



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
"Ramón de la Fuente Muñiz"



**Estudio del efecto coadyuvante del uso de un inmunomodulador
en el tratamiento farmacológico de la depresión mayor**

Tesis que para obtener el título de

Especialista en

PSIQUIATRÍA

Presenta:

Dra. María José León Villanueva

Dr. Alejandro Díaz Anzaldúa
Tutor teórico

Dra. Danelia Mendieta Cabrera
Tutor metodológico

Dr. Lenin Pavón Romero
Cotutor

Abril del 2008



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.

INDICE

INDICE	2
ESTUDIO DEL EFECTO COADYUVANTE DEL USO DE UN INMUNOMODULADOR EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DEPRESIÓN MAYOR	3
INTRODUCCIÓN	3
ANTECEDENTES	4
DEPRESIÓN MAYOR	4
ESTRÉS	7
INMUNIDAD, CITOCINAS Y NEUROINMUNOLOGÍA.	8
EFECTOS EN NEUROTRANSMISIÓN	11
EFECTOS NEUROENDÓCRINOS.	11
CITOCINAS Y DEPRESIÓN MAYOR.	13
TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN INDUCIDA POR CITOCINAS	16
EXTRACTO DIALIZADO DE LEUCOCITOS	17
JUSTIFICACIÓN	19
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	20
OBJETIVOS	21
HIPÓTESIS	22
MATERIALES Y MÉTODOS	23
PACIENTES	23
VARIABLES Y TIPO DE VARIABLES.	25
ESCALAS DE EVALUACIÓN	25
RECURSOS HUMANOS, MATERIALES Y ECONÓMICOS	26
PROCEDIMIENTO	27
RESULTADOS	29
DISCUSIÓN	34
BIBLIOGRAFÍA	37

INTRODUCCIÓN

El trastorno depresivo mayor es una entidad clínica que afecta de forma significativa a la población mundial, alcanzando índices de prevalencia hasta del 25%¹. El pronóstico de este padecimiento ha cambiado desde el descubrimiento azaroso de los antidepresivos al inicio de los años 50². Actualmente se refiere que entre la mitad hasta dos terceras partes de los pacientes responden a cualquier antidepresivo, e inclusive, hasta dos terceras partes pueden experimentar una remisión completa en un plazo de dos años. Sin embargo, no todo son buenas noticias, porque todavía los tratamientos son largos, las probabilidades de recaída continúan, así como la exposición larga a los psicofármacos que conllevan efectos adversos³. Por lo tanto, se considera imperativo que la investigación sobre las bases neurobiológicas de la depresión, incluyendo aquellas neuroinmunoendócrinas, así como sobre nuevas estrategias de tratamiento se sigan realizando para disminuir el tiempo que se requiere para alcanzar la mejoría y una mayor viabilidad a alcanzar la remisión, entre otros beneficios.

ANTECEDENTES

DEPRESIÓN MAYOR

El trastorno depresivo mayor es un síndrome caracterizado por abatimiento del humor que se asocia a síntomas somáticos, cognoscitivos y vegetativos que impactan en el funcionamiento social, laboral y/o académico. La sintomatología la podemos describir por las diferentes áreas que se ven afectadas. Síntomas afectivos: tristeza, anhedonia, aflicción, desesperanza, abulia, culpa, agitación psicomotriz o inquietud, angustia, culpa, irritabilidad, disforia; síntomas cognoscitivos: disminución de la concentración y la atención, imagen negativa de uno mismo, autocrítica, autoreproches, autodevaluación, pesimismo, retardo al hablar, ideas de muerte y suicidas, dificultad para toma de decisiones, indecisiones o dudas exageradas, ideas de características obsesivas, delirantes o alteraciones sensoperceptuales; síntomas psicofisiológicos: Alteraciones del apetito, alteraciones del sueño, disminución del peso, amenorrea, fatiga, agotamiento, síntomas somáticos (cefalea, mareo, halitosis), disminución en libido; y síntomas conductuales: aspecto de abatimiento, faltas al trabajo, disminución del rendimiento escolar, alcoholismo, farmacodependencia, intentos de suicidio, retardo psicomotor, inquietud y agitación motora ^{1, 4, 5, 6}.

La prevalencia estimada para el trastorno depresivo mayor es de aproximadamente 15%, llegando a alcanzar una cifra de 25% en el sexo femenino, con una incidencia aproximada del 10% en los Estados Unidos y del 10-12% en México^{7,8}. En la encuesta nacional de epidemiología psiquiátrica en México, realizada entre el 2001 y 2002, se reportó que la depresión mayor ocupó el 5º lugar en prevalencia, alcanzando hasta el 3.3% de la población estudiada⁸. Igualmente, en el 2002, la depresión mayor

ocupó el primer lugar de la estimación: años vividos con discapacidad (YLD, por sus siglas en inglés, *years lived with a disability*) con una porcentaje global de 9.6 y 13.9 en hombres y mujeres respectivamente⁹. Los trastornos mentales representan aproximadamente el 12% del total de la carga global de las enfermedades y se estima que en el 2020 representará aproximadamente el 15% de la discapacidad ajustada a los años de vida perdidos por enfermedad. El impacto de los trastornos mentales es mayor en adultos jóvenes, el sector más productivo de la población. En las próximas décadas, los países en vías de desarrollo serán testigos probablemente de un incremento desproporcionado de la carga atribuida a los trastornos mentales. Las personas con trastornos mentales se enfrentan a la estigmatización y discriminación en todas las partes del mundo¹⁰.

El cuadro clínico precisa un sentimiento de tristeza y/o pérdida del interés o la capacidad de experimentar placer (anhedonia), que está presente durante la mayor parte del día, casi todos los días, al menos, dos semanas y asociado cinco de los diferentes síntomas que se presentan con mayor frecuencia: Pérdida o aumento de peso sin régimen dietético, o pérdida o aumento del apetito, insomnio o hipersomnia, agitación o enlentecimiento psicomotores, fatiga o pérdida de la energía, sentimientos de inutilidad o culpa excesivo, disminución de la capacidad para concentrarse, pensamientos recurrentes de muerte, ideación o plan suicida. Estos síntomas deben provocar malestar significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo. Se debe excluir efectos fisiológicos directos de una sustancia o una enfermedad médica o presencia de duelo. El diagnóstico es clínico y se clasifica de acuerdo a la intensidad, en leve, moderado o severo, además de que se debe de

especificar la presencia de síntomas psicóticos, melancólicos, atípicos, catatónicos o con inicio en el posparto. El diagnóstico diferencial se realiza con enfermedades médicas (hipotiroidismo, SIDA, enfermedades neurológicas), intoxicación o abstinencia por sustancias, así como con otras enfermedades mentales, como duelo, siendo importante diferenciar entre un episodio depresivo unipolar o bipolar^{1,4,5,6}.

La etiología de este padecimiento es desconocida, aunque se considera un origen multifactorial involucrando a factores biológicos y psicosociales, con una probable relación entre ellas. Los factores biológicos se asocian principalmente a alteraciones en monoaminas como serotonina, norepinefrina, dopamina y otros neurotransmisores, con evidencia de que existe una deficiencia de los mismos; así como alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Los diferentes sistemas y neurotransmisores actúan de manera integral debido a las interacciones neuroanatómicas que los asocian. El efecto de los medicamentos antidepresivos se orienta a incrementar la concentración de neurotransmisor, con un equilibrio posterior y “regulación a la baja” de los receptores, normalizando la sensibilidad membranal. También se estudian alteraciones en otros neurotransmisores, los péptidos neuroactivos, y la actividad de los segundos mensajeros. Se ha encontrado una hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, asociado a la pérdida de la retroalimentación negativa secundaria al estrés crónico, con niveles séricos de cortisol que permanecen elevados y participando en la desregulación neuroquímica e incluso daño neuroanatómico. El factor genético también se ha visto implicado, con mecanismos complejos. Los acontecimientos estresantes preceden con frecuencia a los primeros episodios depresivos, por lo que el ambiente familiar o social y los diferentes

trastornos de personalidad pudieran predisponer a padecer depresión (problemas económicos, desempleo, pérdida del estatus, divorcio).

En suma, a la fecha se han identificado alteraciones a nivel de los sistemas neurológico, inmunológico y endócrino que se asocian a cambios en el estado de ánimo y alteraciones físicas, por lo que algunos grupos de investigadores se han dado la tarea de evaluar los efectos clínicos de la interacción de estos sistemas, creándose una rama conocida como psicoimmunología ó neuroendocrinoinmunología, (NEI)¹¹.

La interacción NEI está mediada por citocinas, hormonas y neurotransmisores, y por los receptores de estas moléculas, que en su conjunto nos permiten mantener la homeostasis ante estímulos estresantes, tanto físicos como psicológico.

ESTRÉS

El estrés es un proceso físico encargado de mantener una homeostasis en el organismo, capaz de mantener un adecuado estado de alerta para los estados de emergencia, en los que sigue una serie de pasos: la reacción de alarma, resistencia (en la que se puede defender y adaptarse) y si el estresante persiste lleva a un estado de agotamiento, cediendo el estado de adaptación. El estrés puede ser secundario a un estímulo físico o psicológico y es un proceso fisicoquímico y emocional, que al inducir tensión favorece la liberación de citocinas proinflamatorias, hormona liberadora de corticotropina (CRH), cortisol y neurotransmisores que en conjunto generan alteraciones conductuales necesarias para enfrentar dicho estímulo.

El estrés físico así como el psicológico, inducen una respuesta equivalente en el organismo y pueden presentarse de manera aguda o crónica. Los efectos inducidos por un estímulo estresante agudo pueden inducir bajos niveles de cortisol circulante

durante periodos cortos; al desaparecer el estímulo estresante, los glucocorticoides llevan las interacciones NEI a su estado basal. Sin embargo, si este estímulo estresante se mantiene por un periodo prolongado, puede provocar alteraciones como resultado de los altos niveles circulantes de cortisol y que afectan tanto al sistema neuroendócrino como a la respuesta inmunológica (pérdida del balance pro y anti-inflamatorio), lo que a su vez induce la desregulación de las interacciones NEI, lo que induce la aparición de efectos clínicos dependiendo del fondo genético de cada paciente, en este caso en particular se estudiara la depresión mayor^{11,12,13}.

INMUNIDAD, CITOCINAS Y NEUROINMUNOLOGÍA.

El sistema inmune sirve para identificar y para proteger contra organismos patógenos, así como para asegurar que la respuesta del organismo es apropiada. Este tiene componentes innatos que actúan rápidamente (en horas), pero de forma inespecífica (inmunidad natural que implica neutrófilos y macrófagos) y componentes adaptativos que actúan específicamente, pero necesitan horas para responder (inmunidad adquirida o adaptativa mediada por linfocitos), toma inicialmente 4-7 días. El sistema inmune protege no solamente contra patógenos extrínsecos, sino también contra cambios patológicos intrínsecos en las células y los tejidos finos, como la presencia de alteraciones en las moléculas de la superficie de la célula (ej. cáncer)^{14,15}.

Las citocinas son un grupo heterogéneo de glucoproteínas producidas por células inmunocompetentes así como fibroblastos, células endoteliales y células nerviosas. Su importancia clínica radica en que además de modular la respuesta inmunológica tienen una función neuromoduladora, a través de los receptores que tiene el sistema nervioso central para las mismas^{11, 14, 16, 17}.

Los linfocitos T CD4+, conocidos como linfocitos cooperadores (Th), son una fuente importante de citocinas. Estas células secretan diferentes citocinas y, dependiendo de su tipo, se clasifican en linfocitos cooperadores tipo 1 (Th1) que secretan citocinas como la IL-2 y el IFN- γ o tipo 2 (Th2) que secretan IL-4, IL-13 e IL-5 entre otras. Las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias son antagónicas y, dependiendo del equilibrio que se establezca entre ellas, será la eficiencia de la respuesta inmunológica que desarrolle cada individuo.

De manera interesante, el cerebro tiene la capacidad de sintetizar y secretar una amplia variedad de citocinas, cuenta con receptores específicos para éstas y la variación de sus niveles, estimula la liberación de neurotransmisores y hormonas en el cerebro. La estimulación de estos receptores pueden efectuarla tanto por las citocinas secretadas *in situ* así como por el óxido nítrico y las prostaglandinas liberadas por la estimulación de las citocinas de origen sistémico. Existen cuatro hipótesis que sugieren los mecanismos de acción de las citocinas sistémicas en el cerebro: 1) A través del transporte pasivo en los sitios circunventriculares que carecen de barrera hematoencefálica (BHE); por la existencia de receptores específicos en la barrera hematoencefálica, 2) al unirse la citocina en el endotelio vascular cerebral e inducir la generación de segundos mensajeros como el óxido nítrico y prostaglandinas; 3) por medio del transporte mediado por *cargadores* que introduce a las citocinas dentro del cerebro, a través de la BHE; 4) por activación inducida por citocinas, de las terminales nerviosas aferentes cercanas a la liberación de las mismas. Mecanismos que no son mutuamente excluyentes y que dependen, en parte, de la localización del estímulo inflamatorio y del estado de enfermedad del organismo^{14, 15}.

La estimulación del cerebro, mediada por las citocinas, genera 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 actividad de la norepinefrina (NE), la serotonina (5-HT) y la dopamina (DA); efectos neuroendócrinos como la liberación de CRH que conduce a la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), y culmina con la liberación de cortisol y dehidroepiandrosterona (DHEA); lo que induce la aparición de efectos conductuales como un incremento en el sueño y una disminución de la actividad sexual y el apetito^{18,19}.

Se han identificado receptores en células gliales e hipocampo para IL-1 β , IL-2 y TNF- α . Además de que se ha sugerido que las citocinas pudieran contribuir al desarrollo de plasticidad neuronal, sinaptogénesis y reparación tisular¹⁸.

El sistema inmunológico no solamente responde a la concentración y tipo de citocina circulante, sino a los niveles séricos hormonales, como el cortisol. Los cambios en los niveles séricos de cortisol afectan al número y la función de las células T, B y NK.

Se identificó que los niveles elevados de cortisol en sangre, como los presentes en pacientes con depresión, pueden promover el incremento de IL-4 e IL-13, favoreciendo un decremento en IL-2 e IFN γ , y perdiéndose la regulación del sistema inmunológico y promoviendo sintomatología depresiva, así como infecciones. También se ha observado un incremento no significativo en IL-1 β , con decremento de IL-2 e IL-10, así como un probable malfuncionamiento de la secreción *in vivo* de FNT- α y sugiriendo nuevamente un desbalance entre las células Th1 y Th2^{20,21}.

EFECTOS EN NEUROTRANSMISIÓN

En estudios realizados en ratas y humanos, se ha observado que la administración sistémica de citocinas incrementa la concentración extracelular de serotonina, de dopamina, la actividad noradrenérgica, con aumento en la neurotransmisión y disminución del recambio de dopamina. En la Tabla 1 se exponen diferentes estudios^{18, 22, 23}.

EFECTOS NEUROENDÓCRINOS.

La estimulación del cerebro, a través de las citocinas, tiene efectos neuroendócrinos directamente vinculados con el funcionamiento del eje HHA. El funcionamiento del eje HHA está dado por la secreción en cascada de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) por el hipotálamo, que induce la secreción de la hormona estimulante de la corteza suprarrenal (ACTH) por la hipófisis, la cual estimula las glándulas adrenales, con posterior secreción de glucocorticoides, andrógenos anabólicos y mineralocorticoides, contando con un sistema regulador que disminuye la concentración de las hormonas ACTH y CRH posterior a la estimulación intensa de receptores, en condiciones fisiológicas.

Cuando las citocinas producidas en el cerebro o de manera sistémica alcanzan una concentración suficiente (10nM) para estimular a sus receptores ubicados en el hipotálamo e hipófisis, por ejemplo, a través de la señal periférica de IL-1 β por el nervio vago y el núcleo del tracto solitario, estimulando producción de CRH y vasopresina, inducen una sobreactivación del eje HHA que genera un incremento en los niveles de las hormonas secretadas por el mismo. El cortisol y la dehidroepiandrosterona (DHEA), por su parte, estimulan de manera específica las subpoblaciones linfocitarias

por medio de los receptores ubicados en los linfocitos Th1 y Th2 produciéndose así las citocinas pro y antiinflamatorias, respectivamente^{25, 26}. Algunos de estos hallazgos se muestran en la Tabla 2¹⁸.

Tabla 1. Algunos efectos neuroquímicos de las citocinas en el cerebro

Autor	Citocina	Neurotransmisor	Sitio anatómico	Observaciones
Merali 1997, Anisman y Merali 1999, Dunn et al 1999, Song et al 1999	IL-1 sistémica	↑ DA, NA, 5HT	Hipotálamo, núcleo accumbens, hipocampo	Ninguna
Linthorst 1995	IL-1 β i.c.v	↑ 5HT extracelular	Hipocampo	Ninguna
Linthorst 1995, Linthorst y Reul 1998	IL-1ra i.c.v.	↓ del incremento de 5-HT y NA	Hipocampo	Pre-tratamiento LPS i.p.
Linthorst 1995	IL-1 β i.c.v	↑ 5HT		Mimetiza LPS i.p.
Lacosta et al 2000	IL-2	↑ actividad NA	Núcleo paraventricular de hipotálamo	Admón. sistémica aguda
“	“	↑ NA	Eminencia media, hipocampo, amígdala central y corteza prefrontal	Admón. sistémica repetida
“	“	↓ NA recambio	Locus Coeruleus	“
“	“	↓ DA intracelular	Núcleo caudado y sustancia nigra	“
Song et al 2000	IL-2	↓ recambio DA \pm 5-HT	Núcleo accumbens	Admón. sistémica
Pauli et al 1998	FNT α i.c.v.	\pm 5-HT	Hipocampo	i.c.v.
“	IL-2	↑ 5-HT extracelular	Hipocampo	Administración central
“	IL-1ra i.c.v	↓ incremento 5-HT extracelular	Hipocampo	Pretratamiento con IL-2
Müller y Ackenheil 1998, Dunn et al 1999, Song et al 1999	IL-6	↑ 5HT	Hipocampo, núcleo accumbens y corteza frontal	Administración sistémica
Song et al 1999	“	↓ DA intracelular	Núcleo accumbens	“
Song et al 2000	IL-2	↓ recambio DA	Núcleo accumbens	Administración sistémica

Abreviaciones: DA- dopamina, NA- noradrenalina, 5HT- serotonina, i. c. v.- Intra-cerebro-ventricular, LPS- lipopolisacáridos, i. p.- intraperitoneal

Tabla 2. Algunos efectos neuroendócrinos de las citocinas cerebrales

Autor	Mecanismo	Efecto neuroendócrino
Sapolsky et al 1987, Harbuz et al 1992, Pauli et al 1998, Xu et al 1999, Brebner et al 2000, O'Connor et al 2000	IL-1, IL-6 → eje HPA	↑HLC, VP, ACTH, CS plasmáticas
Maier y Watkins 1998	IL-1 → Núcleo vago → NTS → Neuronas hipotalámicas	Incremento en síntesis de HLC, VP
Maes 1995, Dunn 1999, Xu et al 1999, Crane et al 2003	IL-1 → neurotransmisión monoaminérgica → neuronas hipotalámicas	Producción de HLC
Bernton et al 1987	IL-1 → células hipofisarias	↑ ACTH
Harbuz et al 1996	IL-1 β → eje HPA	↑ Cs ± oxitocina, VS plasmáticas

Abreviaciones: HPA- hipotálamo-hipófisis-adrenal, HLC- hormona liberadora de corticotropina, VP- vasopresina, ACTH- hormona estimulante de la corteza suprarrenal, CS- cortisol, NTS- núcleo del tracto solitario

CITOCINAS Y DEPRESIÓN MAYOR.

La depresión se ha asociado con variaciones en el número de células inmunológicas. Por ejemplo, se ha reportado un incremento significativo en IL-2³⁰; incremento de IL-1 y disminución de IL-6 en líquido cefalorraquídeo³². También se ha demostrado incremento en el número de células *natural killer* (NK) CD3-CD16+/56+; aunque en otros estudios se ha observado una disminución en el número de células NK en sujetos deprimidos comparados con controles. Otros reportes no demuestran cambios en este grupo celular. Dentro del grupo linfocitario se han reportado variaciones en la concentración de los grupos CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ y el radio CD4+/CD8+²¹.

La serotonina depende de triptófano (TRF) en el cerebro. IL-1, IL-6 Y TNF- α disminuyen la disponibilidad de TRF por activación de la enzima metabolizadora, indolamida 2,3 dioxigenasa (IDO). La sobrestimulación de IDO promueve la depleción sérica de TRF, con posterior disminución en la síntesis de serotonina. Las citocinas proinflamatorias incrementan además el recambio serotoninérgico, que conlleva a una

depleción rápida de serotonina cuando la disponibilidad de la misma, a nivel presináptico está baja. IDO incrementa además la producción de metabolitos de TRF 3-hidroxicinurenina (3OH-CIN) y ácido quinolínico (QUIN). 3OH-CIN lo que induce la sobreproducción de especies reactivas al oxígeno, así como incremento en la actividad de MAO y sobreproducción de especies reactivas al oxígeno que influyen de manera negativa en función o densidad de receptores serotoninérgicos y noradrenérgicos, alterando viscosidad membranal^{18, 27, 28}. El incremento de IDO también se vio en un grupo de pacientes con depresión y embarazo²⁹.

También contrarrestan la acción de retroalimentación negativa de corticosteroides (CE) en el eje HHA, persistiendo niveles elevados de cortisol circulante, con una hiperactividad del eje.

La IDO activada por acción de citocinas también se ha relacionado con disminución en la inhibición por retroalimentación negativa de CE circulantes en el eje HHA, a través de la producción de ácido quinolínico que se ha supuesto causa pérdida de receptores para CE, así como probable causa de atrofia hipocámpica, como repercusión más importante de esta desregulación.

El incremento en los niveles circulantes de cortisol en pacientes deprimidos, podría participar en la inducción de alteraciones funcionales en hipocampo e hipotálamo, promoviendo sintomatología depresiva. Pero también podrían inducir patrones anormales de la síntesis y secreción de las citocinas por Th2, lo que puede exacerbar los síntomas depresivos, a través de las interacciones NEI^{18, 21, 30}.

Inicialmente se observó que aquellos pacientes tratados con interleucinas o interferón presentaban una conducta tipo enfermedad, que remeda al síndrome depresivo.

Fue por estos pacientes en que se inició el estudio de la relación entre los síntomas psiquiátricos y las citocinas. Alteración que también ha asociado diferentes síndromes depresivos, como el melancólico y no melancólico con células NK³¹.

Los síntomas que incluyen la conducta tipo-enfermedad son fiebre, disminución del apetito, anorexia, pérdida de peso, fatiga, alteraciones en el sueño, disminución del interés en el medio físico y social, pérdida del libido, daño de las habilidades cognitivas, disforia, anhedonia, animo bajo, lentificación de la actividad motora. Esta conducta se ha observado secundario al uso de tratamientos con citocinas, por ejemplo en cáncer y hepatitis, pero también en padecimientos médicos inflamatorios como el lupus.

En la Tabla 3 se observan algunos estos estudios que muestran la presencia de estos síntomas asociados a inoculaciones de interleucinas o la generación de una respuesta sistémica inflamatoria^{18, 34-42}.

Tabla 3. Algunos estudios (en ratas) sobre síntomas depresivos y citocinas

Autor	Mecanismo	Efecto neuroendócrino o conductual	Observaciones
Yirmiya 1996	LPS	↑ citocinas, cortisol	Fiebre, anorexia, ansiedad, ánimo bajo, dificultad mnésica
Banks et al 2003	IL-1	Septum posterior (receptores para IL-1 α cerebral)	Dificultad para aprendizaje y memoria
Song 2002	IL-1	Hipercortisolemia	Dificultades mnésicas
Luine 1994, Newcomer 1999	Estrés o depresión	Hipercortisolemia	Déficit mnésicos
Anisman et al 1996, 1998	IL-2 sistémica	Suprime AEIC hipotalámica	Anhedonia
Anisman et al 1998	IL-1 β o IL-6 sistémica	Conducta enfermiza	No reduce la AEIC hipotalámica
Merali et al 2003	IL-1 β i.p.	↓ repuesta para recompensa de sucrosa	Ninguna
Merali et al 2003	IL-1 β	Atenuó ↓ de la respuesta de recompensa ± Anorexia	Fluoxetina pretratamiento
Capuron et al 2002	IFN α	↓ Depresión, ansiedad, dificultad cognoscitiva ± Síntomas somáticos	Paroxetina

Abreviaciones: LPS- lipopolisacáridos, i. p. intraperitoneal, AEIC- autoestimulación intracraneal

TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN INDUCIDA POR CITOCINAS

Se han hecho pocos estudios que evalúan la eficacia de los antidepresivos para controlar el estado de activación inmune, encontrándose algunos hallazgos que demuestran lo anterior. Se ha supuesto que estos mejoran la neurotransmisión, así como recuperan la sensibilidad de los receptores para cortisol, mejorando la retroalimentación negativa del eje HHA. Pero también se ha demostrado que estimula la producción de citocinas anti-inflamatorias, como la IL-10^{18,43-56}.

En la Tabla 4 se muestran algunos de estos estudios.

Tabla 4. Efectos en citocinas con antidepresivos (ratas)

Autor	Antidepresivo	Efecto	Observaciones
Yirmiya 1996	Imipramina o fluoxetina	↓comportamiento enfermizo y cambios neuroendócrinos	Ratas con LPS
Song y Leonard 1994	Sertralina	Normalización del SRI: ↓ APP y citocinas proinflamatorias	Ratas bulbectomizadas
Kubera et al 1995	Imipramina	↓activación inmune	Ratas bajo estrés moderado
Kubera y Maes 2000	Imipramina, clormipramina, citalopram, sertralina	↓ IL1, IL2, IL6, FNT α e IFN γ ↑ IL-10	Estudio in Vitro con sangre humana
Musselman et al 2001, Capuron et al 2002	Paroxetina	↓síntomas depresivos inducidos por IFN α	IFN α
Weizman et al 1994	Clormipramina	↑IL-1, IL-3	Pacientes deprimidos
Maes et al, 1995	No especificado	±IL-6	No hay efecto inmunomodulador?

Abreviaciones: LPS- lipopolisacáridos

EXTRACTO DIALIZADO DE LEUCOCITOS

El Factor de Transferencia o FT fue descrito por primera vez por el Dr. H. Sherwood Lawrence en Estados Unidos en 1949, posteriormente el Dr. Lawrence dializó los extractos leucocitarios y observó que estos mantenían su actividad biológica.

El Extracto dializado de leucocitos(EDL) es un extracto derivado de leucocitos inmunes que contiene moléculas de bajo peso molecular capaces de transferir inmunidad mediada por células (Factor de Transferencia). Esto significa que el EDL de individuos con una alta reactividad a un antígeno específico desarrollará una reacción de hipersensibilidad de tipo retardada en receptores que nunca habían sido expuestos a ese antígeno. El EDL se utiliza para el tratamiento de muchas enfermedades virales, parasitarias, neurológicas, micóticas y autoinmunes. Las propiedades del EDL fueron descritas hace más de cuatro décadas y a pesar de que mucho se ha investigado todavía no existe un consenso sobre su estructura química ni su mecanismo de acción.

Este producto presenta como ingrediente activo extracto dializado de leucocitos obtenido de leucocitos humano y no se han determinaron signos tóxicos tras la administración⁵⁷.

En México, el Dr. Sergio Estrada Parra, profesor investigador del departamento de Inmunología de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional, y su grupo, inician en el año de 1970 el desarrollo de Factor de Transferencia (extracto dializable de leucocitos) al que posteriormente denominan comercialmente TRANSFERRON (Registro SS 483M94)

No se han realizado estudios sobre EDL y padecimientos mentales.

Los 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 solo permite la salida de moléculas menores a 12 kiloDaltones, por lo que no puede contener virus, bacterias u hongos. El producto final es sometido a pruebas de control de calidad que aseguran la calidad biológica del producto.

JUSTIFICACIÓN

En los padecimientos psiquiátricos con componente inflamatorio como la depresión, hay una desregulación de las interacciones neuroinmunoendócrinas que provocan el establecimiento de alteraciones fisiológicas y conductuales. Las citocinas tienen actividad neuromoduladora, por lo que las variaciones de los niveles normales de las citocinas influye en los cambios de conducta de estos pacientes. La propuesta de estudio está enfocada en demostrar que la administración de un inmunomodulador, coadyuva a la terapia farmacológica usada en el manejo de la depresión mayor unipolar, facilitando el ajuste de los parámetros inmunológicos alterados, mismos que al modificar los niveles de citocinas, a través de las interacciones neuroinmunoendócrinas, coadyuvarán al ajuste de los niveles de hormonas y neurotransmisores, lo que se reflejará en los parámetros clínicos y biológicos, disminuyendo el tiempo de recuperación e incrementando el periodo entre episodios depresivos del paciente.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la eficacia y eficiencia terapéutica de la administración conjunta de un inmunomodulador, como coadyuvante en el tratamiento farmacológico de los pacientes con depresión mayor unipolar?

OBJETIVOS

Determinar si la combinación de inmunomodulador más antidepresivo es más eficaz que la combinación de antidepresivo más placebo.

Determinar si la combinación de inmunomodulador más antidepresivo es más eficiente que el tratamiento farmacológico solo.

Determinar qué grupo alcanza la remisión de los síntomas depresivos en menor tiempo.

HIPÓTESIS

El uso de inmunomodulador como coadyuvante en la terapia farmacológica utilizada en pacientes con depresión mayor será más eficaz que la combinación de antidepresivo más placebo.

El uso de inmunomodulador como coadyuvante en la terapia farmacológica utilizada en pacientes con depresión mayor será más eficiente que el antidepresivo solo.

El uso de inmunomodulador como coadyuvante en la terapia farmacológica utilizada en pacientes con depresión mayor ayudará a alcanzar la remisión más rápida que aquellos pacientes tratados con vehículo o solamente antidepresivo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Estudio comparativo, experimental, longitudinal y homodémico.

Pacientes

Se seleccionaron pacientes que acudieron a la consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente” a los cuales se les realizó la entrevista diagnóstica MINI (Mini Internacional Neuropsychiatric Interview), incluyéndose aquellos pacientes que cumplan con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Sujetos masculinos o femeninos de edad entre 18 y 45 años
- Sujetos que reúnan criterios diagnósticos de depresión unipolar (como se describen en el DSM-IV-TR)
- Sujetos que tengan al menos 3 semanas sin tomar ningún tipo de medicamento
- Sujetos que tengan un bajo consumo de tabaco (menor o igual a 7 cigarros/día), alcohol (menor o igual a 5 copas/semana) y de café o té (menor o igual a 3 tazas/día)
- Pacientes que obtengan una puntuación en el Hamilton para depresión de 18 puntos o mayor
- Sujetos que firmen el consentimiento informado

Criterios de exclusión:

- Aquellos sujetos que hayan presentado un cuadro infeccioso en las últimas dos semanas, así como que presenten cuadro de cualquiera de las siguientes

enfermedades: alergia severa, hipertensión arterial, dermatitis significativa recurrente, así como cualquier enfermedad maligna de tipo hematológico, endócrino, pulmonar, cardiovascular, renal, hepático, gastrointestinal o neurológico que requiera de tratamiento farmacéutico que afecte la actividad inmunológica (glucocorticoides)

- Sujetos que tengan riesgo importante de suicidio
- Sujetos que tengan una depresión resistente
- Sujetos que hayan recibido un tratamiento con terapia electroconvulsiva dentro de los tres meses previos a la inclusión
- Sujetos que tengan abuso de sustancias en los últimos doce meses o dependencia a estas sustancias (excepto nicotina y café), según se define por el DSM-IV-TR
- Sujetos que hayan recibido tratamiento con fototerapia en las dos últimas semanas previas a la inclusión
- Sujetos que presenten trastornos neurológicos: demencia, crisis convulsivas, accidente cardiovascular o antecedentes de daño al sistema nervioso central.
- Sujetos que presenten enfermedades orgánicas graves que probablemente interfieran con la realización del estudio

Se evaluaron un total de 600 pacientes que asistieron al servicio de preconsulta por un médico residente del 3er año. De estos, se incluyeron 99 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, así como firmaron la carta de consentimiento. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en 3 grupos por el grupo de psicoimmunología.

Variables y tipo de variables.

Variable	Tipo de variable	Medición
Severidad de depresión	Ordinal	Escala de depresión de Hamilton e inventario de depresión de Beck
Tratamiento	Categórica	Hoja de datos demográficos y clínicos
Respuesta	Categórica	Disminución del 50% de la puntuación basal del Hamilton para depresión; disminución del 50% de la puntuación basal del inventario de depresión de Beck
Remisión	Categórica	Puntuación igual o menor a 7 en el Hamilton para depresión en cada mes de evaluación a partir de los 3 meses; Puntuación igual o menor a 10 en el inventario de depresión de Beck

Escalas de evaluación

MINI

Es una entrevista diagnóstica estructurada de duración breve. Esta explora, detecta y orienta sobre los principales diagnósticos de eje I, del DSM-IV. LA entrevista está dividida en módulos que comprenden una categoría diagnóstica distinta. Al final de cada módulo, una o varias casillas diagnósticas permiten al clínico indicar si se cumplen los criterios diagnósticos⁵⁹.

Depresión de Hamilton

Es una escala que consta de 21 reactivos, la cual es aplicada por el observador. Es utilizada para medir la severidad de los síntomas de depresión, no es un instrumento diagnóstico. Sirve para medir los cambios a través del tiempo y la respuesta al tratamiento.

La validez de construcción se realizó por medio del análisis factorial. La confiabilidad es reportada con prueba-reprueba de 0.82. La consistencia interna se obtuvo al calcular el coeficiente alpha de Cronbach que fue de 0.73^{59, 60}.

Inventario de depresión de Beck

Es una escala autoaplicable para evaluar la severidad de la depresión y consta de 21 reactivos. Streeter y cols 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 prueba-reprueba de 0.70 y una consistencia interna con una alpha de 0.86^{59, 60}.

Recursos humanos, materiales y económicos

1 Médica psiquiatra adscrita, jefa del servicio de preconsulta del Instituto Nacional de Psiquiatría

2 Médicos residentes de psiquiatría

2 Doctores en ciencias adscritos al Laboratorio de psicoimmunología

1 Médico en ciencias adscrito al laboratorio de psicoimmunología

El trabajo fue realizado con el financiamiento otorgado por el CONACYT, proyecto CONACYT-SALUD 2003-C01-14 y al proyecto 2318.

Extracto dializado de leucocitos creado en el Instituto politécnico Nacional

1 refrigerador

Material de papelería

Procedimiento

Se capturaron pacientes en el periodo de julio 2004 a diciembre 2006, que acudieron al servicio de preconsulta de la consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría y un médico residente en psiquiatría de tercer año le aplicó la entrevista estructurada MINI. A todos aquellos pacientes que cumplieron criterios para trastorno depresivo mayor se les canalizó con alguno de los tres médicos que participan en la parte clínica del estudio y realizaron la escala Hamilton para depresión, si tenían una puntuación de 18 puntos o mayor, además de cumplir con los criterios de inclusión y exclusión, se les explicó en que consistía el estudio, se les invitó a participar y los que aceptaron, firmaron su carta de consentimiento informado. También se les pidió que contestaran la escala del inventario de Beck para depresión y se asignó de manera aleatoria y ciega para el clínico a uno de los tres grupos estudiados. Uno que recibió cualquier antidepresivo del grupo de los ISRS (fluoxetina, sertralina, escitalopram, paroxetina), otro que además recibió extracto dializado de leucocitos (EDL) como inmunomodulador, y un tercero que recibió antidepresivo más vehículo. Se citaron mensualmente y se les aplicaron las escalas para depresión Hamilton y Beck, hasta completar un año de tratamiento. Al ingreso al estudio se les hacían exámenes de laboratorio de biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina y perfil tiroideo.

Se evaluaron un total de 600 pacientes que asistieron al servicio de preconsulta por un médico residente del 3er año. De estos, se incluyeron 99 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, así como firmaron la carta de consentimiento. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en 3 grupos por el grupo de psicoimmunología,

El medicamento antidepresivo se indicaba según criterio del médico tratante, hasta alcanzar dosis-respuesta e inclusive se realizaba cambio del mismo si se consideraba necesario, continuando con la misma familia antidepresiva. El inmunomodulador se otorgaba con una frecuencia semanal durante el primer mes, continuando con una frecuencia quincenal el resto del estudio.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos se analizaron con el programa para Windows SPSS v 13.0. Se utilizaron promedios, frecuencias, desviación estándar y porcentajes para el análisis descriptivo. Para evaluar la eficacia y la eficiencia del inmunomodulador como tratamiento coadyuvante comparado con el tratamiento farmacológico solo o farmacológico más vehículo se utilizaron las variables de respuesta y remisión que se habían codificado como presente o ausente en cada mes de evaluación, utilizando la prueba de Chi^2 .

Para determinar si los pacientes de alguno de los tres grupos de tratamiento respondía en menor tiempo que el resto, se utilizó una prueba de análisis de varianza utilizando el tiempo como variable dependiente y el grupo como la independiente. Se hizo además un análisis post hoc, con corrección de Bonferroni.

RESULTADOS

De los tres grupos formados uno solo recibió tratamiento farmacológico, con 30 pacientes, uno que recibió tratamiento farmacológico más vehículo con una n de 34 pacientes y otro más que recibió tratamiento farmacológico más inmunomodulador. Se excluyeron del total de la muestra 40 pacientes, 27 por decisión propia, 1 por dificultad para asistir a su consulta mensual, 1 por incremento en la gravedad del cuadro depresivo, 6 por mal apego a la consulta, 3 por no cumplir con criterios de inclusión (hiperglucemia, obesidad, presentar comorbilidad médica) y 1 por falta de respuesta al tratamiento. Se incluyeron en los diferentes análisis de Chi^2 al total de la muestra; pero los últimos meses donde la muestra era menor al 65%, los resultados los consideramos con baja validez. Para el análisis de varianza se incluyeron solamente 59 pacientes que cumplieron por lo menos con 3 evaluaciones mensuales posteriores a la basal, además de que se realizó la estrategia estadística de intención de tratamiento, sin cambios en los resultados obtenidos.

La población estudiada presentó una edad media similar en los 3 grupos, con mayor prevalencia de mujeres y la mayoría de los pacientes con escolaridad superior a la primaria y con la ocupación más frecuente fue empleados. El número de pacientes que presentaban episodio depresivo único y aquellos con recurrente era similar. Los datos demográficos se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Descripción de la muestra

	Grupo					
	Farmacológico (n=30)		Vehículo (n=34)		Inmunomodulador (n=34)	
Media de Edad (Desv. Estándar)	32.27(9.727)		32.97(9.781)		32.35(9.108)	
Media de IMC	24,28 (4.27)		23,798 (3.38)		24,306 (3.87)	
	n	%	n	%	n	%
Sexo						
Femenino	21	(70)	26	(76.5)	27	(79.4)
Masculino	9	(30)	8	(23.5)	7	(20.6)
Nivel educativo						
Carrera técnica	5	(16.7)	3	(8.8)	1	(2.9)
Posgrado	1	(3.3)	1	(2.9)	1	(2.9)
Preparatoria	11	(36.7)	9	(26.5)	9	(26.5)
Primaria	3	(10.0)	3	(8.8)	2	(5.9)
Primaria incompleta	1	(3.3)				
Profesional	5	(16.7)	8	(23.5)	9	(26.5)
Secundaria	4	(13.3)	10	(29.4)	12	(35.3)
Ocupación						
Comerciante	2	(6.7)	1	(2.9)	3	(8.8)
Ejercicio libre de la profesión	2	(6.7)	2	(5.9)	1	(2.9)
Empleado	7	(23.3)	6	(17.6)	10	(29.4)
Estudiante	6	(20.0)	4	(11.8)	6	(17.6)
Hogar	8	(26.7)	10	(29.4)	12	(35.3)
Obrero	2	(6.7)	6	(17.6)		
Sin ocupación	3	(10.0)	5	(14.7)	2	(5.9)
Estado civil						
Casado	10	(33.3)	12	(35.3)	16	(47.1)
Divorciado	1	(3.3)	1	(2.9)	1	(2.9)
Soltero	16	(53.3)	19	(55.9)	15	(44.1)
Unión libre	3	(10.0)	2	(5.9)	2	(5.9)
Episodio depresivo						
Sin documentar			2	(5.9)	5	(14.7)
Recurrente	16	(53.3)	15	(44.1)	13	(38.2)
Primero	14	(46.7)	17	(50.0)	16	(47.1)

En la tabla 6 (A, B, C, D) se observan los resultados obtenidos de la prueba de Chi² comparando la presencia o ausencia de remisión y respuesta medida por las escalas de depresión de Hamilton y el inventario de Beck entre cada uno de los grupos de tratamiento. De esta evaluación se observa que los grupos se comportaron de forma similar, sin llegar a encontrar alguna diferencia estadísticamente significativa en el transcurso del tiempo del estudio, hasta el 11avo mes. En el 12avo mes del análisis de remisión y respuesta de Beck y Hamilton, respectivamente, si se observa una diferencia,

sin embargo, la cantidad de pacientes que se analizan en dichos meses no es suficiente, aunque llama la atención que permanecieron más pacientes del grupo de inmunomodulador (Tablas 6B y 6C). En el análisis de la respuesta medida con la escala de depresión de Hamilton, visto en la tabla 2D, no hubo diferencias estadísticamente significativas, sin poderse hacer el análisis a partir del octavo mes ya que todos los pacientes habían respondido.

Tabla 6A. Remisión de Inventario de Beck

	Farmacológico			Inmuno-modulador		Vehículo		Chi ²	gl	p
	n	n	%	n	%	n	%			
1er mes	75	4	(5,33)	3	(4,00)	7		2.934	2	0,231
2o mes	65	11	(16,92)	7	(10,77)	11	(16,92)	3.703	2	0,157
3er mes	60	15	(25,00)	11	(18,33)	11	(18,33)	3.781	2	0,151
4o mes	54	14	(25,93)	11	(20,37)	13	(24,07)	5.644	2	0,059
5o mes	50	12	(24,00)	11	(22,00)	12	(24,00)	2.419	2	0,298
6o mes	42	10	(23,81)	11	(26,19)	12	(28,57)	4.614	2	0,1
7o mes	34	7	(20,59)	10	(29,41)	11	(32,35)	1.774	2	0,412
8o mes	34	8	(23,53)	9	(26,47)	12	(35,29)	5.565	2	0,062
9o mes	29	9	(31,03)	8	(27,59)	8	(27,59)	.287	2	0,866
10o mes	21	3	(14,29)	8	(38,10)	7	(33,33)	1.808	2	0,405
11o mes	14	3	(21,43)	6	(42,86)	4	(28,57)	1.077	2	0,584
12o mes	11	0	(0,00)	6	(54,55)	2	(18,18)	3.317	2	0,19

Tabla 6B. Respuesta de Inventario de Beck

	Farmacológico			Inmuno-modulador		Vehículo		Chi ²	gl	p
	n	n	%	n	%	n	%			
1er mes	75	6	(8,00)	5	(6,67)	10	(13,33)	3.694	2	0,158
2o mes	65	16	(24,62)	14	(21,54)	13	(20,00)	1.612	2	0,447
3er mes	60	15	(25,00)	17	(28,33)	13	(21,67)	.657	2	0,72
4o mes	54	14	(25,93)	16	(29,63)	14	(25,93)	1.950	2	0,377
5o mes	50	13	(26,00)	14	(28,00)	14	(28,00)	4.456	2	0,108
6o mes	42	12	(28,57)	13	(30,95)	12	(28,57)	2.412	2	0,299
7o mes	34	7	(20,59)	12	(35,29)	11	(32,35)	4.939	2	0,085
8o mes	34	8	(23,53)	9	(26,47)	12	(35,29)	5.565	2	0,062
9o mes	29	10	(34,48)	9	(31,03)	9	(31,03)	1.695	2	0,429
10o mes	21	3	(14,29)	10	(47,62)	7	(33,33)	4.463	2	0,107
11o mes	14	3	(21,43)	6	(42,86)	4	(28,57)	1.077	2	0,584
12o mes	11	0	(0,00)	7	(63,64)	2	(18,18)	6.519	2	0,038

Tabla 6C. Remisión de Escala de depresión de Hamilton

		Farmacológico		Inmuno-modulador		Vehículo		Chi ²	gl	p
	n									
1er mes	76	5	(6,58)	5	(6,58)	8	(10,53)	1.870	2	0,393
2o mes	65	12	(18,46)	13	(20,00)	7	(10,77)	2.380	2	0,304
3er mes	60	17	(28,33)	13	(21,67)	17	(28,33)	9.303	2	0,01
4o mes	54	16	(29,63)	13	(24,07)	15	(27,78)	9.397	2	0,009
5o mes	50	16	(32,00)	12	(24,00)	14	(28,00)	7.011	2	0,03
6o mes	42	14	(33,33)	14	(33,33)	12	(28,57)	3.413	2	0,182
7o mes	34	9	(26,47)	11	(32,35)	12	(35,29)	.040	2	0,98
8o mes	34	10	(29,41)	9	(26,47)	11	(32,35)	.444	2	0,801
9o mes	29	10	(34,48)	8	(27,59)	9	(31,03)	.998	2	0,607
10o mes	21	3	(14,29)	9	(42,86)	7	(33,33)	1.851	2	0,396
11o mes	15	3	(20,00)	6	(40,00)	5	(33,33)	1.224	2	0,542
12o mes	11			7	(63,64)	3	(27,27)	11.00	2	0,004

Tabla 6D. Respuesta de Escala de depresión de Hamilton

		Farmacológico		Inmuno-modulador		Vehículo		Chi ²	gl	p
	n									
1er mes	76	13	(17,11)	14	(18,42)	13	(17,11)	.123	2	0,94
2o mes	65	18	(27,69)	21	(32,31)	15	(23,08)	1.366	2	0,505
3er mes	60	18	(30,00)	19	(31,67)	18	(30,00)	3.015	2	0,221
4o mes	54	16	(29,63)	18	(33,33)	15	(27,78)	2.236	2	0,327
5o mes	50	16	(32,00)	17	(34,00)	14	(28,00)	1.734	2	0,42
6o mes	42	14	(33,33)	14	(33,33)	12	(28,57)	3.413	2	0,182
7o mes	34	10	(29,41)	12	(35,29)	12	(35,29)	1.742	2	0,419
8o mes	34	*	*	*	*	*	*	*	*	*
9o mes	29	*	*	*	*	*	*	*	*	*
10o mes	21	*	*	*	*	*	*	*	*	*
11o mes	15	*	*	*	*	*	*	*	*	*
12o mes	11	*	*	*	*	*	*	*	*	*

* No se computan resultados porque la respuesta es una constante

En la Tabla 7 se observan las medias del inventario de depresión Beck de el análisis de la varianza, posteriormente corregida con método de Bonferroni. No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos durante los doce meses del estudio. En la Tabla 8 se puede observar el comportamiento de los promedios de la escala de depresión de Hamilton, llamando la atención una diferencia entre las mediciones basales entre grupos con una F de 7.794 y una p de .001; notando

que el grupo con mayor puntuación es el que utilizó inmunomodulador. Durante el mes 4° y 5° se observa nuevamente diferencias estadísticas significativas, con mayor puntaje en la escala de depresión en los pacientes que estaban tomando inmunomodulador, aunque la puntuación ya era menor a 6, considerándose esto como una remisión de la depresión.

Tabla 7. Medias del inventario de Beck para depresión y resultado del análisis de varianza

	Farmacológico	Vehículo	Inmunomodulador	F	Sig
Basal	29.97	29.26	30.76	.229	.796
1er mes	P	P	P	1.651	.199
2o mes	13.33	11.15	15.71	1.187	.312
3er mes	8.26	9.68	12.77	1.075	.348
4o mes	8.94	5.53	11.57	1.582	.216
5o mes	8.56	4.93	9.28	1.016	.370
6o mes	7.21	3.25	9.13	1.750	.187
7o mes	8.70	4.31	5.83	.804	.457
8o mes	6.92	3.67	7.50	.921	.409
9o mes	6.18	4.11	8.22	.878	.428
10o mes	7.25	2.00	5.80	1.020	.381
11o mes	3.00	3.80	4.86	.159	.855
12o mes	3.00	8.33	6.71	6.050	.325

Tabla 8. Medias de la escala de depresión de Hamilton y resultado del análisis de varianza

	Farmacológico	Vehículo	Inmunomodulador	F	sig
Basal	20.53	20.88	23.56	7.794	.001
1er mes	P	P	P	1.336	.269
2o mes	6.24	7.85	8.04	.945	.394
3er mes	2.89	4.53	6.77	1.787	.176
4o mes	3.56	3.40	6.62	3.393	.041
5o mes	2.72	2.14	5.50	3.474	.039
6o mes	4.47	1.92	5.38	.823	.447
7o mes	2.20	4.23	3.25	.377	.689
8o mes	2.58	2.75	4.30	.720	.495
9o mes	2.64	3.22	3.11	.133	.876
10o mes	2.50	1.43	3.80	1.729	.206
11o mes	1.00	1.80	2.29	.206	.817
12o mes	7.00	4.00	3.43	.432	.664

DISCUSIÓN

Hasta el conocimiento de los autores, este es el primer estudio que evalúa la eficacia y eficiencia del extracto dializado de leucocitos en pacientes con trastorno depresivo mayor.

El objetivo del estudio era evaluar la eficacia y eficiencia del uso del EDL como coadyuvante en el tratamiento del trastorno depresivo, sin embargo al comparar los índices de respuesta y remisión no se observan diferencias en el comportamiento de los diferentes grupos. Esta respuesta se fue dando de forma gradual. Cuando se analizan los resultados obtenidos de las medias de la escala de Hamilton en el tiempo se observa una diferencia estadísticamente significativa entre las puntuaciones del Hamilton basal entre los 3 grupos, presentando puntaje mayor en aquellos pacientes que recibieron el inmunomodulador. Al ver la disminución de los puntajes en el transcurso del tiempo se observa disminución gradual, llegando a observarse algunas diferencias, pero que son de 3 puntos de diferencia, lo cual, clínicamente, no es significativo; misma diferencia que se observa en las puntuaciones de Hamilton basal que el análisis mostró con diferencia estadísticamente significativa, que en la clínica no es determinante. Los grupos fueron aleatorizados, por lo que estas diferencias se deben al azar.

La hipótesis no se confirmó por el hecho de que es muy difícil que los pacientes concluyan la evaluación durante doce meses, la cual es importante para prevenir la recaída del cuadro depresivo a largo plazo. Algunas de las razones de esta deserción fue el que no se cobrara la consulta y que no valoraran la atención que se les otorgara. También existió la limitante económica, aunque se otorgaba el inmunomodulador y se exentó a los pacientes del costo de la consulta y de los estudios de laboratorio, el

medicamento antidepresivo si tenían que costearlo, por lo que algunas de las posibles causas del abandono pudo ser la falta de recursos para sostener el tratamiento por doce meses.

Al ver la disminución de las escalas que se utilizaron, el Hamilton disminuyó más que el inventario de Beck, pudiendo inferir que los pacientes mejoraban más en los síntomas físicos que se valoran con la primer escala mencionada, con respecto a la escala de Beck que evalúa más los síntomas cognoscitivos que físicos.

Otra posibilidad es el hecho de que el extracto dializado de leucocitos ya ha sido estudiado como inmunomodulador, con respuesta comprobada a nivel químico (disminución de los niveles de cortisol sérico, equilibrio de la función leucocitaria Th1 y Th2). Sin embargo, estos cambios pudieran no ser observados con la valoración clínica, ya que la respuesta al tratamiento ha sido similar a lo reportado, en 8 semanas. Quizá sería importante estudiar si estos cambios que se dan a nivel químico tienen alguna injerencia en la evolución posterior a los 12 meses, pudiendo permanecer más tiempo en remisión los pacientes tratados con esta sustancia, ya que los valores de interleucinas y cortisol alcanzan valores basales normales, lo que pudiera prevenir desequilibrio posterior y un mayor tiempo de remisión del cuadro depresivo.

Queda entonces un camino para evaluar mejor la respuesta si se utilizara algún tratamiento psicoterapéutico como apoyo para la mejoría de los síntomas cognoscitivos.

Las ventajas este estudio es que es el primero que valora al extracto dializado de leucocitos en pacientes deprimidos como coadyuvante del tratamiento antidepresivo convencional.

El hecho de que fuera un estudio longitudinal con criterios de inclusión muy específicos, ayudó a evitar algunos sesgos; pero esto nos lleva a algunas limitaciones. Hubo alto grado de deserción, que podría ser por la remisión del episodio depresivo y que regresaran a sus actividades normales. Por lo seleccionado de la muestra no se pueden generalizar los resultados. Los pacientes de este estudio no representan a la población que habitualmente acude a atención psiquiátrica ya que la mayoría cursa con comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos y enfermedades médicas; ya que los criterios de inclusión fueron muy estrictos para descartar alteraciones inmunológicas previas. Como sugerencia se propone aumentar la cantidad de pacientes y el tiempo de evaluación de los mismos para que los hallazgos puedan ser generalizados. También habría que considerar evaluar otros aspectos como la calidad de vida y la evolución de la remisión a largo plazo, ya que probablemente ahí se podrían encontrar diferencias significativas entre las estrategias evaluadas en este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Asociación Psiquiátrica Americana. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado*, 4ta edición. Barcelona, Masson, 2002
2. Shatzberg, A; Cole, J; DeBattista, Ch; *Manual of clinical psychopharmacology*. 4th edition. Washington D. C. American Psychiatry Publishing. 2003
3. Stahl, S. *Psicofarmacología esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas*, 2ª edición. Barcelona, Ariel. 2002
4. De la Fuente, R. *La patología mental y su terapéutica*. México, Fondo de cultura económica. 1997
5. De la Fuente, R. *Psicología Médica*. 2ª edición. México, Fondo de Cultura Económica. 1992
6. Kaplan, H. I; Sadock, B. J; *Sinopsis de Psiquiatría*, 8ava edición. Madrid, Panamericana. 2001.
7. Waraich, P.; Goldner, E.; Somers, J.; Hsu, L.; Prevalence and Incidence Studies of Mood Disorders: A Systematic Review of the Literature, *Can J Psychiatry* 2004; 49: 124-138
8. Medina-Mora, M. E.; Borges, G.; Lara Munoz, C.; Benjet, C.; Blanco-Jaimes, J.; Fleiz-Bautista, C.; Villatoro-Velázquez, J.; et cols. Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: Resultados de la encuesta nacional de epidemiología psiquiátrica en México. *Salud Mental* 2003; 26: 1-16
9. Organización Mundial de la Salud. *Conjunto de Guías sobre Servicios y Políticas de Salud Mental El contexto de la Salud Mental* (versión electrónica), Editores Médicos, S.A.
10. Mathers, C. D.; Bernard, C.; Moesgaard-Iburg, K.; Inoue, M.; Ma-Fat, D.; Shibuya, K.; Stein, C.; Tomijima, N.; Xu, H.; Global Burden of Disease in 2002: data sources, methods and results. *Global programme on evidence for health policy discussion*, paper no. 54 (versión electrónica). World Health Organization, 2003.
11. Pavón, L. Hernández, M. E.; Loría-Salinas, F.; Sandoval-López, G. Interacciones neuroendocrinoinmunológicas. *Salud Mental*, 2004, 27: 19-25

12. McEwen, B. Stressed or stressed out: What is the difference? *J Psychiatry Neurosci* 2005; 30(5): 315-318
13. Robles, T.; Glaser, R.; Kiecolt-Glaser, J. K. Out of Balance. A New Look at Chronic Stress, Depression, and Immunity. *Current directions in psychological science* 2005; 2: 111-115.
14. Kronfol, Z.; Remick, D.; Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 683-694
15. Pollmacher, T.; Haack, M.; Schuld, A.; Reichenberg, A.; Yirmiya, R. Low levels of circulating inflammatory cytokines--do they affect human brain functions? *Brain Behav Immun.* 2002; 16: 525-32
16. Beitz. Neuroimmune interactions. *Psychoneuroimmune lecture* (versión electronic)
17. Leonard, B. E.; The immune system, depression and the action of antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2001; 25: 767-80
18. Schiepers, O.; Wichers, M.; Maes, M. Cytokines and major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2005, 29: 201-217
19. Plata-Salaman, C. R.; Brain cytokines and disease. *Acta Neuropsychiatrica* 2002; 14: 262-278
20. Pavón, L.; Sandoval-López, G.; Hernández, M. E.; Loria, F.; Estrada, I.; Pérez, M.; Moreno, J.; Ávila, U.; et al. Th2 cytokine response in Major Depressive Disorder patients before treatment. *Journal of Neuroimmunology.* 2006; 172: 156-65
21. Kamińska, T.; Marmurowska-Michałowska, H.; Dubas-Ślęmp, H.; Wysocka, A.; Kandefler-Szerszeń, M. Cytokine production in major depression. The role of proinflammatory cytokines and Th1/Th2 dysfunction. *Central European Journal of Immunology* 2002; 2 (online publication)
22. Song, C. Brain The effect of thymectomy and IL-1 on memory: implications for the relationship between immunity and depression. *Behav Immun* 2002; 16: 557-68

23. Song, C.; Merali, Z.; Anisman, H. Variations of nucleus accumbens dopamine and serotonin following systemic interleukin-1, interleukin-2 or interleukin-6 treatment. *Neuroscience*. 1999; 88: 823-36.
24. Wichers, M.; Maes, M.; The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans *Journal of Neuropsychopharmacology* 2002; 5: 375–388.
25. Chesnokova, V.; Melmed, S. Minireview: Neuro-Immuno-Endocrine Modulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis by gp130 Signaling Molecules. *Endocrinology* 2002; 143: 1571–1574
26. Murphy, B. E. Steroids and depression. *Mol Biol* 1991; 38: 537-59.
27. Wichers, M.; Maes, M.; The role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon- α -induced depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29: 11-17
28. Rothwell, N. Cytokines- killers in the brain? *Journal of physiology* 1999; 514: 3-17
29. Maes, M.; Verkerk, R.; Bonaccorso, S.; Ombet, W.; Bosmans, E.; Scharpe, S. Depressive and anxiety symptoms in the early puerperium are related to increased degradation of tryptophan into kynurenine, a phenomenon which is related to immune activation. *Life Sci*. 2002; 71: 1837-48.
30. Campbell, S. McQueen, G. The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29(6): 417-26
31. Rothermundt, M.; Arolt, V.; Fenker, J.; Gutbrodt, H.; Peters, M.; Kirchner, H. Different immune patterns in melancholic and non-melancholic major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2001; 251: 90-7
32. Nunes, S. O.; Reiche, E. M.; Morimoto, H.K.; Matsuo, T.; Itano, E. N.; Xavier, E. C.; Yamashita, C. M. et al. Immune and hormonal activity in adults suffering from depression. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35: 581-7
33. Levine, J.; Barak, Y.; Chengappan, K.N.R.; Rapoport, A.; Rebye, M.; Barak, V. Cerebrospinal Cytokine Levels in Patients with Acute Depression *Neuropsychobiology* 1999; 40: 171-176.

34. Abbadie, C. Chemokines, chemokine receptors and pain. *TRENDS in Immunology* 2005; 26: 529-534
35. Abe, S.; Hori, T.; Suzuki, T.; Baba, A.; Shiraishi, H.; Yamamoto, T. Effects of chronic administration of interferon alpha A/D on serotonergic receptors in rat brain. *Neurochem Res.* 1999; 24: 359-63
36. Andreasson A et al. A putative role for cytokines in the impaired appetite in depression. *Brain, Behaviour and Immunity* 2007; 21: 147-152
37. Bonaccorso, S.; Puzella, A.; Marino, V.; Pasquini, M.; Biondi, M.; Artini, M.; Almerighi, C.; et al. Immunotherapy with interferon-alpha in patients affected by chronic hepatitis C induces an intercorrelated stimulation of the cytokine network and an increase in depressive and anxiety symptoms. *Psychiatry Res.* 2001; 105: 45-55
38. Capuron, L.; Ravaut, A.; Neveu, P. J.; Miller, A. H.; Maes, M.; Dantzer, R. Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy *Mol Psychiatry* 2002; 7: 468-73.
39. Capuron L, Neurauter G, Musselman DL, Lawson DH, Nemeroff CB, Fuchs D, Miller AH. Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism. relationship to depression and paroxetine treatment. *Biol Psychiatry* 2003;54: 906-14
40. Cengiz, T. S.; Kara C.; Caliyurt O.; Vardar, E.; Abay, E. Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder *Psychopharmacology* 2003; 170: 429-433
41. Sakic, B.; Denburg, J. A.; Denburg, S. D.; Szechtman, H. Blunted sensitivity to sucrose in autoimmune MRL-lpr mice: a curve-shift study. *Brain Res Bull* 1996; 41: 305-11.
42. Yirmiya, R. Endotoxin produces a depressive-like episode in rats. *Brain Res* 1996; 711: 163-74.
43. Kenis, G.; Maes, M. Effects of antidepressants on the production of cytokines. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2002; 5: 401-412

44. Raison, C. Ll.; Marcin, M.; Miller, A. H. Antidepressant treatment of cytokine-induced mood disorders. *Acta Neuropsychiatrica* 2002; 14: 336–343
45. O'Brien, S. M.; Scott, L. V.; Dinan, T. G. Cytokines: abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19: 397-403
46. Maes, M.; Vandoolaeghe, E.; van Hunsel, F.; Bril, T.; Demets, P.; Wauters, A. et al. Immune Disturbances in treatment resistant depression: Modulation by antidepressive treatments. *Human Psychopharmacology* 1997; 12: 153-162
47. Barden, N. Implication of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in the physiopathology of depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29: 185-193
48. Capuron, L.; Gumnick, J.; Musselman, D.; Lawson, D.; Reemsnyder, A.; Nemeroff, Ch.; Miller, A. Neurobehavioral Effects of Interferon γ in Cancer Patients: Phenomenology and Paroxetine Responsiveness of Symptom Dimensions *Europsychopharmacology* 2002; 26 : 643-652
49. Musselman, L.; Lawson, D.; Gumnick, J.; Manatunga A. K.; Penna, S.; Goodkin, R. S. Greiner, K. Et Al. Paroxetine For The Prevention Of Depression Induced By High-Dose Interferon Alfa *N Engl J Med* 2001; 344: 961-966
50. Capuron, L.; Gumnick, J. F.; Musselman, D. L.; Lawson, D. H.; Reemsnyder, A.; Nemeroff, Ch.; Miller, A. H. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology* 2002; 26: 643-52
51. Capuron, L.; Hauser, P.; Hinze-Selch, D.; Miller, A. H.; Neveu, P. J. Treatment of cytokine-induced depression. *Brain Behav Immun* 2002; 16: 575-80
52. Castanon, N.; Leonard, B. E.; Neveu, P. J.; Yirmiya, R. Effects of antidepressants on cytokine production and actions. *Brain Behav Immun* 2002; 16:569-74
53. Kubera, M; Basta-Kaim, A.; Papp, M. The effect of chronic treatment with imipramine on the immunoreactivity of animals subjected to a chronic mild stress model of depression. *Immunopharmacology* 1995; 30: 225-30
54. Maes, M.; Meltzer, H.Y.; Bosmans, E.; Bergmans, R.; Vandoolaeghe, E.; Ranjan, R.; Desnyder, R. .Increased plasma concentrations of interleukin-6,

- soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *J Affect Disord.* 1995; 34: 301-9
55. Weizman, R.; Laor, N.; Podliszewski, E.; Notti, I.; Djaldetti, M.; Bessler, H. Cytokine production in major depressed patients before and after clomipramine treatment. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 42-7
56. Yirmiya, R.; Pollak, Y.; Morag, M.; Reichenberg, A.; Barak, O.; Avitsur, R.; Shavit, Y. Et al. Illness, cytokines, and depression. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 917: 478-87
57. Simposio Internacional sobre Interferón y Citoquinas. Biotecnología Aplicada (version electrónica) La Habana Cuba, 2001; 18: E13-E24
58. Información general. Factor de transferencia. <http://factordetransferenciaipn.com.mx>
59. García-Portilla, M. P.; Bascarán, M. T.; Sáiz, P. A.; Bousoño, M.; Bobes, J. *Banco de instrumentos para la práctica de la psiquiatría clínica*, 4a edición, 2006, México, Ars Medica.
60. Lara-Muñoz, M. C. *Evaluación clínica en psiquiatría*. PAC psiquiatría 4. Asociación psiquiátrica mexicana.