



La depresión y su etiología: una patología compleja

Carol Montes¹.

¹Psiquiatra carolmontes@cantv.net

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 31 de Diciembre del 2000 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

La depresión mayor representa un problema de salud pública debido a su elevada morbilidad: el 5% de la población mundial presenta algún trastorno depresivo. Esta patología puede evolucionar desfavorablemente, trayendo consecuencias graves como el suicidio. La etiología de la depresión es compleja, en ella intervienen múltiples factores, tanto genéticos, biológicos como psicosociales. Dentro de los biológicos hay evidencias de alteraciones a nivel de neurotransmisores, citoquinas y hormonas, además de modificaciones en los sistemas nervioso, inmunológico y endocrino. La psiconeuroinmunología ha demostrado alteraciones en el eje Hipotálamo-Hipófisis-Suprarrenal mediadas por citoquinas; alteraciones inmunológicas asociadas a neurotransmisores en la depresión mayor, dentro de las cuales: reducción del número de transportadores de serotonina en linfocitos de sangre periférica de pacientes deprimidos. Esto demuestra una relación directa entre la serotonina y el sistema inmunológico en este trastorno afectivo. Por lo tanto, el tratamiento de la depresión deberá basarse en la comprensión de su etiología y en la integración de la farmacoterapia y la psicoterapia.

PALABRAS CLAVE: Depresión, serotonina, sistema inmune, linfocitos, receptores, neurotransmisores.

DEPRESSION AND ITS ETIOLOGY: A COMPLEX PATHOLOGY

SUMMARY

Major Depression represents a health hazard due to its high morbidity, 5% of the population has some depressive disorder. This pathology might evolve unfavorably, leading to serious consequences, such as suicide. Depression etiology is complex, and there are diverse factors (genetic, biological and

psychosocial factors) involved in it. Among the biological ones, there is evidence of variation in the neurotransmitter, cytokine, and hormone levels, besides modification in the nervous, immunological and endocrine systems. Psychoneuroimmunology has shown alteration in the hypothalamus-hypophysis-suprarenal axis through cytokines; immunological alterations associated to neurotransmitter in Major Depression, such as the reduction on the number of serotonin carriers in depressed patients peripheral blood white cells. This shows a direct relationship between the serotonin and the immunological system in this affective disorder. Therefore, depression treatment should be based on its etiology comprehension and on pharmacotherapy and psychotherapy integration.

KEY WORDS: Depression, Serotonin, System Immunologic, Lymphocyte, Receptor, Neurochemistry.

INTRODUCCIÓN

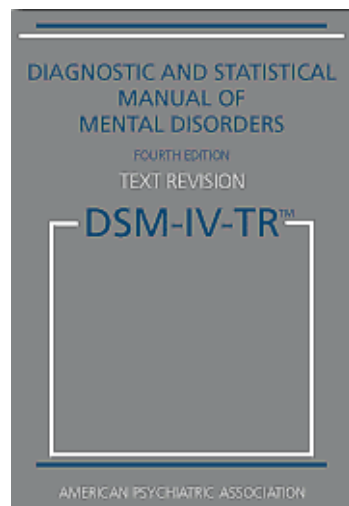
La depresión representa un problema de salud pública. Según estudios recientes, 5% de la población mundial sufre de algún trastorno depresivo (5). Su permanencia en el curso de la vida oscila entre el 2 y el 25% aproximadamente (7). Ésta puede evolucionar desfavorablemente, trayendo consecuencias graves como el suicidio y la disfunción sociofamiliar. Se estima que para el 2020 la depresión mayor se convertirá en la segunda afección más discapacitante, superada tan sólo por la cardiopatía isquémica (6).

Por lo anterior, su comprensión integral permitirá encontrar mejores herramientas terapéuticas que puedan prevenir las consecuencias de la depresión mayor, aumentando la calidad de vida de los pacientes y haciendo su pronóstico más favorable.

Esta revisión pretende contribuir con la actualización del conocimiento del lector para ser utilizado en su beneficio.

Ya desde el siglo V a.C. la enfermedad fue objeto de interés para los primeros clínicos. Fue descrita por Hipócrates, para quien los estados de ánimo dependían del equilibrio entre cuatro humores: sangre, flema, bilis amarilla y bilis negra. Se pensaba que la depresión era causada por un exceso de bilis negra (el antiguo término de la patología depresiva, melancolía, significa bilis negra) (1). Actualmente, esta explicación puede parecer descabellada. Sin embargo, la idea de que los trastornos psicológicos reflejan procesos físicos es correcta.

¿Cómo se actualiza la definición y la clasificación de la depresión?



El intento de renovar el planteamiento hipocrático se vio entorpecido por la falta de precisión en la clasificación de los trastornos afectivos. Sólo hasta hace dos decenios -luego de la aparición del Manual de Diagnóstico y Estadística de los Trastornos Mentales DSM- se desarrollaron criterios relativamente precisos para los trastornos del estado de ánimo (2).

La depresión es un síndrome caracterizado por los siguientes síntomas cardinales: estado de ánimo decaído la mayor parte del día y casi todos los días, y disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer (2). Además, comprende un espectro de variantes clínicas de acuerdo con la evolución, respuesta al tratamiento, tendencia a la cronicidad, recurrencia, y gravedad, que puede aparecer en forma de trastorno leve hasta alteraciones graves con síntomas psicóticos (2).

Los trastornos depresivos corresponden a una categoría taxonómica de los trastornos afectivos. A su vez, se subdividen en tres grupos: trastorno depresivo mayor, trastorno distímico y trastorno depresivo no especificado (3). De éstos, la depresión mayor (también llamada depresión unipolar) y la distimia son las categorías más frecuentes (4).

El DSM define al trastorno depresivo mayor por la presencia de uno o más episodios depresivos mayores sin historia de episodios maníacos, mixtos o hipomaníacos. Un episodio depresivo mayor debe durar al menos dos semanas, y se caracteriza por la aparición de síntomas como estado de ánimo decaído la mayor parte del día o casi todos los días; disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en casi todas las actividades; alteraciones de peso (pérdida o aumento del mismo); alteraciones del sueño (insomnio o hipersomnia); fatiga o pérdida de energía; agitación o enlentecimiento psicomotores; sentimientos de minusvalía y/o de culpa excesivos; disminución de la capacidad para pensar o concentrarse; pensamientos de muerte o ideación suicida recurrente.

Estos indicios provocan deterioro social y laboral y no se explican mejor por la presencia de un duelo, ni son debidos al consumo de sustancias o a una enfermedad médica (3).

FACTORES ETIOPATOGÉNICOS

¿Es verdaderamente la depresión mayor un problema de salud pública?



Principalmente podemos considerar a la depresión como un problema de salud pública debido a su elevada morbilidad, pues 5% de la población mundial presenta algún trastorno depresivo. En los Estados Unidos está reportada una incidencia de 10 casos por cada 1000 habitantes (5). Sobre la base de estas estadísticas, podemos estimar que esta patología afecta a más de 200.000 venezolanos.

Otro aspecto importante de esta enfermedad es su asociación con índices significativos de muerte por suicidio. Esto lo refleja el hecho de que en EE.UU. más del 90% de los suicidas tienen algún trastorno mental diagnosticable, siendo los más comunes el trastorno depresivo y el abuso de drogas (2). Según cifras del Ministerio de Salud y Desarrollo Social (MSDS) venezolano, en 2001 el suicidio junto al homicidio ocuparon el quinto lugar dentro de las causas de muerte, ocasionando alrededor de 1.500 defunciones (71).

Se estima que la depresión mayor se convertirá en la segunda enfermedad más incapacitante para el 2020, superada tan sólo por la cardiopatía isquémica en cuanto al grado de discapacidad y costo social que origina (6).

La prevalencia del trastorno depresivo mayor en el curso de la vida oscila entre el 2 y el 25%, aproximadamente (7), y se estima que varía en función del sexo, siendo más recurrente en mujeres (25%) que en hombres (12%) (8). La depresión grave, por su parte, puede desarrollarse a cualquier edad, pero el tiempo promedio de aparición se sitúa alrededor de los 25 años (6).

El trastorno depresivo mayor suele presentar un curso crónico y con tendencia a las recaídas (4). El desarrollo de formas crónicas de la enfermedad aparece en el 15-20% de los pacientes (7).

El 75-80% de los pacientes con trastorno depresivo mayor sufren recidivas, siendo poco frecuentes los episodios de depresión aislados, no recurrentes en estudios longitudinales y prospectivos de

series de pacientes (7).

La afección puede evolucionar desfavorablemente, trayendo como consecuencias graves el suicidio y la disfunción sociofamiliar. El suicidio ocurre en un 10-20% de los pacientes con depresión mayor (9). Sin embargo, sus índices de riesgo pueden alcanzar hasta un 20% si no se realiza el diagnóstico o el tratamiento adecuado de la enfermedad depresiva (10).

¿Conocemos la etiología de la Depresión Mayor?

En la depresión mayor se consideran tres tipos de factores etiopatogénicos: genéticos, biológicos y sociales (11). Será el objetivo de esta revisión la etiología biológica.

Factores Biológicos

Se ha demostrado que en personas deprimidas aparece una disminución de monoaminas biógenas como la serotonina, noradrenalina y dopamina a nivel del sistema nervioso central; además de alteraciones neuroendocrinas, modificaciones neuroanatómicas y desarreglos de interacción entre los sistemas inmune y neuroendocrino.

La Hipótesis de las Aminas Biógenas

Se fundamenta en la observación de que la reserpina (14), alcaloide usado en el tratamiento de la hipertensión en los años 50, producía síntomas depresivos en un 15% de los pacientes tratados. Este efecto se asoció con una disminución de la serotonina, noradrenalina y dopamina en el cerebro (14) por inhibición de la captación del transmisor a través de las vesículas sinápticas en la célula presináptica.

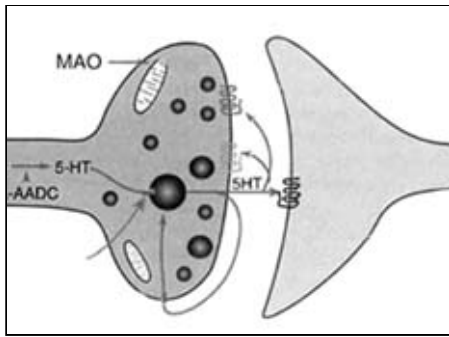
Para comprender con mayor facilidad la importancia de la observación anterior, es necesario definir la serotonina, su origen y metabolismo.

La serotonina o 5 Hidroxitriptamina (5HT) es una amina biógena que se aisló por primera vez en sangre periférica y posteriormente en el sistema nervioso central (33). Las neuronas que contienen serotonina han sido localizadas, por procedimientos histoquímicos fluorescentes y por técnicas autoradiográficas, a nivel del tallo encefálico, principalmente en aquellas ubicadas en los núcleos del rafe. Sus axones se proyectan hacia varias regiones y de forma notable, hacia la corteza cerebral (34).

La serotonina se produce en el sistema nervioso central y en la periferia: médula suprarrenal, intestino, plaquetas y también en linfocitos, como se ha demostrado recientemente (34). Presenta diversidad de funciones en los sistemas nerviosos central y periférico (2). Este neurotransmisor se sintetiza a partir del L-Triptófano, aminoácido esencial que se adquiere fundamentalmente en la dieta y se encuentra en alimentos como el jamón, la carne, las anchoas, los quesos maduros, los huevos y las almendras. La disponibilidad de este aminoácido a nivel sérico se asocia con la síntesis de serotonina en neuronas del tallo encefálico (34).

Durante su biosíntesis, el Triptófano, por acción de la enzima triptófano (Try) hidroxilasa, se transforma en 5-Hidroxitriptófano y luego éste, por acción de la 5- hidroxitriptófano (5-HTP) descarboxilasa, se transforma en serotonina, la cual es almacenada en vesículas presinápticas o metabolizada en ácido 5-Hidroxindolacético (5-HIAA) por acción de la monoaminoxidasa mitocondrial de neuronas ubicadas en los núcleos del rafe del tallo encefálico (34).

Ahora bien, la asociación de los síntomas depresivos con una disminución de la concentración de la serotonina en el cerebro, dio paso a las investigaciones realizadas posteriormente, pues entre 1955 y 1958 se comprobó que los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), como la isoniazida, eran antidepresivos eficaces. La isoniazida era usada para el tratamiento de la tuberculosis y se observó



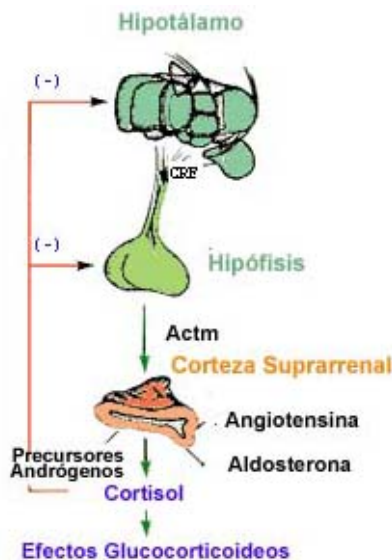
cómo pacientes con tuberculosis, que además presentaban depresión, mejoraban notablemente su estado de ánimo cuando eran tratados con este fármaco. También se experimentó tratar con isoniazida a pacientes deprimidos sin tuberculosis y se admitió su eficacia (15). Los IMAO aumentan la concentración de serotonina y noradrenalina en el cerebro al disminuir la degradación de los neurotransmisores por la monoaminoxidasa (16).

Los antidepresivos tricíclicos fueron descubiertos luego de los IMAO. Estos resultaron muy eficaces, debido a su acción bloqueadora de recaptación de serotonina y noradrenalina por las neuronas presinápticas, prolongando la acción de estos transmisores en la hendidura sináptica (17). De esta forma, al igual que los IMAO, aumentan la disponibilidad de serotonina y aminas biógenas.

El tercer grupo de antidepresivos eficaces son los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), los cuales afectan sólo la serotonina y no a la noradrenalina (18). Por ende, los tres grupos de antidepresivos potencian la actividad sináptica de serotonina inhibiendo la recaptación del neurotransmisor o su degradación, sustentándose así que el sistema serotoninérgico desempeña un papel importante en la fisiopatología de la depresión (19).

ALTERACIONES NEUROENDOCRINAS Y DEL SISTEMA INMUNE

Las Alteraciones Neuroendocrinas Contribuyen a la Génesis Biológica de la Enfermedad Depresiva.



La depresión se asocia con signos de alteración hipotalámica (20) que se manifiesta en una secreción excesiva de corticotropina (ACTH) por la hipófisis, induciendo aumento de la secreción de cortisol por la corteza suprarrenal. La secreción de ACTH es tan importante que en algunos pacientes deprimidos se puede observar aumento del tamaño de la glándula suprarrenal por medio de tomografía axial computarizada (TAC) (21).

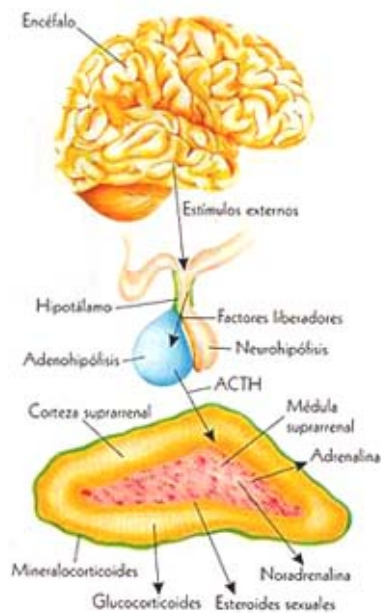
La secreción normal de cortisol sigue un ritmo circadiano, alcanzando un pico máximo a las 8:00 AM, siendo menor en la tarde y en la madrugada. Este ritmo se encuentra alterado en el 50% de pacientes deprimidos, los cuales excretan grandes cantidades de cortisol a lo largo de todo el día (21), incluso mientras duermen. La administración oral de dexametasona no ocasiona en los pacientes deprimidos la supresión normal de la producción de cortisol. Cerca de 40-50% de los

pacientes continúan con niveles altos de cortisol después de recibir 1, 2 u 8 mgs de este esteroide sintético.

El aumento de la secreción de cortisol es el resultado final de la hipersecreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) en el hipotálamo. Recordemos que la CRH aumenta los niveles de ACTH, con las consecuencias ya mencionadas. Los niveles de CRH se correlacionan con la depresión, pues la liberación de esta hormona es estimulada por la noradrenalina y la acetilcolina. Por esta razón, se infiere que la CRH y el sistema noradrenérgico se refuerzan entre sí (22).

Las Alteraciones del Sistema Inmune se Suman a las Modificaciones Neuroendocrinas de la Depresión.

Se ha demostrado una alteración del eje Hipotálamo-Hipófisis- Suprarrenal (HHS) mediada por citoquinas, que son mensajeros químicos diversos y potentes secretados por las células del sistema inmunológico, entre los cuales se encuentran los linfocitos, las células T, las células B, los monocitos y los macrófagos.



Estas pueden activar el eje HHS, directa o indirectamente. Directamente, a través de sus efectos sobre el CRH (24); indirectamente, por medio de la resistencia de los receptores a los glucocorticoides, inducida por citoquinas (25,26), originando hiperactividad del eje HHS y afectando así su inhibición por retroalimentación (27, 28).

Las citoquinas proinflamatorias, como la IL-6, pueden alterar los neurotransmisores en múltiples regiones del cerebro (29), debido a que esta última contribuye a reducir la disponibilidad de L-triptófano (30), disminuyendo así la disponibilidad de serotonina en el SNC.

Por otro lado, los receptores de citoquinas se expresan en neuronas del SNC, lo que genera la posibilidad de que las citoquinas funcionen como neurotransmisores (30) y ejerzan efectos directos sobre el SNC.

También se ha pretendido darle una localización neuroanatómica a la depresión. Así, los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) y de resonancia magnética funcional (RMf) han determinado una posible alteración anatómica en la corteza prefrontal ventral a la rodilla del cuerpo calloso, alterada en los casos de depresión unipolar. Durante la fase depresiva de la enfermedad, la actividad en esta región disminuye. Esta disminución parece explicarse en gran parte por la reducción del volumen (45% aprox.) de la sustancia gris de esta zona de la corteza prefrontal (31).

Esta región de la corteza prefrontal tiene extensas conexiones con otras regiones involucradas en la conducta emocional, como el núcleo amigdalino, el hipotálamo lateral, el núcleo accumbens y los sistemas noradrenérgicos, serotoninérgicos y dopaminérgicos del tronco encefálico. Las personas con lesiones en estas áreas presentan dificultades para experimentar las emociones (31).

Dentro de los factores biológicos señalados anteriormente, es importante detenerse en el sistema inmunológico, recordar algunos conceptos básicos y entender sus alteraciones presentes en el trastorno depresivo mayor. Además, se revisará la importancia de la serotonina en la fisiopatología de la depresión y su relación con el sistema inmune.

Se conoce con el término inmunidad al estado fisiológico de reacción y reconocimiento de toda sustancia extraña por parte de un ser vivo. Tales elementos exógenos o foráneos son denominados antígenos. Se consideran antígenos a una amplia variedad de elementos, entre los cuales pueden incluirse microorganismos patógenos o macromoléculas de naturaleza proteica o polisacárida, no necesariamente asociados con el desarrollo de enfermedades (38).

El reconocimiento de todo antígeno, definido de manera genérica como respuesta inmunitaria, se lleva a cabo a través de diferentes eventos celulares y moleculares. Las células y moléculas

responsables de tal respuesta constituyen el sistema inmune (38).

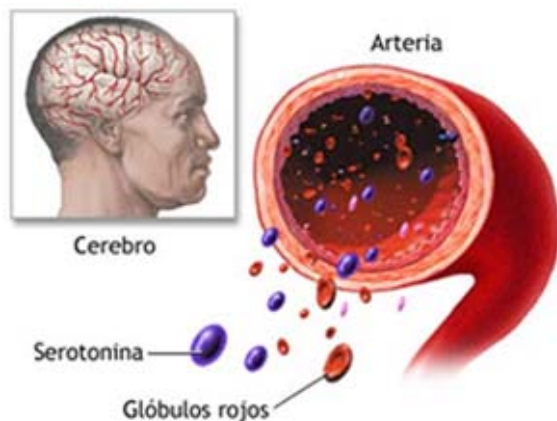
El efecto de reconocimiento y protección contra un antígeno determinado se lleva a cabo a través de dos tipos de respuesta inmunitaria: respuesta inmune innata y respuesta inmune adaptativa (38).

La repuesta inmune innata o natural se desarrolla como primera línea de defensa contra antígenos con actividad patógena. Se caracteriza por un efecto inmediato, cuya actividad no es estimulada exclusivamente por exposición al antígeno, ya que sus elementos efectores constitutivos existen en el organismo antes de producirse el desafío antigénico (38).

Entre los factores efectores de la respuesta se encuentran: 1) Barreras fisicoquímicas, como la piel y mucosas. 2) Moléculas circulantes, como el complemento. 3) Células, como fagocitos mononucleares (macrófagos), polimorfonucleares (neutrófilos) o células asesinas naturales (Células NK o ?natural killer cells?). 4) Factores humorales, como gamma-Interferon o Factor de Necrosis Tumoral (?Tumor Necrosis Factor? o TNF) (38).

La respuesta adaptativa o específica se caracteriza por la capacidad de reconocer antígenos con alta especificidad y desarrollar memoria inmunológica. Dicha respuesta se activa e incrementa de manera determinante ante la exposición al antígeno. Entre los principales componentes de la respuesta adaptativa se encuentran: 1) Células de la serie linfocitaria (Linfocitos T o B) y 2) Factores humorales como los anticuerpos (38).

La respuesta específica se clasifica a su vez en dos tipos: 1) Respuesta inmune celular específica, mediada por Linfocitos T y 2) Respuesta humoral o B-dependiente. Para iniciar una respuesta específica, tanto los linfocitos B como los T deben llevar a cabo procesos de activación, diferenciación y proliferación, con el estímulo del antígeno, ya sea por efecto de factores solubles conocidos como interleuquinas o a través de fenómenos de interacción por contacto específico con determinantes de superficie expresados por otras células ?nodrizasí o inductoras (38).



La inmunidad celular contra un antígeno puede ser transferida a individuos ?vírgenes? (es decir, que no han sido previamente expuestos a tales moléculas) si éstos son inoculados con células de sangre completa o linfocitos T de un donante inmunizado con el antígeno, pero no a través del plasma o suero del mismo. Por el contrario, la inmunidad humoral sólo se adquiere cuando se transfiere suero o plasma de un donante inmunizado a un individuo virgen, pero no a través de células sanguíneas (38).

Los linfocitos T son los principales componentes de la respuesta celular específica. Son conocidos también como células T o timo-dependientes ya que su diferenciación y selección se lleva a cabo a nivel del timo. Células madre pluripotenciales, provenientes de la médula ósea, ingresan al timo para iniciar la diferenciación celular de los Linfocitos T. En el interior de la corteza, los timocitos existen en forma de una línea celular única que contiene los marcadores T: CD11, CD10, CD8, CD6, CD4 y CD5 (39). La maduración definitiva de las células T acontece primordialmente a nivel de órganos linfoides secundarios como ganglios linfáticos y bazo (38). Posteriormente, las células T en sangre periférica pueden ser clasificadas en dos poblaciones: CD4+ y CD8+. Las primeras representan el 65% de las células T; las segundas, representan el 35% restante (43). Los linfocitos T reconocen predominantemente antígenos peptídicos que han sido previamente procesados y seleccionados

por células presentadoras de antígenos (CPA), tales como células de Langerhans y macrófagos (38). Más adelante volveremos a abordar los linfocitos T CD4 + y CD8+.

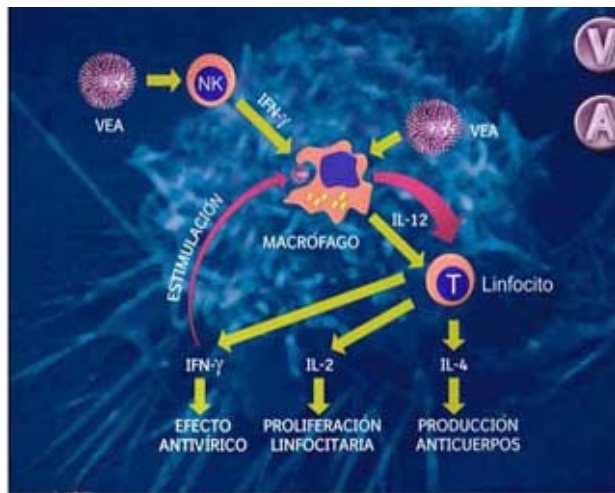
Las células B o bursa-dependientes, componente primordial de la respuesta inmune humoral, son las responsables de la producción de anticuerpos. Estas últimas corresponden a moléculas glicoprotéicas circulantes en sangre periférica, que reconocen predominantemente antígenos solubles. El desarrollo ontogénico de las células B se lleva a cabo a nivel de médula ósea, mientras que los eventos finales de maduración ocurren en órganos linfoides secundarios (38).

Por otra parte, la respuesta inmune celular específica se verá afectada por la serotonina, ya que los Linfocitos T poseen receptores y transportadores para este neurotransmisor, que a su vez está relacionado con los trastornos psiquiátricos, particularmente con la depresión.

En cuanto a los receptores de serotonina, es preciso mencionar que se han encontrado 7 subtipos de receptores (5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ y 5-HT₇). Los del tipo 5-HT₁ se clasifican en 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}. Los receptores 5-HT₂ se dividen en 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C} (34).

Los del tipo 5HT1 han sido implicados en los procesos de relajación y contracción muscular (34). El subtipo 5HT1A particularmente interviene en la regulación de funciones cerebrales como la conducta sexual, desarrollo de episodios depresivos, estados de agresión e hipotensión ortostática, entre otros (45). Dicho receptor se ha caracterizado por el uso de ligandos marcados con isótopos radiactivos, como la [3H]-buspirona, [3H]-espiperona, a través de ensayos de afinidad (19).

La serotonina actúa sobre receptores pre y post sinápticos una vez que se encuentra en la hendidura sináptica, siendo retirada de este espacio por medio de su recaptación, evitando de esta forma que continúe la neurotransmisión (34).



Como se mencionó anteriormente, se ha descrito la presencia de receptores 5HT1A y 5HT2 en linfocitos T (46, 47). Los receptores 5HT1A regulan la actividad de la adenil ciclasa. La activación in vitro de la serotonina disminuye la actividad de la adenilato ciclasa y, por lo tanto, reduce los niveles intracelulares de AMP cíclico (cAMP) (24). El CAMP es un segundo mensajero intracelular con varias funciones en la célula (48). En las células T, la síntesis de CAMP produce la activación de la protein kinasa a (pka), de la protein kinasa c y la inactivación del metabolismo del fosfato de inositol (49), lo cual ha sido asociado con la inhibición de la proliferación

celular e inducción de fenómenos de citotoxicidad (49).

Se ha demostrado que la serotonina induce la secreción de Interleukina 16 (IL -16) en los linfocitos humanos T CD8+, mas no en los T CD4+ (50).

En relación al transportador de serotonina, éste tiene la propiedad de realizar un transporte activo secundario dependiente de sodio y de alta afinidad, muy sensible a la inhibición de un grupo selectivo de antidepresivos (ISRS) (47). Estos transportadores se encuentran en las neuronas del sistema nervioso central y también se pueden expresar en plaquetas, placenta, endotelio pulmonar, mastocitos (51) y linfocitos (52,53).

Anteriormente, las plaquetas solían ser un modelo de las neuronas serotoninérgicas (54), debido a la detección y caracterización funcional de estos transportadores y de receptores 5TH2 en la membrana plasmática de este grupo celular. Además, se ha registrado un aumento o ausencia de modificaciones (55) de los receptores 5HT2 en las plaquetas de pacientes deprimidos con respecto a la de controles sanos (19).

Sin embargo, se ha confirmado que existen diferencias significativas entre los transportadores de 5HT de las plaquetas sanguíneas y los de las neuronas serotoninérgicas del sistema nervioso central (SNC). La regulación de la función de transportadores de 5HT en células no nucleares (como las plaquetas) no puede ser igual que en células nucleares (53).

Sustentado en lo anterior, y basándose en la presencia de inervación noradrenérgica del tejido linfoide (56) -lo cual sugeriría una importante conexión entre el sistema nervioso central y el sistema inmune-, se demostró la expresión de un transportador de 5HT de alta afinidad en linfocitos humanos de sangre periférica.

Al caracterizar el transportador de serotonina en Linfocitos T de sangre periférica de seres humanos, se evidenció que sus propiedades son similares al transportador de 5HT en el tejido neuronal (57). Este es un sistema de transporte activo y muestra dependencia al sodio (Na^+) y a la temperatura. Cuando el Na^+ es reemplazado por iones de colina, las tasas de recaptación de 5HT disminuyen en un 90%. La ouabaina, inhibidor de la bomba Na^+/K^+ ATPasa, priva marcadamente la recaptación de 5HT. Por otra parte, se observa que la recaptación por linfocitos humanos muestra una dependencia del Cloro (Cl^-) (53), característica de los transportadores de neurotransmisores en el cerebro. (58).

La fluoxetina, fluvoxamina y clomipramina, inhibidores específicos de los transportadores de 5HT (59), poseen alta potencia inhibitoria de la recaptación de 5HT en linfocitos humanos (53).



De acuerdo con la sensibilidad a fármacos antidepresivos se han descrito dos tipos de transportadores: uno localizado en la membrana plasmática celular y otro en las vesículas citoplasmáticas de linfocitos humanos de sangre periférica, siendo el transportador de la membrana citoplasmática más sensible a dichos fármacos. (24).

Este hallazgo plantea el uso de linfocitos para determinar la presencia de alteraciones neuroquímicas que pudieran conducir a la evaluación periférica de los trastornos psiquiátricos (37,52), facilitando las investigaciones relativas a esta área.

De esta forma, se ha descrito la importante relación entre el sistema inmune y la serotonina, evidenciándose así que el sistema nervioso central y el sistema inmunológico están íntimamente ligados. El área dedicada a estudiar este enlace es la psiconeuroinmunología, demostrando que una perturbación en un sistema puede ser reflejada en el otro (60).

Esta interacción ha sido documentada en distintos niveles, como por ejemplo, la modulación del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal por neurotransmisores o por citoquinas, y también por la expresión de marcadores neurales en una variedad de células del sistema inmune (52).

Esta interacción no sólo es bidireccional, a nivel central, y directa, mediante inervación autonómica; además, se ve afectada por la presencia de receptores de neurotransmisores en células del sistema inmune, ya que se ha demostrado la presencia de receptores 5HT1A y del correspondiente ARN

mensajero en linfocitos humanos activados (47), así como la expresión de otros subtipos de receptores de 5HT.

Igualmente, se han descrito en linfocitos circulantes de la rata receptores como los B-adrenérgicos (61) y los colinérgicos muscarínicos, entre otros (62).

Un antagonista de los receptores 5HT_{1A}, el pindobind, incrementa la producción de AMPc en células T humanas (47), lo que indica un efecto tónico de la 5HT sobre estos receptores en el linfocito. La 5HT periférica influye sobre la respuesta inmune a través de varios mecanismos. La inhibición de la síntesis de 5HT disminuye la proliferación celular estimulada por la IL-2 y el precursor de la síntesis de 5HT, el 5-Hidroxitriptófano, revierte el efecto (47). Por otra parte, se ha reportado la existencia de receptores 5HT_{1A} en otros tipos celulares, y mediante estos receptores, la 5HT incrementa la citotoxicidad de las células natural killer sobre células blanco como los mononucleares (63). Además, los receptores 5HT_{2A} estimulan la hipersensibilidad retardada de las células T efectoras (64) al tiempo que disminuyen la secreción de IL-16 de linfocitos T CD8⁺ (46).

En el trastorno depresivo mayor se ha demostrado la reducción en el número de transportadores de 5HT de linfocitos de sangre periférica de pacientes con depresión mayor (37), además de la disminución del transportador de 5HT en cerebro postmortem y en plaquetas de pacientes con esta enfermedad (19).

Asimismo, se han documentado alteraciones significativas en las funciones inmunológicas en la depresión mayor (65), entre las cuales se halla un incremento en el conteo de monocitos. En los pacientes con esta patología, la respuesta favorable a antidepresivos disminuye el número de monocitos sanguíneos (66).

Por otra parte, las citoquinas proinflamatorias, tales como la IL-1, la IL-6 y el IFN-gamma, se incrementan, situación que persiste incluso después del tratamiento (67). Se observa también un aumento de las células natural Killer (68). Cabe destacar que el tratamiento con amitriptilina en pacientes con depresión mayor, en los que se registran elevados niveles de IL-6 y del factor de necrosis tumoral- α en sangre total, reduce los niveles del último y sólo disminuye los de IL-6 en los pacientes que responden clínicamente al tratamiento (69).

En la depresión mayor existe un compromiso inmunológico con repercusiones bidireccionales, demostrado fehacientemente (70). Por esta razón, resultaría interesante estudiar los marcadores del sistema nervioso central presentes en las células circulantes del sistema inmune, debido a la poca información que se tiene sobre sistemas de neurotransmisores en linfocitos de sangre periférica y sus funciones.

No menos importantes son los factores psicosociales en la expresión de la enfermedad. En este sentido, se ha observado que los primeros episodios depresivos aparecen luego de algún acontecimiento estresante, y el estrés que acompaña al primer episodio produce cambios a largo plazo en la biología cerebral. Estos cambios de larga duración pueden producir variaciones en el funcionamiento de diferentes neurotransmisores y sistemas de señales intraneuronales, variaciones que implican pérdidas neuronales y disminución de conexiones sinápticas. Como consecuencia, la persona resulta más vulnerable para sufrir episodios depresivos posteriores, incluso sin factores estresantes externos (32).

Los acontecimientos vitales desempeñan un papel esencial o primario en la depresión. Estas situaciones comprenden la muerte de un familiar próximo o de un amigo, alguna enfermedad

crónica en el mismo paciente o en un familiar, problemas interpersonales, dificultades financieras, divorcio, entre otras (9).

En resumen, la etiología de la depresión mayor demuestra la intervención de múltiples factores, como los genéticos, biológicos y psicosociales, lo que hace de esta enfermedad una patología compleja.

Por lo tanto, su tratamiento deberá basarse en la comprensión de su etiología, integrando para ello la farmacoterapia y las intervenciones psicoterapéuticas. La farmacoterapia se basa en el uso de antidepresivos, entre los cuales encontramos principalmente a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos (ATC) y a los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO). En la actualidad, los más utilizados pertenecen al primer grupo, debido a su alta eficacia y a sus bajos efectos colaterales. Los ISRS incluyen fármacos como la fluoxetina, citalopram, sertralina y fluvoxamina (18)

CONCLUSIONES



La depresión mayor representa un problema de salud pública debido a su elevada morbilidad, pues 5% de la población mundial presenta algún trastorno depresivo. En los Estados Unidos está reportada una incidencia de 10 casos por cada 1000 habitantes (5). Sobre la base de estas estadísticas, podemos estimar que esta patología afecta a más de 200.000 venezolanos. La depresión puede evolucionar desfavorablemente, trayendo consecuencias graves como el suicidio y la disfunción sociofamiliar. El suicidio ocurre en un 10-20% de los pacientes con depresión mayor (9). Sin embargo, se considera que el riesgo de este último puede alcanzar hasta un 20% si no se realiza el diagnóstico o el tratamiento adecuado de la enfermedad depresiva (10). Según cifras del Ministerio de Salud y Desarrollo Social (MSDS) venezolano, en 2001 el suicidio en conjunto con el homicidio ocupó el quinto lugar dentro de las causas de muerte, ocasionando casi 1.500 defunciones (71).

La etiología de la depresión mayor demuestra la intervención de múltiples factores, como los genéticos, biológicos y psicosociales, lo que hace de esta enfermedad una patología compleja. Actualmente existe un mayor conocimiento de los factores biológicos, debido al avance de las investigaciones sobre esta área. Particularmente, la psiconeuroinmunología ha descrito la importante relación entre el sistema nervioso central y el sistema inmunológico, demostrando que una perturbación en un sistema puede ser reflejada en el otro (60). Esta interacción ha sido documentada en distintos niveles, como por ejemplo, la modulación del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal por neurotransmisores o por citoquinas, y también por la expresión de marcadores neurales en una variedad de células del sistema inmune (52). Esta interacción no solo es bidireccional mediante la inervación autonómica, sino que también se ve afectada por la presencia de receptores y transportadores de neurotransmisores (como los de serotonina, noradrenalina y dopamina) en células del sistema inmune, particularmente en los linfocitos T.

Debido a esto, se han empleado los linfocitos para determinar la presencia de alteraciones neuroquímicas que pudieran conducir a la evaluación periférica de los trastornos psiquiátricos (37,52).

Por lo tanto, el tratamiento de la depresión mayor deberá basarse en la comprensión de su etiología, integrando la farmacoterapia y las intervenciones psicoterapéuticas, en beneficio del paciente.

1. Murphy JM, Nierenberg AA, Laird NM, Monson RR, Sobol AM, Leighton AH. (2002). Incidence of major depression: prediction from subthreshold categories in the Stirling County Study. J Affect Disord;68(2-3):251-9.
2. Recalde, JM, redactor (1999). Tratamiento farmacológico de la depresión mayor en atención primaria. Bol Ter Andal Monogr; 16(2): 1-48.
3. Ballenger JC et al. Consensus statement on the primary care management of depression from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. J Clin Psychiatr 1999; 60(suppl 7):54- 61
4. López Piñero, José Maria. (2002) Medicina en la Historia. Editorial Esfera de los libros S.L. 1era edición
5. Kaplan, H., Sadock, B., (2000) Sinopsis de Psiquiatría. Editorial Panamericana. 8va edición. Cap. 15: 593-656
6. American Psychiatry Association. DSM- IV. Manual diagnóstico y estadístico para trastornos mentales. 3 rd. Edn. Washington, DC: APA, 1994
7. Jacobson, J., Jacobson, A., (2002) Secretos de la psiquiatría. Editorial McGraw- Hill Interamericana. 2da Edición
8. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de Venezuela. Anuario de Mortalidad 2001. [en línea]. [374 pág.] Caracas. Venezuela. Junio 2003.<http://www.msds.gov.ve/msdsweb/Estadistica/Anuario/mortalidad/Documentos/Anuario01.pdf> [consulta: 20 feb.2004]
9. Maier W, Gansicke M, Gater R, Rezaki M, Tiemens B, Urzua RF. (1999). Gender differences in the prevalence of depression: a survey in primary care. J Affect Disord. 53(3):241-52
10. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS. (2002) The prevalence, clinical relevance, and public health significance of subthreshold depressions. Psychiatr Clin North Am. 25(4):685-98
11. Nierenberg, A. A., Gray, S. M. y Grandin, L. D. (2001) Mood disorders and suicide. J. Clin. Psychiatry 62 Suppl. 25, 27-30
12. Nakao, M., Yamanaka, G. y Kuboki, T. (2001) Major depression and somatic symptoms in mind/body medicine clinic. Psychopathology 34, 230-235
13. Karkowski LM, Kendler KS. (1997). An examination of the genetic relationship between bipolar and unipolar illness in an epidemiological sample. Psychiatr Genet. 7(4):159-63
14. Barondes SH. (1998). Mood Genes: Hunting for the Origins of Mania an Depression. New York: W.H. Freedman and Co

15. Pletscher A, Shore PA, Brodie BB. 1956. Serotonin as a mediator of reserpine action in brain. *J Pharmacol Exp Ther* 116: 84-89
16. Reiman E. The Quest to Establish the neural substrates of anxiety. *Psychiatric Clinics of North America*. 1998; Vol. 11, 2: 302 -304
17. Cooper J., Bloom F.E., Roth, R. R. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*. New York, 6th edition, 1991;II: 338-339
18. Anden NE, Fuxe K, Larsson K. 1966. Effect of large mesencephalic-diencephalic lesions on the noradrenalin, dopamine and 5-hydroxytryptamine neurons of the central nervous system. *Experientia*. 15; 22(12):842-3
19. Browne B, Linter S. 1987. Monoamine oxidase inhibitors and narcotic analgesics: A critical review of the implications for treatment. *Br J Psych* 151: 210-212
20. Gelenberg AJ. 1989 New perspectives on the use of tricyclic antidepressants. *J Clin Psych* 50: 3.
21. Greden JF. 1994. Introduction: Part III. New agents for the treatment of depression. *J Clin Psych* 55: 32-33 (suppl.)
22. Owens, M. J. y Nemeroff, C. B. (1994) Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin. Chem.* 40, 288-295
23. Sachar EJ, Asnis G, Halbreich U. 1980. Recent studies in the neuroendocrinology of major depressive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 3: 313-326.
24. Power A, Cowen P. 1992. Neuroendocrine challenge test: Assessment of 5HT function in anxiety and depression. *Mol Aspects Med* 13: 205.
25. Gold P, Goodwin F, Chrousos G. 1988. Clinical and biochemical manifestations of depression: relation to neurobiology of stress. *N Engl J Med* 319: 348 -353.
26. Besedovsky HO, del Rey A. 1996. Immunoneuroendocrine interaction: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 17:64-102
27. Hori T, Katafuchi T, Take S, et al. 1995. The autonomic nervous system as a communication channel between the brain and the immune system. *Neuroimmunomodulation* 2:203.
28. Yirmiya R. 1996. Endotoxin produces a depressive-like episode in rats. *Brain Res* 711:163.
29. Hill MR, Stith RD, McCallum RE. 1986. Interleukin 1: a regulatory role in glucocorticoid-regulated hepatic metabolism. *J Immunol* 137:858-862.
30. Hill MR, Stith RD, McCallum RE. 1988. Human recombinant IL- 1 alters glucocorticoid receptor function in Reuber hepatoma cells. *J Immunol* 141:1522-1528.
31. Dunn AJ, Wang J. 1995. Cytokine effects on CNS biogenic amines. *Neuroimmunomodulation* 2:319.
32. Hasselgren PO, Pederssen P, Sax HC, et al. 1988. Current concepts of protein turnover and amino acid transport in liver and skeletal muscle during sepsis. *Arch Surg.*;123:992-999.
33. Drevets W, Videen T, Papp M, Preskorn S. 1992. A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci* 12: 3628
34. Abbas A, Lichtman A, Pober J. 1991. *Cellular and molecular immunology*. Editorial W.B. Saunders Company. 1st edition. Cap 1 y 2
35. Bhan AK, Reinherz EL, Poppema S, McCluskey RT, Schlossman SF. (1980) Location of T cell and major histocompatibility complex antigens in the human thymus. *J Exp Med* 1;152(4):771-82
36. Reinherz EL, Morimoto C, Fitzgerald KA, Hussey RE, Daley JF, Schlossman SF (1982). Heterogeneity of human T4+ inducer T cells defined by a monoclonal antibody that delineates two functional subpopulations. : *J Immunol*. Jan;128(1):463-8
37. Van Praag H.M. (1998) Anxiety and increased aggression as pacemakers of depression. *Acta Psychiatr Scand* : 98 (suppl. 393) 81-88
38. Laberge, S., Cruikshank, W. W., Beer, D. J. y Center, D. M. (1996) Secretion of IL-16 (lymphocyte chemoattractant factor) from serotonin-stimulated CD8+ T cells in vitro. *J. Immunol*. 156, 310-315

39. Aune, T. M., Golden, H. W. y McGrath, K. M. (1994). Inhibitors of serotonin synthesis and antagonists of serotonin 1A receptors inhibit T lymphocyte function in vitro and cell-mediated immunity in vivo. *J. Immunol.* 153, 489-497
40. Ferreira, F., Nain A., Meyniel, J., Deschaux P. (1999). Characterization of serotonin transport mechanisms in rainbow trout peripheral blood lymphocytes : role in PHA-induced lymphoproliferation. *Developmental and Comparative Immunology* ; 23 : 37 -50
41. Kammer, G.M. (1988). The adenylyl cyclase-cAMP- protein kinase A pathway and regulation of the immune response. *Immunol. Today* 9, 222-228
42. Kim, D., Lancki D. W., Hui. F. and Fitch, F., Protein kinase C-dependent and- independent mechanisms of cloned murine T cell proliferation : The role of protein kinase C translocation y protein kinase C activity. *J. Immunol.* 142, 616- 622
43. Fozard, J. Peripheral actions of 5-hydroxytryptamine. Oxford University Press, New York, 1989
44. Hernández, E., Lastra, S., Urbina, M., Carreira, I. y Lima, L. (2002) Serotonin, 5-hidroxiindoleacetic acid and serotonin transporter in blood peripheral lymphocytes of patients with generalized anxiety disorder. *J. Int.. Immunopharmacol* 2(7): 893-900.
45. Faraj, B. A., Olkowski, L. y Jackson, R. T. (1994) Expression of high-affinity serotonin transporter in human lymphocytes. *Int. J. Immunopharmac.* 16, 561-567.
46. Stahl, S., Meltzer, H. (1978) A kinetic and pharmacologic analysis of 5- Hydroxytryptamine transport by human platelets storage granules: comparison with central serotonergic neurons. *J Pharmac exp Ther*, 205: 118-132.
47. Lima, L. Bases biológicas de los trastornos afectivos. *Interciencia* 1992. Vol 17, 2: 86-91.
48. Felten D. L., Felten S. Y., Carlson J.A. 1985. Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid tissue. *J Immun* 135: 755s- 765s.
49. Hendley E. 1984. Neurotransmitter uptake. *Handbook of neurochemistry* 6: 411-429.
50. Kuhar M., Harbin M. 1978. Synaptosomal transport: a chloride dependence for choline, GABA, glycine and several other compounds. *J Neurochem* 31: 251-256
51. Wong D., Bymaster, F., Reid L. 1983. Fluoxetine and two other serotonin uptake inhibitors without affinity for neuronal receptors. *Biochem Pharmacol* 32: 1287-1293.
52. Baccichet, E. y Peña, S. (2001) Transportador de serotonina en linfocitos de sangre periférica de pacientes con trastorno depresivo mayor antes y después del tratamiento con mirtazapina. Trabajo Especial de Investigación, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas
53. Solomon, G. F. (1987). Psychoneuroimmunology: interactions between central nervous system and immune system. *J. Neurosci. Res.* 18, 1-9.
54. Khan, M. M. P., Sansoni, P., Silverman, E. G., Engleman, E. G. y Melmon, K. L. (1986) Beta-adrenergic receptors on human suppressor, helper, and cytolytic lymphocytes. *Biochem. Pharmacol.* 35, 1137-1142.
55. Strom B. T., Lane A. M. and George K. (1981) The parallel, time-dependent, bimodal change in lymphocyte cholinergic binding activity and cholinergic influence upon lymphocyte-mediated cytotoxicity after lymphocyte activation. *J. Immunol.* 127, 705-710.
56. Hellstrand, K. y Hermodsson, S. (1990) Enhancement of human natural killer cell cytotoxicity by serotonin role non-T/CD16+ NK cells, accessory monocytes, and 5-HT1A receptors. *Cell. Immunol.* 127, 199-214.
57. Ameisen, J. C., Meade, R. y Askenase, P. W. (1989) A new interpretation of the involvement of serotonin in delayed-type hypersensitivity: serotonin-2 receptor antagonists inhibit contact sensitivity by an effect of T cells. *J. Immunol.* 142, 3171-3179.
58. Miller, A.H. ed. *Depressive Disorders and Immunity*, Washington: American Psychiatric Press, 1989.

59. Seidel, A. Arolt, V., Hunstiger, M., Rink, L., Behnisch, A. y Kirchner, H. (1996) Major depressive disorder is associated with elevated monocyte counts. *Acta Psychiatr. Scand.* 94, 198-204.
60. Maes, M., Bosmans, E. De Jongh, R., Kenis, G., Vandoolaeghe, E. y Neels, H. (1997) Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. *Cytokine* 9, 853-858.
61. Ravindran, A. V., Griffiths, J., Merali, Z. y Anisman, H. (1998) Circulating lymphocyte subsets in major depression and dysthymia with typical or atypical features. *Psychosom. Med.* 60, 283-289.
62. Lanquillon, S., Kreig, J. C., Bening-Abu-Shach, U. y Vedder, H. (2000) Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 22, 370-379.
63. Irwin, M. (1999) Immune correlates of depression. *Adv. Exp. Med. Biol.* 461, 1-24
64. Post R. 1992. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry* 149: 999
65. Greden JF. 1994. Introduction: Part III. New agents for the treatment of depression. *J Clin Psych* 55: 32-33 (suppl.)