activación de los linfocitos y por tanto se desencadena la proliferación linfoblastos, esta estimulación es mejor a cierta concentración del mitógeno, que es la dosis óptima, con mayor cantidad de PHA presente se observa menor división celular.

La proliferación celular está determinada por la

incorporación estimada de [³H]timidina en el ADN, un proceso que está íntimamente relacionado a los cambios subyacentes en el número de células. El procedimiento que se ha seguido da una estimación de la síntesis de ADN y la proliferación en una población celular, no proporciona información sobre la proliferación de células individuales.

Esta parte del estudio la realizó el equipo del Departamento de Inmunología del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México, siguiendo el siguiente protocolo:

Se diluye y ajusta la concentración de CMSP a 1×10^6 cél/ml con el medio RPMI-10.

Se pone 100ul de la suspensión de las células en cada pozo de la placa (Así se dispuso de 250×10^3 cél/pozo).

Cada condición experimental se preparó por sextuplicado, y se midió tanto en los pozos con mitógeno como en los que no fueron estimulados (controles).

Se usaron tres concentraciones del mitógeno: 1:100, 1:200 y 1:400, que equivalen a 10, 5 y 2.5 ug/ml de PHA respectivamente.

Se diluyó 1mg/ml de solución de PHA, luego se agregó 100ul del medio RPMI-10 solo a las columnas 1 a 3 de la placa (control), 100ul de la dilución 1:400 en las columnas 4 a 6, 100ul la dilución 1:200 a las columnas 7 a 9, y 100ul de la dilución 1:100 a las columnas 10 a 12. Se replicó esta distribución en la fila siguiente de 12 pozos, de modo que para cada muestra se dispuso de 24 pozos, 6 sin mitógeno, y los 18 siguientes, con las distintas concentraciones de PHA.

Se incubó durante 48 horas a 37°C con 5% de CO₂. Seguidamente se agregaron pulsos de [³H]timidina para incorporarla al cultivo celular colocando 20 µl de [³H]timidina 50 µCi/ml a cada pozo (1.0 µCi) y se siguió incubando por 24 horas más, posteriormente se realizó la cosecha.

La cosecha de los cultivos celulares se realizó con un cosechador automático que aspira y lisa células, transfiere DNA al papel filtro, en tanto que se separa [³H]timidina no incorporada. Se transfirió a los frascos de centelleo y se agregó el líquido de centelleo a cada uno.

La cuenta de las muestras se realizó usando un contador de líquido de centelleo. Se calcula el promedio de cuentas por minuto (cpm) de los cultivos, tanto los controles como los estimulados, debe haber una variación menor al 20% en los cultivos replicados.

Los datos brutos se expresan en cuentas por minuto de incorporación de [³H]timidina, y el índice de estimulación celular se expresa por el promedio más la Desviación Estándar (DS) de las cuentas de los 6 pozos que están bajo una condición determinada, lo que permite mayor exactitud que si fuera solo un pozo el que se observara.

El índice de estimulación se obtiene calculando el cociente: cpm en células con estímulo/cpm en células no estimuladas. Donde el valor de cpm de cada condición se divide entre la cpm del control. (35)

Este procedimiento estuvo de acuerdo con los lineamientos éticos del comité de ética del Instituto Mexicano de Psiquiatría.

3.- ANALISIS

Las variables analizadas fueron: "Severidad de la depresión" según el puntaje obtenido con la aplicación de la Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg y el Inventario de Beck, y el "Índice de proliferación celular" para cada concentración de PHA, explicado anteriormente.

El análisis estadístico fue univariado y bivariado con el apoyo de los programas de cómputo SYSTAT y STATA (36).

3.1.- Análisis univariado:

- Con fines descriptivos se obtuvieron rangos, promedios, mediana, desviaciones estándar, e intervalos de confianza, de cada una de las variables de la población estudiada.

3.2.- Análisis bivariado:

Debido a la N de la población (N=7), se utilizaron pruebas no paramétricas.

- Para rechazar la Hipótesis nula de que la diferencia de medianas del índice de proliferación celular es igual a 0 entre las observaciones basal y final, para cada concentración de PHA, se utilizó la Prueba del Signo. Esta se escogió debido a que no depende de las suposiciones de una distribución normal. La prueba se centra en la mediana como una medida de tendencia central o de localización (37), y tiene una potencia-eficiencia cerca del 95% para N=6, pero declina a medida que el tamaño de la muestra se incrementa, hasta una eficiencia final del 63% (38). La significancia a una cola de distribución binomial prueba que la mediana

de la condición final es mayor que la mediana de la condición inicial, mientras que la significancia a dos colas simplemente demuestra que ambas condiciones son diferentes (36).

- Utilizando el coeficiente de correlación de rango de Spearman, puesto que las variables tienen distribución ordinal y es una prueba útil cuando al menos una de las variables numéricas no tiene distribución normal (39), se correlacionó el delta de las medias de severidad de depresión, expresado en porcentaje de mejoría, con el delta de las medias del índice de proliferación celular, también expresado en porcentaje de mejoría.

DISEÑO DE LA INVESTIGACION

Se trata de un estudio de cohorte descriptiva.

RESULTADOS

La población estudiada fue de 7 pacientes que cumplieron criterios de DSMIII-R para Episodio Depresivo Mayor actual, 3 varones y 4 mujeres, con un promedio de edad de 35.5 años ($DS \pm 3.53$; rango 30-42) y una mediana de 36 años. Todos recibieron Imipramina a una dosis promedio de 146 mg/día ($DS \pm 36.4$). No se identificaron a los pacientes que cumplieran con criterios para Depresión con Melancolía.

Las medidas de tendencia central para los niveles basales de severidad de depresión fueron, con MADRS, media de 29.0 puntos ($DS \pm 9.2$) y mediana de 27 puntos; con IB, media de 22.14 puntos ($DS \pm 9.1$) y mediana de 20. La media del porcentaje de mejoría en la depresión -de todo el grupo- se resume en el Cuadro I donde se

observa, de acuerdo a ambas escalas, un nivel de recuperación mayor al 75%.

Las medidas de tendencia central para los niveles basales de los índices de proliferación celular de acuerdo a las concentraciones de PHA fueron, para [2.5 ug/ml], una media de 11.8 ($DS \pm 3.7$) y una mediana de 11.4; para [5.0 ug/ml], una media de 16.0 ($DS \pm 4.1$) y una mediana de 16.4; para [10 ug/ml], una media de 20.0 ($DS \pm 7.0$) y una mediana de 18.2. La media del porcentaje de mejoría en el índice de estimulación de la proliferación de linfocitos para todo el grupo, se resume en el Cuadro II, para las tres diluciones de PHA la diferencia entre el nivel basal y el final es mayor al 100% en la mayoría de los casos (En 4 fueron menores a 80.5%).

Los resultados de la Prueba del Signo se presentan en el Cuadro III. La mejoría en el índice de estimulación fue significativa para las concentraciones de 2.5 y 5 ug/ml de PHA, tanto con una cola ($p=0.00785$), como con dos colas ($p=0.156$) de distribución binomial .

La Prueba de correlación de rango de Spearman con $p=0.1$, para $N=7$ exige un valor $r_s \geq 0.60$ para ser significativa (37). Se realizaron correlaciones entre los delta de mejoría en la severidad de la depresión, con los delta de mejoría en los índices de proliferación celular así como entre las dos escalas de severidad de depresión. Solamente alcanza este valor la correlación de delta de IB con delta de índice de proliferación a la dilución de PHA 1:200 (5ug/ml), las demás medidas no fueron significativas.

Aunque en este estudio no se usó un grupo control, se midió la respuesta inmune a PHA de 3 voluntarios sanos, para ajustar la técnica de laboratorio. En el nivel basal, la media de las c.p.m. de los pacientes fue mayor al control de los voluntarios, pero el índice de estimulación de los pacientes fue menor con las tres diluciones del mitógeno, los datos se resumen en el cuadro IV.

DISCUSION

El índice de proliferación celular a mitógeno registrado por los pacientes deprimidos, es menor en el nivel basal (antes de recibir Imipramina) que en el final (durante la sexta semana de tratamiento). La gráfica muestra las dos curvas de dosis respuesta, donde se observan las medias de los índices de proliferación celular según las concentraciones de PHA al inicio y al final del estudio. Esta diferencia tiene validez estadística para las concentraciones de 2.5 y 5 ug/ml del mitógeno, que, a su vez, son las dosis más próximas a la óptima. Es probable que con las siguientes diluciones la respuesta sea mejor, pero se espera que con concentraciones menores empiece el descenso característico.

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

No se establece una correlación significativa entre severidad del padecimiento y respuesta inmune celular, como algunos

autores ya lo habían mencionado (18, 41).

Hasta el momento, no se ha reportado en la literatura internacional una recuperación del índice de estimulación celular en relación al tratamiento somático antidepressivo. El reporte de Albrecht, de 1985, (31) es de un estudio en el que se tomaron varios grupos pequeños de pacientes deprimidos que tuvieron una mejoría en un estado depresivo, uni o bipolar, posterior a un tratamiento somático (ADTC, Litio o TEC), y separó un subgrupo de enfermos que cumplían criterios para Melancolia, y el tiempo entre la medida basal y la final fue entre 3 y 6 semanas, ese estudio halló que había una disminución de la proliferación de linfocitos. Cabe observar que en ese caso, se utilizaron tres lectinas (PHA, Concanavalina A y PWM), pero a una sola concentración de cada una, lo que implica que probablemente no se haya empleado la dosis óptima. En el presente trabajo, para evitar esto es que se hace la estimulación con diferentes diluciones de PHA.

Como ya se dijo, este estudio no cuenta con un grupo control, como la mayoría de los reportes previos en que se compara la proliferación de linfocitos de pacientes deprimidos y sujetos sanos. Sin embargo se observó una menor estimulación en el nivel basal de los pacientes en comparación con la respuesta de los voluntarios sanos que participaron para el ajuste de la técnica, lo que es congruente con los datos de abatimiento de la función inmune durante un estado depresivo.

Es un paso adelante el haber controlado algunas variables como severidad del padecimiento, tiempo de tratamiento y factores

intercurrentes, sin embargo no se pueden eliminar factores propios del sujeto, como su actitud ante el tratamiento, o ante ser sujeto de una investigación, el incremento de las expectativas y los consiguientes sentimientos de esperanza por ello, así como la respuesta placebo que pudo haber estado presente.

Una limitante muy importante de índole metodológico es el tamaño de la muestra, ya que con una $N > 30$ la potencia estadística de los resultados que se obtuvieran sería mayor.

Otro aspecto es que los ensayos en el laboratorio para los niveles basales se hicieron en días distintos, de acuerdo a la incorporación de pacientes al estudio, lo que probablemente influya como diferencias no controlables entre los miembros de la cohorte, para evitarlo, una medida sería el tener un control interno.

CONCLUSIONES

Los resultados del estudio apoyan la hipótesis de que el estado de ánimo influye sobre la respuesta inmune celular a mitógenos, suponemos que median en este fenómeno varios mecanismos. Sin embargo, si nos enfocamos exclusivamente a la acción de un estado químico alterado, como es la enfermedad depresiva en su componente biológico, probablemente haya una o más alteraciones comunes a los dos sistemas, ya que la acción directa sobre la neurotransmisión con el ADTC ha influido en un cambio en la capacidad de los linfocitos de responder al estímulo.

Otro elemento a destacar es la falta de correlación entre la severidad de la depresión y el índice de estimulación, esto

querría decir que ya sea leve o grave, en la depresión están alterados los mismos procesos neurofisiológicos, y solamente esto bastaría para afectar a los linfocitos, y que los aspectos psicológicos tienen más bien rol factor protector o de riesgo.

La actitud corresponde a una cognición, la cual también cambia como consecuencia de un estado depresivo. Actualmente se va conociendo que algunos procesos cognitivos, como la anticipación, tienen un correlato neurofisiológico, probablemente con los mismos neurotransmisores y neuropéptidos involucrados en la respuesta inmune.

El tamaño de la muestra, como se dijo, puede ser una limitante, sin embargo, más importante, aunque se tuviera una N parecida, es que siguiendo el mismo método se obtengan los mismos resultados, por ello la necesidad de continuar esta línea de investigación.

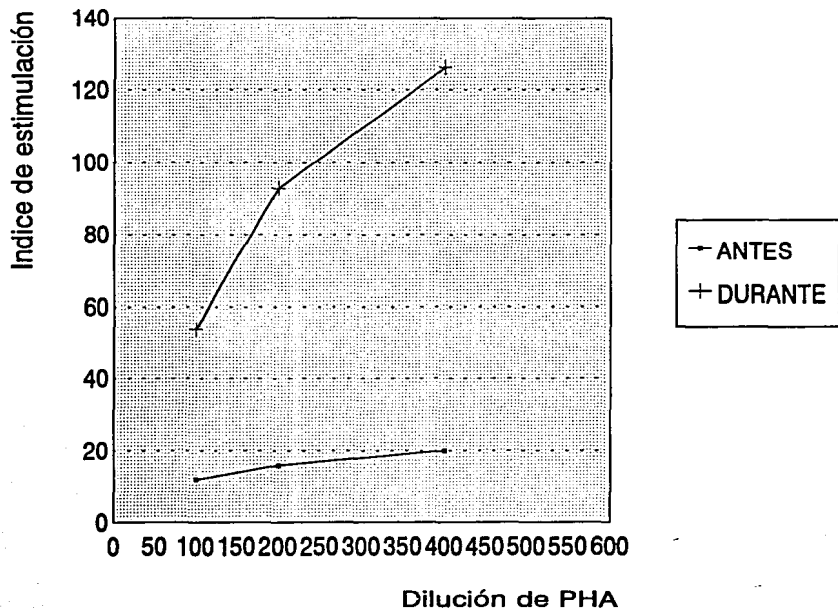
AGRADECIMIENTOS Y RECONOCIMIENTOS

Es importante expresar mi agradecimiento por el apoyo prestado por los equipos de los laboratorios en el Instituto Mexicano de Psiquiatría, en especial a la Biol. Lourdes Huerto quien se encargó de la separación de linfocitos. A los compañeros de la residencia médica del mismo centro quienes cooperaron en la invitación de pacientes a participar del estudio y que fueron voluntarios sanos y a todos los otros compañeros de trabajo clínico que apoyaron el desarrollo de esta investigación. Asimismo, al equipo de trabajo del Departamento de Inmunología del

Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México.

También un reconocimiento especial por el asesoramiento en los aspectos inmunológicos al Dr. Enrique Ortega-Soto, investigador titular del Departamento de Inmunología del Instituto de Investigaciones Biomédicas, quien a su vez dirigió los procedimientos técnicos para la medición de los parámetros de respuesta inmune.

INDICE DE ESTIMULACION DE PROLIFERACION CELULAR EN PACIENTES DEPRIMIDOS
SEGUN LA DILUCION DE FITOHEMAGLUTININA



CUADRO I

MEDIDAS DE RESUMEN DE LA MEJORA EN LA SEVERIDAD DE LA DEPRESION

Escala	Promedio de mejoría (%)	Desviación Estándar	[Intervalo de confianza 95%]
MADRS	77.1	22.9	54.3 - 100.0
I.BECK	86.5	12.4	74.0 - 99.0

ESTÁ TERMS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CUADRO II

MEDIDAS DE RESUMEN DE LA MEJORA EN EL INDICE DE ESTIMULACION

Concentración de PHA $\mu\text{g/ml}$	Promedio de mejoría (%)	Desviación Estándar	[Intervalo de Confianza 95%]
2.5	301.9	360.5	241.7 - 962.0
5.0	431.2	350.7	81.0 - 781.5
10.0	415.3	330.0	86.0 - 745.0

CUADRO III

RESULTADOS Y NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE LA PRUEBA DEL SIGNO

Concentración DE PHA $\mu\text{g/ml}$	Basal	Final	Positivo	Negativo	Pr ($K \geq 7$)*		Pr ($K \geq 6$)*	
					1 cola	2 colas	1 cola	2 colas
2.5	20.0	126.4	0	7	0.0078	0.0156	-----	
5	16.0	93.0	0	7	0.0078	0.0156	-----	
10	11.8	54.0	1	6	-----		0.0625	0.1250

* $p \leq 0.05$

CUADRO IV

INDICE DE ESTIMULACION VOLUNTARIOS SANOS Y MEDIA BASAL DE PACIENTES

Voluntario	Control c.p.m.	PHA 10 μ g/ml Ind. de est.	PHA 5 μ g/ml Ind. de est.	PHA 2.5 μ g/ml Ind. de est.
1	1820 \pm 560	51.6 \pm 7.4	58.0 \pm 3.3	57.5 \pm 12.7
2	1705 \pm 584	55.6 \pm 5.6	63.0 \pm 10.0	86.4 \pm 14.7
3	1530 \pm 603	92.6 \pm 18.3	95.3 \pm 13.0	110.6 \pm 20.3
Media basal	5103 \pm 1311	11.8 \pm 3.4	16.0 \pm 3.8	20.0 \pm 6.5

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

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

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

- and immunity. Lymphocyte function in ambulatory depressed patients, hospitalized schizophrenic patients, and patients hospitalized for herniorrhaphy". Arch Gen Psychiatry 42: 129-133, 1985.
29. Wordaz N; Rupprecht R et al.: "Normal lymphocyte responsiveness to lectins but impaired sensitivity to in vitro glucocorticoids in major depression". J Affective Dis 22: 241-248, 1991.
 30. Miller A; Lackner C: "Tricyclic antidepressant and immunity", en: Miller A (Ed): Depressive disorders and immunity. Progress in Psychiatric Series. American Psychiatric Press, U.S.A., 1989.
 31. Albrecht J; Helderman JH; Schelsser MA y cols: "A controlled study of cellular immune function in affective disorders before and during somatic therapy". Psychiatry Res 15: 185-193, 1985.
 32. American Psychiatric Association: "DSM-III-R Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" ed 3, revised. Washington D.C. 1987.
 33. Montgomery S; Asberg M: "A new depressive scale designed to be sensitive to change". Brit J Psychiatry 134: 382-389, 1979.
 34. Beck AT; Ward CH; Mendelson M; Mock J; Erbaugh J: "An inventory for measuring depression". Arch Gen Psychiatry (4): 561-571, 1981.
 35. Bech P; Malt UF; Dencker UG; Ahlfors UG; Elgen K; Lewander T y col: "Scales for assessment of diagnosis and severity of mental disorders". Acta Psychiatr Scand 87 (suppl 372): 40, 1993.
 36. Coligan J; Kruisbeek A; Margulies D; Shevach E; Strober W: "Current Protocols in Immunology". Greesne Publishing Associates and Wiley-Interscience.
 37. Daniel W: "Bioestadística. Base para el análisis de las ciencias de la salud". Limusa 3a ed, México, 1991.
 38. Siegel S: "Estadística no paramétrica aplicada a las ciencias de la conducta". Trillas 3a ed, México, 1990.
 39. Computing Resource Center. "Stata Reference Manual. Release 3" . 5a ed, Santa Mónica CA, 1992.
 39. Dawson-Sauders B; Trapp RG: "Bioestadística médica". Manual Moderno, México, 1993.

40. Frank E; Frieu RF; Jarret RB; Keller MB; Kupfer DJ; Lavori PW y cols: "Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder". Arch Gen Psychiatry 48: 851-855, 1991.
41. Richelson E: "Treatment of acute depression" en: Dunner D(Ed): "Psychopharmacology I". Psychiat Clin North America 16(3): 461-478, 1993.

Escala de M.A.D.R.S.

La escala de S. Montgomery y M. Asberg para la depresión (Brit. J. Psychiat, 1979; 134: 382-9) o M.A.D.R.S., consta de 10 ítems, que son los criterios más frecuentes y más sensibles al tratamiento. Esta escala cuantitativa de fácil manejo, permite obtener una puntuación total, mediante la suma de las puntuaciones obtenidas en cada ítem. La disminución de la puntuación total permite apreciar la evolución favorable del paciente.

Instrucciones

El médico debe evaluar cada ítem a lo largo de la consulta. Se decidirá, si la evaluación se sitúa en los pasos definidos de la escala (0, 2, 4, 6) lo que se hará por lo general, o entre ellos (1, 3, 5).

- 1.— *Tristeza aparente*: El paciente expresa abatimiento, tristeza y desesperación a través de la voz, el gesto y la expresión mímica.

Evalúese en función de la gravedad e incapacidad para ser animado.

0 No tristeza.

1

2 Parece desanimado, pero se anima fácilmente.

3

4 Parece triste e infeliz la mayor parte del tiempo.

5

6 Parece desgraciado todo el tiempo. Extremadamente abatido.

- 2.— *Tristeza informada*: El enfermo aporta datos verbales sobre su humor deprimido, independientemente de que lo exprese por su apariencia o no. Incluye ánimo bajo, abatimiento, desesperanza, sentimiento de desamparo.

Evalúese de acuerdo con la intensidad, duración e influenciabilidad por las circunstancias del humor.

0 Tristeza ocasional en armonía con las circunstancias ambientales.

1

2 Tristeza que cede (se anima) sin dificultad.

3

4 Sentimientos de tristeza o abatimiento profundo, pero el humor es todavía ligeramente influenciable por las circunstancias externas.

5

6 Continua e invariable tristeza, abatimiento, sentimiento de desgracia.

- 3.— *Tensión interior*: El paciente expresa sentimientos de malestar indefinido, nerviosismo, confusión interna, tensión mensual que se vuelve pánico, temor o angustia. Evalúese de acuerdo con la intensidad, frecuencia o duración de la tranquilidad perdida.

0 Ilicidez aparente. Sólo manifiesta tensión interna.

1

2 Ocasionales sentimientos de nerviosismo y malestar indefinido.

3

4 Continuos sentimientos de tensión interna o sentimientos de pánico que aparecen intermitentemente y que el paciente puede dominar, pero con dificultad.

5

6 Angustia o temor no mitigado. Pánico abrumador.

4.— *Sueño reducido*: El paciente expresa una reducción en la duración o en la profundidad de su sueño en comparación a como duerme cuando se encuentra bien.

0 Sueños como los normales.

1

2 Leve dificultad para dormir o sueño ligeramente reducido; sueño ligero.

3

4 Sueño reducido, o interrumpido al menos durante dos horas.

5

6 Menos de dos o tres horas de sueño.

5.— *Apetito reducido*: El paciente expresa una reducción del apetito en comparación con cuando se encuentra bien.

Evalúese por la pérdida del deseo de alimento o la necesidad de forzarse uno mismo a comer.

0 Apetito normal o aumentado.

1

2 Apetito ligeramente reducido.

3

4 No apetito. Los alimentos saben mal.

5

6 Necesidad de persuasión para comer.

6.— *Dificultades de concentración*: El paciente expresa dificultades para mantener su propio pensamiento o para concentrarse.

Evalúese de acuerdo con la intensidad, frecuencia y grado de la incapacidad producida.

0 Ninguna dificultad de concentración.

1

2 Dificultades ocasionales para mantener los propios pensamientos.

3

4 Dificultades en la concentración y mantenimiento del pensamiento que reduce la capacidad para mantener una conversación o leer.

7.— *Laxitud. Abulia*: El paciente expresa o presenta una dificultad para iniciar y ejecutar las actividades diarias.

0 Apenas dificultad para iniciar las tareas. No inactividad.

1

2 Dificultad para iniciar actividades.

3

4 Dificultades para comenzar sus actividades rutinarias, que exigen un esfuerzo

5

6 Completa *laxitud*. Incapacidad para hacer nada sin ayuda.

8.— *Incapacidad para sentir*: El paciente expresa un reducido interés por lo que le rodea o las actividades que normalmente le producen placer. La capacidad para reaccionar adecuadamente a circunstancias o personas.

0 Interés normal por las cosas y la gente.

1

2 Reducción de la capacidad para disfrutar de los intereses habituales.

3

4 Pérdida de interés en lo que le rodea, incluso con los amigos y conocidos.

5

6 Manifiesta la experiencia subjetiva de estar emocionalmente paralizado, anestesiado, con incapacidad para sentir placer o desagrado y con una falta absoluta y/o dolorosa pérdida de sentimientos hacia los parientes y amigos.

9.— *Pensamiento pesimista*: El paciente expresa pensamiento de culpa, autorreproche, remordimiento, inferioridad, ideas de ruina, ideas de pecado.

0 No pensamientos pesimistas.

1

2 Ideas fluctuantes de fallos, autorreproches o autodepreciaciones.

3

4 Persistentes autoacusaciones o ideas definidas, pero todavía razonables de culpabilidad o pecado. Pesimismo.

5

6 Ideas irrefutables de ruina, remordimiento o pecado irremediable. Autoacusaciones absurdas e irreductibles.

10.— *Ideación suicida*: El paciente expresa la idea de que la vida no merece vivirse, de que una muerte natural sería bienvenida, o manifiesta ideas suicidas o planes para el suicidio.

0 Se alegra de vivir. Toma la vida como viene.

1

2 Cansado de vivir. Ideas suicidas fugaces.

3

4 Manifiesta deseos de muerte. Ideas suicidas frecuentes. El suicidio es considerado como una solución, pero no se han elaborado planes o hecho intención.

5

6 Planes explícitos de suicidio cuando exista una oportunidad. Activa preparación para el suicidio.

INVENTARIO DE BECK

En este cuestionario hay grupos de oraciones, por favor lee cada grupo cuidadosamente y escoje la oración de cada grupo, que mejor describa cómo se ha sentido esta última semana, incluyendo hoy. Marque con una X la oración que haya escogido. Si varias oraciones en el grupo parecen aplicarse a su caso marque sólo una. Asegúrese de leer todas las aseveraciones en cada grupo antes de contestar.

- 1) No me siento triste.
- Me siento triste.
- Me siento triste todo el tiempo y no puedo animarme.
- Me siento tan triste o infeliz que ya no lo soporto.

- 2) No me siento desanimado acerca del futuro.
- Me siento desanimado acerca del futuro.
- Siento que no tengo para qué pensar en el porvenir.
- Siento que no hay esperanza para el futuro y que las cosas no pueden mejorar.

- 3) No me siento como un fracasado.
- Siento que he fracasado más que otras personas.
- Conforme veo hacia atrás en mi vida, todo lo que puedo ver son muchos fracasos.
- Siento que como persona soy un completo fracaso.

- 4) Obtengo tanta satisfacción de las cosas como siempre.
- No disfruto de las cosas como antes.
- Ya no obtengo satisfacción de nada.
- Estoy insatisfecho y molesto con todo.

- 5) No me siento culpable.
- En algunos momentos me siento culpable.
- La mayor parte del tiempo me siento algo culpable.
- Me siento culpable todo el tiempo.

- 6) No siento que seré castigado.
- Siento que puedo ser castigado.
- Creo que seré castigado.
- Siento que estoy siendo castigado.

- 7) No me siento descontento conmigo mismo.
- Me siento descontento conmigo mismo.
- Me siento a disgusto conmigo mismo.
- Me odio a mí mismo.

- 8) No siento que sea peor que otros.
- Me critico a mí mismo por mi debilidad y mis errores.
- Me culpo todo el tiempo por mis errores.
- Me culpo por todo lo malo que sucede.

- 9) No tengo ninguna idea acerca de suicidarme.
- Tengo ideas de suicidarme pero no lo haría.
- Quisiera suicidarme.
- Me suicidaría si tuviera la oportunidad.

- 10) No lloro más que de costumbre.
- Llora más que antes.
- Llora todo el tiempo.
- Podía llorar pero ahora no puedo aunque quiera.

- 11) Ahora no estoy más irritable que antes.
- Me molesto o irrito más fácilmente que antes.
- Me siento irritado todo el tiempo.
- No me irrito para nada con las cosas que antes me irritaban.

- 12) ~~No he perdido el interés en la gente.~~
~~No me interesa la gente como antes.~~
~~He perdido la mayor parte de mi interés en la gente.~~
~~He perdido todo el interés en la gente.~~
- 13) ~~Tomo decisiones tan bien como siempre.~~
~~Pospongo decisiones con más frecuencia que antes.~~ (1)
~~Se me dificulta tomar decisiones.~~
~~No puedo tomar decisiones en nada.~~
- 14) ~~No siento que me vea más feo que antes.~~
~~Me preocupa que me vea viejo y feo.~~ (1)
~~Siento que hay cambios permanentes en mi apariencia que hacen que me vea feo.~~
~~Creo que me veo horrible.~~
- 15) ~~Puedo trabajar tan bien como antes.~~
~~Tengo que hacer un esfuerzo extra para iniciar algo.~~ (1)
~~Tengo que obligarme a hacer cualquier cosa.~~
~~No puedo trabajar para nada.~~
- 16) ~~Duermo tan bien como antes.~~
~~No duermo tan bien como antes.~~
~~Me despierto 1 ó 2 horas antes de lo acostumbrado y me es difícil volver a dormirme.~~
~~Me despierto muchas horas antes de mi hora acostumbrada y no puedo volver a dormirme.~~
- 17) ~~No me canso más de lo habitual.~~ (1)
~~Me canso más fácilmente que antes.~~
~~Me canso de hacer casi cualquier cosa.~~
~~Me siento muy cansado de hacer cualquier cosa.~~
- 18) ~~Mi apetito es igual que siempre.~~ (1)
~~Mi apetito no es tan bueno como antes.~~
~~Casi no tengo apetito.~~
~~No tengo apetito en lo absoluto.~~
- 19) ~~No he perdido peso o casi nada.~~ (1)
~~He perdido más de 2.5 kilos.~~
~~He perdido más de 5 kilos.~~
~~He perdido más de 7.5 kilos.~~
 (Estoy a dieta SI NO).
- 20) ~~Mi salud no me preocupa más que antes.~~
~~He preocupado molestias como dolor de cabeza, malestar estomacal o estreñimiento.~~
~~Estoy tan preocupado por mis molestias físicas que es difícil que pueda pensar en otra cosa.~~
~~Estoy tan preocupado por mis molestias físicas que no puedo pensar en otra cosa.~~
- 21) ~~Mi interés por el sexo es igual que antes.~~
~~Estoy menos interesado en el sexo que antes.~~
~~Ahora estoy mucho más interesado en el sexo que antes.~~
~~He perdido completamente el interés en el sexo.~~



CARTA DE CONSENTIMIENTO

Estimado Paciente:

Con el objeto de estudiar la relación entre la respuesta inmune y la Depresión, hemos diseñado un estudio titulado "DESCRIPCIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE CELULAR A MITOGENOS EN PACIENTES DEPRIMIDOS SOMETIDOS A TRATAMIENTO CON ANTIDEPRESIVOS", al que lo invitamos a participar, esto significará un importante aporte al conocimiento y tratamiento integral de esta enfermedad, para beneficio suyo, y de otros pacientes.

Su participación consistirá en que el día que se inicie su tratamiento se le tomará muestra de 25ml de sangre, y observaremos como responden sus linfocitos en un cultivo especial, y, luego, pasadas 6 semanas, tiempo que durará el estudio, se le tomará una última muestra de sangre. En ese tiempo nos reuniremos semanalmente con Ud, a fin de seguir estrechamente el progreso de su tratamiento.

Además, al participar, sus gastos por consultas o internamiento serán de acuerdo a la clasificación "A" de nuestra escala de valoración Socioeconómica, durante el período que dure el estudio, o mientras Ud permanezca en él.

Ud será informado de los resultados del examen, y así sabrá del estado de su sistema inmune en relación a la técnica que se usa.

Este trabajo no representa para Ud ningún riesgo adicional al de una toma de muestra de sangre habitual.

Ud. queda en libertad de retirarse, si lo desea, en cualquier momento, manteniendo su derecho a continuar su tratamiento en este Instituto de forma habitual.

Yo, _____ acepto participar de este estudio, enterado de la información arriba proporcionada.

Inter@sado

Atestigua.

Dr. Fernando Garitano-Zavala B.

México, D.F. a 9 de Diciembre de 1993