



## Prólogo

Durante los días 13, 14 y 15 de agosto de 2003 se llevó a cabo en la Ciudad de Córdoba, Argentina, un Simposio Internacional de la Asociación Mundial de Psiquiatría correspondiente a su Sección de "Clasificación, Evaluación Diagnóstica y Nomenclatura". Tomaron parte en el mismo destacadas personalidades de la Psiquiatría Internacional, tales como el Prof. Dr. Juan Enrique Mezzich, Presidente Electo de la Asociación Mundial de Psiquiatría; el Prof. Dr. Brian Leonard, Presidente Electo del Colegio Internacional de Neuropsicofarmacología; el Prof. Dr. Oakley Ray, Secretario Ejecutivo del Colegio Internacional de Neuropsicofarmacología y de la Asociación Americana de Neuropsicofarmacología. Participaron del evento los Profesores Carlos E. Berganza de Guatemala (Presidente de la Sección de Clasificación de la WPA), el Prof. Angel Otero Ojeda de Cuba, el Prof. Miguel Jorge de Brasil y los Profesores Edgard Belfort y Carlos Sanchez Nuñez de Venezuela. El Prof. Dr. Roger Montenegro, Secretario de Educación del Comité Ejecutivo de la WPA también estuvo presente.

La Asociación Psiquiátrica de América Latina (APAL) participó en el Simposio llevando a cabo una Reunión de los Integrantes del GLADP (Guía Latinoamericana de Diagnóstico Psiquiátrico), en la cual se dieron a conocer las conclusiones finales del Proyecto, su Modelo de Formulación Diagnóstica y sus principales contribuciones nosológicas. La GLADP será editada, próximamente, en el año 2004. Este hecho constituye la culminación de una ciclópea tarea que vino evolucionando desde 1994, fecha en que se completó una encuesta sobre el uso del diagnóstico parametrado entre Psiquiatras Latinoamericanos. La evaluación de esa encuesta fue analizada y posteriormente desarrolladas sus conclusiones en el Primer Simposio sobre el Primer Glosario Latinoamericano de Psiquiatría llevado a cabo en La Habana, Cuba, en octubre de 1998 en el marco de la APAL. Se estableció un total de veinte Comisiones de Trabajo y se formularon los lineamientos generales que orientaron las tareas de las Comisiones. El Simposio realizado en Córdoba fue la instancia final de la primera etapa de un proyecto que fue elaborado por la APAL y que cuenta con el auspicio de la Asociación Mundial de Psiquiatría.

El Presidente Honorario del Simposio (In Memoriam), fallecido hace unos pocos meses, fue el Prof. Dr. Carlos Morra. Dicho profesional, que fue Profesor Titular de Psiquiatría en la Universi-



dad Nacional de Córdoba, Decano de la Facultad de Medicina de la citada Universidad y asimismo Rector de la misma, desarrolló en sus 80 años de vida una trayectoria científico-profesional de características sobresalientes. Su actuación en el campo de la Psiquiatría Legal y la calidad y cantidad de sus aportes a la Clínica Psiquiátrica en general culminaron con su designación como Miembro Honorario de la Academia Nacional de Medicina.

Finalmente, es digno destacarse que la gran concurrencia de médicos, psiquiatras, neurólogos, médicos generales y psicólogos junto a destacadas figuras de la Psiquiatría Argentina en su ámbito nacional dieron al evento el adecuado marco formal que al mismo correspondía.

Las exposiciones del Prof. Dr. Brian Leonard y el Prof. Dr. Oakley Ray concentraron especialmente la atención por su calidad científica, alto grado de actualización y sistemática capacidad de presentación.

Debemos nuestro reconocimiento a la importante contribución que para la organización del Simposio prestó la FACAP (Federación Argentina de Cámaras y Asociaciones Psiquiátricas) y a la Asociación de Clínicas, Sanatorios e Institutos Psiquiátricos de Córdoba.

Brindamos nuestra especial muestra de gratitud a Laboratorios Gador S.A. que permite el acceso al Cuerpo Médico Argentino de algunas de las más calificadas exposiciones que se llevaron a cabo en este evento.

*Ronaldo Ucha Udabe  
Presidente Comité Local Organizador  
Simposio "Diagnóstico Psiquiátrico  
y Neuropsicofarmacología" de la  
Asociación Mundial de Psiquiatría (WPA)*



## Estrés, citoquinas y depresión

### Presentación

*Dr. Carlos A. Morra (h)*

Junto al saludo de bienvenida para todos ustedes les quiero presentar al Dr. Brian Leonard.

Nuestro distinguido invitado es presidente de la Universidad de Dublin, Irlanda, y presidente electo del Colegio Internacional de Neuropsicofarmacología (CINP).

Ayer tuvimos ocasión de escuchar al Dr. Leonard quien disertó sobre la historia, el pasado y el futuro del CINP. Durante dicha conferencia nos hizo conocer un poco más sobre los proyectos de la organización en los Estados Unidos y Latinoamérica.

Escuchemos, entonces, a nuestro invitado de hoy quien nos va a exponer sus investigaciones sobre un complejo y apasionante tema como es el de la interrelación entre el estrés, la función de las citoquinas y los fenómenos depresivos.

Nuevamente, en mi nombre y en el de los organizadores de este Simposio quiero expresar mi agradecimiento al Dr. Leonard por la ocasión que nos brinda de escucharlo en esta visita a nuestro país.

### Expositor

*Dr. Brian Leonard*

Es un placer para mí estar aquí, en Córdoba, en Argentina, con todos ustedes. Lo único que lamento es no ser vegetariano ya que nada me impide gustar sus exquisitos bifés y todo lo que ustedes comen. ¡No sé cómo se conservan tan delgados! ¡Yo me temo que voy a engordar como diez kilos!\*

Bueno, dejemos las bromas aparte y comencemos a trabajar. En esta presentación trataré de internarme en el estudio de la relación del cerebro con los eventos del mundo externo y el impacto que éstos producen sobre aquel, haciendo hincapié, en la importancia del comportamiento.

Ustedes verán que pondré especial énfasis en el rol del sistema inmunológico, es decir, que trataremos de establecer relaciones causales entre los fenómenos que acaecen en las neuronas cerebrales y los cambios en el medio ambiente.

A los efectos de otorgarle una mayor claridad a mi exposición voy a dividirla en tres partes:

- 1) En primer lugar voy a hacer algunos comentarios, muy breves, sobre ciertas informaciones históricas que conviene recordar como antecedentes de algunos de nuestros postulados contemporáneos.
- 2) Luego, hablaré sobre el sistema endocrino, es decir, todo lo que involucra al estrés y al sistema endocrino deteniéndome, especialmente, en sus aspectos biológicos.
- 3) Por último, estudiaremos algunos aspectos con-

\* A los fines de conservar el tono coloquial de la exposición se reproduce integralmente la conferencia del Dr. Brian Leonard dictada en el Simposio sobre "Diagnóstico Psiquiátrico y Neuropsicofarmacología" y Simposio Internacional de la Sección de "Clasificación, Evaluación Diagnóstica y Nomenclatura" de la Asociación Mundial de Psiquiatría (WPA), realizados en Córdoba, Argentina, los días 13, 14 y 15 de agosto de 2003.



xos con el sistema inmunológico; nos interrogaremos sobre cómo actúan los antidepresivos, ya que desde hace 50 años contamos con ellos en nuestro arsenal terapéutico pero no sabemos, realmente, cómo funcionan. En esa última parte de mi conferencia les quiero presentar otras posibilidades para pensar nuestros problemas clínicos según esta nueva perspectiva que estamos viendo surgir que es la llamada psicoimmunología.

### Algunos datos históricos de la psicoimmunología

- Aristóteles postuló la importancia del alma en las relaciones mente-cuerpo.
- Galeno (200 DC) señaló a la melancolía como un factor predisponente para el cáncer de cérvix y mama.
- En la Edad Media se consideraba a la melancolía como un factor predisponente para el cáncer.
- En el Siglo XIX se aceptaba que la recuperación de la tuberculosis era más probable en la persona sanguínea que en la melancólica.

El concepto dicotómico de mente y cuerpo no es nuevo, tiene más de 2500 años, encuentra su origen en la época en la que Aristóteles postuló al alma como un factor muy importante que impactaba sobre el cuerpo. Y, viceversa, para el filósofo griego, el cuerpo también impactaba sobre la forma en que funcionaba el alma.

Entonces, si en la ciencia moderna reemplazamos la noción de alma por el concepto de mente podríamos decir que Aristóteles estaba proponiendo algo extremadamente moderno.

Galeno, el gran médico de la Antigüedad, por su lado, hizo un aporte muy importante al postular que había una relación entre algunos tipos de cáncer de la mujer y el temperamento, que las mujeres tenían tendencia a un temperamento melancólico y, por ello, eran más propensas a desarrollar la enfermedad.

En la Edad Media, hay referencias en la literatura en las que se relaciona la depresión con la enfermedad cancerosa.

Más recientemente en la historia de la Medicina se ha mencionado la vinculación del temperamento con la predisposición a contraer infecciones y con la capacidad de resistir a ellas. Los médicos del siglo XIX consideraban que la recuperación de la tuberculosis era más probable en las personas con un temperamento sanguíneo que en aquellas que tenían un temperamento melancólico.

En consecuencia, todas estas anticipaciones y observaciones que se han producido a lo largo de la historia apoyan la afirmación de que el grado de nuestra predisposición para contraer enfermedades infecciosas, cáncer, etc., depende, hasta cierto punto al menos, de la actitud mental hacia ciertas enfermedades.

- Las enfermedades autoinmunes descritas en el siglo XX son más frecuentes en personas depresivas que en personas no depresivas.
- La progresión del VIH al SIDA es más probable en aquellos sujetos con una actitud negativa hacia la enfermedad.
- La psicoimmunología se estableció como un área de interfase entre la psiquiatría y las neurociencias.



Desde hace no mucho tiempo sabemos que la progresión desde la infección con el VIH hacia el SIDA, es decir, el proceso de pasaje del estadio de portador sano del virus al de enfermo del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida, depende mucho de la actitud positiva del paciente. Por todo lo que sabemos de los sistemas de correlación en el organismo es natural que esta nueva área de estudio que representa la psiconeuroinmunología se relacione estrechamente con lo que hoy englobamos en el campo de las neurociencias.

### Factores que predisponen a la depresión

- Estrés interno y externo.
- Predisposición genética.
- Disfunción endocrinoinmune como, por ejemplo, el síndrome de Cushing, las infecciones, etc.

Veamos, ahora, otros factores que nos predisponen a la depresión.

Uno de los más importantes es el estrés. Sabemos que este fenómeno puede ser interno, como, por ejemplo, el producido por infecciones y otras enfermedades que ya mencioné, o externo, como, por ejemplo, el desencadenado por factores psicológicos relacionados con eventos vitales de diversos tipos (duelos, dificultades laborales y/o socioeconómicas, crisis vitales, etc.).

Que el estrés conduzca a la depresión depende de la predisposición genética, porque, como todos sabemos, hay muchos individuos que, aún quedando expuestos a situaciones extremas, no se convierten en personas depresivas. Por el contrario, se observa que ciertos sujetos sometidos a relativamente poco estrés igualmente se pueden deprimir y sufrir mucho, esto es así

cuando hay una mayor carga de predisposición genética. Y, por último, también debe tenerse en cuenta el efecto producido por ciertas enfermedades: es conocido, desde hace mucho tiempo, que ciertas afecciones, como por ejemplo la enfermedad de Cushing, muchas veces predisponen a ciertas personas a caer en episodios depresivos.

Hay que tener en cuenta los factores biológicos que intervienen en el estrés. Esto es muy importante desde el punto de vista psiquiátrico.

Como ustedes ya saben: luego de una respuesta de estrés aguda se produce un impacto sobre el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal y se genera una cascada de eventos que comienza con la secreción del factor liberador de corticotrofina (CRF), el cual activa la hipófisis que segrega la ACTH, lo que activa las glándulas suprarrenales y hace que éstas segreguen cortisol.

Este es un mecanismo biológico muy importante que nos mantiene alertas y hace que funcionemos activamente. Pero que también puede tener otras consecuencias.

Como ustedes saben, luego del estrés agudo hay ciertos aspectos del sistema inmunológico que se inhiben por el aumento del cortisol. Cuando hay una activación, el CRF también estimula algunas áreas del cerebro que son fundamentales para la función del sistema inmunológico, y esto afecta al sistema simpático con la consiguiente respuesta de lucha y las respuestas fisiológicas que le siguen.

Es algo que todos sabemos. Pero pienso que tendemos a no tomar en cuenta algo que creo que es muy importante en psiquiatría: ¿Qué pasa con los efectos del estrés crónico? ¿Cuál es su operación que se observa en los sistemas biológicos como resultado del estrés crónico? Por supuesto que, luego del estrés crónico hay una activación del sistema hipotalámico-hipofisario-suprarrenal debido a un cierto número de cambios secundarios que tienen lugar, porque el cortisol, en este caso, está presente durante un tiempo más largo y no desciende, en parte, también, como consecuencia del estrés continuado en el individuo. Pero, lo importante es que el mecanismo de retroalimentación



que frena normalmente al sistema de secreción de cortisol no funciona más y, en consecuencia, hay más producción de ACTH y más producción de cortisol. En otras palabras, esto significa que se constata una gran secreción de cortisol que caracteriza a muchos pacientes con depresión. Y eso tiene consecuencias sobre el sistema inmunológico. Lo que se espera, lógicamente, con niveles altos de cortisol es que todas las funciones del sistema inmunológico se supriman. Y es cierto, algunas partes del mismo se suprimen, pero algo subsiste y protege al sistema inmunológico que a su vez defiende al ser humano de todos los ataques externos para que no lo maten. Hay linfocitos NK (natural killers) que son muy importantes, que disminuyen, y eso nos hace más vulnerables a los ataques externos. Pero otros componentes celulares de la inmunidad no se suprimen y sucede que esas células particulares que también contienen receptores de cortisol; se vuelven insensibles a los sistemas inhibidores del cortisol y como consecuencia de eso continúan funcionando.

Por lo tanto, el estrés agudo y el estrés crónico, en particular, son factores muy importantes en la génesis de la depresión y de los cambios biológicos que se asocian con ella.

### ¿Qué son las citoquinas (interleuquinas)?

- Son proteínas de peso molecular variable producidas por las células inmunes.
- Las principales citoquinas proinflamatorias son la IL-1, la IL-6 y el TNF alfa.
- Las principales citoquinas antiinflamatorias son la IL-4 y la IL-10.

Creo que la mayoría de los psiquiatras ha prestado poca atención al sistema endocrino. De la misma manera los inmunólogos consideran que el sistema inmunológico tiene poco que ver con el cerebro.

Y esto se debe, al menos en parte, a esa concepción tan perjudicial de la medicina que aísla a las diversas especialidades en una suerte de compartimentos estancos, lo cual es desastroso para la neurociencia moderna porque conduce a una perspectiva fragmentada que impide ver a la persona completa perdiéndose, así, la relación entre el cuerpo y la mente, y la mente y el cerebro. Esta fragmentación puede superarse integrando nuevamente la totalidad, esa totalidad que expresa cómo es y cómo funciona el ser humano naturalmente. El estudio de la función del sistema inmunológico nos puede acercar elementos para pensar de esa manera.

Voy a intentar, entonces, describirles esta nueva perspectiva que aporta la inmunología porque creo que es muy importante a los fines de pensar las cosas de una manera más integrada.

Así como tenemos el cerebro y el sistema nervioso periférico con sus neurotransmisores, también hay en el sistema inmunológico sus inmunotransmisores. Son las citoquinas que se clasifican en muchos tipos. Hay 33 diferentes identificadas; actualmente se llaman interleuquinas. Estas son proteínas que tienen un peso molecular variado de acuerdo a su función y que son producidas por células específicas del sistema inmunológico.

Vamos a concentrarnos en dos categorías: las que se llaman citoquinas proinflamatorias que son la IL-1, la IL-6, y el TNF alfa. Y también están las antiinflamatorias, que tienen el efecto opuesto y reducen los efectos de la inflamación: son la IL-4 y la IL-10.



### ¿Cómo se producen las citoquinas?

- Las citoquinas están producidas por monocitos (IL-1, TNF), macrófagos (IL-6, YNF) y por los linfocitos NK (natural killers) (IFN, IL-1).
- Las citoquinas antiinflamatorias son producidas por las células Th 1 (IL-4), por monocitos, macrófagos y células T (IL-10).

Las citoquinas son producidas por diferentes tipos de células pertenecientes al sistema inmunológico que están presentes en la periferia del organismo. En efecto, en su producción intervienen los monocitos (IL-1, TNF), los macrófagos (IL-6 y TNF) y los linfocitos NK, (IFN e IL-1).

Hay diferentes tipos de linfocitos que producen las citoquinas antiinflamatorias (IL-4), y células T que producen otros tipos de interleuquinas como las IL-10. En suma, existen poblaciones celulares diferentes en el sistema inmunológico. Cierta tipo de células parece especializarse en la producción e incremento del proceso inflamatorio (en ese caso decimos que sus células son proinflamatorias) otras, en cambio, actúan en forma inversa (en ese caso decimos que sus células son antiinflamatorias).

Ustedes me preguntarán ¿Cómo es que interrelaciona todo esto? ¿Estamos hablando acerca de las células inmunológicas que están en la sangre pero pretende referirse al cerebro? ¿Cómo es que el cerebro se relaciona con, o contiene parte, del sistema inmunológico? Voy a tratar de responder esas preguntas. Todos sabemos que los inmunólogos ya hace tiempo descubrieron que tenemos macrobios y astrocitos en el cerebro y que los macrobios actúan de la misma forma que los macrófagos en el sistema inmunológico. El

cerebro tiene su sistema inmunológico y estas células en condiciones normales producen citoquinas.

Por otro lado, ya dije que las citoquinas son proteínas, son proteínas grandes, y todos aprendimos en nuestros estudios de medicina que moléculas de ese peso y tamaño no pueden atravesar la barrera hematoencefálica. Sin embargo, esto no es cierto; las proteínas pasan a través de las barreras del cerebro. Hay ciertos mecanismos para que estas citoquinas pasen a través de la barrera hematoencefálica.

Por otro lado, se ha hecho la interesante observación que muchas citoquinas entran al cerebro a través del nervio vago, ascendiendo por él hasta el cerebro.

Tenemos, entonces, el sistema inmunológico en la periferia y tenemos al sistema inmunológico en el cerebro y también tenemos mecanismos por medio de los cuales los inmunotransmisores y las citoquinas llegan al cerebro, si sus niveles en sangre suben lo suficiente.

Hoy en día se pueden identificar las células que conforman, específicamente, el sistema inmunológico, y que estarían involucradas en la depresión, en la melancolía. Tenemos marcadores específicos que nos pueden ayudar a identificarlas.

Lo que es realmente importante es cómo estos cambios en la función inmunológica se relacionan con los neurotransmisores en el cerebro, cómo pensamos y cómo tienen su injerencia en la depresión.

¿Cómo se relacionan el estrés, los neurotransmisores y el eje HPA? El estrés actúa en la corteza, luego, por

### Estrés, neurotransmisores y eje HPA

- Estrés → cortex → sistema límbico
- Ach + 5HT + IL-1 + CRF + GABA-
- Hipotálamo
- CRF+/AVP+
- ACTH
- Adrenales
- Monocitos/macrófagos ← Cortisol



conexiones específicas, produce la liberación de la hormona del estrés, el CRF, que activa el sistema límbico y esto produce un gran número de cambios en los neurotransmisores. Una respuesta de estrés agudo lleva a la activación del hipotálamo. Luego sobreviene la liberación de CRF que estimula la secreción del cortisol y el cortisol estimulando la secreción de adrenalina impacta en el sistema inmunológico.

#### **Péptidos endocrinos sobre las células inmunes**

- ACTH, encefalinas, TSH, GH, Prolactina, VIP, CRF, AVP.
- Las células inmunes también contienen receptores para la noradrenalina, la serotonina y la dopamina.

#### **¿Cómo pueden las células inmunes hablarle al cerebro?**

- Los astrocitos y la macroglia actúan en el cerebro como los macrófagos y son parte del sistema inmune.
- Las citoquinas de la periferia pueden entrar al cerebro vía la barrera hematoencefálica del cerebro y por transporte retroactivo vía el nervio vago.
- Las citoquinas proinflamatorias activan el eje HPA liberando CRF de las neuronas centrales.
- Las citoquinas proinflamatorias inducen al NOS y el COX 2 en el cerebro (+NO y PGE2).

Otro aspecto importante, es la relación entre el cerebro, el estrés y el sistema endocrino-inmunológico. Hay múltiples formas de comunicación entre ellos, maneras de decodificar la información, de “hablarse” entre estos diferentes fenómenos y estructuras. Un gran número de hormonas tienen receptores específicos inmunológicos y no sólo eso sino que también encontramos receptores de noradrenalina en las células inmunológicas. Hay regiones importantes del cerebro sobre las cuales actúan las citoquinas y receptores sobre los cuales actúa el cortisol.

Y también hay receptores para hormonas y neurotransmisores en las células inmunológicas. Existe todo un complejo mecanismo entre el cerebro, la periferia, el mundo externo y el sistema inmunológico.

Quiero resaltar que en el cerebro tenemos un sistema inmunológico muy rico que ha sido ignorado desde hace tiempo: los astrocitos. Todos sabemos que las citoquinas pueden ser producidas en el cerebro pero también en la periferia y pueden activar los receptores apropiados en el cerebro. Otra cosa importante es que en la respuesta al estrés crónico algunas de estas citoquinas proinflamatorias estimulan aún más la secreción de cortisol y hacen que su concentración en los tejidos sea aún mayor que en situaciones normales de estrés. Y otro cambio que se presenta es que las citoquinas proinflamatorias que aumentan en el cerebro estimulan la producción de NO y PGE2 y esto es muy importante para los mediadores antiinflamatorios.



### Cambios inmunológicos en el estrés crónico y la depresión

- Smith: teoría de los macrófagos en la depresión (1991).
- Hay activación de macrófagos y células T.
- Hay aumento en la fase aguda de las proteínas (IL-6) que pueden inhibir la recaptación de 5HT.
- Hay aumento de PGE2 (mediador proinflamatorio).
- Los linfocitos NK (natural killers) disminuyen predisponiendo a infecciones virales, activación de prooncogénesis, etc.

En los procesos biológicos que subyacen a la depresión se producen cambios dramáticos en el cerebro que involucran un proceso inflamatorio y causan cambios en los neurotransmisores.

Hay otros cambios en el sistema inmunológico como consecuencia de la suba de las IL6 y esto implica el transporte de IHT.

Los linfocitos NK bajan y eso predispone al individuo a infecciones y activa oncogenes, es decir, incrementa la posibilidad de tener cáncer.

El otro aspecto importante que Smith postuló en su hipótesis, fue que comer pescado es bueno para mantener la salud. Ahora ¿por qué dijo eso? No solamente porque era una persona a la que le gustaba la aromaterapia y un tipo de vida saludable. Había una razón biológica muy importante para afirmarlo y es porque el pescado tiene grandes concentraciones de ácidos grasos N-3 y estos ácidos son muy antiinflamatorios. De hecho bloquean la síntesis de la IL-1 y también reducen la síntesis de PGE2 en los tejidos, tanto en la periferia como en el cerebro.

En algunos de nuestros propios trabajos, que vengo realizando en ratas, no en seres humanos, con un colega chino hace ya muchos años, hemos hecho estudios sobre la modulación de los ácidos grasos del cerebro para ver cómo inciden en los procesos inflamatorios en el cerebro y de hecho parece que hay mucho contenido de ácidos grasos N-3 en el cerebro que ayudan a los mecanismos antiinflamatorios.

### Inmunidad y depresión

- ¿Un alto contenido de aceite de pescado en la dieta puede proteger contra la depresión?
- Los ácidos grasos N-3 (por ejemplo ácido eicosapentaenoico) tiene actividad antiinflamatoria, antagonista de IL-1 y reduce la síntesis de PGE2.
- Los ácidos grasos N-3 tienen actividad probablemente "antidepresiva" en un modelo animal de depresión (Cai Song et al).



### ¿Hay evidencias de que la depresión es una enfermedad neurodegenerativa?

- La neurotoxicidad de los glucocorticoides (disminución del volumen del hipocampo y la corteza).
- Neurotoxicidad de citoquinas proinflamatorias.
- La demencia como resultado de depresión no tratada.

Si ustedes estudian por medio de neuroimágenes a un paciente que no ha sido tratado, o ha sido tratado insuficientemente de una depresión, comprobarán un aumento en el tamaño de los ventrículos cerebrales y si verifican el volumen del hipocampo verán que disminuye; estos fenómenos pueden vincularse con la neurotoxicidad de los glucocorticoides. También se pueden ver cambios en la estructura cerebral que están relacionados con el aumento del proceso inflamatorio debido a la neurotoxicidad de las citoquinas proinflamatorias. Otra cuestión importante es la predisposición a la demencia causada por la depresión no tratada. Por todo ello es que en el grupo con el cual estoy trabajando en la universidad, estamos muy interesados en estudiar la degeneración y la regeneración neuronal; y tenemos la hipótesis de que la depresión es

una enfermedad neurodegenerativa. Actualmente la psiconeuroinmunología se interesa mucho en los resultados de los trabajos que realizan los investigadores en neuropsicofarmacología. Otra cosa importante que ya es conocida es la Indolamina 2-4 dioxigenasa (IDO) que se encuentra en el hígado, en los glóbulos blancos y en el cerebro y que activa el triptofano y la kinurenina y priva al cerebro de serotonina. En consecuencia, cada situación que aumenta la actividad de esta enzima priva al cerebro de un neurotransmisor muy importante. El estrés aumenta la IDO y priva al cerebro de serotonina.

Los productos finales de fenómeno son dos sustancias: la kinurenina y el ácido quinolínico. El ácido quinolínico actúa, particularmente, en el cerebro y mata a las células cerebrales. En otras palabras, el ácido quinolínico es una neurotoxina resultante del estrés crónico.

Esto nos lleva a decir que la neurodegeneración está causada por una sobreactividad de las glándulas suprarrenales y también por una sobreactividad del sistema inmunológico.

Si esto fuera cierto, podríamos postular que las drogas antiinflamatorias no esteroideas deberían ser neuroprotectoras y deberían, por lo tanto, tener una acción antidepressiva.

Si esto fuera cierto, podríamos postular que las drogas antiinflamatorias no esteroideas deberían ser neuroprotectoras y deberían, por lo tanto, tener una acción antidepressiva.

### Neurodegeneración, disfunción serotoninérgica y depresión

- Indolamina 2-4 dioxigenasa (IDO) activa el triptofano, la vía kinurenina y disminuye la serotonina en el cerebro.
- La actividad de la IDO aumenta en el cerebro y la periferia como consecuencia del estrés crónico y también aumenta en la depresión.
- Las citoquinas proinflamatorias activan la IDO.
- El producto final de la vía kinurenina es el ácido quinolínico.
- El ácido quinolínico es una neurotoxina, activa el NMDA y los receptores de glutamato.



### ¿Qué tienen que ver los anti-depresivos con los sistemas endocrino e inmune?

- Sensibilizan los receptores centrales a glucocorticoides de tipo 2 disminuyendo la liberación de CRF y reduciendo la síntesis adrenal de glucocorticoides.
- Los antagonistas glucocorticoides (por ejemplo ketoconazol, metirapona) tienen efectos antidepressivos.
- Los antidepressivos disminuyen la liberación por los macrófagos de citoquinas proinflamatorias.
- Los antidepressivos aumentan la liberación de citoquinas antiinflamatorias.

Pero, me dirán ustedes, los antidepressivos no tienen nada que ver con el sistema inmunológico. Hasta ahora, efectivamente, todos dicen que los antidepressivos actúan modificando los niveles sinápticos de serotonina y noradrenalina. Entonces ¿Cómo actúan, en realidad, estas drogas?

Es una evidencia que surge de una larga práctica que la actividad de los antidepressivos se manifiesta luego de la administración crónica. En efecto, nunca se obtiene un efecto de los antidepressivos a los dos o tres días de tratamiento. Por el contrario, para obtener un efecto es necesario administrarlos por varios días o semanas y, frecuentemente, meses. Entonces, ¿Qué es lo que pasa, realmente, con los antidepressivos?

Principalmente lo que hace un antidepressivo es sensibilizar los receptores a glucocorticoide de tipo 2 y eso hace que el mecanismo de retroalimentación funcione nuevamente, lo cual lleva a que no se segregue más ACTH y eso resulta en que las suprarrenales no produzcan excesivo cortisol.

Ese es el principal efecto de la administración crónica. ¿Por qué digo esto? ¿Cuáles son los datos en los que me apoyo? Porque este efecto se puede verificar artificialmente, se pueden producir estos antagonistas glucocorticoides que bloquean la síntesis de cortisol en las suprarrenales y en los pacientes con depresión mayor tienen un efecto antidepressivo. Hay un gran número de drogas que se están produciendo específicamente como antagonistas de los receptores a glucocorticoides tipo 2.

La otra cuestión interesante es que parece que los antidepressivos bloquean la secreción de citoquinas proinflamatorias lo cual se sugiere que está relacionado con los mecanismos implicados en la depresión. Por último, lo más importante, es que aumentan la secreción de citoquinas antiinflamatorias; en otras palabras, los antidepressivos actúan como drogas antiinflamatorias en el cerebro.

### ¿Los antidepressivos son moduladores de las monoaminas?

- Sí, pero no son primariamente moduladores de la función monoaminérgica.
- Corrigen los sistemas inmunológico y endocrino disfuncionales.
- Actúan sobre la expresión genética, estimulando la expresión del factor de crecimiento de los nervios (BDNF) y por lo tanto facilitan el crecimiento (brote) neuronal.
- De esta manera, los antidepressivos actúan restaurando la plasticidad sináptica.



Bueno, me pueden decir que todo esto es muy interesante, pero dónde queda todo lo que conocemos acerca de la serotonina y la noradrenalina ¿Es que ya no vienen al caso? Sí que vienen al caso, por supuesto que vienen al caso. Pero entonces ¿Los antidepresivos funcionan principalmente como moduladores? ¿O los cambios en la neuromodulación son efectos secundarios de todos los cambios endocrinos e inmunológicos que he mencionado antes? Lo que estamos pensando ahora es que los antidepresivos corrigen primariamente los problemas inmunológicos, es decir, favorecen la neurogénesis y, en consecuencia, mejoran

las funciones reparadoras de las neuronas. Cuando se le administra a alguien fluoxetina, por ejemplo, lo que en realidad mejora es una actividad de regeneración de las terminales colaterales de las neuronas, las cuales hacen nuevos contactos bajo el efecto del antidepresivo y eso se relaciona con los factores de crecimiento nervioso. Entonces, la acción de los antidepresivos produce cambios en los mecanismos de plasticidad neuronal y cuando todo el mecanismo empieza a funcionar de nuevo, entonces los neurotransmisores vuelven a funcionar.

Usted puede obtener la versión completa de este trabajo, vía internet, ingresando a la página **[www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar)**, en la sección Novedades.

Los trabajos citados en Referencias, puede solicitarlos por correo electrónico a **[psyline@gador.com.ar](mailto:psyline@gador.com.ar)** o bien pedirlos al APM Gador que habitualmente le visita.



## Conclusiones

- La psiconeuroinmunología está concentrando la atención sobre las interconexiones entre los cambios inmunoendócrinos, los neurotransmisores y el comportamiento.
- La psiconeuroinmunología está planteando nuevas posibilidades para el desarrollo de antidepresivos al demostrar la importancia de un sistema inmunoendócrino desregulado como factor causal en la depresión.

Ustedes se preguntarán porqué estoy tan apasionado con la psiconeuroinmunología. La razón es que considero que los estudios que realizan los psicofarmacólogos en el cerebro, su afán por medir variables y demás recursos que utilizan, han permitido muchos avances pero no alcanzan para comprender verdaderamente lo que hacen los antidepresivos sobre los pacientes. En 1983 comenzamos a trabajar junto con los psiquiatras, a estudiar a los pacientes y a medir la actividad del sistema inmunológico. Así fue como llegamos a la psiconeuroinmunología, simplemente por accidente. Esta perspectiva nueva que otorga la psiconeuroinmunología es muy útil y abre puertas a nuevos desarrollos aunque, lamentablemente, con frecuencia se la ignora en psiquiatría. En los últimos cincuenta años ha habido un extraordinario desarrollo de la neurociencia pero no mejoramos la eficacia y la comprensión de los fenómenos que tratamos. Tenemos la mente fija sobre estas drogas antidepresivas como los inhibidores de la

recaptación de la serotonina. Tendríamos que comenzar a mirar más allá. La razón por la cual estoy tan interesado en estas investigaciones es porque me permiten pensar hipótesis que relacionan la clínica médica con la endocrinología, la cardiología, la psiquiatría, la inmunología. La psiconeuroinmunología es una disciplina que está unificando el pensamiento en medicina. Y esto es así porque nos permite volver a una comprensión holística del paciente, es decir, entenderlo como una persona en su compleja e interrelacionada totalidad, superando las miradas fragmentadas debidas a la superespecialización de los médicos que lo reducen a una colección de síntomas. La psiconeuroinmunología intenta sintetizar todas las variables y sistemas en juego. Primero fue ignorada, después sufrió oposiciones, ahora se la considera evidente por sí misma. Les dejo estas inquietudes y muchas gracias por su atención.



Leonard BE. **¿Son las citoquinas proinflamatorias la causa de enfermedad psiquiátrica?**

*Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5(s1)

El estrés es el factor más importante en el desencadenamiento de la depresión temprana y de la esquizofrenia. Existe evidencia de que la inmunosupresión y la inmunoadactivación ocurren en la depresión y en la esquizofrenia. En la esquizofrenia aguda, por ejemplo, la citoquina plasmática proinflamatoria IL-2, y su receptor, es alcanzada junto con IL-2 y su receptor soluble. Estos cambios pueden actuar como marcadores específicos en la descompensación psicótica reciente (Mueller N, Ackenheil M; *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat* 1998; 26:1-33.). En la depresión mayor, ocurren cambios en el subconjunto de células T y una disminución en las medidas no específicas de la función inmune (ej.: decrecimiento de la actividad NK y proliferación de células T) lo cual puede reflejar la hipercortisolemia. Sin embargo, hay también un incremento de las citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 TNF-alfa) y de proteínas de la fase aguda sugiriendo inmunoadactivación. Los tratamientos antidepresivos efectivos normalizan estas respuestas (Maes M, Smith R, Scharpe S; *Psychoneuroimmunol* 1995; 20:111-116). Ciertos hallazgos indican que los cambios en la función inmune pueden estar relacionados, causalmente, con los síntomas de depresión y esquizofrenia (Song C, Leonard BE (2000) *Fundamentals of Psychoneuroimmunology*. John Wiley and Sons, EK.).

Leonard BE, Song C. **Cambios en el sistema inmune en modelos de depresión en roedores.**

*Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5(4):345-56

Esta revisión resume algunas de las evidencias que implican un aumento en la secreción periférica y central de las citoquinas proinflamatorias en los cambios de comportamiento vistos en algunos modelos de depresión de estrés inducido y lesión cerebral. A continuación de una consideración del rol de las citoquinas en la periferia y el cerebro, se presenta evidencia que sugiere que las citoquinas proinflamatorias alteran la función de los neurotransmisores monoaminas que estuvieron implicados en el estrés y la depresión mayor. Estos cambios ocurren en presencia de concentraciones elevadas de glucocorticoides que sugieren que la activación inmune se correlaciona con una disminución en la sensibilidad de los receptores glucocorticoides sobre las células inmunes además de los que ocurren en el cerebro. La revisión concluye con una breve exposición sobre distintos modelos de depresión en roedores en los que se ha demostrado la evidencia de la activación inmune.



Castanon N, Leonard BE, Neveu PJ, Yirmiya R. **Efectos antidepresivos sobre la producción y la acción de las citoquinas.** *Brain Behav Immun* 2002;16(5):569-74

Hay analogías intrigantes entre muchos aspectos de la depresión y las respuestas psicológicas y comportamentales a la infección, que están mediadas por los efectos en el cerebro de las citoquinas. Estas observaciones sugieren que la depresión puede ser considerada como un trastorno psiconeuroinmunológico donde un aumento central de las citoquinas proinflamatorias puede tener consecuencias adversas sobre la actividad funcional de los sistemas neuroquímico y neuroendocrino implicados en los síntomas del trastorno. De acuerdo a esta hipótesis, los efectos terapéuticos de los antidepresivos deberían ejercerse, al menos parcialmente, por la atenuación de la expresión cerebral y/o las acciones de las citoquinas proinflamatorias. A pesar de sus limitaciones inherentes, los modelos animales de depresión están basados en analogía comportamentales y farmacológicas con los síntomas observados en humanos, representan la mejor herramienta disponible para probar esta hipótesis e investigar los mecanismos de los efectos inmunes de los antidepresivos. El tratamiento con distintas clases de antidepresivos, efectivamente confirió protección contra los cambios biológicos y en la conducta de tipo depresivo inducidos por las citoquinas. Este perfil "antiinflamatorio" puede deberse a alteraciones en el equilibrio entre citoquinas pro/antiinflamatorias. Los mecanismos que subyacen a estos efectos de los antidepresivos son desconocidos hasta el momento, pero la literatura disponible sugiere varias posibilidades, incluyendo las acciones sobre distintas moléculas que representan potenciales mediadores de los trastornos del ánimo inducidos por las citoquinas. Los estudios resumidos en esta revisión han abierto nuevas perspectivas tanto en la patofisiología de la depresión como en la farmacología de los antidepresivos. Todavía queda por dilucidar si sus efectos inmunes demostrados son efectos colaterales o parte significativa de su actividad clínica.

Leonard BE. **Estrés, depresión y la activación del sistema inmune.** *World J Biol Psychiatry* 2000; 1(1):17-25

El estrés y la depresión han sido asociados con el empeoramiento de la función inmune y el aumento de la susceptibilidad del paciente hacia las enfermedades infecciosas y el cáncer. Inicialmente se pensaba que la hipercorticosolemia originaba una supresión de la función inmune, ahora parece que los cambios adaptativos que resultan del estrés crónico y la depresión llevan a una hipoactividad de los receptores a glucocorticoides sobre las células inmunes y las regiones límbicas del cerebro. Actualmente se piensa que la depresión está asociada con la activación de algunos aspectos de la inmunidad celular que resultan en la hipersecreción de citoquinas proinflamatorias y en la hiperactividad del eje hipotálamo-pituitario-adrenal.

Hay también evidencia experimental que muestra que esta activación inmune induce en roedores cambios de comportamiento y neuroquímicos "de tipo de estrés", que sustenta la hipótesis de que la hipersecreción de citoquinas proinflamatorias está implicada en la patogenia de la depresión. Esta revisión intenta mostrar cómo están integrados los sistemas inmune, endocrino y los neurotransmisores y cómo el resultado de esta integración puede estar involucrado a nivel causal en la etiología de la depresión.



Leonard BE. **Cambios en el sistema inmune en la depresión y la demencia: ¿efectos causales o co-incidentales?** *Int J Dev Neurosci* 2001; 19(3):305-12

En la actualidad, es ampliamente aceptado que el estrés psicológico y la enfermedad psiquiátrica pueden comprometer la función inmune. Además, los mecanismos por los cuales ocurren estos cambios probablemente estén asociados con las actividades de las citoquinas y otros mediadores inflamatorios del sistema inmune de los que se conoce que inician cambios en la conducta. Esta revisión tiene el objetivo de resumir la evidencia experimental y clínica que involucra a las citoquinas proinflamatorias en los cambios patológicos que se han visto en la depresión mayor y en la enfermedad de Alzheimer.

En la depresión mayor, la evidencia que se provee demuestra que ocurre tanto activación (macrófagos, de proteínas de fase aguda) como inhibición (de los Linfocitos NK) del sistema inmune. Muchos de los cambios en el comportamiento observados en la depresión son simulados por tres citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF-alfa), que pueden producir su impacto en el cerebro activando la ciclooxigenasa, la síntesis de ácido nítrico y la liberación del factor de liberación de corticotrofina. Los tratamientos antidepressivos efectivos atenúan en gran medida los cambios inmunes, aumentando la posibilidad de que la normalización de la función biogénica amino central que está involucrada en la causa de la depresión pueda ser secundaria a la de las citoquinas proinflamatorias. Con respecto a la enfermedad de Alzheimer, si bien las causas son desconocidas, hay evidencia tanto clínica como experimental que sugiere que los procesos inflamatorios en el cerebro causados en particular por el TNF-alfa junto con el aumento subsecuente de radicales libres, son instrumentales en la causa de los cambios patológicos que subyacen a esta enfermedad. La evidencia a favor de la hipótesis inflamatoria está apoyada por el hallazgo de que las drogas antiinflamatorias no esteroideas retrasan la progresión de la enfermedad. Aunque se necesita más investigación en las interrelaciones entre las distintas citoquinas proinflamatorias y los cambios de comportamiento invocados en la depresión mayor y la enfermedad de Alzheimer, la hipótesis inmunológica ha sido importante para estimular nuevos conceptos con respecto a las causas de los cambios patológicos en estas enfermedades y cómo los tratamientos con drogas efectivas pueden atenuarlos.

## OTRAS REFERENCIAS

Connor TJ, Leonard BE. Biological markers of depression. In: *Handbook of Experimental Pharmacology, Antidepressants: Current and Future Perspectives*, J.P. Feighner, S.H. Preskorn and C. Y. Stanga (Eds.), Springer Verlag. Vol 57, 2003 (In Press).

Connor TJ, Kelliher P, Shen Y, Harkin A, Kelly JP, Leonard BE. Effect of subchronic antidepressant treatments on behavioral, neurochemical and endocrine changes in the forced-swim test. *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 65(4):591-597.

Connor TJ, Song C, Leonard BE, Anisman H, Merali Z. Stressor-induced alterations in serotonergic activity in an animal model of depression. *Neuroreport* 1999; 10:523-528.

Leonard BE, Song C: Stress, depression and the role of cytokines; in Dantzer R, Wollman EE, Yirmiya R (eds): Cytokines,

Stress and Depression. New York, Plenum, 1999, pp 251-265  
Leonard BE, Song C. Stress, depression, and the role of cytokines. *Adv Exp Med Biol* 1999; 461:251-65

Connor TJ, Leonard BE. Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. *Life Sci* 1998; 62(7):583-606

Leonard BE, Song C. Stress and the immune system in the etiology of anxiety and depression. *Pharmacol Biochem Behav* 1996 May; 54(1):299-303

Leonard BE, Miller K.(Eds): Stress, the Immune System and Psychiatry J Wiley, Chichester, 1994