



Participación del sistema inmune y endocrino en el trastorno de depresión mayor (TDM).

Bejarano-Alos, Laura María.

Correspondencia Autor:

Estudiante de Medicina.

Dirección programa de Medicina.

Facultad de Ciencias de la Salud.

Universidad Santiago de Cali. Seccional Palmira (V).

Secretaría Académica PBX: 2754933 Ext. 550.

E-mail: laura.bejarano00@usc.edu.co - lbejaranoalos@gmail.com

Teléfonos: +57 (03-2) 2674517 – (+57) 3003502168.

Introducción:

Existe un vínculo estrecho con la cascada molecular y celular en respuesta al estímulo de tipo estrés psicológico, con el trastorno de depresión mayor (TDM). Se ha observado, que la interacción de estas moléculas y células, activa y modifica el equilibrio de citocinas, las cuales inducen a cambios en el mecanismo fisiopatológico de la inflamación, que, en lo que respecta al TDM, se puede dar de manera directa, por activación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) o bien, de forma indirecta, por resistencia de los receptores de glucocorticoides, los cuales producen una hiperactividad en el eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal (HHA) lo que inhibe su mecanismo de retroalimentación normal.

Interacción entre inmunidad, hormonas y manifestaciones psiquiátricas:

Entre los trastornos psiquiátricos relacionados con una alteración del eje límbico-hipotálamo-hipofisiarioadrenal –que llamaremos el eje HPA/HHA- está la depresión mayor (la enfermedad más estudiada), además del síndrome de estrés postraumático, los ataques de pánico, la fibromialgia y el síndrome de fatiga crónica. La atrofia del hipocampo se observa en personas con estrés crónico severo (como en los sobrevivientes del holocausto), la que también se ha informado en los pacientes con estrés postraumático, esquizofrenia, depresión severa y enfermedad de Cushing, en la que existen altos niveles de cortisol en sangre. El sistema psiconeuroinmunoendocrino tiene estratos anatómicos y fisiológicos que forman subsistemas neurológicos, endocrinos e inmunitarios.

La percepción amenazante que inicia la respuesta del estrés se realiza en la amígdala y en la circunvolución del cíngulo, con su modulación cognitiva la corteza. El estrés agudo conduce al individuo a un estado de adaptación.

En la depresión, hay sobrecarga alostática por un estrés repetido. Se produce un trastorno crónico del eje HPA que implica al hipotálamo (hipersecreción de CRH) y al sistema límbico (insuficiencia en receptores de glucocorticoides, con hiper-expresión del CRH). La hiperproducción de ACTH genera aumento del tamaño de las suprarrenales y de la adeno-hipófisis, y disminución del volumen del Hipocampo por falta del mencionado Factor Neurotrófico derivado del Cerebro, generado por CREB. En la depresión melancólica existe un sistema hiperactivo de CRH central, lo que estimula el eje HPA. La depresión atípica tiene CRH y eje HPA hipo activos, pero en el estrés postraumático se observa un sistema CRH central hiperactivo, con hipo actividad del eje HPA.

La biología de la depresión se apoya en varias hipótesis, como la deficiencia de monoaminas (serotonina, norepinefrina y dopamina o 5HT, NE, DA), la hipótesis del estrés (CRH, cortisol, "lucha o huída"), acción de otras hormonas (catecolaminas, T3, T4, E2, progesterona, DHEA), citoquinas (conexión sistema inmunitario-cerebro), función opioide endógena alterada, disfunción de estructuras y circuitos cerebrales específicos, neurotransmisión glutamérgica alterada, neurotransmisión Gabaérgicas reducida, ritmos circadianos anormales y un desequilibrio entre monoaminas y acetilcolina.

La deficiencia en la neuro-transmisión de mono-aminas, es la teoría más común en la génesis de la depresión.

Un aumento de la actividad enzimática de la MAO-A disminuye la disponibilidad sináptica de 5HT y NE, al igual que su re-captación por medio de los transportadores.

En la neurona post-sináptica, las monoaminas se ligan a dos proteínas G de membrana, y por segundos mensajeros AMPc, IP3 y DAG, y proteínas quinasas C y A, generan CREB (elemento fijador de la respuesta al AMPc) en el núcleo, el que a su vez produce neuropéptidos como la neurotrofina o "Factor neurotrófico derivado del cerebro ". Este proceso está reducido en depresión.

Función de las citocinas en la activación del eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal (HHA) y estimulación del sistema endocrino:

La hipótesis de la depresión mayor causada por CQ se basa en que los glucocorticoides y las catecolaminas –principales hormonas del estrés– suprimen de forma sistémica, la inmunidad mediada por células T que liberan CQ pro-inflamatorias Th1 (IL1, TNF-alfa, INF-gamma); dirigen entonces la producción de CQ hacia las anti-inflamatorias Th2 (IL10, IL4 y TGF-beta). Las CQ de cada uno de estos grupos tienden a inhibir la acción de las del otro grupo, y su mala regulación (o desbalance) tiene un posible papel en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes. La exposición a CQ induce síntomas depresivos (en animales, la "conducta enferma" y en humanos, el uso de tratamientos de cáncer o hepatitis C); los antidepresivos tienen efectos anti-inflamatorios; las CQ afectan las monoaminas (reducen 5HT por reducir la disponibilidad del precursor triptófano) y causan hiperactividad del eje HPA.

La depresión entonces, se asocia a una liberación espontánea con producción excesiva de IL-1, IL-6, TNF- α e INF α , por los macrófagos que participan en las reacciones inflamatorias.

El INF α estimula el eje HHA, el cual responde al estrés, aumentando la producción de cortisol a través del factor liberador de corticotropina (CRF) en neuronas parvocelulares del núcleo paraventricular (PVN) del hipotálamo. CRF induce a la hipófisis a que libere corticotropina en sangre, a su vez, que a la glándula adrenal, inicie la liberación de glucocorticoides,

tanto en el PVN como en la hipófisis, por lo que finalmente se concluye, la hiperactividad de la glándula adrenal y pituitaria.

El factor liberador de corticotropina (CRF), posee dos tipos de receptores: CRF1 cuya activación, en el PVN desencadena respuestas de huida o lucha y, en células de la hipófisis anterior, la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Por su parte CRF2, actúa en las respuestas adaptativas y de recuperación, de la situación de estrés.

Los glucocorticoides (principalmente cortisol en humanos), se hallan bien regulados a través de un mecanismo de regulación inhibitoria, que se encuentra mediado por receptores de glucocorticoides en el PVN y, la hipófisis. CRF, puede activar también el locus coeruleus, lo cual desencadena una activación del sistema simpático central, que forma parte del sistema de respuesta al estrés agudo, y también frente a situaciones de alto estrés o, estrés crónico, va activar los receptores del cortisol de los glucocorticoides (GR) en el cerebro, los que resultarían alterados en pacientes con depresión. Los mayores niveles de receptores de glucocorticoides, dentro del SNC se encuentran en el hipocampo y la hipófisis, ya por fuera de la BHE. La función de dichos receptores, está disminuida en pacientes con TDM. Al igual que la respuesta exagerada de cortisol, frente a la ACTH. Dado que, los GR, se hallan en buena proporción en el hipocampo, se describe la reducción del volumen del mismo, correlacionado con el periodo de duración de la enfermedad depresiva o bien, con una disminución de las células granulares.

Otro planteamiento, refiere que las citocinas proinflamatorias, afectan las funciones monoaminérgicas centrales y, activan el eje HHA, que libera IL-1, IL-6 y, INF α , los cuales estimulan la ciclooxygenasa-2 (COX-2), a la producción de prostaglandina E2, que va modular la liberación de monoaminas en el cerebro.

Conclusiones:

El lenguaje molecular, compuesto por hormonas y citocinas, exhiben un proceso confluyente entre los mecanismos inflamatorios desencadenados por el estrés y, el sistema inmune, como defensa y protección frente a estos cambios. Finalmente, los antígenos inducen en los macrófagos producción de IL-6, IL-1, TNF α y el factor inhibitorio de leucemias. Estimulan el eje HHA, generando una neurocascada humoral de estrés, adicionalmente, inducen sueño, fiebre, fatiga, pérdida de peso, disminución de la libido y, en el hígado, frenan la síntesis de albúmina y, estimulan la producción de reactantes de fase aguda. Generalmente, las enfermedades autoinmunes cursan con trastornos depresivos, lo cual se asocia a lo expuesto anteriormente.

En DM entonces se pierde el balance entre citoquinas producidas por Th1/Th2, entre el catabolismo y el anabolismo, representado por las hormonas Cortisol/ DHEA. Una prueba denominada "Stress check" mide estrés en saliva por desbalance hormonal (cortisol libre, DHEA, testosterona, cotinina), Se han vuelto populares productos de venta libre como DHEA, melatonina, estimulantes de hormona del crecimiento, vitaminas antioxidantes, que supuestamente producen bienestar y aumentan la longevidad.

Por consiguiente, la relación entre depresión e inflamación, se encuentra íntimamente ligada, en la participación de mecanismos moleculares y, celulares, que interactúan en contexto inmunológico y endocrinológico, con la manifestación de hormonas precursoras de activación e inhibición de los procesos fisiopatológicos implicados en el trastorno de depresión mayor (TDM).

Es importante, que se inicien medidas de diversa índole terapéutica que intervenga en la corrección de diversos mecanismos fisiopatológicos generadores de la sobrecarga alostática. Así mitigar la exposición crónica o aguda a factores estimulantes, desencadenadores de estrés, que puedan conllevar el curso de un trastorno de depresión mayor.

Referencias bibliográficas.

1. Paola Cassano, Pablo Argibay. Depresión y neuroplasticidad. Interacción de los sistemas nervioso, inmune y endocrino. MEDICINA (Buenos Aires) 2010; 70: 185-193 ISSN 0025-7680.
2. María Reyes, Fernando García. Citocinas, inflamación y conducta. VERTIENTES Revista Especializada en Ciencias de la Salud, 8(1-2):4-13, 2005.
3. Rafael Sirera, Pedro T. Sánchez, Carlos Camps. Inmunología, estrés, depresión y cáncer. Psicooncología. Vol. 3, Núm. 1, 2006, pp. 35-48.
4. Almond Maria. La relación entre depresión e inflamación. Current Psychiatry 2013;12:25-32.
5. Klinger, Julio C., Herrera, Julián A., Díaz, María L., Jhann, Andrés A., Avila, Gloria I., AND Tobar, Clara I. La psiconeuroinmunología en el proceso salud enfermedad. Colombia Médica [Online], Volume 36 Number 2 (13 November 2009).
6. Silva Hernán. Nuevas perspectivas en la biología de la depresión. Rev. chil. neuro-psiquiatr. [Internet]. 2002 Oct [citado 2017 Jul 03] ; 40(Suppl 1): 9-20.
7. Arango C. Aspectos moleculares y funcionales de los receptores, los neurotransmisores, los neuromoduladores y las hormonas. In: Fundamentos de psiquiatría clínica: niños, adolescentes y adultos. Gómez-Restrepo C, Hernández G, Rojas A, Santacruz H, Uribe M., editors. Bogotá: Centro Editorial Javeriano (CEJA); 2002. p. 49-59.
8. Arango C, Pimienta H, Escobar M. Depresión postisquemia cerebral: una aproximación fisiopatológica y clínica. Revista Colombiana Psiquiatría 2000; 24:321-44.
9. Young LT, Li PP, Kamble A, Siu KP, Warsh JJ. Mononuclear leukocyte levels of G proteins in depressed patients with bipolar disorder or major depressive disorder. Am J Psychiatry 1994;151:594-6.
10. García-Sevilla JA, Escriba PV, Ozaita A, et al. Up-regulation of immunolabelled $\alpha 2A$ -adrenoreceptors, G_i coupling proteins, and regulatory receptor kinases in the prefrontal cortex of depressed suicides. J Neurochem 1999;72:282-91.
11. Jácome-Roca Alfredo. Estrés y enfermedad. Enfoque psiconeuroinmunoendocrino Stress and disease, a



psychoneuroimmunoendocrine approach. ISSN: 0120-5498
MEDICINA (Bogotá) Vol. 32 No. 3 (90) Págs. 223-236. Septiembre
2010