

Efectos antiinflamatorios de la fluoxetina

■ La fluoxetina, como se sabe, es un antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina que ha estado disponible en la farmacopea desde hace más de 30 años para el tratamiento de la depresión. Su mecanismo primario de acción consiste en la regulación de la actividad del sistema serotoninérgico cerebral por medio del bloqueo de la recaptura de la serotonina hacia la neurona presináptica, con lo que se incrementa su concentración en la sinapsis. Ahora se sabe que este mecanismo inicial genera, a su vez, otros procesos tanto extra como intraneuronales que dan por resultado el efecto antidepresivo global. Después de su aparición como antidepresivo, se autorizó su uso para el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo y de la bulimia. Su razonable tasa de respuesta terapéutica, así como su buen perfil de seguridad, han hecho que este fármaco, junto con otros de la misma clase que aparecieron en años posteriores, se convirtieran en la medicación de primera elección para el tratamiento de la depresión. Con el paso del tiempo y con un mayor conocimiento de su molécula se pudieron identificar nuevos efectos del compuesto en el Sistema Nervioso Central. Tal es el caso del descubrimiento de sus efectos de protección de las neuronas contra la activación de la microglía debida a los fenómenos de neurotoxicidad, el efecto de la reducción del daño celular inducido por el estrés oxidativo, así como su efecto antioxidante. Se considera que estas propiedades participan en su acción antidepresiva integrada y constituyen un mecanismo intracelular de protección que favorece la inducción de los fenómenos de neurogénesis implicados en estos procesos terapéuticos. Por otra parte, varios trabajos de investigación en roedores sometidos a la aplicación de carragenina han demostrado la acción antiinflamatoria de la fluoxetina, encontrando que este efecto es similar al generado por los fármacos antiinflamatorios tradicionales. La administración de fluoxetina también contribuye a reducir los procesos de apoptosis celular. Hay evidencia de que favorece una mayor sobrevivencia celular y una reducción de sustancias oxidativas tales como la superóxido dismutasa (SOD) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Un estudio que utilizó al fármaco en casos de autismo demostró un incremento en la concentración del factor de crecimiento tipo insulínico (IGF-1), que es un importante factor que contribuye a la neurogénesis de las células del Sistema Nervioso Central. También se considera que el aumento de IGF-1 participa en el desarrollo del cerebro y en la modulación de los procesos neuronales. Estos aspectos fueron analizados en una reciente publicación. A continuación se hace un resumen de esta información.

Efectos antiinflamatorios

Hay suficiente evidencia para considerar que en la depresión se genera una activación del sistema de respuesta inflamatoria. Esta evidencia se basa en el hecho de que en condiciones agudas de la enfermedad hay un incremento en la producción de citocinas pro-inflamatorias tales como la interleucina beta ($IL-\beta$), la 6 ($IL-6$) y el interferón gamma ($IFN-\gamma$). En roedores sometidos a estrés crónico y a modelos animales de depresión se ha encontrado un aumento de la producción de $IL-1$ e $IL-2$ en el sobrenadante de cultivos de esplenocitos estimulados con mitógeno, lo que sugiere que este incremento de citocinas pro-inflamatorias puede tener participación en la etiología de la depresión. Por otra parte, los experimentos con $IL-1$, $IL-6$ e $IFN-\gamma$ en animales y en humanos, muestran que inducen cambios conductuales y síntomas similares a los que se presentan en los estados depresivos (anhedonia, anorexia, baja de peso, retardo psicomotor, alteraciones del sueño y aislamiento social). Si se acepta que las citocinas pro-inflamatorias participan en la etiología de la depresión, es lógico pensar que los antidepresivos deben tener efectos inmunomoduladores negativos. De hecho, en modelos animales se ha mostrado que la fluoxetina ejerce efectos antiinflamatorios y analgésicos, aunque se desconoce con precisión el mecanismo responsable de estas acciones. Un estudio experimental con la inducción de edema aplicando carragenina en los cojines plantares de ratas, demostró que la administración previa de fluoxetina intraperitoneal combinada con antiinflamatorios no esteroideos (indometacina, celecoxib y rofecoxib) suprimió la producción del edema en forma dosis dependiente. También varios estudios *ex vivo* han demostrado que los antidepresivos inhiben la secreción de $IL-1\beta$, $IL-2$, el factor alfa de necrosis tumoral ($TNF-\alpha$) y de $IFN-\gamma$. Inhiben además la actividad proliferativa de las células T. La co-incubación de sangre total de sujetos sanos con clorimipramina o sertralina disminuye la producción de $IFN-\gamma$ e incrementa la de la $IL-10$. Esta última es producida por los linfocitos T ayudadores, los linfocitos B y los monocitos y tiene propiedades antiinflamatorias y de inmunosupresión.

El efecto de la fluoxetina sobre estos sistemas fue comprobado desde hace varios años. Un trabajo de investigación que analizó a sujetos jóvenes y adultos mayores con depresión en condiciones de resistencia, encontró que la administración de fluoxetina redujo de manera significativa la producción de $IFN-\gamma$ particularmente en los pacientes de edad avanzada. Por otra parte, la producción de $IL-10$ fue significativamente mayor en los jóvenes tratados con este antidepresivo. Otros trabajos *in vitro* han demostrado los

efectos del medicamento a otros niveles. Por ejemplo, en preparaciones de microglía activadas con lipopolisacáridos se demostró que la fluoxetina redujo la producción de IL-6 y de TNF- α , así como de óxido nítrico (ON). El mismo trabajo demostró que los mecanismos moleculares que participan en estos efectos se dan a través de un decremento de la expresión génica, evidenciado por la reducción de los niveles de transducción de ARNm para IL-6 y TNF- α . Adicionalmente la fluoxetina puede también inhibir la fosforilación de la proteína-quinasa activada por mitógenos, que es una importante vía de señalización de las citocinas pro-inflamatorias. Además activa al factor nuclear kappa B (NF- κ B), molécula que participa de manera significativa en la señalización del proceso inflamatorio. Varios estudios en este aspecto han demostrado que la fluoxetina, al inhibir al NF- κ B, genera un efecto de reprogramación de macrófagos con lo cual se favorece la regulación de los procesos inflamatorios. Todos estos hallazgos demuestran que este antidepresivo tiene una participación importante en la activación del sistema de respuesta antiinflamatoria del organismo.

A lo largo de los últimos años se ha identificado la participación de las moléculas intracelulares de señalización en la fisiopatología y el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo. De manera particular se ha prestado atención a los procesos apoptóticos. Se sabe que la molécula Bcl-2 (que pertenece a una familia de proteínas que regulan la muerte celular programada), atenúa la apoptosis al promover la supervivencia celular, el crecimiento axonal y la regeneración neuronal. La expresión del Bcl-2 está regulada por la participación de diferentes factores tales como el BDNF y el CREB. Esta expresión se puede regular por el estrés, por los antidepresivos y por los antipsicóticos. De hecho, hay evidencias que sostienen que los antidepresivos sobrerregulan la expresión del Bcl-2. En experimentos llevados a cabo con fluoxetina y olanzapina en forma individual o en combinación, se identifica un aumento de CREB, BDNF y Bcl-2 en la corteza frontal, el hipocampo y el estriado de ratas adultas; estos datos sugieren entonces un efecto antiapoptótico de estos fármacos. Estos fenómenos se complementan aún más debido a que se sabe que el Bcl-2, además de controlar la sobrevivencia celular, ejerce un efecto neurotrófico. Los antidepresivos generan una sobrerregulación de la expresión de esta proteína. Tal es el efecto antiapoptótico de la fluoxetina, que se considera que puede ser un tratamiento promisorio para otras condiciones clínicas tales como el linfoma de Burkitt. Este es un linfoma de tipo no Hodgkin generado por la proliferación monoclonal neoplásica de células linfoides en diversas localizaciones del sistema inmune corporal.

Efectos antioxidantes

El Sistema Nervioso Central tiene un elevado porcentaje de fosfolípidos (ácido araquidónico, ácido docosaheptaenoico, inositol fosfato y diacilglicerol). Estos fosfolípidos se generan como segundos mensajeros de los sistemas de neurotransmisión que participan en la etiopatología de muchas enfermedades neurológicas y psiquiátricas. También son moléculas que fácilmente se peroxidizan formando radicales libres que se caracterizan por tener un electrón impar. Sus principales representantes son el radical superóxido ($O_2 \cdot$), el radical peroxilo ($ROO \cdot$), el radical hidroxilo ($OH \cdot$) y el $NO \cdot$. Estos compuestos y sus sub-productos como el H_2O_2 , generan efectos de oxidación en las moléculas y componentes celulares al romper el equilibrio entre los procesos pro oxidantes y antioxidantes. Como consecuencia de ello se produce la condición denominada estrés oxidativo que daña a los lípidos, a las proteínas, a los ácidos nucleicos así como a otras estructuras celulares. Su presencia altera el metabolismo normal y puede incluso llevar a la muerte celular. Los procesos de peroxidación de lípidos con lo que también se generan la producción de radicales libres, son la principal causa conocida de daño debido al estrés oxidativo. El producto más conocido de la peroxidación de lípidos es el malondialdehído (MDA). Este aldehído es una molécula muy tóxica que interactúa con las proteínas y con el ADN y es considerada mitogénica. En pacientes deprimidos se ha identificado un incremento de los niveles de MDA. Por otra parte, hay diferentes procesos bioquímicos que pueden aumentar el número de moléculas oxidantes. Entre ellos, uno importante es el incremento de glutamato a niveles tóxicos. La activación neuronal prolongada por el glutamato genera daño celular debido a la consecuente elevación en la producción de radicales libres.

Como ya se mencionó, hay varios trabajos de investigación que encuentran que los deprimidos tienen niveles elevados de citocinas pro inflamatorias. Estas citocinas, principalmente la IL-1, activan al sistema hipotálamo-hipófisis-adrenal con lo cual se incrementa la producción de radicales libres. Al ser estimuladas por el estado depresivo, las células inmunes como monocitos, neutrófilos, astrocitos y microglía interactúan con las citocinas pro inflamatorias dando por resultado la producción de radicales libres. En estos procesos se conoce poco el efecto de los antidepresivos tales como la fluoxetina, pero algunos estudios sugieren que ayudan a recuperar la capacidad antioxidante en el cerebro. El sistema orgánico de defensa antioxidante incluye los efectos coordinados de algunas enzimas tales como la SOD y la catalasa (CAT) que se han estudiado en pacientes deprimidos. La reducción de la actividad de la

CAT se asocia a un incremento de la H_2O_2 disponible la cual, al reaccionar con los metales de transición, genera radicales que dañan a las neuronas. El glutatión es la principal molécula no protéica que protege al Sistema Nervioso contra los radicales libres. Basándose en estas evidencias, algunos investigadores han demostrado que en la depresión se presenta un incremento de la peroxidación de lípidos en el hipocampo y en la corteza cerebral, el cual es resultado de una reducción de la CAT y de la actividad del glutatión. Estas alteraciones pueden revertirse con el efecto de los antidepresivos. Hay datos generados por varios estudios que analizando el plasma, el suero y las células sanguíneas de pacientes, demuestran que la fluoxetina revierte este daño. Esto sugiere entonces que las propiedades antioxidantes de los antidepresivos contribuyen al efecto terapéutico. Desafortunadamente no todos los hallazgos apuntan hacia esa dirección. Hay otros estudios en animales de laboratorio que muestran que la fluoxetina afecta directamente la estructura de la membrana mitocondrial de los hepatocitos, generando un incremento de la peroxidación de lípidos, si bien también se favorece el inicio de procesos compensatorios para tal situación. Se considera también que

los efectos antioxidantes de la fluoxetina pueden deberse al aumento de los niveles de la serotonina la cual tiene efectos antioxidantes. Finalmente, un dato interesante es que se encontró que los efectos antioxidantes de la fluoxetina sólo se dan en condiciones de daño oxidativo.

En conclusión, todos estos trabajos de investigación demuestran que la fluoxetina ejerce un efecto importante sobre los sistemas de defensa del organismo. Favorece la sobreproducción de citocinas antiinflamatorias, la producción de enzimas antioxidantes y la modulación de la cascada celular de apoptosis. Este fármaco inhibe también la liberación de citocinas pro inflamatorias y reduce la expresión de enzimas pro oxidantes y de radicales libres. Es factible entonces considerar que estos efectos deben formar parte del mecanismo antidepresivo y de modulación de funciones celulares tanto en el Sistema Nervioso Central como en el periférico.

Bibliografía

CALAFFO V, OLIVEIRA DE SA FB y cols.: Anti-inflammatory, antiapoptotic and antioxidant activity of fluoxetine. *Pharmacol Res Perspect*, 4:231-234, 2016.