

# Ácidos grasos omega-3

## como coadyuvantes del tratamiento antidepresivo y sus efectos sobre el factor neurotrófico derivado del cerebro en suero y en células mononucleares

*Omega-3 fatty acids as adjunctive of antidepressant therapy and its effects on brain-derived neurotrophic factor in serum, monocytes and lymphocytes*

Alfonso González<sup>1,2</sup>, Salvador Mata<sup>1,2</sup>, Paul Sánchez<sup>2</sup>, Dacia González<sup>2</sup>, Mary Urbina<sup>3</sup>, Fili Fazzino<sup>3</sup>, Lucimey Lima<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Cátedra de Psiquiatría, Escuela de Medicina "José María Vargas. Universidad Central de Venezuela.

<sup>2</sup>Servicio de Psiquiatría, Hospital Vargas de Caracas

<sup>3</sup>Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas. Caracas, Venezuela

Autor de correspondencia: Alfonso González. Cátedra de Psiquiatría, Escuela de Medicina "José María Vargas. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela. Teléfono: 0212-9853760. Fax: 0212-9855751. Correo electrónico: algonro@gmail.com

Recibido: 10/03/2011

Aceptado: 10/06/2011

### Resumen

El estrés disminuye el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en el hipocampo; los antidepresivos y los ácidos grasos omega-3 podrían aumentarlo. En pacientes con depresión mayor, investigamos la respuesta clínica a un antidepresivo solo o con ácido eicosapentanoico (EPA), y su influencia sobre los niveles de BDNF. Veinte pacientes se diagnosticaron según el DSM-IV-TR; evaluamos la respuesta con la Escala de Hamilton para Depresión (HAM-D). Los controles fueron 15 sujetos sanos. Los pacientes se distribuyeron en 2 grupos: uno que recibió fluoxetina 20 mg/día y EPA 3.000 mg/día, y otro con fluoxetina 20 mg/día y placebo, durante 8 semanas. Se tomaron muestras de sangre en las semanas 0 y 8 para obtener suero, sin anticoagulante, para medir los niveles de BDNF, y para aislamiento de células mononucleares, con heparina, para la localización inmunocitoquímica de BDNF. Diez pacientes no continuaron por diferentes causas. De los 10 restantes, 5 recibieron EPA y 5, placebo. Una muestra no pudo ser procesada en el grupo con EPA. En ambos grupos hubo una reducción  $\geq 50\%$  en la HAM-D y una disminución

significativa en los valores absolutos de la HAM-D en el grupo con EPA. El BDNF sérico antes del tratamiento fue significativamente inferior en los pacientes. El BDNF sérico disminuyó después de tratamiento en ambos grupos, más evidente en el grupo con EPA en el análisis pareado. El porcentaje de células mononucleares que expresaron BDNF fue inferior en los pacientes y aumentó después de los tratamientos. Por otra parte, las células con BDNF, las cuales estaban bajas en los deprimidos, aumentaron después de los tratamientos, lo que indica que en éstas, el papel del tratamiento, especialmente con la combinación del antidepresivo y el ácido en cuestión, las modificaciones en el BDNF son más evidentes. A pesar de la limitante que constituye la inclusión de los sujetos diagnosticados, más la permanencia de los incluidos, los resultados significativos señalan un efecto beneficioso del uso de EPA en la depresión mayor.

**Palabras clave:** ácidos grasos omega-3, células mononucleares, depresión mayor, factor neurotrófico derivado del cerebro.

72

### Abstract

Stress is associated with a decreased expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the hippocampus. Antidepressants and omega-3 fatty acids might increase circulating BDNF. This research was done to evaluate, in major depression patients, the possible differences in clinical response to an antidepressant alone or in combination with eicosapentaenoic acid (EPA), and their influence on BDNF levels. Nineteen patients were diagnosed according to DSM-IV-TR criteria; severity and response was evaluated by Ham-

ilton Depression Rating Scale (HAM-D). Control group was composed of 15 healthy subjects. Patients were randomized on a double-blind basis in two groups: one received fluoxetine 20 mg/day and EPA 3,000 mg/day, and the other one fluoxetine 20 mg/day and placebo, during 8 weeks. Blood samples were taken for obtaining serum and for isolating monocytes and lymphocytes at weeks 0 and 8. Ten patients dropped out for different causes. Of the remaining 9 subjects, 4 received EPA and 5 got placebo. In both groups there was a reduc-

tion  $\geq 50\%$  in the HAM-D and a significant decrease in absolute values of HAM-D in the EPA group. Serum BDNF before treatment was significantly lower in patients than in controls. The percentage of mononuclear cells expressing BDNF was lower in patients, and it was significantly increased after the treatments. EPA seems to augment the clinical response. In depressed, after treatment, there was a lower content of serum BDNF. Moreover, mononuclear cells with BDNF, which were lower in this group of depressed, increased after the treatments, indicating that in cells the modulation of BDNF by antidepressants is more evident.

**Key words:** brain-derived neurotrophic factor, major depression, mononuclear cells, omega-3 fatty acids

## Introducción

Desde 1960 se han estado buscando evidencias directas que apoyen la teoría de que la depresión es la consecuencia del déficit de monoaminas en el cerebro o de alteraciones en sus receptores. Debido a los resultados de las investigaciones, muchas veces contradictorios<sup>1,2,3,4</sup>, en la última década se está enfatizando en el estudio de la transducción de señales y de la expresión genética en la neurona postsináptica. Hoy se postula que en los deprimidos existe una alteración en la transducción de señales provenientes de los receptores de monoaminas, a nivel del gen que codifica la síntesis del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)<sup>5</sup>. Bajo condiciones de estrés, el gen es reprimido, disminuyéndose así la producción de BDNF<sup>6,7,8</sup>. Esta disminución puede llevar a la atrofia y apoptosis de neuronas de la amígdala, la corteza prefrontal y del hipocampo, debido a que este polipéptido es necesario para la plasticidad y supervivencia neuronal<sup>9</sup>. La consecuencia final puede ser el desarrollo de depresión<sup>10</sup>. Se piensa entonces que el mecanismo de acción de los antidepresivos consistiría en la reactivación del gen de BDNF<sup>11,12,13,14</sup>. El efecto del estrés parece estar mediado por la acción de los glucocorticoides, y el hipocampo, estructura moduladora del estado de ánimo, es rico en receptores de estos esteroides adrenales<sup>10</sup>. La administración de otros psicotrópicos como opiáceos, antipsicóticos y psicoestimulantes, no incrementan la expresión del BDNF en el hipocampo, lo cual demuestra un efecto específico de los antidepresivos<sup>10</sup>. Sin embargo, es interesante destacar que otros tratamientos que se sabe tienen propiedades antidepresivas, también aumentan la expresión de BDNF en el hipocampo. Estos incluyen la administración de AMPA<sup>15</sup>, de antagonistas de los receptores NMDA<sup>16</sup> y de ácidos grasos omega-3<sup>17,18</sup>. Los ácidos grasos omega-3, derivados de plantas o de origen marino, son esenciales para los humanos. El ácido alfa-linolénico (ALA) produce ácidos grasos más largos a nivel hepático, tales como el eicosapentanoico (EPA) y el docosahexanoico (DHA). Estos ácidos grasos, junto con las proteínas, componen las membranas celulares, lugar donde se encuentran los transportadores y los receptores de los neurotransmisores<sup>19</sup>. Por otra parte, está documentado que los ácidos grasos omega-3 inhiben la liberación de citoquinas proinflamatorias como la interleukin-1

beta (IL-1 ) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF ). Estos compuestos químicos se elevan ante situaciones de estrés teniendo como consecuencia una disminución de los precursores de los neurotransmisores, la activación del eje hipotálamo-hipofisario y una reducción en el metabolismo de los neurotransmisores. Sujetos deprimidos presentan elevación de la interleukin-1 beta (IL-1 ) y del factor de necrosis tumoral alfa (TNF ). Además de los ácidos grasos omega-3, algunos antidepresivos tales como los tricíclicos y los inhibidores de la recaptura de serotonina, también disminuyen la liberación de citoquinas provenientes de las células inmunes<sup>20,21</sup>. Se ha demostrado que los linfocitos T y B de ratones expresan ARNm para neurotrofinas, especialmente cuando están activados<sup>22</sup>, pero el rol de este efecto no es bien entendido. Algunos autores indican que la producción de neurotrofinas en linfocitos T estimulados está relacionada a la autoinmunidad neuroprotectora<sup>23</sup>. También, el BDNF y el factor de crecimiento neural (NGF), modulan la expresión de citoquinas de las células inmunes humanas, aunque no incrementan la interleukina 4 proinflamatoria<sup>24</sup>. Se ha reportado que los linfocitos T ayudadores secretan BDNF, implicados en la terapia de la esclerosis múltiple<sup>25</sup>, cuya producción debería estar modulada por interleucinas producidas en el sistema inmunológico humano<sup>26</sup>. De manera interesante, el BDNF influye en la función del transportador de serotonina<sup>27</sup>, y el EPA modula la actividad de los receptores serotoninérgicos 5HT-2A en las plaquetas de humanos<sup>28</sup>. Varios reportes en la literatura correlacionan los beneficios de los ácidos grasos omega-3 en la depresión mayor bipolar y unipolar, entre otros trastornos psiquiátricos<sup>18</sup>. En particular, se ha encontrado que el EPA es un agente potencialmente útil para el tratamiento de la depresión<sup>29</sup>. La dosis apropiada que debería ser dada para obtener una respuesta más eficiente y temprana, cuando el EPA se añade al tratamiento farmacológico antidepresivo, continúa siendo un tema de discusión<sup>30,31,32,33,34,35</sup>. Por esto último, consideramos que deben realizarse suficientes estudios que permitan precisar y recomendar la dosis correcta, así como los beneficios asociados, tales como modulaciones del BDNF en la circulación. Los objetivos de nuestra investigación en pacientes con depresión mayor son evaluar: a) las posibles diferencias en la respuesta clínica a un antidepresivo solo o combinado con 3.000 mg/día de EPA, y b) los niveles de BDNF en el suero y su presencia en los células mononucleares antes y después del tratamiento con fluoxetina combinado con EPA o con placebo.

## Pacientes, materiales y métodos

### Pacientes

Fueron incluidos 20 pacientes del Servicio de Psiquiatría del Hospital Vargas de Caracas, de un total de 70 pacientes deprimidos, con edades comprendidas entre 18 y 60 años, con el diagnóstico de trastorno depresivo mayor, episodio único o recurrente, de acuerdo a los criterios del DSM-IV-TR<sup>36</sup>. El diagnóstico se realizó mediante una evaluación guiada por

la Entrevista Clínica Estructurada para Trastornos del Eje I (SCID-I)<sup>37</sup>. Para medir la gravedad del trastorno y la respuesta al tratamiento, se utilizó la Escala de Hamilton para Depresión (HAM-D)<sup>38</sup>, la cual fue nuevamente pasada a las 2, 4, 6 y 8 semanas de tratamiento. Se consideró como criterio de respuesta al tratamiento una disminución del HAM-D  $\geq 50\%$ . Los pacientes no debían haber estado tomando antidepresivos al menos un mes antes de la primera toma de muestra de sangre. No se incluyeron sujetos con otros trastornos psiquiátricos, que presentaran alergia al pescado, coagulopatías, o que estuvieran tomando ácido acetil salicílico, debido a los efectos anticoagulantes del EPA (30). Se determinaron los valores de tiempo de protrombina (TP) y tiempo parcial de tromboplastina (PTT). Todos los individuos dieron su consentimiento escrito. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos de manera aleatoria doble ciego: durante 8 semanas, uno recibió 20 mg/día de fluoxetina y 3.000 mg/día de EPA (3 cápsulas blandas al día) y el otro, 20 mg/día de fluoxetina y 3 cápsulas al día de placebo apropiado para el ácido graso. Se contó con un grupo control compuesto por 15 personas aparentemente sanas. En las semanas 0 y 8 se tomaron muestras de sangre para medir BDNF en suero y en células mononucleares aisladas. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de las Instituciones involucradas.

#### **Muestras de sangre y aislamiento de células mononucleares**

Las muestras de sangre, dos por paciente, (40 ml más 0.6 ml de heparina, 1.000 U/ml, y 2 ml sin anticoagulante) fueron centrifugadas a 2.000 rpm con un rotor basculante por 10 minutos a temperatura ambiente. La capa de células blancas más algunos eritrocitos fue tomada y transferida a tubos con 0.1 M de solución tampón fosfato de sodio en solución salina a pH 7.4 (PBS), y centrifugada a 1.000 rpm por 10 minutos a temperatura ambiente. Se tomó la capa blanca y se completó con 10 ml de PBS. Luego se colocó en 5 ml de Ficoll/Hypaque (1077 g/l) y se centrifugó a 2.000 rpm por 30 minutos. Se tomó la capa de células blancas y fueron contadas en un hemocitómetro. La integridad de la membrana se determinó por exclusión de azul de Tripiano ( $> 96\%$ ). La muestra sin heparina se utilizó para la obtención del suero.

#### **Concentración del factor neurotrófico derivado del cerebro en suero y localización en células mononucleares**

Los niveles de BDNF fueron medidos en suero mediante un sistema de inmunoensayo (BDNF E<sub>max</sub>, Promega). El suero se diluyó 1:2 y se usaron 100  $\mu$ l en cada pozo el cual estaba cubierto con un anticuerpo anti-BDNF (mAB). Luego de la incubación en agitación se añadió un segundo anticuerpo (pAB), más 100  $\mu$ l de anti-IgY conjugado con peroxidasa de rábano y, finalmente, el sustrato cromógeno de peroxidación metilbenzidina (TMB). Después de la incubación por 10 minutos y 30 minutos en reposo, se realizó la lectura de las placas de 96 pozos a 450 nm en un lector de placas Tecan. La cuantificación se realizó en base a una curva de estándares externos de BDNF. La sensibilidad correspondió a 0,1 pg/

ml. Su presencia en células mononucleares se hizo mediante inmunocitoquímica indirecta con un anticuerpo de conejo contra BDNF humano (H-117): sc-20981 (Santa Cruz Biotechnology, Inc.) diluido 1:50. La incubación de 100  $\mu$ l de una suspensión de células, previamente permeabilizadas con Triton X-100 (0,3%), se efectuó a temperatura ambiente por una hora. Albúmina bovina al 10% se utilizó en los controles de inmunocitoquímica, lo cual no difirió del suero de conejo no inmunizado (1:20) proveniente del Bioterio del IVIC. Se realizaron varios lavados con solución tampón fosfato de sodio en salina isotónica pH 7,4 (PBS). El segundo anticuerpo fue una IgG bovina anti-conejo conjugada con fluoresceína (1:100) (Calbiochem). La incubación se realizó a temperatura ambiente por 45 min, y protegida de la luz. Las láminas se lavaron con PBS, fueron secadas, cubiertas con Immuno-Mount (Thermo) y se colocó un cubreobjeto. Las células fueron observadas en un microscopio fluorescente Nikon con un filtro de 490 nm, y las marcadas se contaron (300-600 totales). Los datos están expresados como porcentajes de células mononucleares totales.

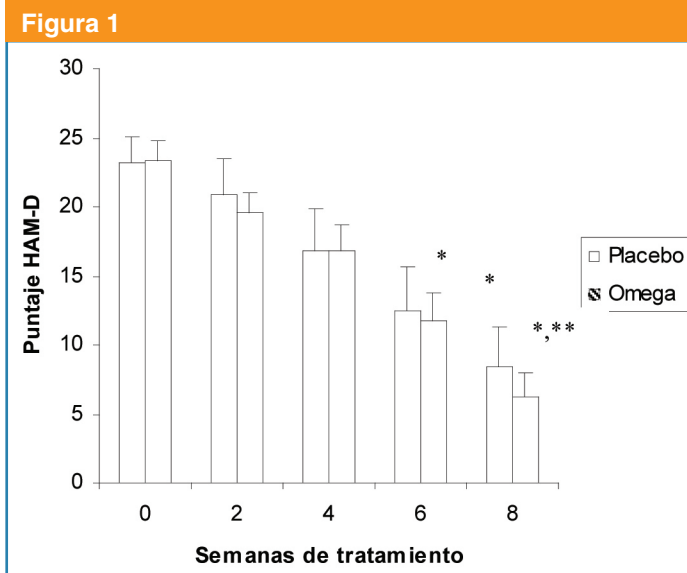
#### **Análisis estadístico**

Se calculó la media y el error estándar de la media. La evaluación estadística se realizó mediante el uso del programa GraphPad InStat3 (2004): análisis de variancia seguido de prueba múltiple de Tukey-Kramer, y mediante análisis no paramétrico con la prueba de Kruskal-Wallis. Se consideró como criterio de significancia estadística el 5%.

#### **Resultados**

De los 20 pacientes, 10 no continuaron el estudio por diversas causas. Entre estas estuvieron, suspensión del tratamiento debido a efectos colaterales, desarrollo de enfermedades médicas durante el curso de la investigación y, la mayoría, porque no acudió más a la consulta de psiquiatría debido a dificultades personales. Las características de los 10 pacientes que culminaron la investigación clínica, fueron las siguientes: tuvieron una edad comprendida entre 30 y 54 años, con una media de  $38,77 \pm 10,74$ . La mayoría eran del sexo femenino (8 pacientes) y todos tuvieron valores normales de PT y PTT. Al hacer la evaluación clínica mediante la SCID-I, se encontró que 5 (56%) presentaban trastorno depresivo mayor recurrente, 5 (44%) trastorno depresivo mayor, episodio único. En cuanto al tratamiento, 5 recibieron fluoxetina y placebo, y 5 tomaron fluoxetina más EPA (una muestra de este grupo no pudo ser utilizada, pero estuvo incluido en la clínica). En los 10 pacientes, la puntuación promedio de la HAM-D en la semana 0 fue de  $23,77 \pm 3,30$  y en la semana 8 fue de  $7,77 \pm 5,14$  (Figura 1). Se observó una disminución  $\geq 50\%$  en el puntaje de HAM-D en ambos grupos, con la excepción de un paciente en cada grupo. Sin embargo, en el grupo con EPA, ocurrió una mayor reducción en los valores absolutos del HAM-D, lo cual puede evidenciarse en las diferencias entre los grupos señaladas en la Figura 1, particularmente en la reducción a la semana 8 con respecto a la semana 4 en los pacientes que recibieron EPA,

no obtenida para aquellos que recibieron placebo. Los puntajes individuales se muestran en la Tabla I.



Puntaje de la Escala de Hamilton de Depresión (HAM-D). Los valores representan la media  $\pm$  el EEM. ANOVA: Placebo  $F_{(4,20)} = 4,764$ ,  $P = 0,0073$ ; Omega  $F_{(4,20)} = 15,150$ ,  $P < 0,001$ . \*  $P < 0,05$  respecto a 0 y a 2; \*\*  $P < 0,05$  respecto a 4.

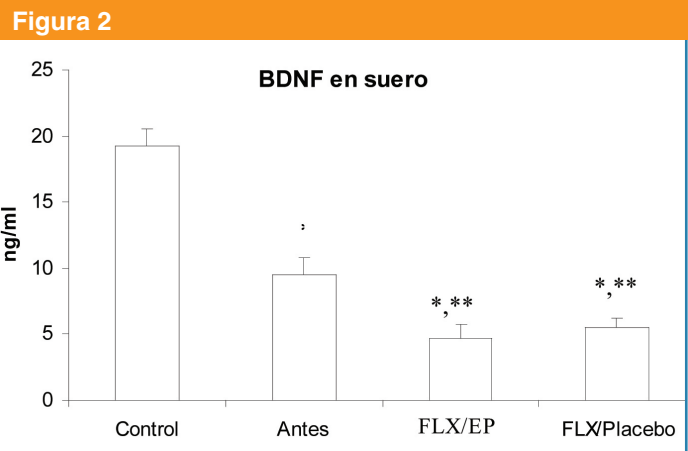
Tratamientos	HAM-D semana 0	HAM-D semana 8
Fluoxetina+EPA	23	8
Fluoxetina+EPA	28	4
Fluoxetina+EPA	23	1
Fluoxetina+EPA	26	14
Fluoxetina+placebo	19	2
Fluoxetina+placebo	28	16
Fluoxetina+placebo	24	7
Fluoxetina+placebo	24	11
Fluoxetina+placebo	19	7

Disminución igual o mayor al 50% en el puntaje se considera respuesta al tratamiento.

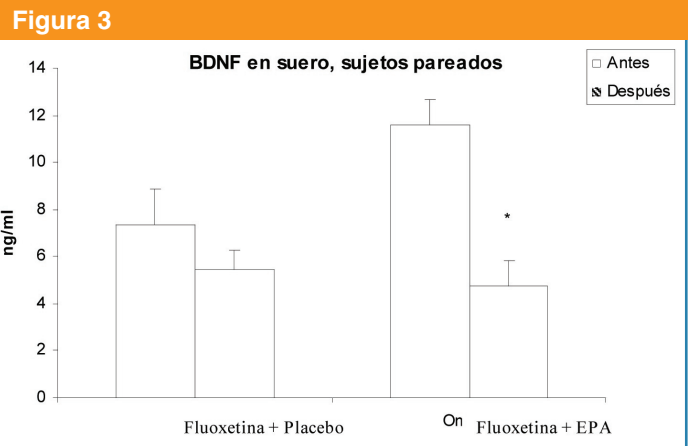
### Concentraciones séricas del factor neurotrófico derivado del cerebro

Las concentraciones de BDNF en suero de sujetos controles fueron de  $19,24 \pm 1,27$  ng/ml. El grupo de pacientes antes del tratamiento presentó valores significativamente inferiores con respecto al grupo control, de  $9,49 \pm 1,33$  ng/ml (Figura 2). Después de los 2 tipos de tratamiento, los niveles de BDNF permanecieron bajos en relación al grupo control y disminuyeron aún más que antes de los tratamientos (todos los pacientes); sin embargo, no hubo diferencias significativas entre el grupo que recibió fluoxetina + omega y el que recibió fluoxetina + placebo (Figura 2). El análisis de los niveles de BDNF en el suero de los pacientes que completaron los tratamientos, resultó en diferencias significativas sólo en el grupo que recibió fluoxetina+omega. (Figura 3).

Figura 4. Porcentajes de células mononucleares que expresaron BDNF en controles y en pacientes Antes y Después del tratamiento con fluoxetina + EPA y con fluoxetina + placebo.  $F_{(3,20)} = 6,166$ ,  $P = 0,0038$  (Tukey-Kramer).  $P = 0,0117$  (Kruskal-Wallis). \*  $P < 0,05$  Antes respecto a Control, a FLX/Omega y a FLX/Placebo.



Concentraciones del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en el suero de sujetos controles (15) y de pacientes con depresión mayor Antes (20) y Después del tratamiento con fluoxetina + EPA o con fluoxetina + placebo como descrito en los métodos. ANOVA:  $F_{(3,38)} = 18,456$ ,  $P < 0,0001$  (Tukey-Kramer);  $P < 0,001$  (Kruskal-Wallis). \*  $P < 0,05$  respecto a Control; \*\*  $P < 0,05$  respecto a Antes.



Concentraciones del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en el suero de pacientes Antes y Después del tratamiento con fluoxetina + placebo o con fluoxetina + EPA como descrito en los métodos. \*  $P < 0,05$  respecto al correspondiente Antes.

### Porcentaje de células mononucleares que expresaron factor neurotrófico derivado del cerebro

El porcentaje de células mononucleares que expresaron el BDNF fue cercano al 70%. Los pacientes antes del tratamiento tuvieron un número significativamente menor de células con BDNF. Después de ambos tipos de tratamiento hubo un incremento significativo en este porcentaje sin diferencias estadísticas respecto al grupo de controles, ni entre sí (Figuras 4 y 5).

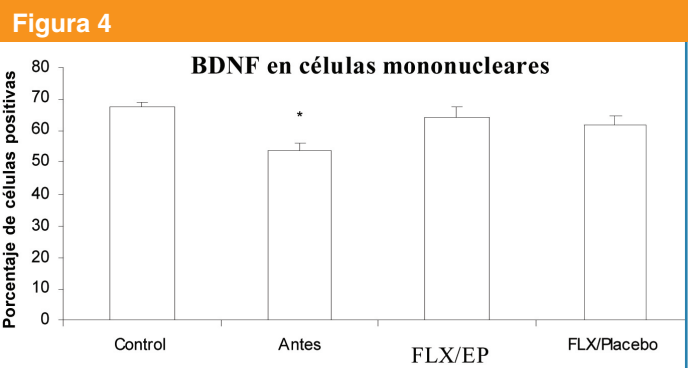
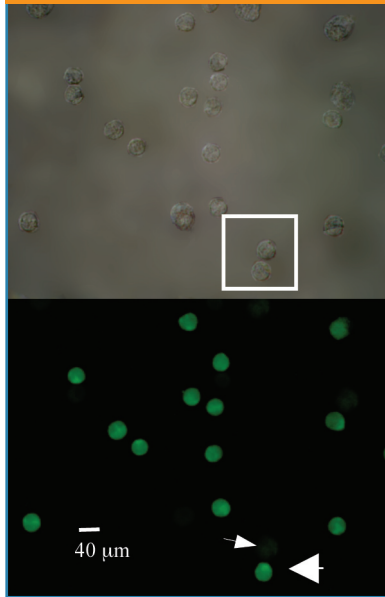




Figura 5



Muestra representativa del marcaje del factor neurotrófico derivado del cerebro en células mononucleares. Flecha grande indica célula positiva, flecha pequeña indica célula negativa. El recuadro señala las dos células en microscopía de luz.

## Discusión

El BDNF es una neurotrofina que actúa a través de los receptores TrkB y produce efectos tróficos en las células, tales como proliferación, migración, supervivencia y diferenciación<sup>39</sup>. En modelos de depresión en animales de experimentación, tal como la desesperanza aprendida, se ha demostrado que el BDNF se encuentra reducido en el hipocampo, además produce una denervación serotoninérgica del mismo que es dependiente de la edad<sup>40</sup>. Varios estudios han reportado disminución de los niveles de BDNF en suero y en plasma de pacientes deprimidos<sup>40,41,42,43</sup>. Dado la heterogeneidad de la depresión, y en relación a la hipótesis neurotrófica, no todos los pacientes tendrían que presentar bajas concentraciones de BDNF. Algunos hallazgos señalan que los niveles son menores en el trastorno depresivo recurrente y en aquellos casos con ideas suicidas<sup>41</sup>. Además de las determinaciones en cerebro de ratas tratadas con antidepresivos en los que ocurre un incremento del BDNF, existen estudios post-mortem en pacientes que han cometido suicidio en los que los niveles de BDNF se encuentran reducidos<sup>39</sup>. Recientemente se ha señalado que existe una elevación de BDNF plasmático en pacientes con manía<sup>44</sup>, con fibromialgia<sup>45</sup> y después de la terapia electroconvulsiva<sup>46</sup>.

Estas evidencias han constituido el soporte fundamental para considerar al BDNF como uno de los pocos marcadores biológicos de la depresión<sup>46</sup>. En el grupo de pacientes estudiado hubo diferencias significativas en los valores séricos de BDNF, aunque el suero constituya un compartimiento amplio o tratarse episodios de leves a moderados, sin tendencias suicidas, tal como indicado en los criterios de inclusión. El análisis de niveles de BDNF en plasma y en suero de pacientes con depresión mayor resultó en reducción de los valores séricos con respecto a los controles, pero no de los plasmáticos<sup>47</sup>. Esto pareciera tener sentido, ya que las plaquetas, que podrían estar presentes en el plasma y no en el suero,

contienen BDNF<sup>39</sup>. Por otro lado, es llamativo el hecho de que ambos tratamientos produjeron una disminución en los niveles séricos de BDNF. Aunque el número de sujetos que completó el estudio fue reducido, hubo diferencias significativas, tanto en la respuesta clínica, como en la presencia de BDNF en células del sistema inmune.

Resulta particularmente interesante el hecho de que las células mononucleares de los pacientes con depresión que expresaban BDNF disminuyeron en forma significativa, lo que concuerda con una menor expresión genética señalada previamente<sup>39,48</sup>. Por otro lado, el papel de un decrecimiento en células del sistema inmune, tanto de su presencia reportada en esta investigación, como de la expresión del ARNm, podría resultar en alteraciones del funcionalismo inmune en la depresión. La disminución del ARNm ha sido considerada como un epifenómeno ligado a una disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal o como un endofenotipo correspondiente a un subtipo de depresión que involucra al sistema inmunológico<sup>49</sup>. Ante esta disyuntiva que queda por elucidar, el incremento que produjeron ambos tratamientos utilizados en el presente estudio, podría ser consecuencia de cualquiera de las dos hipótesis. Por otro lado, la disminución de los niveles séricos de BDNF y la elevación de las células mononucleares marcadas para el mismo que se observaron después de la administración de los tratamientos en relación a antes de comenzar los mismos, podrían indicar una redistribución entre compartimientos fluidos y celulares de la sangre. Sin embargo, el incremento en las células podría responder a un aumento en la expresión genética o en la traducción, lo cual amerita ser explorado.

El papel de BDNF en células del sistema inmune parece ser crucial. En la esclerosis múltiple se ha reportado una disminución de BDNF y una desregulación de su secreción en células inmunes, lo cual se asocia con menor neuroprotección<sup>50</sup>. El BDNF es considerado un protector de los linfocitos B<sup>51</sup>, así como un regulador de la inflamación y de la desmielinización autoinmune<sup>52</sup>. El incremento de BDNF en células mononucleares que produjo la fluoxetina podría tener relevantes implicaciones en la fisiopatología de la depresión. Por ejemplo, la psicoterapia interpersonal, dos veces por semana durante seis semanas, incrementa el BDNF plasmático y la forma fosforilada de las proteínas en relación a los elementos de reconocimiento de AMPc (CREB)<sup>53</sup>.

Más aun, el análisis pareado de los niveles séricos de BDNF reveló que sólo en los pacientes suplementados con EPA hubo variación significativa, lo cual podría relacionarse con una redistribución más eficiente del BDNF por absorción en compartimientos celulares o por efecto sobre la salida de BDNF de depósitos periféricos.

Los ácidos grasos poliinsaturados, como se ha señalado, son conocidos por tener efectos terapéuticos potenciales en patologías neurológicas y psiquiátricas<sup>54</sup>, sin embargo, existen estudios que no muestran efectos beneficiosos del DHA en la depresión, pero sí del EPA y del aceite de pescado<sup>55</sup>, lo cual

podría deberse a las relativas bajas dosis utilizadas. Además, la reducción de ácidos grasos poliinsaturados produce decrecimiento del DHA y el BDNF en la corteza frontal de la rata, así como el suplemento con DHA induce la expresión de BDNF en astrocitos cultivados<sup>56</sup>. Según lo reportado<sup>57</sup>, los pacientes con depresión presentan niveles altos de citoquinas pro-inflamatorias, elevación del estrés oxidativo, alteraciones en la flora intestinal y bajos micronutrientes y ácidos grasos poliinsaturados. El uso de ácidos grasos de estas categorías parece ejercer sus efectos mediante la modulación de los sitios CREB y de los niveles de BDNF<sup>17</sup>.

A pesar del tamaño reducido de los grupos de pacientes, lo cual es una limitación, la dispersión de las mediciones, 9% para los niveles séricos de BDNF y 5% para la localización inmucitoquímica permite dar valor a la significancia estadística encontrada<sup>58</sup>. Además, la relevancia de los hallazgos, tales como la respuesta clínica diferencial, la disminución del BDNF en suero, y los resultados en el análisis pareado, justifican este reporte.

La expresión diferencial del BDNF en las células mononucleares indica que existen subpoblaciones que podrían ser más afectadas que otras. Por otro lado, la relación entre el BDNF y la serotonina en ratas<sup>40</sup> y en humanos<sup>59</sup> promueve la investigación de los mecanismos por los cuales estos procesos ocurren. Esta constituye la primera evidencia de correlación entre BDNF y tratamiento con el coadyuvante, EPA. Además, los efectos protectores de los ácidos grasos poliinsaturados en los trastornos afectivos, tema controversial, ameritan ser sustentados por estudios que incluyan mayor número de pacientes, sin embargo, las evidencias expresadas parecen constituir sustento para una relevante herramienta terapéutica.

## Referencias

- Siever LJ, Davis KL. Overview: toward a dysregulation hypothesis of depression. *Am J Psychiatry* 1985; 142:1017-1031
- Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. 1965. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1995 ;7:524-33
- Heninger GR, Delgado PL, Chamey DS. The revised monoamine theory of depression: a modulatory role for monoamines based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 2-11
- Delgado PI, Moreno FA. Role of norepinephrine in depression. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 Suppl 1: 5-12
- Tanis KQ, Newton SS, Duman RS. Targeting neurotrophic/growth factor expression and signaling for antidepressant drug development. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007; 6:151-160.
- Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Stress alters the express of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci* 1995; 15:1768 -1777
- Rasmussen A, Shi L, Duman RS. Down-regulation of BDNF mRNA in the hippocampal dentate gyrus after re-exposure to cues previously associated with footshock. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27:133-142.
- Roceri M, Cirulli F, Pessina C, Peretto P, Racagni G, Riva MA: Postnatal repeated maternal deprivation produces age-dependent changes of brain-derived neurotrophic factor expression in selected rat brain regions. *Biol Psychiatry* 2004; 55:708 -714
- Duman RS. Depression: A case of neuronal life and death? *Biol Psychiatry* 2004; 56:140 -145.
- Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006;59:1116-1127
- Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci* 1995;15:7539 -7547
- Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J Neurosci* 1996; 16:2365-2372
- Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000; 20:9104 -9110
- Coppell A, Pei Q, Zetterström TSC. Bi-phasic change in BDNF gene expression following antidepressant drug treatment. *Neuropharmacology* 2003; 44:903-910
- Lauterborn J, Truong GS, Baudry M, Bi X, Lynch G, Gall CM. Chronic elevation of brain derived neurotrophic factor by ampa-kines. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307:297-305
- Marvanova M, Lakso M, Pirhonen J, Nawa H, Wong G, Castren E. The neuroprotective agent memantine induces brain-derived neurotrophic factor and trkB receptor expression in rat brain. *Mol Cell Neurosci* 2001;18:247-258
- Logan AC. Neurobehavioral aspects of omega-3 fatty acids: possible mechanisms and therapeutic value in major depression. *Altern Med Rev* 2003; 8: 410-425
- Logan AC. Omega-3 fatty acids and major depression: a primer for the mental health professional. *Lip Health Dis* 2004; 3:1-8
- Bourre JM, Dumont O, Piciotti M, Clement M, Chaudiere J, Bonneil M, Nalbone G, Lafont H, Pascal G, Durand G. Essentiality of omega 3 fatty acids for brain structure and function. *World Rev Nutr Diet* 1991; 66:103-117
- Maes M, Smith RS: Fatty acids, cytokines, and major depression. *Biol Psychiatry* 1998; 43:313-314
- Suarez EC, Krishnan RR, Lewis JG. The relation of severity of depressive symptoms to monocyte-associated proinflammatory cytokines and chemokines in apparently healthy men. *Psychosom Med* 2003; 65:362-368
- Barouch, R. Differential of neurotrophin expression by mitogens and neurotransmitters in mouse lymphocytes. *J. Neuroimmunol* 2000; 103: 112- 121
- Moalen G, Gdalyahu A, Shani Y, Otten U, Lazarovici P, Cohen IR, Schwartz M. Production of neurotrophins by activated T cells: implications for neuroprotective autoimmunity. *J. Autoimmun* 2000; 15: 331-345
- Bayas, A. Modulation of cytokine mRNA expression by brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in human immune cells. *Neurosci Lett* 2003; 3335: 155-158
- Ziemssen T, Kûmpfelt T, Schneider H, Klinkert WE, Neuhaus O, Hohfeld R. Secretion of brain-derived neurotrophic factor by glatimer acetate-reactive T-helper cell lines: implications for multiple sclerosis therapy. *J Neurol Sci* 2005; 233: 109-112
- Schulte-Herbrüggen O, Nassenstein C, Lommatzsch M, Quarcoo D, Renz H, Braun A. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 regulate secretion of brain-derived neurotrophic factor in human monocytes. *J Neuroimmunol* 2005; 160 : 204-209

27. Mõssner R, Daniel S, Albert D, Heils A, Okladnova O, Schmitt A, Lesch KP. Serotonin transporter function is modulated by brain-derived neurotrophic factor (BDNF) but not by nerve growth factor (NGF). *Neurochem Int* 2000; 36: 197-202
28. Yao JK, Magan S, Sonel AF, Gurklis JA, Sanders R, Reddy RD . Effects of omega-3 fatty acid on platelet serotonin responsivity in patients with schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 71: 171-176
29. Horrobin DF. A new category of psychotropic drugs: neuroactive lipids as exemplified by ethyl eicosapentaenoate (E-E). *Prog Drug Res* 2002; 59:171-199
30. Boure JM. Omega-3 fatty acids in psychiatry. *Med Sci (Paris)* 2005; 21: 216- 221
31. Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. Addition of omega-3 fatty acids to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 477-479
32. Peet M, Horrobin DF. A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:913-919
33. Frangou S, Lewis M, McCrone P. Efficacy of ethyl-eicosapentaenoic acid in bipolar depression: randomized double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2006;188:46-50
34. Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, Rueter S, Zboyan HA, Diamond E, Cress KK, Marangell LB. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:407-12
35. Su KP, Huang SY, Chiu CC, Shen WW. Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13:267-271
36. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders. Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2000
37. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Entrevista Clínica Estructurada para los trastornos del eje I del DSM-IV, Versión Clínica. Barcelona: Masson; 1999
38. Hamilton MA. A rating scale of depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:56-62
39. Pandey GN, Dwivedi Y, Rizavi HS, Ren X, Zhang H, Pavuluri MN. Brain-derived neurotrophic factor gene and protein expresión in pediatric and adult depressed subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 30:645-651
40. Aznar S, Klein AB, Santini MA, Knudsen GM, Henn F, Gass P, Vollmayr B. Aging and depression vulnerability interaction results in decreased serotonin innervation associated with reduced BDNF levels in hippocampus of rats bred for learned helplessness. *Synapse* 2010; 64:561-565
41. Karege F, Bondolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry JM, Bertschy G. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol Psychiatry* 2005; 57:1068-1072
42. Lee BH, Kim H, Park SH, Kim YK. Decreased plasma BDNF level in depressive patients. *J Affect Disord* 2007; 101:239-244
43. Lee BH, Kim YK. Reduced platelet BDNF level in patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009; 33:849-853
44. Barbosa IG, Huguet RB, Mendoca VA, Neves FS, Reis HJ, Bauer ME, Janka Z, Palotás A, Teixeira AL. Increased plasma levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with long-term bipolar disorder. *Neurosci Lett* 2010; 475:95-98
45. Marano CM, Phatak P, Vemulapalli UR, Sasan A, Nalbandyan MR, Ramanujam S, Soekadar S, Demosthenous M, Regenold WT. Increased plasma concentration of brain-derived neurotrophic factor with electroconvulsive therapy: a pilot study in patients with major depression. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:512-517
46. Caruncho HJ, Rivera-Baltanás. Biomarkers of depression. *Rev Neurol* 2010; 50:470-476
47. Biocchio-Chiavetto L, Bagnardi V, Zanardi R, Molteni R, Gabriela Nielsen M, Placentino A, Giovanni C, Rilloi L, Ventriglia M, Riva MA, Gennarelli M. Serum and plasma BDNF levels in major depression. A replication study and meta-analyses. *World J Biol Psychiatry* 2010; (in press)
48. Lee BH, Kim YK. BDNF mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells was decreased in depressive patients who had or had not recently attempted suicide. *J Affect Disord* 2010; (in press)
49. Brunoni AR, Cysneiros RM. Lower mRNA BDNF expression in lymphocytes endophenotype or epiphenomenon for major depression? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; (in press)
50. Azoulay D, Urshansky N, Karni A. Low and dysregulated BDNF secretion from immune cells of MS patients is related to reduced neuroprotection. *J Neuroimmunol* 2008; 195:186-193.
51. Fauchais AL, Lalloué F, Lise MC, Boumediene A, Preud'homme JL, Vidal E, Jauberteau MO. Role of endogenous brain-derived neurotrophic factor and sortilin in B cell survival. *J Immunol* 2008; 181:3027-3038
52. Linker R, Gold R, Luhder F. Function of neurotrophic factors beyond the nervous system: inflammation and autoimmune demyelination. *Crit Rev Immunol* 2009; 29:43-68
53. Koch JM, Hinze-Selch D, Stingele K, Huchzermeier C, Goder R, Seck-Hirschner M, Aldenhoff JB. Changes in CREB phosphorylation and BDNF plasma levels during psychotherapy of depression. *Psychother Psychosom* 2009; 78:187-192
54. Blondeau N, Nguemni C, Debruyne DN, Piens M, Wu X, Pan H, Hu X, Gandin C, Lipsky RH, Plumier JC, Marini AM, Heurteaux C. Subchronic alpha-linolenic acid treatment enhances brain plasticity and exerts an antidepressant effect: a versatile potential therapy for stroke. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34:2548-2559
55. Stahl LA, Begg DP, Weisinger RS, Sinclair AJ. The role of omega-3 fatty acids in mood disorders. *Curr Opin Invest Drugs* 2008; 9: 57-64
56. Rao JS, Ertley RN, Lee HJ, DeMar JC Jr, Arnold JT, Rapoport SI, Bazinet RP. N-3 Polyunsaturated fatty acids deprivation in rats decreases frontal cortex BDNF via a p38 MAPK-dependent mechanism. *Mol Psychiatry* 2007; 12:36-46
57. Logan AC, Katzman M. Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. *Med Hypothesis* 2005; 64:533-538
58. Motulsky H. *Intuitive Biostatistics*. Oxford University Press, New York, 1995
59. Wells TT, Beevers CG, McGeary JE. Serotonin transporter and BDNF genetic variants interact to predict cognitive reactivity in healthy adults. *J Affect Disord* 2010; 126: 223-229