

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMAS DE ESTUDIO DE POSGRADO  
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

DEPRESIÓN INFLAMATORIA: UN SUBTIPO DE DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO,  
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del Comité de la Especialidad en Psiquiatría para  
optar por el grado y título de Especialista en Psiquiatría

DANIEL QUESADA ASTORGA

Costa Rica  
2022

## AGRADECIMIENTOS

*Agradezco a Dios, por su ayuda y bendición para culminar el trabajo final de grado.*

*A mis padres, por su apoyo incondicional y paciencia.*

*A mi tutor Dr. Erich Hirsch, por su orientación constante y aporte de conocimientos para la elaboración de este trabajo, así como el apoyo durante la especialización.*

*Al Dr. Antonio Sanabria, por su apoyo y guía en la dirección del posgrado, así como el apoyo durante la especialización.*

*Al Dr. Roberto Chavarría, por su entusiasmo y estímulo en el aprendizaje.*

*A la Dra. Lissy Cascante, por sus enseñanzas.*

*A Natalia Zamora, por contribuir en ampliar mi visión a nivel profesional.*

*A la Universidad de Costa Rica, por ser la casa de estudios y permitir nuestra formación profesional.*

*A todos los que me han acompañado en este camino.*

**DEDICATORIA**

*A todas las personas que han padecido o padecen de depresión y  
de toda la complejidad que se deriva de esta condición.*

*A su lucha diaria y a quienes los acompañan.*

## HOJA DE APROBACIÓN DE COMITÉ ASESOR

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Psiquiatría del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Psiquiatría

---

[Grado académico y nombre completo]

**Director del Programa de Posgrado  
en Especialidades Médicas**

WALTER  
ANTONIO  
SANABRIA  
QUIROS (FIRMA)

Firmado digitalmente  
por WALTER ANTONIO  
SANABRIA QUIROS  
(FIRMA)  
Fecha: 2022.12.11  
19:56:13 -06'00'

---

[Grado académico y nombre completo]

**Coordinador de la Especialidad en Médicas**

ERIC ARNULFO  
HIRSCH  
RODRIGUEZ

Firmado digitalmente por ERIC  
ARNULFO HIRSCH RODRIGUEZ  
Fecha: 2022.12.12 20:19:16  
-06'00'

---

[Grado académico y nombre completo]

**Tutor**

LISSY CASCANTE  
CERDAS  
(AUTENTICACION  
)

Firmado digitalmente por LISSY CASCANTE  
CERDAS (AUTENTICACION)  
DN: SERIALNUMBER=CPF-02-0672-0961,  
SN=CASCANTE CERDAS, G=LISSY, C=CR,  
O=PERSONA FISICA, OU=CIUDADANO,  
CN=LISSY CASCANTE CERDAS  
(AUTENTICACION)  
Razón: Soy el autor de este documento  
Ubicación: la ubicación de su firma aquí  
Fecha: 2022-12-13 09:09:05  
Foxit Reader Versión: 10.0.1

---

[Grado académico y nombre completo]

**Lector**

EDGAR DANIEL QUESADA  
ASTORGA (FIRMA)

Firmado digitalmente por EDGAR  
DANIEL QUESADA ASTORGA (FIRMA)  
Fecha: 2022.12.12 12:40:56 -06'00'

---

Daniel Quesada Astorga  
**Sustentante**

## CARTA DE REVISIÓN FILOLÓGICA

San José, 2 de diciembre de 2022

Señores(as):

Universidad de Costa Rica

Estimados señores(as):

Yo, María Fernanda Sanabria Coto, cédula de identidad 114290780, bachiller en Filología española graduada en la Universidad de Costa Rica, perteneciente a la Asociación Costarricense de Filólogos (ACFIL), carné 225 y al Colegio de Licenciados y Profesores en Letras, Filosofía, Ciencias y Artes de Costa Rica (COLYPRO), código 75402, hago constar que he revisado el documento titulado:

**DEPRESIÓN INFLAMATORIA: UN SUBTIPO DE DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO, REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

Dicho documento fue elaborado por Daniel Quesada Astorga, cédula de identidad 113390580, con el fin de optar al título de Especialista en Psiquiatría. He revisado y corregido aspectos tales como construcción de párrafos, vicios del lenguaje trasladados a lo escrito, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico.

Atentamente,

*Fernanda S. Coto.*



María Fernanda Sanabria Coto  
Asociación Costarricense de Filólogos. Carné nro. 225  
Colypro. Código 75402  
fernanda.sanabria@filologos.cr  
Teléfono: +506 6022 9569

MARIA  
FERNANDA  
SANABRIA  
COTO (FIRMA)

Firmado digitalmente  
por MARIA  
FERNANDA  
SANABRIA COTO  
(FIRMA)  
Fecha: 2022.12.02  
21:23:46 -06'00'

## ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS.....	ii
DEDICATORIA .....	iii
HOJA DE APROBACIÓN DE COMITÉ ASESOR .....	iv
CARTA DE REVISIÓN FILOLÓGICA.....	v
ÍNDICE GENERAL .....	vi
ÍNDICE DE FIGURAS.....	viii
ABREVIATURAS .....	ix
RESUMEN.....	xi
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN .....	1
1.1. Marco contextual .....	1
1.2. Antecedentes.....	2
1.3. Planteamiento del problema.....	3
1.3.1. Justificación y relevancia de la investigación .....	3
1.3.2. Planteamiento de la investigación.....	7
1.4. Objetivos .....	7
1.4.1. Objetivo general.....	7
1.4.2. Objetivos específicos .....	7
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO .....	8
2.1. Teorías biológicas de la depresión .....	8
2.2. La hipótesis monoaminérgica.....	8
2.3. Teoría del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) en la etiopatogenia de la depresión.....	10
2.3.1. Hipótesis alteración del receptor glucocorticoide .....	12
2.3.2. Efectos del hipercortisolismo a nivel cerebral .....	13
2.4. La hipótesis neurotrófica de la depresión.....	14

2.5. El sistema inmunitario .....	17
2.5.1. Inflamación, sistema inmune y depresión .....	18
2.5.2. La microglía y su papel en la neuroinflamación .....	20
2.5.3. La enzimaIDO (Indolamina 2,3-Dioxigenasa) .....	21
2.5.4. Las citocinas .....	23
2.5.5. Las alteraciones de la microbiota .....	24
2.6. Comportamiento de enfermedad .....	25
2.7. Marcadores inflamatorios y sus implicaciones clínicas .....	25
2.7.1. Interleucina 1 $\beta$ .....	26
2.7.2. Interleucina 6 .....	27
2.7.3. Factor de necrosis tumoral $\alpha$ .....	28
2.7.4. Reactantes de fase aguda inflamatoria: la proteína C reactiva .....	28
2.8. Aplicaciones terapéuticas .....	29
2.8.1. Inhibidores de la ciclooxigenasa .....	31
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA .....	33
3.1. Diseño de la investigación .....	33
3.2. Criterios de elegibilidad .....	33
3.3. Criterios de búsqueda .....	34
CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN .....	35
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES .....	39
REFERENCIAS .....	41
ANEXOS .....	49

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Cambio en la prevalencia del trastorno depresivo mayor después del ajuste durante la pandemia de COVID-19, 2020 .....	5
<b>Figura 2.</b> Implicación de las monoaminas en la sintomatología de la depresión.....	10
<b>Figura 3.</b> Implicación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) y el sistema inmune en la respuesta neuroinflamatoria .....	12
<b>Figura 4.</b> Señalización de monoaminas y liberación del factor neurotrófico derivada del cerebro (BDNF) .	16
<b>Figura 5.</b> El papel del BDNF en los cambios neuronales en la depresión .....	16
<b>Figura 6.</b> Vía de las kinureninas del metabolismo del triptófano .....	22
<b>Figura 7.</b> Metabolismo de las kinureninas según la dotación enzimática de las células (33).....	22

## ABREVIATURAS

**5-HT:** serotonina

**AAS:** ácido acetil salicílico

**ACTH:** hormona adrenocorticotropa

**AR:** artritis reumatoide

**BDNF:** factor de crecimiento derivado del cerebro

**COX:** ciclooxigenasa

**CRH:** hormona liberadora de corticotropina

**GDB:** carga global de enfermedad

**GR:** receptor del glucocorticoide

**HAM D:** Escala de Hamilton para la depresión

**HHA:** hipotálamo-hipófisis-adrenal

**IDO:** indolamina-2,3-dioxigenasa

**IL:** interleucina

**IL-1:** interleucina-1

**IL-2:** interleucina-2

**IL-6:** interleucina-6

**MAO:** inhibidores de monoaminoxidasa

**IRSN:** inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina

**ISRS:** inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina

**LCR:** líquido cefalorraquídeo

**LES:** lupus eritematoso sistémico

**LPS:** lipopolisacárido

**MR:** receptor mineralocorticoide

**NA:** noradrenalina

**NMDA:** receptor de glutamato N-metil-D-Aspartato

**NO:** óxido nítrico

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PCR:** proteína C reactiva

**RM:** resonancia magnética

**ROS:** especies reactivas de oxígeno

**SNC:** sistema nervioso central

**TDM:** trastorno depresivo mayor

**TEPT:** trastorno estrés postraumático

**TNF:** factor de necrosis tumoral

**TSD:** test de supresión de la dexametasona

**TSH:** hormona estimulante del tiroides

## RESUMEN

El tratamiento actual de la depresión mayor, una condición de alta prevalencia a nivel mundial, aún no resulta satisfactorio por las significativas tasas de falta de respuesta o de síntomas residuales. Esto, entre otras razones, ha motivado a la búsqueda de nuevos modelos de comprensión de los procesos biológicos que forman la base de esta enfermedad, con el propósito de encontrar mejores estrategias terapéuticas, al menos desde el punto de vista farmacológico.

La evidencia acumulada apoya una asociación entre la depresión y procesos inflamatorios, conexión que parece ser bidireccional. Se examinan algunas correspondencias entre los fenómenos clínicos y la articulación de los sistemas inmune, nervioso y endocrino; además, se revisa la hipótesis inflamatoria, la cual agrupa y relaciona las diferentes vías etiopatológicas que se han visto alteradas en pacientes con depresión. Las citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL-) 1, IL-6, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y las proteínas como la proteína C reactiva aumentan en el suero de pacientes deprimidos.

Además, existe evidencia de que la administración de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en pacientes con trastorno depresivo mayor modifican los niveles de cortisol y citoquinas. También, el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), en especial inhibidores COX-2, y los inhibidores de citoquinas, han mostrado efectos del tratamiento antidepresivo comparado con placebo. Sin embargo, la complejidad de la cascada inflamatoria, evidencia clínica limitada y el riesgo de efectos secundarios enfatizan la cautela antes de la aplicación clínica.

Anticiparse en la toma de decisiones respecto a la medicación para la depresión, con la inclusión de biomarcadores permite mejorar la respuesta al tratamiento y la remisión, especialmente en pacientes que sufren de depresión recurrente resistente al tratamiento. Además, dentro de los marcadores por evaluar, se recomienda medir los niveles de PCR. Finalmente, se necesita más investigación para generar evidencia a futuro acerca de identificación de marcadores que predicen la respuesta a tratamiento, dosis, síntomas específicos, el momento idóneo de la intervención, duración del tratamiento más efectivo y la identificación de subgrupos de pacientes que potencialmente responden mejor a diferentes regímenes de tratamiento antiinflamatorio.

## CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Marco contextual

La depresión es una enfermedad de alta prevalencia a nivel mundial, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS): la depresión mayor es un trastorno de alta prevalencia en la población mundial, superando los 300 millones de personas que la sufren y con un incremento de más del 18% entre 2005 y 2015 (1). Costa Rica no está exenta a dicha problemática, según datos de vigilancia epidemiológica del Ministerio de Salud, en el año 2018, 2082 personas presentaron un caso de depresión, lo cual representa una tasa de 41,6 por cada 100.000 habitantes (2).

Con una prevalencia de por vida de un tercio, los trastornos mentales representan una importante carga de la enfermedad y la comprensión de la etiología de estos es crucial para mejorar el tratamiento. Al respecto, la evidencia emergente indica que los mecanismos inflamatorios podrían desempeñar un papel en el desarrollo de trastornos mentales en subgrupos (3). Por otra parte, contextualizar la inflamación como una entidad clínica diagnóstica es una tarea compleja de llevar a cabo, dado que es una manifestación general del organismo adaptativa a cualquier desbalance del equilibrio homeostático (4). Sin embargo, cualquier individuo que haya experimentado un episodio de infección viral o bacteriana conoce sentimientos subjetivos de enfermedad, en forma de malestar, lasitud, fatiga, entumecimiento, frialdad, dolores musculares y articulares, así como disminución del apetito (3).

Esta estrategia, conocida como "Comportamiento de enfermedad", es desencadenada por las citocinas proinflamatorias (3). Dichas manifestaciones se asemejan a los cambios conductuales que experimentan las personas en un episodio depresivo mayor.

Por otra parte, agrupados en varias clases de medicamentos con diferentes mecanismos de acción, los antidepresivos son tratamientos ampliamente utilizados para el trastorno depresivo mayor, que están disponibles en todo el mundo. Existe un debate y preocupación sobre su eficacia y efectividad, porque los beneficios a corto plazo son modestos y porque el equilibrio a largo plazo de los beneficios y los daños a menudo se subestiman. Por lo tanto, la innovación en psicofarmacología es de vital importancia, la identificación de nuevas moléculas es difícil, principalmente, debido a la escasez de conocimiento sobre cómo funcionan los antidepresivos (5).

A partir de lo anterior, la presente investigación tiene como objetivo establecer cuál es la mejor evidencia científica disponible en la literatura acerca del modelo inflamatorio de la depresión concebida como un subtipo dentro del espectro clínico de refractariedad al tratamiento, así como describir los marcadores inflamatorios en depresión existentes en la actualidad.

El trabajo está estructurado por capítulos, basados en el problema, donde se detalla el planteamiento del problema, el cual se refiere a la problemática existente. Asimismo, se presenta la formulación del problema, donde se delimita el objeto de estudio y da a conocer la interrogante de la investigación. De igual modo, se detalla la hipótesis del trabajo y se establecen los objetivos por seguir.

Seguidamente, se presenta el marco teórico, compuesto por diversas investigaciones referentes al tema de estudio; asimismo, las bases teóricas, donde se detalla información teórica, que ayudan a tener conocimientos de temas que son de gran importancia y se organiza tomando en cuenta las variables identificadas. Después, se plantea el marco metodológico, donde se analiza la metodología de investigación aplicada, basada en el tipo de investigación documental; se especifican los procedimientos que estén relacionados con el tema y cada uno de los objetivos planteados. Posteriormente, se plantean las conclusiones correspondientes a partir de las indagaciones realizadas, en el análisis de la información obtenida.

## **1.2. Antecedentes**

La inflamación es inherente a las enfermedades autoinmunes e infecciones; además, niveles elevados de la inflamación se han encontrado en una amplia gama de trastornos mentales. Estudios han mostrado consistentemente asociaciones entre enfermedades autoinmunes y trastornos mentales, como trastornos del espectro de la esquizofrenia, trastornos afectivos, déficit atencional e hiperactividad y trastorno de estrés postraumático (6).

Así mismo, existe evidencia convincente que sugiere que los subgrupos de los principales desórdenes depresivos pueden estar asociados con un estado inflamatorio. Los hallazgos incluyen niveles elevados de citosinas y una mayor susceptibilidad a enfermedades autoinmunes e infecciones. Además, el tratamiento con agentes proinflamatorios induce síntomas de depresión (7).

Los primeros estudios sobre la interacción mente-cuerpo datan de la primera mitad del siglo XX, cuando el fisiólogo Walter Cannon acuñó el término homeostasis. Lo describió como los mecanismos fisiológicos que

intervienen en un equilibrio fisicoquímico esencial para el organismo y demostró cómo el estado emocional de un animal, como la ansiedad, estrés o rabia, pueden acompañarse de la detención de movimientos del estómago (8).

Diversos estudios de manera independiente en años posteriores han tratado de describir la relación entre el estrés y su afectación en la homeostasis del organismo. En 1975, con los trabajos del psicólogo Robert Ader y el inmunólogo Nicholas Cohen, se acuñó el término psiconeuroinmunología a partir de estudios que demostraban que una señal aversiva canalizada a través del sistema nervioso condicionaba respuestas en el sistema inmune (7).

Existen varias hipótesis acerca del papel de diversas moléculas proinflamatorias y relación estrecha entre el sistema inmune y el sistema nervioso central en la génesis de síntomas depresivos y neuropsiquiátricos (6). Las citocinas proinflamatorias han atraído mayormente la atención como mediadores potenciales de interacciones entre el sistema inmunológico y neuroendocrino. Así como con los sistemas y las vías específicas involucradas en el estado de ánimo, control de la energía y la actividad (9).

Entidades clínicas como lo son el trastorno bipolar y depresión unipolar o conocida como depresión mayor han sido objeto de investigación en cuanto a procesos de desregulaciones inflamatorias (10). Se ha sugerido que existe un circuito bidireccional entre los sistemas inmunes y los neuroendocrinos, permitiendo una compleja relación recíproca entre el sistema inmunológico y el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (11).

En todos estos experimentos, la conducta de enfermedad suele ser evaluada por la reducción en la ingesta de alimentos y la disminución de la investigación social. Los hallazgos de estos experimentos indican que las citocinas proinflamatorias median los signos clínicos de la respuesta del huésped a la infección. Finalmente, los cambios fisiológicos y de comportamiento que son característicos de la enfermedad están mediados en el sistema nervioso central (3).

### **1.3. Planteamiento del problema**

#### **1.3.1. Justificación y relevancia de la investigación**

La depresión es una enfermedad de alta prevalencia a nivel mundial; según datos de la OMS: la depresión mayor es un trastorno de alta prevalencia en la población mundial, superando los 300 millones de personas que la sufren y con un incremento de más del 18% entre 2005 y 2015 (1). Datos más recientes, según la

misma entidad, arrojan que es probablemente la enfermedad mental más frecuente. La OMS ha calculado que esta afecta aproximadamente al 4,4% de la población mundial, unos 332 millones de personas (12).

Al respecto, Costa Rica no está exenta a dicha problemática, según datos de vigilancia epidemiológica del Ministerio de Salud, en el año 2018, 2082 personas presentaron un caso de depresión, lo cual representa una tasa de 41,6 por cada 100.000 habitantes (2). Estudios de Carga Global de Enfermedad (GDB) mencionan que es posible apreciar que la depresión se ha mantenido como una de las tres principales causas de años vividos con discapacidad a nivel mundial dentro de las últimas dos décadas (1). Además, estudios recientes acerca de la Carga Global de Enfermedad (GDB), publicados en Lancet, durante la pandemia de COVID-19, concluyen que los trastornos mentales se encuentran entre las principales causas de carga mundial relacionada con la salud (13).

El estudio de carga mundial de enfermedades, lesiones y factores de riesgo (GBD) en 2019 mostró que los dos trastornos mentales más discapacitantes fueron los trastornos depresivos y de ansiedad; ambos clasificados entre las 25 principales causas de carga enfermedad en todo el mundo en 2019(13).

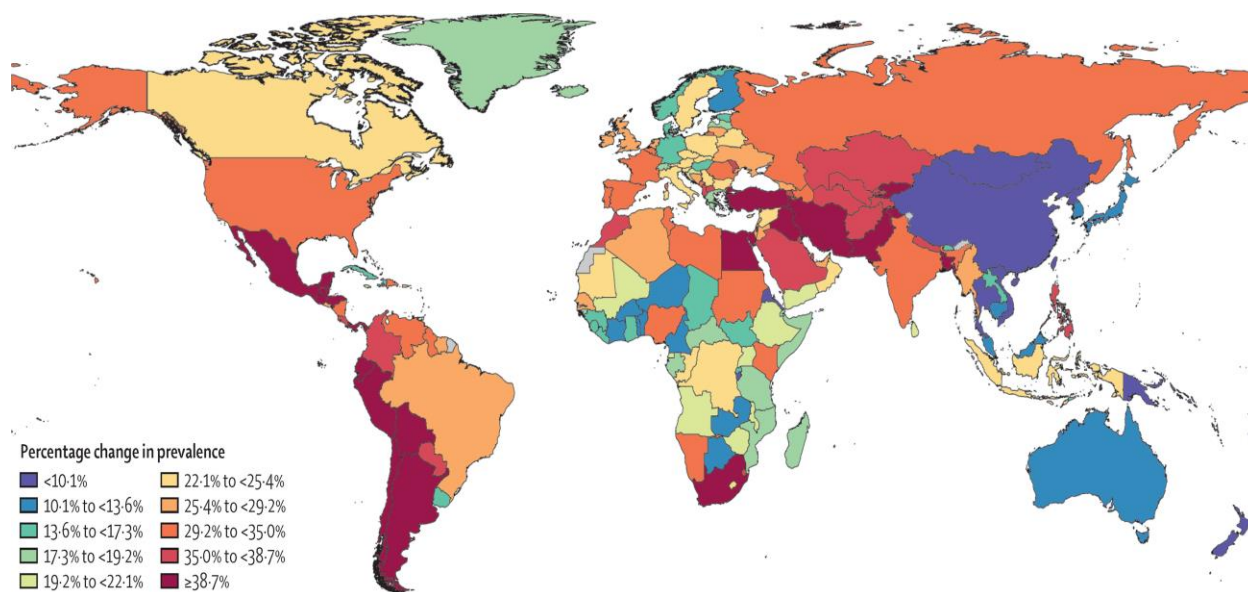
El surgimiento de la pandemia de COVID-19 en 2020 ha planteado muchas preguntas en torno los efectos resultantes sobre la salud mental a largo plazo. El COVID-19 continúa propagándose por la mayoría de las poblaciones del mundo con consecuencias significativas en salud y mortalidad entre los infectados. Además de los efectos directos, la pandemia ha creado un entorno en el que muchos determinantes de la salud mental también se ven afectados.

Las restricciones sociales, cierres de escuelas y negocios, pérdida de medios de subsistencia, disminución de la actividad económica y las prioridades cambiantes de los gobiernos en sus intentos de controlar los brotes de COVID-19 tienen el potencial de afectar sustancialmente la salud mental de la población (13). Según el estudio de Lancet, se estima un aumento sustancial en la prevalencia y carga del trastorno depresivo mayor y trastornos de ansiedad como consecuencia de la pandemia de COVID-19.

Los aumentos en prevalencia de depresión mayor y trastornos de ansiedad reportados durante 2020 fueron ambos asociados con el aumento de las tasas de infección por SARS-CoV-2 y la disminución de la movilidad humana. Ambas variables incorporaron los efectos combinados de la propagación del virus, los cierres, las órdenes de quedarse en casa, disminución del transporte público, cierre de escuelas y negocios, disminución

de las interacciones sociales, entre otros factores (13). Así mismo, se estima que los países más golpeados por la pandemia durante 2020 tuvieron los mayores aumentos en la prevalencia de estos trastornos (13).

**Figura 1.** Cambio en la prevalencia del trastorno depresivo mayor después del ajuste durante la pandemia de COVID-19, 2020



Fuente: (13).

La depresión mayor es una enfermedad muy limitante en cuanto a la calidad de vida, limita proyectos familiares y personales, trabajo, estudio, relaciones, entre otros. Por lo cual, ampliar datos acerca de factores que contribuyen a su etiopatogenia, específicamente la inflamación, permite explorar nuevas opciones terapéuticas coadyuvantes para depresiones refractarias, en especial, en el contexto actual pospandemia, en el cual es una entidad aún más frecuente que antes, según lo expuesto en párrafos anteriores. Actualmente, los avances en psicofarmacología junto a otras técnicas terapéuticas han traído mejoría a los pacientes y sus familias, incluso con remisión completa de la sintomatología. Estudios epidemiológicos consistentemente han mostrado asociaciones entre una amplia gama de infecciones con la mayoría de los trastornos mentales, incluidos los trastornos afectivos y la esquizofrenia (6).

Los trastornos autoinmunitarios, como la enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico (LES), la psoriasis y la artritis reumatoide (AR), han sido fuertemente vinculadas a depresión mayor, con tasas de prevalencia de depresión mayor de hasta un 10-30 %. Los trastornos neurológicos inflamatorios también están fuertemente vinculados con mayores tasas de depresión, con una prevalencia estimada de

por vida de 20 a 40% en accidentes cerebrovasculares, epilepsia, esclerosis múltiple, lesión cerebral traumática y enfermedad de Parkinson (14).

También se observan tasas significativamente elevadas de depresión con cáncer, con una prevalencia de por vida de 10 a 20 %, diabetes 6 a 20 %, enfermedades cardiovasculares 15 a 25 %, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) 25–40 % y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, con un 20-30 %; los cuales tienen fuertes componentes inmunológicos dentro de su fisiopatología (14).

A pesar de ser una entidad descrita por la psiquiatría desde hace mucho tiempo, actualmente no se cuenta con tratamientos completamente efectivos para la depresión. Existen depresiones resistentes a terapias tradicionales, por lo cual, entender más acerca de su fisiopatología y el rol de la inflamación en su génesis, es fundamental para el avance en la comprensión de dicha enfermedad. Encontrar estudios actualizados acerca de otras dianas terapéuticas, además de las teorías clásicas de neurotransmisión serotoninérgica, permitirá obtener algún beneficio en la población portadora de depresión mayor (10).

No obstante, pese a estos avances, en ocasiones resulta insuficiente para muchas personas lograr la remisión total de su sintomatología, por lo que el aporte teórico de otros factores precursores de depresión han llevado en los últimos años a dirigir los estudios por nuevas hipótesis. Una de ellas es la prevalencia de estados proinflamatorios en síntomas depresivos y neuropsiquiátricos (8).

La revisión de evidencia actualizada acerca del rol de la inflamación en la depresión mayor permite comprensión y claridad en el tema que, a su vez, conlleva explorar opciones terapéuticas coadyuvantes para síntomas depresivos persistentes en la depresión inflamatoria. Además, aproximaciones con terapias con inmunomoduladores, con el objetivo de contrarrestar la respuesta inmune sobreactivada como agente causal de la patogénesis en depresión inflamatoria, permitiría mejorar la remisión en sintomatología depresiva refractaria(8).

La investigación actual ha profundizado su interés en la relación de los procesos inflamatorios en estas patologías; inicialmente, los estudios indicaban una relación que parecía más que ocasional o azarosa. Así, durante los últimos 10 o 15 años, se ha venido acumulando una creciente investigación sobre el ámbito de confluencia de ambas entidades (4).

### **1.3.2. Planteamiento de la investigación**

En cuanto al planteamiento del análisis, se presenta la pregunta de investigación: ¿cuál es la evidencia científica disponible acerca del modelo de depresión inflamatoria como subtipo de depresión resistente al tratamiento?

## **1.4. Objetivos**

### **1.4.1. Objetivo general**

Analizar la evidencia científica disponible acerca del modelo de depresión inflamatoria como subtipo de depresión resistente al tratamiento

### **1.4.2. Objetivos específicos**

1. Revisar evidencia científica entre la interrelación del sistema inmunitario, las citoquinas y el comportamiento de la enfermedad.
2. Describir las semejanzas entre el comportamiento de la enfermedad y la conducta depresiva.
3. Analizar los principales marcadores de existencia de actividad inflamatoria y sus procesos asociados en los pacientes que sufren depresión, con el objetivo de determinar su posible uso como biomarcadores diagnósticos o pronósticos de la enfermedad.
4. Exponer avances en alternativas terapéuticas con fármacos antiinflamatorios en el tratamiento de síntomas del trastorno depresivo mayor desde la óptica de citoquinas proinflamatorias.

## CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

En este capítulo se presenta la actualización teórica de los mecanismos proinflamatorios y el desarrollo de síntomas depresivos.

### 2.1. Teorías biológicas de la depresión

Ya desde la Grecia clásica, Hipócrates definió la teoría de los cuatro humores (la sangre, la flema, la bilis amarilla y bilis negra). En esta teoría, el temperamento de un individuo venía determinado por la relación o el equilibrio entre dichos humores y cuando predominaba la bilis negra, el resultado era un temperamento melancólico (melan=negro, chole=bilis), con una tendencia del individuo al pesimismo, a la tristeza y a la tribulación. Pero no ha sido hasta hace pocas décadas, al descubrirse los primeros tratamientos antidepresivos eficaces en la segunda mitad del siglo XX, cuando se han ido desarrollando las diferentes teorías biológicas de la depresión (17).

### 2.2. La hipótesis monoaminérgica

En la década de los 50 del siglo pasado, se descubrieron de forma casual las propiedades antidepresivas de dos tipos de sustancias: los compuestos tricíclicos y los inhibidores de la enzima monoamina-oxidasa (MAO). Se observó que estas sustancias eran capaces de elevar los niveles extracelulares de serotonina (5-HT) y de noradrenalina (NA), inhibiendo su recaptación o su degradación. De estas observaciones, surgió la teoría monoaminérgica de la depresión, la cual propone que la etiopatogenia de la depresión estaría relacionada con una reducción de la actividad monoaminérgica en el sistema nervioso central (SNC). A partir de ahí, se postuló que la acción antidepresiva de diversos fármacos se podría deber a una potenciación de la neurotransmisión como consecuencia del incremento de la concentración de monoaminas a nivel del espacio sináptico. Fue una teoría muy importante porque otorgó a la psiquiatría, por primera vez en su historia, una serie de bases biológicas similares a las de otras áreas de la medicina, equiparándola a estas (15, 16,17).

Con respecto al protagonismo de las diferentes monoaminas (noradrenalina (NA) O serotonina 5-HT), la hipótesis de la deficiencia catecolamínica se basó inicialmente en la observación de que muchos fármacos con efecto estimulante-antidepresivo como la DOPA, las anfetaminas, el salbutamol o los antidepresivos tricíclicos tenían un efecto activador de la NA, que aumentaban la concentración sináptica de este neurotransmisor en sus receptores. Mientras que otras sustancias que producían depleción de NA o bloqueo

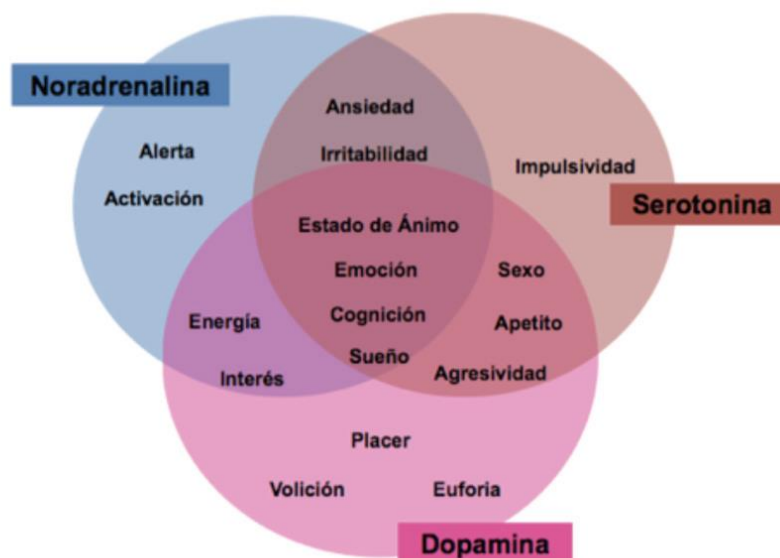
de sus receptores, como la reserpina o el propanolol, producían síntomas similares a los observados en depresión (19).

Por otra parte, la hipótesis indolamínica propuso que el déficit cerebral de 5-HT sería responsable de la enfermedad depresiva basándose en el hallazgo de que la reserpina, alcaloide que vacía los depósitos intraneuronales de NA y 5-HT y que se utilizaba como antihipertensivo, provocaba depresión en un porcentaje elevado de los pacientes hipertensos en los que se administraba. Además, se veía que fármacos que aumentaban la 5-HT a nivel sináptico, como algunos antidepresivos tricíclicos y los (IMAO), mejoraban la sintomatología depresiva (18,20,21). Estas teorías, consideradas de manera complementaria, ofrecían, además, la ventaja de poder relacionar el déficit de cada una estas monoaminas con un tipo de sintomatología depresiva (ver figura 2).

Desde los últimos años, la hipótesis de las monoaminas ha sido la diana farmacológica para el tratamiento de la depresión. La introducción de los llamados antidepresivos atípicos, heterocíclicos o de “segunda generación” (maprotilina, nomifensina, trazodona, mianserina, entre otros) y el desarrollo e introducción clínica de la tercera generación de antidepresivos, representado por los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como fluoxetina, sertralina, citalopram y paroxetina, abrieron el camino a nuevas familias de antidepresivos: inhibidores de la recaptación de norepinefrina (NARI), reboxetina o recaptación de serotonina y norepinefrina de acción dual inhibidores (IRSN), venlafaxina y duloxetina. No obstante, todos ellos, incluido el receptor presináptico antagonista de la mirtazapina, siguen empleando el mismo mecanismo de acción que los fármacos clásicos, es decir, la modulación de neurotransmisión monoaminérgica a nivel sináptico (21).

La teoría monoaminérgica, en términos simples, sostiene que los antidepresivos inician su efecto con un aumento monoaminérgico en la hendidura sináptica. Esto condiciona su inicio de acción, por lo general, más de 3-4 semanas, además de influir en su falta de efectividad en aproximadamente el 30% de los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) (21).

**Figura 2.** Implicación de las monoaminas en la sintomatología de la depresión



Fuente: (19)

De acuerdo con lo anterior, la teoría clásica sobre la etiología biológica de depresión plantea la hipótesis de que la depresión se debe a una deficiencia de la neurotransmisión de monoaminas. Esta conceptualización original era una noción bastante simplista de desequilibrio químico, que ahora se considera relativamente poco sofisticado y basado, principalmente, en observaciones de que ciertas drogas que empobrecían las monoaminas podrían inducir depresión, y que todos los medicamentos efectivos para la depresión en el pasado actúan potenciando uno o más de tres neurotransmisores monoaminérgicos: norepinefrina, serotonina o dopamina. Así nació la idea de que la cantidad normal de neurotransmisores monoaminérgicos de alguna manera se agotaron por algún proceso desconocido de enfermedad, estrés o drogas (20). Además, los problemas en el tratamiento de pacientes depresivos no han sido resueltos por completo y todavía existe una necesidad considerable de agentes más seguros, de acción más rápida y efectivos que vayan más allá del mecanismo exclusivo monoaminérgico.

### 2.3. Teoría del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) en la etiopatogenia de la depresión

Tanto la depresión como la euforia habían sido descritas desde hace muchos años en pacientes con patología suprarrenal como el síndrome de Cushing y la enfermedad de Addison o en pacientes a los que se había administrado glucocorticoides de forma exógena. Hace más de 50 años se comenzó a describir que un número significativo de pacientes con depresión tenían una hipersecreción de cortisol y sus

metabolitos. También se observó que un alto porcentaje de pacientes con depresión no suprimían la liberación de cortisol tras la administración de dexametasona. Por este motivo, se propuso emplear el test de supresión de dexametasona (TSD) como un marcador biológico de depresión; algo que no ha sido posible porque su sensibilidad es baja (del 44% para la depresión en general aumentando con la presencia de síntomas psicóticos y síntomas de manía mixta hasta un 67-78%) (21).

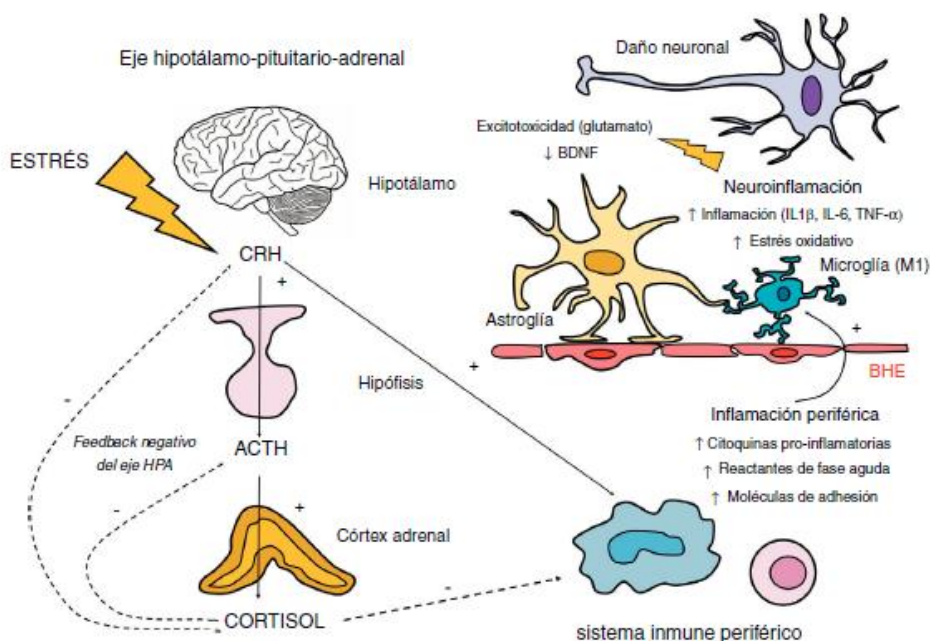
También se ha planteado su uso como predictor de respuesta al tratamiento farmacológico, ya que los pacientes con un test de supresión positivo (aquellos que presentaban una ausencia de supresión en el TSD de 1 mg) mostraban una mejor respuesta al tratamiento farmacológico que los sujetos con TSD negativo. Esta hiperactividad del eje HHA y el fallo en el sistema de retroalimentación de este son uno de los hallazgos más replicados en, al menos, un subgrupo de pacientes con depresión, en general, los más graves (20,21).

Otras evidencias de la hiperactividad del eje HHA en pacientes depresivos son el aumento del volumen de la glándula adrenal y el incremento de los niveles de glucocorticoides en la saliva, en el plasma y el líquido cefalorraquídeo, así como en la orina de 24 horas. También se han descrito elevaciones en el plasma de la ACTH, elevaciones en el LCR de los niveles de CRF y una respuesta de ACTH atenuada, pero con secreción normal de cortisol tras la administración exógena de CRF, alteraciones que se modifican con la respuesta al tratamiento (18, 20,21).

Las alteraciones del eje HHA pueden ser secundarias a la hipersecreción de CRF y esta hipersecreción podría estar relacionada con la disminución del control inhibitorio que ejerce el hipocampo sobre la secreción de CRF. El incremento de CRF produce en animales unos efectos en el comportamiento similares a los observados en los pacientes con depresión, como alteraciones en la actividad, el apetito y el sueño (18, 20,22). Además, se ha comprobado elevación de CRF en el líquido cefalorraquídeo de pacientes víctimas de suicidio (23).

En la figura 3, se puede apreciar un esquema donde se resumen los procesos asociados a la activación del eje HHA en respuesta a la exposición a estímulos estresantes físicos y psicológicos, mediante la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) por el hipotálamo.

**Figura 3.** Implicación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) y el sistema inmune en la respuesta neuroinflamatoria



Fuente: (7)

Por otra parte, se debe resaltar que las neuronas liberadoras de CRF, además de proyectar al núcleo paraventricular del hipotálamo, donde estimulan la liberación de ACTH, lo hacen también sobre los núcleos monoaminérgicos del tronco del encéfalo, donde estimulan el locus coeruleus e inhiben las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe. De esta manera, afectan a la regulación de los sistemas monoaminérgicos que están relacionados con la aparición de sintomatología ansiosa y depresiva (23).

### 2.3.1. Hipótesis alteración del receptor glucocorticoide

En paralelo a lo anterior, existe otra alteración descrita en esta desregulación del eje HHA y que puede estar en la base de todas las disfunciones descritas: la alteración del receptor de los glucocorticoides. El 95 % de los corticosteroides secretados circula unido a proteínas y menos del 5% circula en forma libre en plasma. Los glucocorticoides libres son los que se unen a los receptores de corticoides. Estos receptores pueden ser de dos tipos: los receptores de mineralocorticoides (MR) y los receptores de glucocorticoides (GR) (24).

La afinidad de los glucocorticoides endógenos por el MR (que es el receptor que interviene en la regulación de las fluctuaciones circadianas del cortisol) es, en general, 10 veces mayor que la afinidad por los GR. Los GR juegan un papel importante en la respuesta a los glucocorticoides exógenos, tales como dexametasona y en la respuesta al estrés. Si los niveles de cortisol se elevan de forma aguda, se produce una inhibición de

la producción de cortisol por retroalimentación negativa rápida mediada por el MR; mientras que, si se produce una elevación crónica del cortisol, la retroalimentación negativa es mediada por los GR (24).

Parece que, más que en el número de GR, aparecen en la depresión alteraciones en su funcionalidad que causarían la afectación de la retroalimentación negativa en este trastorno. Algunos estudios han relacionado la vulnerabilidad a la depresión con cambios epigenéticos en el GR, tanto en estudios animales como en humanos; por ejemplo, existen estudios que han demostrado que factores de riesgo prenatal o en la primera infancia se relacionan con una metilación del gen del GR que implica un silenciamiento de este en el hipocampo en víctimas de suicidio consumado (25).

De estos estudios, se desprende que experiencias traumáticas precoces podrían, a través de estos mecanismos, producir efectos a largo plazo en el eje HHA que predispongan al padecimiento de la depresión. Los estudios en animales sometidos a condiciones de estrés prenatal o posnatal parecen confirmar las hipótesis de una regulación epigenética del gen del GR que conllevaría pérdida de su función fisiológica (25).

### **2.3.2. Efectos del hipercortisolismo a nivel cerebral**

Los glucocorticoides, que son los esteroides suprarrenales típicamente elevados durante el estrés, tienen diferente efecto según la duración de este. Cuando se elevan de forma transitoria en una situación de estrés agudo, los corticoides favorecen la supervivencia, movilizan energía y aumentan el tono cardiovascular, a la vez, suprimen funciones no esenciales en ese momento como el crecimiento, la reparación de tejidos o la reproducción, al mismo tiempo que activan el sistema inmune e inhiben la autoinmunidad (25). Sin embargo, la elevación mantenida de glucocorticoides puede tener consecuencias perjudiciales en el organismo, incluyendo un incremento del riesgo de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II, amenorrea, disfunción sexual, úlceras e inmunosupresión.

A nivel del SNC, el hipercortisolismo tiene también efectos nocivos produciendo alteraciones en la memoria, el aprendizaje y la plasticidad sináptica. También tiene efectos morfológicos adversos, particularmente, en el hipocampo, que es una de las principales estructuras diana de los glucocorticoides en el cerebro y en la que existe un elevado número de receptores de glucocorticoides (26).

Se ha comprobado en modelos animales que el exceso de corticoides afecta a la neurogénesis, tanto disminuyendo la tasa de mitosis como la supervivencia de las nuevas neuronas e induciendo atrofia a nivel de las dendritas, de esta manera, afectan a la neuroplasticidad cerebral. Además, la reversión de este

hipercortisolismo, utilizando un antagonista del GR, ha demostrado revertir la disminución de la neurogénesis en el hipocampo en ratas (25).

En humanos, el hipercortisolismo produce una afectación de la capacidad de las neuronas para sobrevivir en condiciones adversas, empeorando la toxicidad de condiciones nocivas como crisis convulsivas, hipoxia-isquemia, toxicidad metabólica, hipoglucemia o la generación de radicales de oxígeno y, si la exposición llega a ser muy prolongada en el tiempo, efectos neurotóxicos directos (26).

#### **2.4. La hipótesis neurotrófica de la depresión**

Debido a las dificultades encontradas con la hipótesis de las monoaminas, el foco de las hipótesis para la etiología de los trastornos del estado de ánimo pasó de los propios neurotransmisores monoaminérgicos a sus propios receptores y luego a la cascada de eventos moleculares que desencadenan estos receptores, incluida la regulación de la expresión génica y la producción de factores de crecimiento (18).

En la actualidad, existe un interés por la influencia de la naturaleza (genes) y la crianza (ambiente y epigenética) en circuitos cerebrales regulados por monoaminas; especialmente lo que sucede cuando los cambios epigenéticos de las experiencias estresantes de la vida se combinan con la herencia, es posible que se activen genes de riesgo que pueden hacer que un individuo sea vulnerable a esos estresores ambientales (20).

Por otra parte, la neurogénesis consiste en el proceso de generación de nuevas neuronas a partir de células madre, que ocurre en áreas concretas del cerebro, como la zona subventricular del ventrículo lateral o la zona subgranular en el giro dentado del hipocampo. Se denomina neuroplasticidad a esta capacidad del cerebro de poder mantener su desarrollo, cambiar y potencialmente curarse a sí mismo (27).

Una alteración en dichos mecanismos podría aumentar la susceptibilidad a los problemas ambientales como el estrés y, en última instancia, llegar a causar psicopatología. Además, se ha comprobado que el bloqueo de la neurogénesis en el hipocampo impide la acción de los antidepresivos en los modelos animales de depresión, lo que demostraría una relación directa entre la mejoría clínica y la neurogénesis (26).

Los factores neurotróficos son los principales reguladores de la formación y plasticidad de la red neuronal; son requeridos para la neurogénesis, el mantenimiento de la función neuronal y la integridad estructural de las neuronas. Además, los factores neurotróficos son fundamentales en el desarrollo del SNC, pero se ha

visto que son también importantes en la vida adulta, ya que modulan el crecimiento y la remodelación de axones, dendritas, el tráfico de receptores de membrana, la liberación de neurotransmisores, la formación y función de las sinapsis (27).

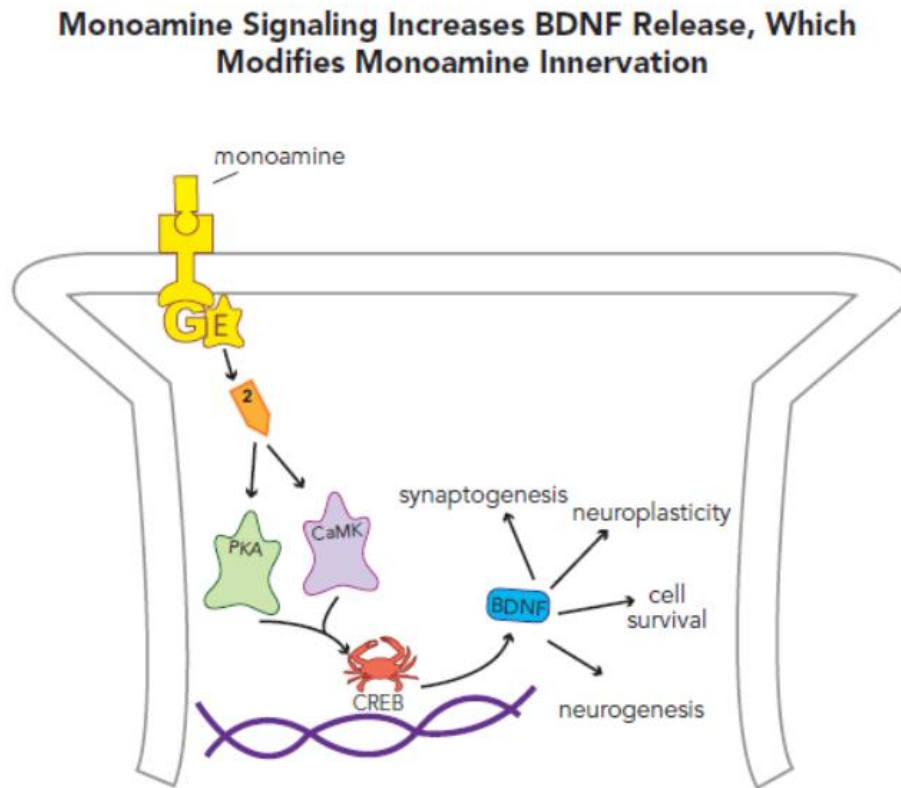
Entre los factores neurotróficos, el factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF) se ha visto como un mediador crucial de la plasticidad neuronal. El BDNF es expresado, principalmente, en las células nerviosas, pero puede producirse en prácticamente todas las células del sistema inmune periférico. Dentro del sistema nervioso, está presente tanto en el SNC como en el sistema nervioso periférico, pero es especialmente abundante en el hipocampo, estructura que se ve alterada en los pacientes con depresión (28). Además, dentro de las principales funciones conocidas de este factor, destaca su papel en el crecimiento axonal, la supervivencia neuronal y la plasticidad sináptica (29).

La hipótesis neurotrófica de la depresión propone que la depresión puede aparecer relacionada con una atrofia neuronal producida por una menor expresión de BDNF en el cerebro, sobre todo, en el hipocampo (29). En esta hipótesis, el estrés crónico produciría una desregulación del eje HHA propiciando así una exposición sostenida del tejido nervioso al cortisol y, con ello, disminuir la expresión del BDNF.

El BDNF promueve el crecimiento y desarrollo de neuronas inmaduras, incluyendo neuronas monoaminérgicas, mejora la supervivencia y la función de las neuronas adultas, y ayuda a mantener conexiones sinápticas (18). Por su parte, las monoaminas pueden aumentar la disponibilidad de BDNF iniciando cascadas de transducción de señales (Figura 4) que conducen a su liberación y, por lo tanto, mayor disponibilidad sináptica de monoaminas (18).

Por lo anterior, el BDNF es importante para la supervivencia neuronal y, por ende, la disminución de sus niveles puede contribuir a la atrofia celular (Figura 5). Los inhibidores de la recaptación de monoaminas pueden conducir, por medio de regulación a la baja, aumentos en los factores neurotróficos, un efecto molecular que se correlacionaría con el tiempo de inicio de los efectos clínicos de estos fármacos (20).

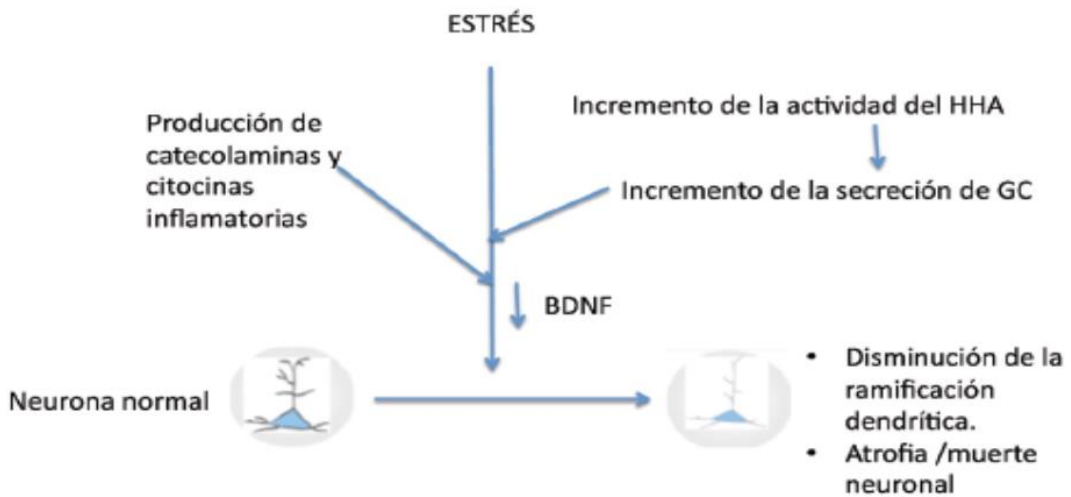
**Figura 4.** Señalización de monoaminas y liberación del factor neurotrófico derivada del cerebro (BDNF)



Fuente: (18)

**Figura 5.** El papel del BDNF en los cambios neuronales en la depresión

**EL PAPEL DEL BDNF EN LOS CAMBIOS NEURONALES EN LA DEPRESIÓN**



Fuente: (28)

## 2.5. El sistema inmunitario

El sistema inmunitario comprende aquellas estructuras y procesos biológicos que defienden al organismo frente a agresiones, tanto externas (p. ej., microorganismos patógenos) como internas (p. ej., células cancerosas), con el objetivo de restablecer la homeostasis. Además, es posible clasificar al sistema inmunitario en innato (no específico) y adquirido (específico) (7).

La inmunidad adquirida es más sofisticada, de inicio retardado, consiste en el reconocimiento y destrucción de antígenos. Esto implica el desarrollo de una memoria inmunitaria y para ello cuenta con los linfocitos como unidades básicas (7).

Esta inmunidad incluye, a su vez, la inmunidad humoral (anticuerpos producidos por los linfocitos B y el sistema del complemento) y la inmunidad celular (mediada por linfocitos T, que se diferencian en otras subpoblaciones, como las células T citotóxicas [CD8] y las células T cooperadoras [CD4]). Los linfocitos natural killer se consideran una tercera población linfocitaria, ya que, si bien se diferencian a partir de un antecesor común a los linfocitos T, no maduran en el timo y son componentes de la inmunidad innata (7).

La comunicación entre los distintos componentes del sistema inmunitario se realiza mediante el contacto intercelular y la participación fundamental de las citoquinas. Las vías de comunicación bidireccional entre el sistema inmune y el sistema nervioso central también incluyen la inervación vagal, el sistema linfático y su interacción con otros ejes neurohormonales, como el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) (7).

La inflamación es una de las primeras respuestas del sistema inmune ante las agresiones del medio y en ella se produce el reclutamiento, la instrucción y el envío de células, la eliminación de microbios, cuerpos extraños y de células infectadas o dañadas; la creación de barreras para evitar las metástasis microbianas y la reparación del tejido lesionado por la agresión o por la respuesta del huésped (30).

Los trastornos autoinmunes son las condiciones inflamatorias prototípicas con disfunción de la inmunidad como factor etiológico clave que impulsa el inicio y la progresión de los trastornos. En las enfermedades autoinmunes, el sistema inmunitario reconoce falsamente tejido huésped normal como patógeno y lanza una respuesta inmune para destruir este tejido, en el sitio local de la inflamación, las células inmunitarias intentarán inducir la muerte celular y aclaramiento del tejido (14).

### **2.5.1. Inflamación, sistema inmune y depresión**

A fines de la década de los años 80 y comienzos de la siguiente, una serie de hallazgos comenzaron a hacer evidente la relación entre ciertas enfermedades crónicas, tales como diabetes, cáncer, aterosclerosis, obesidad y la inflamación (1). Si bien los trastornos autoinmunes son las condiciones inflamatorias prototípicas, muchas otras comorbilidades médicas tienen la disfunción inmune como un factor clave en su fisiopatología, como las enfermedades cardiovasculares (14).

La literatura sostiene que condiciones médicas crónicas ampliamente conocidas, como las enfermedades cardiovasculares, diabetes y obesidad, tienen en común una disfunción inmune como eje central a su fisiopatología. Por ejemplo, en las enfermedades cardiovasculares, las inflamaciones juegan un papel clave en la propagación de placas ateroscleróticas; la diabetes mellitus tipo II también ha sido reconocida como una condición inflamatoria asociada con inflamación crónica de bajo grado que es predictivo de la progresión de la enfermedad (14).

La obesidad central también se ha demostrado que es de naturaleza inflamatoria, ya que el exceso de tejido adiposo produce adipocinas y citoquinas que aumentan crónicamente los niveles sistémicos de inflamación (14). El aumento de la coprevalencia de estos trastornos específicos con la esquizofrenia, trastorno afectivo bipolar y el trastorno depresivo mayor proporciona más apoyo para los mecanismos inmunes que median y moderan la asociación entre comorbilidades psiquiátricas y médicas (14).

Los aumentos en las citoquinas inflamatorias pueden tener profundos efectos sobre la función cerebral y la señalización neuronal; existen numerosas vías en las que la sobreactivación inmunitaria puede conducir a síntomas psiquiátricos significativos a través de cambios en los niveles de monoaminas y sobreactivación microglial que conducen a la apoptosis neuronal y la destrucción de los circuitos cerebrales clave que controlan el estado de ánimo y cognición (14).

El concepto de neuroinflamación se utiliza para describir un proceso relacionado con la inmunidad que tiene lugar en el interior del SNC (14). Se ha visto que existen linfocitos T en torno al SNC en las meninges, en los plexos coroideos y en el LCR. Por otra parte, la BHE sí permite la comunicación neuroinmune; además, se ha comprobado que diferentes tipos de células propias del SNC, como las células microgliales, son capaces de iniciar y transmitir señales neuroinflamatorias (3).

La aparición de procesos inflamatorios en el interior del SNC puede ser causada por estímulos como enfermedades neurológicas, traumatismos o infecciones en el SNC. También puede ser inducida por la existencia de infecciones periféricas o incluso por estrés psicológico. De forma que una respuesta inmune muy intensa o prolongada en el tiempo puede llegar a causar daño en las células del SNC por mediación de la acción de las citocinas periféricas, la activación de la microglía y la consiguiente cascada de mecanismos tóxicos (29).

El estrés psicológico puede ser un desencadenante de un proceso que, probablemente, perpetúe y provoque un cambio sistémico y estado crónico de inflamación estéril de bajo grado, como ocurre en la aterosclerosis y enfermedades neurodegenerativas (8).

Esta inflamación podría explicar la asociación entre el TEPT y enfermedades en las que la activación inmune tiene un papel clave, como en cardiovasculares, enfermedades metabólicas y autoinmunes. Además, la inflamación crónica sistémica puede acelerar el envejecimiento a través de la exacerbación de los telómeros mediada por especies reactivas de oxígeno, disfunción y senescencia celular, lo que podría explicar la asociación entre TEPT y envejecimiento (8).

Además, niveles elevados de marcadores de inflamación en sangre periférica y también el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica han sido descritos en la esquizofrenia, el trastorno depresivo mayor y el trastorno bipolar (13). Se ha demostrado que los niveles elevados de IL-6 e IL-8 en el líquido cefalorraquídeo (LCR) están aumentados en la psicosis, lo que sugiere niveles elevados de neuroinflamación (13).

Durante las últimas décadas, ha habido mucha evidencia que indica que la inflamación sistémica conduce a un comportamiento similar a la depresión en roedores y síntomas de la depresión en los voluntarios sanos (15). Lo anterior no debe interpretarse como que todos los casos de depresión estén asociados con inflamación, pero indica que la depresión asociada a inflamación, que a menudo se observa en la depresión resistente al tratamiento, debe ser tratada como un subgrupo de depresión mayor para mejorar la búsqueda de terapias más efectivas (15).

Recientemente, se ha profundizado aún más en el estudio y entendimiento de los mecanismos inflamatorios llegando incluso a un nivel intracelular. La investigación en los campos relacionados a enfermedades neurodegenerativas y procesos neuroinflamatorios ha revelado un impacto negativo de la inflamación en la

función mitocondrial y salud neuronal; este impacto es, principalmente, una consecuencia negativa del aumento de producción de especies reactivas oxígeno (ROS), daño oxidativo a biomoléculas, toxicidad del glutamato y activación del inflamasoma (15). Por lo tanto, la propuesta de disfunción neuronal mitocondrial inducida por la inflamación podría proporcionar otro marco para la comprensión de la fisiopatología de la depresión asociada a la inflamación.

### **2.5.2. La microglía y su papel en la neuroinflamación**

La microglía son las células equivalentes a los macrófagos periféricos y constituyen el 5-15% de la población celular cerebral total. Sus funciones principales consisten en detectar y eliminar cualquier posible patógeno, así como los restos celulares presentes en el parénquima. A diferencia de otras células del SNC como las neuronas, los astrocitos o los oligodendrocitos, que proceden del neuroectodermo, las células microgliales tienen origen mesodérmico. Migran a todas las zonas del SNC, diseminándose a través del parénquima cerebral y adquiriendo una morfología ramificada que se denomina “microglía latente” (15).

Estas células microgliales tienen la capacidad de comunicarse con otras células gliales (otras células microgliales, astrocitos y oligodendrocitos), con las neuronas y con otras células inmunes a través de múltiples vías y se considera que son los sensores más sensibles de daño cerebral. Se sabe que, además de tener funciones inmunes, en condiciones fisiológicas, las células microgliales participan en el desarrollo cerebral, la plasticidad sináptica, la neurogénesis, la memoria y el humor. Realizan frecuentes contactos con elementos neuronales a nivel pre y postsináptico participando de la creación y eliminación de sinapsis. Además, varían su actividad en función del contexto de estimulación o deprivación sensorial o en tareas específicas de memoria o aprendizaje (15,30).

Las células microgliales activadas, además de ejercer una actividad fagocítica que busca eliminar el tejido dañado, inician también una cascada proinflamatoria en la que se liberan citocinas, quimiocinas, mediadores inflamatorios y ROS. También, se activa la denominada vía de las kinureninas por medio de un aumento de la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) (15).

La microglía activada es capaz, además, de inducir cambios en la astrogliosis que alteran, a su vez, la permeabilidad de la BHE permitiendo el paso al SNC de mediadores inmunológicos y células inmunes periféricas y amplifica, de este modo, las señales inflamatorias dentro del SNC. También, la oligodendrogliosis es sensible a la cascada inflamatoria del SNC y sufre las consecuencias de la exposición excesiva a las

citocinas, que produce efectos tóxicos directos sobre estas células, pudiendo contribuir a la apoptosis y la desmielinización (15,29).

Esta activación de la microglía se ha confirmado en diferentes trabajos en los que se ha visto, por ejemplo, que los niveles de ácido quinolínico, un metabolito de la vía de las kinureninas producido fundamentalmente por la microglía, están elevados en pacientes con depresión fallecidos por suicidio; o que la densidad de la proteína translocadora, un marcador neuroinflamatorio de origen microglial, medida a través de tomografía de emisión de positrones (PET), está también elevada en pacientes con depresión (15,29,30).

### **2.5.3. La enzima IDO (Indolamina 2,3-Dioxigenasa)**

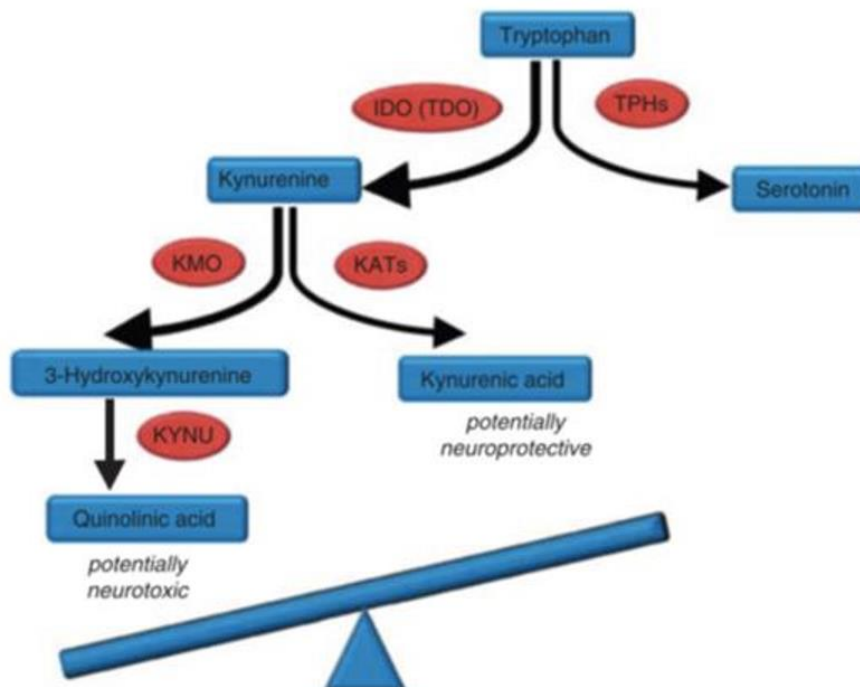
El triptófano es un aminoácido que sirve de precursor para la síntesis de diferentes sustancias como la serotonina, la melatonina y la niacina (vitamina B3). Puede ser metabolizado por dos vías diferentes: una primera vía que lleva a la síntesis de la serotonina y de la melatonina que es mediada por la enzima triptófano hidroxilasa y otra vía denominada vía de las kinureninas, en la que el triptófano puede ser sustrato de diferentes enzimas reguladoras de su hidrólisis como son la triptófano 2,3-dioxigenasa

(TDO) o la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO). La IDO se expresa en varios tipos celulares, entre ellos, diferentes células inmunes, los monocitos, los macrófagos y la microglía cerebral (31).

Cuando se produce una activación inmune, se da un incremento de la actividad de la IDO. Esta activación de la IDO induce el catabolismo del triptófano hacia la vía de las kinureninas (Figura 6). De esta manera, disminuye la disponibilidad de triptófano para la síntesis de serotonina, alterándose la neurotransmisión. Por otra parte, se sintetizan diferentes metabolitos que son neuroactivos a través de la vía del glutamato como el ácido quinolínico, con efecto neurotóxico a través de la activación de los receptores NMDA o por favorecer la producción de especies reactivas de oxígeno, iniciando la apoptosis neuronal o el ácido kinurénico, con un mecanismo neuroprotector por antagonismo de los receptores NMDA (31).

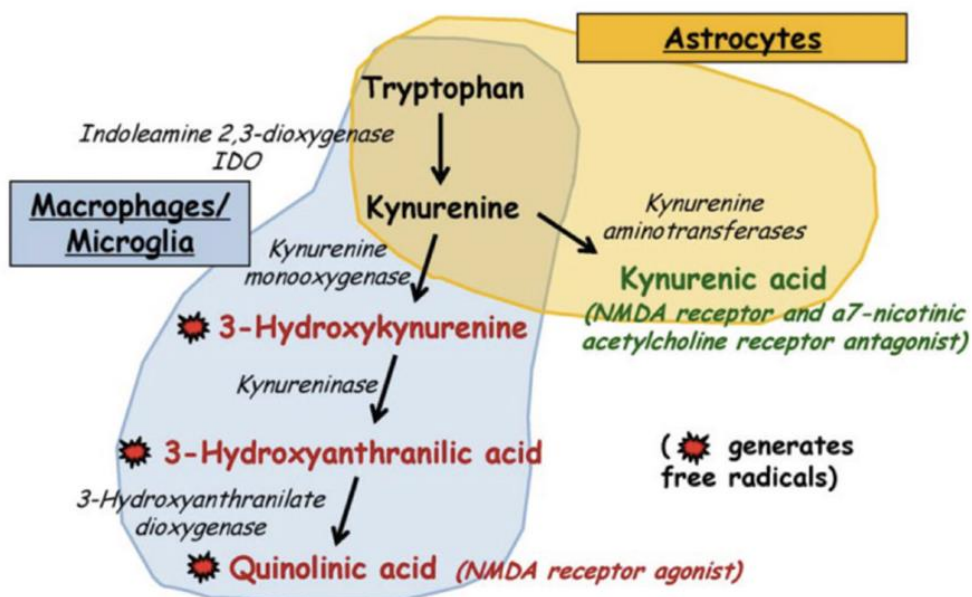
Estas vías antagónicas están compartimentadas en el cerebro, ya que la microglía produce preferentemente ácido quinolínico de efecto neurotóxico; mientras que los astrocitos producen ácido kinurénico, de efecto neuroprotector (32). Como se ejemplifica en la figura 7, a manera de esquema.

Figura 6. Vía de las kinureninas del metabolismo del triptófano.



Notas. IDO: indolamina 2,3-dioxigenasa; KAT: kinurenina aminotransferasa; KMO: kinurenina 3-monooxygenase; KYNU: kinureninasa; TDO: triptófano-2,3-dioxygenase; TPH: triptófano hidroxilasa.  
Fuente: (34)

Figura 7. Metabolismo de las kinureninas según la dotación enzimática de las células (33).



Fuente: (33)

#### 2.5.4. Las citocinas

Las citocinas son sustancias que actúan como reguladoras de la respuesta inmune, modulando los procesos de activación, proliferación y diferenciación de leucocitos. Son proteínas solubles, liberadas ante un estímulo lesivo y que actúan como mediadores entre el sistema nervioso central y el sistema inmune. El SNC mantiene relativamente baja la expresión de citocinas en condiciones de reposo, pero estas se elevan rápidamente en respuesta a la activación de las células inmunes. Su acción, generalmente, ocurre a través de una “cascada”, en la que una citocina liberada tempranamente luego induce y amplifica la liberación de otras citocinas; por ejemplo, la interleucina-1 (IL-1) estimula la liberación de la interleucina-2 (IL-2), de interleucina-6 (IL-6) y del factor de necrosis tumoral (tumoral necrosis factor, TNF) (34).

Además, las citocinas son moléculas grandes, que tienen dificultad para atravesar la BHE. Existen varios mecanismos por los que estas pueden acceder al cerebro. Una primera vía sería la entrada a través de regiones permeables de la BHE, tales como los órganos circunventriculares y los plexos coroideos (34). Otras vías de llegada serían la unión a moléculas transportadoras de citocinas que existen en el endotelio cerebral y, por último, por medio de la activación de las fibras aferentes vagales que transmiten señales de citocinas a núcleos cerebrales específicos como el núcleo del tracto solitario (34).

Las citocinas proinflamatorias más estudiadas en la neuroinflamación han sido la interleucina IL-1 $\beta$ , la interleucina IL-6 y el TNF- $\alpha$ . Estas comparten muchos de sus múltiples efectos y son producidas de forma coordinada por los monocitos y macrófagos en respuesta a diversos estímulos.

Desde hace tiempo, se conoce la relación entre depresión y la elevación de marcadores inflamatorios. Un metaanálisis demostró elevadas concentraciones de citocinas proinflamatorias, concretamente de TNF- $\alpha$  y de IL-6, en pacientes con depresión comparados con sujetos controles (35). En otro metaanálisis acumulativo, se han encontrado niveles más altos de IL-6 y PCR, aunque no de IL-1 $\beta$  o TNF- $\alpha$  en pacientes con depresión con respecto a los controles, al revisar estudios para IL-6 y PCR (36).

Se ha visto en modelos animales que, en condiciones fisiológicas, las citocinas son importantes para proporcionar un soporte trófico a las neuronas y mejorar la neurogénesis; también contribuyen a las funciones cognitivas normales. Sin embargo, los datos indican que una elevación excesiva de las citocinas periféricas, con independencia de su origen, provoca un aumento de la producción de citocinas proinflamatorias en SNC, una disminución del soporte neurotrófico y de la neurogénesis en áreas cerebrales importantes para la conducta y la cognición (23).

Las citocinas que han mostrado más efecto en relación con la neurogénesis son la IL-6, la IL-1 $\beta$  y el TNF- $\alpha$ ; las citocinas proinflamatorias actúan a este nivel disminuyendo los niveles de BDN F (23). También, se ha visto que la elevación de diferentes citocinas proinflamatorias como la IL-1 $\beta$  o el TNF- $\alpha$  puede actuar a nivel de las monoaminas, modificando la liberación de noradrenalina, serotonina o dopamina en diversas regiones cerebrales (23).

Esta situación de neuroinflamación produce, además, una activación del eje HHA, con elevación de los niveles de corticoides y una inhibición de la función del GR; lo que relacionaría esta elevación de citocinas con las teorías descritas de desensibilización de GR descrita en capítulos anteriores.

### **2.5.5. Las alteraciones de la microbiota**

Otra vía potencial que puede mediar en la patogénesis de la depresión es un incremento de la respuesta inmune contra el LPS que forma parte de la pared bacteriana de bacterias gram-negativas que pertenecen a la flora intestinal normal (36). Además, se ha encontrado IgA e IgM elevadas en plasma de pacientes con depresión frente a controles y se ha sugerido que la translocación de bacterias podría intervenir de este modo en la fisiopatología de la depresión (36).

En condiciones normales, las bacterias intestinales están físicamente separadas de las células inmunes. Un incremento en la permeabilidad de la barrera intestinal podría permitir el paso de las bacterias gram-negativas a los ganglios linfáticos mesentéricos e incluso a la sangre, con la consiguiente activación por parte del LPS de los procesos inflamatorios (35,37). A su vez, la elevación de los niveles de IgM e IgA contra el LPS de los gram-negativos podría aumentar la permeabilidad intestinal y la translocación de bacterias, llevando a un círculo vicioso entre la alteración de la permeabilidad intestinal, la activación de la inflamación y de las vías del estrés oxidativo (36,37). Según lo anterior, el aumento de la translocación bacteriana podría ser un primer factor en el inicio de la depresión o un factor secundario agravante de esta.

En un modelo de depresión animal, los sujetos expuestos a estrés crónico moderado presentaron un aumento de la permeabilidad intestinal, con un incremento de LPS en sangre (38). Además, se observó que la descontaminación farmacológica a nivel intestinal consigue evitar la inflamación y el daño celular en cerebro, lo que sugiere que existe una relación causal entre la alteración de la integridad de la mucosa intestinal y la aparición de síntomas depresivos (38).

## 2.6. Comportamiento de enfermedad

La investigación sobre la comunicación entre el cerebro y la periferia ha arrojado conocimientos sobre cómo el sistema inmunológico periférico gobierna los comportamientos y emociones. La existencia de interacciones neuroinmunes ahora es reconocida por investigadores y médicos; además, ha sido ampliamente explorado en el contexto del comportamiento de enfermedad inducido por inflamación y depresión (1).

Las células inmunes como las del SNC tenían la capacidad de producir y responder a las citoquinas, apuntando así a un mecanismo que les era común. Fue posible observar, por ejemplo, que la inyección intracerebral de interleuquina-1 (IL-1) provocaba el tipo de respuestas autonómicas, neuroendocrinas y conductuales que los animales exhiben de manera típica cuando presentan una infección y que corresponden a un tipo de reacción adaptativa y coordinada llamada conducta de enfermedad (sickness behaviour). Todo aquello solo tendría sentido en un contexto neuroinmune (1). De entre las citocinas proinflamatorias, parece que las más implicadas en la aparición del sickness behaviour son la IL-1 $\beta$  y el TNF- $\alpha$ ; mientras que la IL-6 parece tener menor efecto a nivel conductual (1,3).

Esta clínica que acompaña a los procesos inflamatorios agudos incluye síntomas como fatiga, somnolencia, inhibición psicomotora, anhedonia, pérdida de apetito y alteración del funcionamiento cognitivo; síntomas que son prácticamente idénticos a los de la depresión. Esta sintomatología está mediada por las citocinas proinflamatorias y, en el caso de la infección aguda, desaparece con la curación de esta. Se cree que se trata de un mecanismo de protección evolutivo para que el cuerpo se concentre en hacer frente a los factores desencadenantes, reservando la energía disponible para ello (37).

## 2.7. Marcadores inflamatorios y sus implicaciones clínicas

Los marcadores inflamatorios son de particular interés como potencial herramienta de utilidad clínica, en el tratamiento de depresión, con la posibilidad de obtener efectos beneficiosos en terapias antiinflamatorias. Por lo que identificar los individuos con una importante contribución inmunológica a su sintomatología psiquiátrica es clave para lograr un tratamiento más dirigido. Además, la revisión en la literatura sugiere que las variantes alélicas funcionales de los genes de la IL-1 $\beta$ , de la IL-6, de la IL-10, del TNF- $\alpha$  y la PCR pueden aumentar el riesgo de depresión (11).

En otros trastornos, como el trastorno por estrés postraumático (TEPT), también se ha descrito el papel de los marcadores inflamatorios, en cuanto a las implicaciones fisiopatológicas, la interleucina 6, interleucina 1 $\beta$  y TNF $\alpha$  pueden disminuir la neurogénesis, lo que podría conducir a la pérdida de volumen del SNC (8). Además, varios estudios informaron los efectos de la interleucina 1 $\beta$  en la formación y consolidación de la memoria, un proceso fisiológico que está desregulado en TEPT (8).

En el trastorno depresivo mayor, así como en el TEPT, parecen tener una activación inmunológica, aunque existen algunas diferencias fisiopatológicas que podrían explicar en parte las diferencias en el cuadro clínico. Otro estudio informó mayores niveles séricos de cortisol y picos más bajos de respuesta hormonal a la liberación de tirotrópina en pacientes con trastorno depresivo mayor que en pacientes con TEPT o en controles sanos (8). A continuación, se describen algunos de los marcadores con mayores estudios en la literatura actual.

### **2.7.1. Interleucina 1 $\beta$**

Existen diferentes publicaciones que describen elevación de sus niveles en los pacientes con depresión. Se describe que los pacientes con depresión mayor tienen un nivel más alto de IL-1 $\beta$  que los controles; mientras que los pacientes con depresión menor tienen un nivel intermedio de esta y se muestra, además, la existencia de correlación entre la IL-1 $\beta$  y los niveles de cortisol tras el TSD, sugiriendo que la activación inmune puede intervenir en la activación del HHA (37).

Otro estudio, realizado en pacientes con distimia, halla mayores niveles de IL-1 $\beta$  en los pacientes que en los controles sanos (38). También se han descrito datos similares en un grupo de niños con depresión o con distimia (37) y en un trabajo con pacientes de edad avanzada que describe niveles de IL-1 $\beta$  un 70% superiores a los de los controles; además, una correlación entre las cifras de IL-1 $\beta$  y la severidad de la depresión medida, entre otras, por medio de la escala MADRS (37). Otro estudio que compara depresión mayor primaria y depresión postviral con controles encuentra que ambos grupos de pacientes con depresión presentan cifras de IL-1 $\beta$  más altas que los controles (39). Estudios recientes afirman los hallazgos mencionados, se concluye que las personas que sufren de depresión, así como las que tienen un diagnóstico de distimia, tienen una mayor concentración de IL-1beta en comparación con las personas sanas. La concentración de IL-1beta se correlaciona con la gravedad de los síntomas de depresión (40). Además, el nivel de IL-1beta disminuye con el uso de la farmacoterapia de la depresión con medicamentos ISRS (40).

Por otro lado, hay trabajos que no encuentran diferencias en las cifras de IL-1 $\beta$  entre casos y controles (41) e incluso algunos que encuentran cifras más altas de IL-1 $\beta$  en los controles (42).

En una revisión a nivel global de los metaanálisis, los resultados indican que los niveles de IL-1 $\beta$  no difieren entre los casos y los controles. Describen, además, que, de los estudios incluidos, aquellos en los que se observa elevación de IL-1 $\beta$  son los referidos a pacientes de mayor edad y los de peor calidad metodológica. Añaden en cualquier caso que las concentraciones de IL-1 $\beta$  en sangre son muy bajas, por lo que es difícil medirla utilizando métodos convencionales (35).

Otro factor que se debe tener en cuenta es que la mayor parte de los pacientes estaban siendo tratados en el momento de la valoración y se ha descrito que los pacientes en tratamiento con antidepresivos tipo ISRS tienen menores niveles de IL-1 $\beta$ , lo que podría estar enmascarando el resultado (43). Con respecto a la evolución longitudinal de los niveles de IL-1 $\beta$ , no se han hallado diferencias estadísticamente significativas en las determinaciones sucesivas. Diversos trabajos no muestran cambios en los niveles, a pesar de la mejoría clínica tras tratamiento antidepresivo (37).

Una revisión describe el efecto sobre la IL-1 $\beta$  tanto de los ISRS como de otros antidepresivos, como los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), los tricíclicos o la agomelatina (44) y, por el contrario, otro metaanálisis no muestra globalmente una disminución significativa de los niveles de IL-1 $\beta$  con el tratamiento (45).

### **2.7.2. Interleucina 6**

Varios trabajos de metaanálisis confirman una elevación de los niveles de IL-6 en pacientes deprimidos con respecto a los controles (44). La elevación de IL-6 se ha relacionado, asimismo, con factores como la edad avanzada, el tabaquismo, la obesidad, la escasa actividad física o el consumo de grasas. Además, al menos un 30% de la IL-6 circulante se sintetiza en el tejido adiposo (35).

Lo anterior indica que la IL-6 podría ser tanto un marcador de depresión como un marcador de obesidad, lo que muestra que es necesario controlar este factor en los estudios que miden los marcadores inflamatorios, ya que pueden afectar los resultados y habría que tomar los datos con reservas si este factor no se controla.

En metaanálisis de seguimiento longitudinal de IL-6, se ha descrito disminución de los niveles de IL-6, sobre todo, cuando el tratamiento se realiza con ISRS, indicando que, en depresión, la IL-6 podría proponerse como un marcador de evolución clínica, de forma similar a lo que se ha propuesto para la esquizofrenia (43).

### **2.7.3. Factor de necrosis tumoral $\alpha$**

Existen metaanálisis con resultados contrapuestos, ya que algunos no hallan diferencias en los niveles de TNF- $\alpha$  entre los pacientes con depresión y los controles sanos (35); mientras que otros metaanálisis sí han descrito niveles de TNF- $\alpha$  más altos en los casos (44). El TNF- $\alpha$ , entre otros mecanismos, actúa produciendo una inhibición de la neurogénesis, induciendo la activación de laIDO y de la glía; también contribuye a la hiperactividad del eje HHA (45).

En los trabajos revisados, hay diversos resultados, un estudio describe niveles basales más elevados de TNF- $\alpha$  en los pacientes respondedores a tratamiento antidepresivo (47) y otros metaanálisis concluyen que los tratamientos antidepresivos no producen variación en los niveles de TNF- $\alpha$  (45; 43).

### **2.7.4. Reactantes de fase aguda inflamatoria: la proteína C reactiva**

En la literatura revisada, se describe que factores como el sexo femenino o el IMC podrían asociarse a un mayor nivel de PCR. Con respecto al sexo, se han descrito niveles más elevados de PCR en mujeres de cualquier edad y, sobre todo, en relación con la obesidad (47; 35).

El hallazgo de la elevación de la PCR no es específico de la depresión, sino que también está descrito en otras enfermedades psiquiátricas como el trastorno bipolar, la esquizofrenia y también en otras enfermedades que afectan al SNC, como los accidentes cerebrovasculares o el deterioro cognitivo. Además de otros padecimientos sistémicos, como lo son el cáncer, la cardiopatía isquémica o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (48).

Con respecto a la evolución longitudinal de las cifras de PCR, existen estudios que realizan la determinación basal sin que el paciente esté tomando antidepresivos y muestran que, tras el inicio del tratamiento con antidepresivos de diferentes familias, se produce una disminución en los niveles de PCR que es independiente del efecto antidepresivo, apareciendo tanto en pacientes respondedores como no respondedores (49).

Por otra parte, otros metaanálisis describen que los niveles de PCR que resultan elevados en la determinación basal no se modifican con el tratamiento (42) y otro estudio muestra que los niveles elevados de PCR se relacionan con la existencia de síntomas depresivos 5 años después (50). Estos datos apoyan la idea de que la PCR sería un marcador de rasgo en la depresión. Así mismo, se ha descrito otra utilidad clínica de la PCR como marcador de rasgo en el contexto de los intentos de suicidio (53).

## **2.8. Aplicaciones terapéuticas**

El trastorno depresivo mayor, especialmente la depresión severa resistente al tratamiento, se ha asociado con comorbilidades médicas inflamatorias. Se ha informado consistentemente que las estimaciones de depresión en enfermedades médicas crónicas son más del doble que la población general. Además, la presencia de múltiples condiciones médicas (por ejemplo, multimorbilidad) parece estar asociada con tasas aún más altas de depresión y peores resultados médicos y psiquiátricos (14). Razón por la cual surge la importancia de desarrollar nuevas terapias dirigidas a diferentes dianas terapéuticas respecto a los tratamientos clásicos.

Al respecto, ha habido muchos estudios con el objetivo de probar la capacidad de medicamentos antiinflamatorios que van desde fármacos antiinflamatorios no esteroideos hasta los antagonistas de las citoquinas para tratar la depresión como un complemento de los antidepresivos clásicos. Sin embargo, los resultados no siempre son fáciles de interpretar, debido a una consideración insuficiente de la eficacia de estos fármacos en su objetivo principal (inflamación) y la falta de selección del tipo de depresión por ser tratada (idealmente el subtipo de depresión asociado con inflamación) (15).

Además, el progreso terapéutico aún se ve obstaculizado por un conocimiento insuficiente sobre los mecanismos por los cuales la inflamación altera la función cerebral. La mayoría del trabajo en este campo se ha centrado en la teoría monoaminérgica de la depresión, al mostrar que la inflamación impacta negativamente la síntesis, empaque, almacenamiento y liberación de neurotransmisores monoaminérgicos (15).

En estudios con cultivos celulares, se ha observado que tanto los antidepresivos tricíclicos como los inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT (ISRS) disminuyen la activación glial, lo que se traduce en una disminución de los niveles de citocinas proinflamatorias, produciendo un efecto neuroprotector por disminución de los efectos neurotóxicos de dicha activación. También, en trabajos con modelos animales,

se ha comprobado que la fluoxetina inhibe la producción de TNF- $\alpha$ , IL-6 y NO inducida por la administración de LPS e incrementan la neurogénesis en hipocampo (51).

Esta capacidad antiinflamatoria de los fármacos antidepresivos se ha mostrado también en estudios con pacientes diagnosticados de depresión. En un metaanálisis realizado sobre 22 estudios y que incluía 630 pacientes, se mostró que los ISRS son capaces de disminuir los niveles de IL-6 y TNF- $\alpha$  (40).

Existe evidencia reciente que sugiere que la activación microglial juega un papel importante en la patogénesis de la depresión. Además, la microglía activada puede secretar varias citocinas proinflamatorias, que pueden contribuir al desarrollo y mantenimiento de la depresión (41). Por tanto, la inhibición de la activación microglial puede tener un beneficio terapéutico en el tratamiento de la depresión.

En un intento de profundizar aún más en los mecanismos a nivel de señalización microglial, un estudio encontró que la fluoxetina inhibió significativamente la producción inducida por lipopolisacárido (LPS) del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la interleucina-6 (IL-6) y el óxido nítrico (NO) y redujo la fosforilación de la transformación quinasa 1 activada por factor de crecimiento beta (TAK1) y translocación nuclear p65 del factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) en microglía (55).

Además, la fluoxetina aumentó la expresión de  $\beta$ -arrestina 2 y mejoró la asociación de  $\beta$ -arrestina 2 con la proteína 1 de unión a TAK1 (TAB1) e interrumpió la interacción TAK1-TAB1. Por último, la eliminación de  $\beta$ -arrestina 2 eliminó los efectos antiinflamatorios de la fluoxetina en las células microgliales estimuladas por lipopolisacáridos. En conjunto, estos hallazgos sugieren que la  $\beta$ -arrestina 2 es necesaria para los efectos antiinflamatorios de la fluoxetina y ofrece nuevos objetivos farmacológicos en las vías convergentes de fluoxetina/ $\beta$ -arrestina 2 e inflamatorias para el tratamiento de neuropatologías inflamatorias microgliales como la depresión (55).

Estudios en TEPT recalcan la importancia del desarrollo de medicamentos con propiedades antiinflamatorias que aborden la inflamación crónica mediante la reducción de la interleucina 6, TNF $\alpha$ , interferón  $\gamma$  y niveles de interleucina 1 $\beta$ . Los inhibidores de la interleucina 1 $\beta$  como el canakinumab y anakinra, el inhibidor de la interleucina 6 tocilizumab, el inhibidor de TNF $\alpha$  infliximab y metotrexato (un antagonista de la interleucina 6 y TNF $\alpha$ ) son prometedores alternativas. Además, existen ensayos de fase 3 a gran escala en marcha con canakinumab y metotrexato para dirigirlos a bajar grado crónico de inflamación en aterosclerosis (8).

### 2.8.1. Inhibidores de la ciclooxigenasa

La ciclooxigenasa (COX) es la enzima clave en la síntesis de las prostaglandinas, a través de la oxidación del ácido araquidónico. Las prostaglandinas realizan tanto funciones relacionadas con la homeostasis de diversos órganos como con el dolor, la inflamación y el desarrollo de neoplasias. Además, existen diferentes isoformas de esta enzima y de ellas, fundamentalmente, la isoforma COX-2 tiene una función mediadora en los procesos inflamatorios (56).

Se ha trabajado en depresión con fármacos inhibidores de la COX-2 como el celecoxib. Al respecto, un estudio comparó el efecto antidepresivo de la reboxetina frente a reboxetina asociada a celecoxib, y comprobó que este último grupo presentaba un mayor descenso de la clínica depresiva (54). Otro estudio comparó un grupo de pacientes tratado con sertralina con otro que recibía sertralina y celecoxib, y dio como resultado que el grupo que recibió celecoxib presentaba una mejoría de la clínica depresiva y de las concentraciones de IL-6 (57). Además, un resultado similar se ha obtenido al estudiar el efecto del celecoxib añadido a bupropion, en esta oportunidad, con disminución de los niveles de IL-1 $\beta$  (55; 57). Así mismo, un metaanálisis publicado en 2014 concluye que el tratamiento antiinflamatorio, sobre todo con celecoxib, disminuye los síntomas depresivos sin incrementar los efectos adversos (6).

Otro inhibidor de la COX, en este caso no selectivo (porque inhibe la COX-1 y la COX-2), es el ácido acetilsalicílico. Se ha descrito en estudios que, al añadir ácido acetilsalicílico a un grupo de pacientes deprimidos que no han respondido inicialmente a la fluoxetina, produce un aumento de las tasas de remisión de la clínica depresiva (59).

Otro estudio más reciente contrasta de manera parcial estos datos obtenidos; en un metaanálisis en pacientes con trastorno depresivo mayor, se compararon grupos que recibieron un ISRS (escitalopram) o un IRSN (duloxetina); además, cada grupo recibió AAS concomitante (100 mg) o un placebo y se midieron niveles séricos de BDNF (60).

Dentro de los resultados obtenidos, se encontró que no hubo diferencia significativa en la eficacia entre los dos antidepresivos o entre el tratamiento antidepresivo con y sin AAS. Sin embargo, las comparaciones de subgrupos revelaron que el subgrupo de duloxetina + AAS mostró una mejoría más rápida en la puntuación HAM D y una mejor tasa de remisión. También se obtuvo que el BDNF sérico antes del tratamiento fue mayor en el subgrupo duloxetina + AAS que en el subgrupo escitalopram más placebo (60).

Dichos hallazgos sugieren que la combinación de un agente noradrenérgico con AAS es más efectiva en el tratamiento de la depresión que un agente serotoninérgico solo. Además, apunta a que el nivel de BDNF sérico antes del tratamiento es un marcador precursor de la respuesta a los antidepresivos por tomar en cuenta (60).

## CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

### 3.1. Diseño de la investigación

El presente trabajo se realiza bajo el diseño de un estudio bibliográfico, donde se revisa diferente literatura científica tanto en español como en inglés. Se incluyen artículos de los últimos 10 años, en aras de dar respuesta a la interrogante que constituye el problema de la investigación. Además, se toma en cuenta la información previa al periodo planteado, si esta aporta insumos relevantes para enriquecer el estudio bibliográfico.

Para seleccionar el material que se ha considerado pertinente para la realización del estudio, se consultan las siguientes bases de datos: Sistemas de Bibliotecas, documentación e información de la Universidad de Costa Rica (SIBDI), EBSCO-HOST, MD consult, Cochrane, PubMed, Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASSS), así como información de la Biblioteca Médica Dr. Gonzalo González Murillo, Hospital Nacional Psiquiátrico, ScieLo y Redalyc.

Una vez realizada la selección del material, se procede a revisar, comparar y contrastar; en suma, analizar la información expuesta en las fuentes bibliográficas utilizadas y, de esta forma, proceder a la integración de esta y con ello dar respuesta o intentar esclarecer si los episodios se encuentran vinculados con procesos inflamatorios previos.

### 3.2. Criterios de elegibilidad

**Criterios de inclusión.** Se incluyen revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios clínicos aleatorizados en revistas indexadas respecto a la temática depresión, inflamación y síntomas neuropsiquiátricos en poblaciones adultas incluyendo adultos mayores. No se va a trabajar con revisiones que incluyan poblaciones especiales.

**Criterios de exclusión** .Estudios con poblaciones menores de edad, estudios de poblaciones especiales, reportes de caso, opiniones de experto o estudios publicados en revistas no indexadas.

### **3.3. Criterios de búsqueda**

- Inflammation OR Major Depression
- Depression OR immunology
- Depression OR Autoimmune
- Inflammat OR Mental Disorder
- Depression OR Cortisol
- Depression OR Cytokine
- Neurodegenerative Diseases OR Cytokine
- Depression OR Sickness Behavior).

## CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN

En conjunto, los trastornos psiquiátricos están claramente asociados con tasas más altas de comorbilidad médica. Además, en general, en enfermedades médicas crónicas, depresión mayor, trastorno afectivo bipolar y esquizofrenia, también se asocian con peores pronósticos médicos, mayor uso de la atención médica, disminución de la adherencia al tratamiento y peores resultados relacionados con la calidad de vida. Se ha asociado una mayor mortalidad por todas las causas y progresión de enfermedad con enfermedades psiquiátricas comórbidas; sin embargo, nunca se ha establecido claramente una relación causal (14).

Con estas altas tasas de comorbilidad e implicaciones significativas para el pronóstico y el tratamiento, la comprensión de los factores mediadores y moderadores de la comorbilidad son de gran importancia para comprender el papel potencial de la disfunción inmune en las comorbilidades psiquiátricas mencionadas. La interacción entre el sistema endocrinológico y el sistema nervioso autónomo explicaría en parte el impacto recíproco del sistema inmunitario en las funciones psicológicas y la conducta, así como del estrés psicológico en la respuesta inmunitaria.

Con lo descrito en la revisión, los hallazgos apuntan a que existe en la depresión, o al menos en un grupo de personas con depresión, un componente inflamatorio crónico de bajo grado. La dificultad que se plantea es que, en la etiología de este componente inflamatorio, no siempre se puede identificar un evento causal claro.

Existe una fracción dentro del grupo depresivo en la que el componente inflamatorio es claro, debido a enfermedades o situaciones con mecanismos inflamatorios capaces de generar depresión, según lo descrito en los capítulos anteriores. Sin embargo, esto corresponde a un subgrupo dentro del espectro total del síndrome depresivo, con un porcentaje no especificado dentro de la literatura.

Con respecto a la fisiopatología inflamatoria en la depresión mayor, la activación del sistema inmune incrementa citoquinas proinflamatorias clave en este proceso, como lo son la IL-1 $\beta$ , la IL-6 y el TNF- $\alpha$ , PCR, Bdnf, además del cortisol, descritas en apartados previos. Estos agentes desencadenan mecanismos fisiopatológicos fundamentales en el proceso, como lo son la deficiencia en la transmisión serotoninérgica, y la hiperactividad en la transmisión glutamatergica. A su vez, estas citoquinas proinflamatorias activan la enzima IDO, responsable de la degradación de serotonina y de su precursor triptófano, generando un mayor consumo de estas sustancias y contribuyendo a la sintomatología depresiva (33).

Se debe tener en cuenta que existe un gran número de circunstancias ambientales como el estrés psicológico, la obesidad, la dieta, el ejercicio, el tabaquismo o los cambios en la microbiota que se pueden asociar a un componente inflamatorio y que, a su vez, pueden aparecer asociadas al desarrollo de depresión. Así mismo, existe un auge reciente en investigaciones relacionadas a la asociación entre la diversidad del microbioma intestinal y el estado de ánimo depresivo; basándose en observaciones del sistema de comunicación bidireccional que existe entre el intestino y el cerebro, mediado por vías neuronales neuroinmunes, neuroendocrinas y sensoriales (64). Por lo que estudios direccionados a comprender la causalidad de la conexión entre ambos sistemas permitiría obtener mayores herramientas para el manejo de la depresión refractaria con un componente inflamatorio.

Los hallazgos mencionados en secciones previas tienen potencial para ser incluidos tanto en el tamizaje como en el abordaje ulterior de la depresión refractaria al tratamiento o depresión subestudiada (65); según otros autores, pues no se puede hablar de depresión refractaria como tal hasta que no se modifique en el estilo de vida del paciente, todos estos factores mencionados que generan un componente inflamatorio para tener en cuenta.

Según el Instituto Nacional de Salud (NIH), un biomarcador es: “una característica que se mide objetivamente como un indicador de los procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica” (65). Así mismo, de acuerdo con los hallazgos de la literatura consultada, existen implicaciones clínicas en relación con el uso potencial de mediadores inflamatorios como biomarcadores de gravedad, duración de la enfermedad y actividad de la enfermedad.

Basándose en la evidencia clínica de que las citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL-) 1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) aumentan en el suero de pacientes deprimidos, además de los cambios de citoquinas en la depresión, los receptores de citoquinas solubles y proteínas plasmáticas de fase aguda (como la glicoproteína ácida alfa-1 y la proteína C reactiva) también se elevan como resultado de la acción directa de IL-6 en el hígado (66). Por lo que se han conducido diferentes estudios sobre la presencia o no de estos marcadores en depresión, así como su utilidad en el seguimiento clínico, tras el inicio del tratamiento.

Los metaanálisis demuestran elevadas concentraciones de citocinas proinflamatorias, concretamente de TNF- $\alpha$  y de IL-6, en pacientes con depresión comparado con sujetos controles (37). Otro metaanálisis acumulativo mostraba una asociación entre las concentraciones de interleucina-6 y la depresión mayor,

además de una asociación significativa entre los niveles de proteína C reactiva y la depresión mayor, con una heterogeneidad moderada en las estimaciones específicas de los estudios (38). Mientras que, para los niveles de IL-1 $\beta$  o TNF- $\alpha$ , y la relación en los pacientes con depresión, el efecto acumulativo fue incierto, debido a la gran heterogeneidad de los estudios (38).

En resumen, la evidencia acumulada sugiere que los subgrupos de pacientes tienen niveles plasmáticos elevados de citocinas proinflamatorias, que parecen normalizarse en respuesta al tratamiento antidepresivo convencional. Se confirman niveles medios más altos de interleucina-6 y proteína C reactiva en pacientes con depresión mayor en comparación con los controles sin depresión. Además, no se observó una asociación consistente entre el factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , la interleucina-1 $\beta$  y la depresión mayor (37, 38,39).

Con respecto a las variaciones en los niveles de citoquinas circulatorias durante la evolución del tratamiento con antidepresivos, se ha visto que la administración de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en pacientes con trastorno depresivo mayor modifican los niveles de cortisol y citoquinas (45). Esto lo corroboran estudios llevados a largo plazo, ya que, en los niveles de interleucina IL-1  $\beta$ , IL-2 e IFN- $\gamma$ ; citocinas antiinflamatorias IL-13 e IL-10 y cortisol en orina de 24 horas, se observa una reducción significativa de los niveles de cortisol, con un aumento de IL-1beta e IFN-gamma y una disminución de las citoquinas IL-2 (45,65).

La reducción en los niveles de cortisol en los grupos tratados con ISRS ronda alrededor de un 30 %. En los mismos estudios, refieren que estos resultados se pueden optimizar agregando una combinación de ISRS y un inmunomodulador. Con una reducción de hasta un 54% sobre los niveles de cortisol y citosinas, al agregar extracto de leucocitos dializables humanos (HDLE) a la terapia con ISRS (45,65).

Dichos resultados sugieren que los pacientes deprimidos solo alcanzan un restablecimiento parcial de la función del eje HPA después de la administración a largo plazo de ISRS (44, 64, 65). Metaanálisis más recientes confirman estos datos donde se indica que los efectos inmunomoduladores del tratamiento con ISRS para MDD son moderados. Además, debido a la alta heterogeneidad entre los estudios, puede limitar la interpretación de los hallazgos y se justifican ensayos clínicos aleatorios más grandes (65).

Con respecto a terapias con antiinflamatorios como el celecoxib, se ha trabajado en depresión con fármacos inhibidores de la COX-2. Un estudio comparaba el efecto antidepresivo de la reboxetina frente a reboxetina

asociada a celecoxib, y comprueba que este último grupo presentaba un mayor descenso de la clínica depresiva (54). Otro estudio comparaba un grupo de pacientes tratado con sertralina con uno que recibía sertralina y celecoxib, lo que dio como resultado que el grupo que recibió celecoxib presentaba una mejoría de la clínica depresiva y de las concentraciones de IL-6 (57). Un resultado similar se ha obtenido al estudiar el efecto del celecoxib añadido a bupropion, en este caso, con disminución de los niveles de IL-1 $\beta$  (55; 57).

De acuerdo con los estudios mencionados de previo, la terapia antiinflamatoria con celecoxib dio lugar a una mayor reducción de la puntuación en escalas de sintomatología depresiva y la mayor remisión en las tasas de respuesta que el placebo, sin causar ningún evento adverso notable.

Otro estudio mide la puntuación Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) en el estrato "Depresión con inflamación", en pacientes en tratamiento con vortioxetina y aumento con celecoxib y aquellos en el mismo estrato que reciben vortioxetina y placebo. Se obtiene una reducción aproximada de la sintomatología depresiva en la puntuación MADRS de un 50 % en el grupo de antidepresivos combinados con medicamentos antiinflamatorios al final de seis semanas de tratamiento (69).

Estos hallazgos confirman la seguridad, eficacia, y capacidad aumentativa de celecoxib en pacientes con TDM (55,57, 69). Por lo cual, los estudios futuros deberían aclarar los mecanismos inmunológicos específicos involucrados, así como continuar probando terapias antiinflamatorias en pacientes que sufren de depresión mayor.

## CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES

La hipótesis inflamatoria agrupa y relaciona las diferentes vías etiopatológicas que se han visto alteradas en pacientes con depresión, las cuales se enlistan, a continuación:

- La afectación de las monoaminas.
- La alteración del eje HHA con el hipercortisolismo y la resistencia del GR.
- Las alteraciones inmunitarias con elevación de los diferentes marcadores proinflamatorios.
- La activación de la microglía con la consiguiente elevación de marcadores inflamatorios mediada por la activación de la enzimaIDO.
- La alteración secundaria en la astrogliá.
- Las alteraciones en los niveles de BDNF y sus consecuencias sobre la neurogénesis.
- Los mecanismos neurotóxicos mediados por el exceso de actividad glutamatérgico o por estrés oxidativo y óxido nítrico.
- Varias alteraciones del sistema inmunitario se han asociado a la presencia de trastornos mentales, destacando una disregulación de la respuesta inflamatoria del organismo con el predominio de un estado proinflamatorio.
- La exposición a situaciones de estrés crónico puede conllevar respuestas maladaptativas de diferentes mediadores hormonales, inflamatorios y cardiovasculares que estarían implicados en la patogenia de diferentes trastornos metabólicos y neuropsiquiátricos.
- Existe una fuerte asociación entre enfermedades autoinmunes y síntomas psiquiátricos, en especial síntomas de corte depresivo.
- Existe una asociación entre la diversidad del microbioma intestinal y el estado de ánimo depresivo.
- Las citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL-) 1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y las proteínas plasmáticas de fase aguda (como la glicoproteína ácida alfa-1 y la proteína C reactiva) aumentan en el suero de pacientes deprimidos.
- Existe evidencia de que la administración de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en pacientes con trastorno depresivo mayor modifican los niveles de cortisol y citoquinas. Los hallazgos confirman la seguridad, eficacia, y capacidad aumentativa de los inhibidores de la COX-2 en pacientes con TDM.

- El riesgo de efectos secundarios enfatiza la cautela para uso de agentes antiinflamatorios por períodos largos.
- Existe evidencia que recomienda medir biomarcadores según el estado inflamatorio del paciente para la selección de tratamientos antidepresivos personalizados antes del inicio del tratamiento.
- Anticiparse en la toma de decisiones para la medicación de la depresión, con la inclusión de biomarcadores, permite mejorar la respuesta al tratamiento y la remisión, especialmente en pacientes que sufren de depresión recurrente resistente al tratamiento.
- Dentro de los marcadores por evaluar, se recomienda medir los niveles de PCR en sangre antes del comienzo del tratamiento en pacientes con MDD, por su potencial utilidad clínica alta, pues se puede realizar de forma rutinaria y permite predecir la mejora de los síntomas depresivos después del tratamiento antiinflamatorio.
- Se necesita más investigaciones acerca de la identificación de marcadores que predicen la respuesta a tratamiento, dosis, síntomas específicos, momento idóneo de la intervención, duración del tratamiento más efectivo y la identificación de subgrupos de pacientes que potencialmente responden mejor a diferentes regímenes de tratamiento antiinflamatorio.

## REFERENCIAS

1. Erazo, R. Depresión e inflamación: ¿Una relación más allá del azar? *Revista Médica Clínica Las Condes*, Volume 31, Issue 2, 2020, Pages 188-196, ISSN 0716-8640, <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2020.02.006>.
2. Ministerio de Salud de Costa Rica. Memoria institucional 2014-2018. San José, Costa Rica: El Ministerio, 2018, pp 224.
3. Dantzer, R. Cytokine, Sickness Behavior, and Depression. *Neurol Clin.* 2010 August; 24(3): 441–460. doi:10.1016/j.ncl.2010.03.003
4. Martín, D. (2010). Influencias Psicológicas en la respuestas neuroendocrina e inmune. *Aperturas Psicoanalíticas*, 35. <http://www.aperturas.org/articulos.php?id=0000646&a=Influencias-psicologicas-en-las-respuestas-neuroendocrina-e-inmune>
5. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2018;391(10128):1357–66.
6. Sonja Orlovska-Waast and Michael Eriksen Benros. (2021). "Chapter 1: Autoimmune Diseases and Infections as Risk Factors for Mental Disorders," in *Immuno-Psychiatry: Facts and prospects*. 1st edition, eds M. Berk, M. Leboyer, and I. Sommer (Switzerland: Springer Nature), doi: 10.1007/978-3-030-71229-7.
7. Köhler O, Benros ME, Nordentoft M, et al. Effect of Anti-inflammatory Treatment on Depression, Depressive Symptoms, and Adverse Effects: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Psychiatry.* 2014;71(12):1381–1391. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.1611
8. Soria, V. Psychoneuroimmunology of mental disorders. *Journal of Psychiatry and Mental Health.* (Barc.). 2018;11(2):115---124
9. Passos IC, Vasconcelos-Moreno MP, Costa LG, Kunz M, Brietzke E, Quevedo J, et al. Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder: A systematic review, meta-analysis, and metaregression. *Lancet Psychiatry.* 2015;2:1002---12
10. Bai Y-M, Su T-P, Li C-T, Tsai S-J, Chen M-H, Tu P-C, et al. Comparison of pro-inflammatory cytokines among patients with bipolar disorder and unipolar depression and normal controls. *BipolarDisord.* 2015;17:269---77.

11. Vreeburg SA, Hoogendijk WJ, van Pelt J, et al. Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66:617.
12. Organización Mundial de la Salud. (2017). *Depresión y otros trastornos mentales comunes. Estimaciones sanitarias mundiales.*
13. Santomauro, D.F.; Mantilla Herrera, A.M.; Shadid, J.; Zheng, P.; Ashbaugh, C.; Pigott, D.M.; Abbafati, C.; Adolph, C.; Amlag, J.O.; Aravkin, A.Y.; et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet* 2021, 398, 1700–1712. Available online: <http://www.thelancet.com/article/S0140673621021437/fulltext>.
14. Rosenblat, J. McIntyre, D. (2021). "Chapter 3: Immunity as a Common Risk Pathway for Psychiatric and Medical Comorbidity. 1st edition, eds M. Berk, M. Leboyer, and I. Sommer (Switzerland: Springer Nature), doi: 10.1007/978-3-030-71229-7.
15. Dantzer, R. D., Casaril, A. M., and Vichaya, E. G. (2021). "Chapter 16: inflammation and depression: is immunometabolism the missing link?," in *Immuno-Psychiatry: Facts and prospects*. 1st edition, eds M. Berk, M. Leboyer, and I. Sommer (Switzerland: Springer Nature), doi: 10.1007/978-3-030-71229-7.
16. Casaril, A, Dantzer, R. Bas-Orth, C. Neuronal Mitochondrial Dysfunction and Bioenergetic Failure in Inflammation-Associated Depression. *Frontiers in Neuroscience*, Vol15.2021, <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2021.725547>, doi:10.3389/fnins.2021.725547.
17. López-Muñoz, F., & Alamo, C. (2009). Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. *Current Pharmaceutical Design*, 15(14), 1563–1586.
18. Stahl, S. M. (2021). *Stahl's Essential Psychopharmacology*. (C. U. Press, Ed.). Cambridge University Press (5th ed.).
19. Stahl, S. M.: *Psicofarmacología Esencial de Stahl*. Editorial Aula Médica. Cuarta edición. 2013.
20. Alamo C, López-Muñoz F. New antidepressant drugs: beyond monoaminergic mechanisms. *Curr Pharm Des*. 2009;15(14):1559-62. doi: 10.2174/138161209788168047. PMID: 19442173.
21. Gillespie, C. F., & Nemeroff, C. B. (2005). Hypercortisolemia and depression. *Psychosomatic Medicine*, 67 Suppl 1(17), S26–S28. <http://doi.org/10.1097/01.psy.0000163456.22154.d2>

22. Tafet, G. E., & Nemeroff, C. B. (2015). The Links Between Stress and Depression: Psychoneuroendocrinological, Genetic, and Environmental Interactions. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *appi.neuropsych*. <http://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.15030053>.
23. Kim, Y. K., Na, K. S., Shin, K. H., Jung, H. Y., Choi, S. H., & Kim, J. B. (2007). Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *31*(5), 1044–1053. <http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.03.004>
24. Kim, Y.-K., Na, K.-S., Myint, A.-M., & Leonard, B. E. (2016). The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *64*, 277–284. <http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.06.008>
25. Juruena, M. F., Cleare, A. J., Papadopoulos, A. S., Poon, L., Lightman, S. L., & Pariante, C. M. (2006). Different responses to dexamethasone and prednisolone in the same depressed patients. *Psychopharmacology*, *189*(2), 225–235. <http://doi.org/10.1007/s00213-006-0555-4>
26. Calabrese, F., Rossetti, A. C., Racagni, G., Gass, P., Riva, M. A., & Molteni, R. (2014). Brain-derived neurotrophic factor: a bridge between inflammation and neuroplasticity. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *8*, 430. <http://doi.org/10.3389/fncel.2014.00430>.
27. Schmaal, L., Veltman, D. J., van Erp, T. G. M., Sämann, P. G., Frodl, T., Jahanshad, N., ... Hibar, D. P. (2015). Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Molecular Psychiatry*, (October 2014), 1–7. <http://doi.org/10.1038/mp.2015.69>.
28. Lee, B. H., & Kim, Y. K. (2010). The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment. *Psychiatry Investigation*, *7*(4), 231–235. <http://doi.org/10.4306/pi.2010.7.4.231>
29. García Barreno, P. (2008). Inflamación. *Revista Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas Y Naturales*, *102*(1), 91–160.
30. Kettenmann, H., Hanisch, U., Noda, M., & Verkhratsky, A. (2011). Physiology of Microglia. *Physiological Reviews*, *91*(2), 461–553. <http://doi.org/10.1152/physrev.00011.2010>.

31. Amor, S., Peferoen, L. A. N., Vogel, D. Y. S., Breur, M., van der Valk, P., Baker, D., & van Noort, J. M. (2014). Inflammation in neurodegenerative diseases - an update. *Immunology*, 142(2), 151–166. <http://doi.org/10.1111/imm.12233>.
32. Savitz, J., Dantzer, R., Meier, T. B., Wurfel, B. E., Victor, T. A., McIntosh, S. A., ... Drevets, W. C. (2015). Activation of the kynurenine pathway is associated with striatal volume in major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 62, 54–58. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.07.609>.
33. Réus, G. Z., Jansen, K., Titus, S., Carvalho, A. F., Gabbay, V., & Quevedo, J. (2015). Kynurenine pathway dysfunction in the pathophysiology and treatment of depression: Evidences from animal and human studies. *Journal of Psychiatric Research*. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.05.007>.
34. Dantzer, R., O'Connor, J. C., Lawson, M. A., & Kelley, K. W. (2011). Inflammation-associated depression: From serotonin to kynurenine. *Psychoneuroendocrinology*, 36(3), 426–436. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.09.012>.
35. Wohleb, E. S., & Godbout, J. P. (2013). Basic Aspects of the Immunology of Neuroinflammation. In *Inflammation in Psychiatry* (Vol. 28, pp. 1–19). <http://doi.org/10.1159/000343964>.
36. Dash, S., Clarke, G., Berk, M., & Jacka, F. N. (2015). The gut microbiome and diet in psychiatry: focus on depression. *Current Opinion in Psychiatry*, 28(1), 1–6. <http://doi.org/10.1097/YCO.000000000000117>.
37. Maes, M., Kubera, M., Leunis, J.-C., & Berk, M. (2012). Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. *Journal of Affective Disorders*, 141(1), 55–62. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2012.02.023>.
38. Martín-Hernández, D., Caso, J. R., Bris, Á. G., Maus, S. R., Madrigal, J. L. M., García-Bueno, B., ... Leza, J. C. (2016). Bacterial translocation affects intracellular neuroinflammatory pathways in a depression-like model in rats. *Neuropharmacology*, 103(2016), 122–133. <http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.12.003>.
39. Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., & Lanctôt, K. L. (2010). A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biological Psychiatry*, 67(5), 446–457. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>.
40. Haapakoski, R., Mathieu, J., Ebmeier, K. P., Alenius, H., & Kivimäki, M. (2015). Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 $\beta$ , tumour necrosis factor  $\alpha$  and C-reactive protein in patients with major

- depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, 49, 206–215.  
<http://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.06.001>.
41. Anisman, H., Ravindran, A. V., Griffiths, J., & Merali, Z. (1999). Interleukin-1 $\beta$  production in dysthymia before and after pharmacotherapy. *Biological Psychiatry*, 46(12), 1649–1655.  
[http://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00211-5](http://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00211-5)
  42. Dahl, J., Ormstad, H., Aass, H. C. D., Malt, U. F., Bendz, L. T., Sandvik, L., ... Andreassen, O. a. (2014). The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery. *Psychoneuroendocrinology*, 45, 77-86.  
<http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.03.019>.
  43. Wachowska K, Gałeczki P. Inflammation and Cognition in Depression: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2021 Dec 14;10(24):5859. doi: 10.3390/jcm10245859. PMID: 34945157; PMCID: PMC8706670.
  44. Dahl, J., Andreassen, O. A., Verkerk, R., Malt, U. F., Sandvik, L., Brundin, L., & Ormstad, H. (2015). Ongoing episode of major depressive disorder is not associated with elevated plasma levels of kynurenine pathway markers. *Psychoneuroendocrinology*, 56, 12–22.  
<http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.02.011>.
  45. Hernandez, M. E., Mendieta, D., Pérez-Tapia, M., Bojalil, R., Estrada-Garcia, I., Estrada-Parra, S., & Pavón, L. (2013). Effect of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Immunomodulator on Cytokines Levels: An Alternative Therapy for Patients with Major Depressive Disorder. *Clinical and Developmental Immunology*, 2013, Article ID267871, 11 pages.
  46. Hannestad, J., DellaGioia, N., & Bloch, M. (2011). The Effect of Antidepressant Medication Treatment on Serum Levels of Inflammatory Cytokines: A Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology*, 36(12), 2452–2459. <http://doi.org/10.1038/npp.2011.132>.
  47. Eyre, H. A., Lavretsky, H., Kartika, J., Qassim, A., & Baune, B. T. (2016). Modulatory Effects of Antidepressant Classes on the Innate and Adaptive Immune System in Depression. *Pharmacopsychiatry*, 49, 85–96.
  48. Więdołcha, M., Marcinowicz, P., Krupa, R., Janoska-Jaździk, M., Janus, M., Dębowska, W., ... Szulc, A. (2018). Effect of antidepressant treatment on peripheral inflammation markers – A meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 80, 217–226.  
<http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.04.026>.

49. Köhler, C. A., Freitas, T. H., Maes, M., de Andrade, N. Q., Liu, C. S., Fernandes, B. S., ... Carvalho, A. F. (2017). Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Jan, 1–15. <http://doi.org/10.1111/acps.12698>.
50. Haroon, E., Miller, A. H., & Sanacora, G. (2017). Inflammation, Glutamate and Glia: A Trio of Trouble in Mood Disorders. *Neuropsychopharmacology*, 42, 193–215. <http://doi.org/10.1038/npp.2016.199>.
51. Schmidt, F. M., Schröder, T., Kirkby, K. C., Sander, C., Suslow, T., Holdt, L. M., ... Himmerich, H. (2016). Pro- and anti-inflammatory cytokines, but not CRP, are inversely correlated with severity and symptoms of major depression. *Psychiatry Research*, 239, 85–91. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.02.052>.
52. Choi, J., Joseph, L., & Pilote, L. (2013). Obesity and C-reactive protein in various populations: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 14(3), 232–244. <http://doi.org/10.1111/obr.12003>.
53. Jacoby, A. S., Munkholm, K., Vinberg, M., Pedersen, B. K., & Kessing, L. V. (2016). Cytokines, brain-derived neurotrophic factor and C-reactive protein in bipolar i disorder - Results from a prospective study. *Journal of Affective Disorders*, 197, 167–174. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.040>.
54. Chavda, N., Kantharia, N. D., & Jaykaran. (2011). Effects of fluoxetine and escitalopram on C-reactive protein in patients of depression. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*, 2(1), 11–6. <http://doi.org/10.4103/0976-500X.77091>.
55. Zalli, A., Jovanova, O., Hoogendijk, W. J. G., Tiemeier, H., & Carvalho, L. A. (2016). Low-grade inflammation predicts persistence of depressive symptoms. *Psychopharmacology*, 233(9), 1669–1678. <http://doi.org/10.1007/s00213-015-3919-9>.
56. Courtet, P., Jaussent, I., Genty, C., Dupuy, A. M., Guillaume, S., Ducasse, D., & Olié, E. (2015). Increased CRP levels may be a trait marker of suicidal attempt. *European Neuropsychopharmacology*, 25(10), 1824–1831. <http://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.05.003>.
57. Müller, N., Schwarz, M. J., Dehning, S., Douhe, A., Cerovecki, A., Goldstein-Müller, B., ... Riedel, M. (2006). The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Molecular Psychiatry*, 11(7), 680–684. <http://doi.org/10.1038/sj.mp.4001805>

58. Liu, D., Wang, Z., Liu, S., Wang, F., Zhao, S., & Hao, A. (2011). Anti-inflammatory effects of fluoxetine in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated microglial cells. *Neuropharmacology*, 61(4), 592–599. <http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.04.033>.
59. Du RW, Du RH, Bu WG.  $\beta$ -Arrestin 2 mediates the anti-inflammatory effects of fluoxetine in lipopolysaccharide-stimulated microglial cells. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2014 Sep;9(4):582-90. doi: 10.1007/s11481-014-9556-y. Epub 2014 Jul 18. PMID: 25035139.
60. Abbasi, S.-H., Hosseini, F., Modabbernia, A., Ashrafi, M., & Akhondzadeh, S. (2012). Effect of celecoxib add-on treatment on symptoms and serum IL-6 concentrations in patients with major depressive disorder: randomized double-blind placebo-controlled study. *Journal of Affective Disorders*, 141(2), 308–14. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2012.03.033>.
61. Maciel, I. S., Silva, R. B. M., Morrone, F. B., Calixto, J. B., & Campos, M. M. (2013). Synergistic Effects of Celecoxib and Bupropion in a Model of Chronic Inflammation-Related Depression in Mice. *PLoS ONE*, 8(9), 1–15. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0077227>.
62. Mendlewicz, J., Kriwin, P., Oswald, P., Souery, D., Alboni, S., & Brunello, N. (2006). Shortened onset of action of antidepressants in major depression using acetylsalicylic acid augmentation: a pilot open-label study. *International Clinical Psychopharmacology*, 21(4).
63. Zdanowicz N, Reynaert C, Jacques D, Lepiece B, Dubois T. Selective Serotonergic (SSRI) Versus Noradrenergic (SNRI) Reuptake Inhibitors with and without Acetylsalicylic Acid in Major Depressive Disorder. *Psychiatr Danub*. 2017 Sep;29(Suppl 3):270-273. PMID: 28953776.63. Biomarkers Definitions Working G. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89–95
64. Pandarakalam JP. Challenges of Treatment-resistant Depression. *Psychiatr Danub*. 2018 Sep;30(3):273-284. doi: 10.24869/psyd.2018.273. PMID: 30267518.
65. Aricioglu, F. Sahin, C. Brian, O. Leonard, E. (2021). "Chapter 6: Pro-inflammatory Cytokines and the Depressive Phenotype" in *Immuno-Psychiatry: Facts and prospects*. 1st edition, eds M. Berk, M. Leboyer, and I. Sommer (Switzerland: Springer Nature), doi: 10.1007/978-3-030-71229-7.
66. Winter G, Hart RA, Charlesworth RPG, Sharpley CF. Gut microbiome and depression: what we know and what we need to know. *Rev Neurosci*. 2018 Aug 28;29(6):629-643. doi: 10.1515/revneuro-2017-0072. PMID: 29397391.

67. Hernández ME, Mendieta D, Martínez-Fong D, Loría F, Moreno J, Estrada I, Bojalil R, Pavón L. Variations in circulating cytokine levels during 52 week course of treatment with SSRI for major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008 Dec;18(12):917-24. doi: 10.1016/j.euroneuro.2008.08.001. Epub 2008 Sep 20. PMID: 18805677.
68. Wang L, Wang R, Liu L, Qiao D, Baldwin DS, Hou R. Effects of SSRIs on peripheral inflammatory markers in patients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2019 Jul; 79:24-38. doi: 10.1016/j.bbi.2019.02.021. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30797959.
69. Fourier C, Sampson E, Mills NT, Baune BT. Anti-inflammatory treatment of depression: study protocol for a randomised controlled trial of vortioxetine augmented with celecoxib or placebo. *Trials.* 2018 Aug 20;19(1):447. doi: 10.1186/s13063-018-2829-7. PMID: 30126458; PMCID: PMC6102899.

## ANEXOS



UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA

SEP Sistema de  
Estudios de Posgrado

**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, Daniel Quesada Astorga \_\_\_\_\_, con cédula de identidad 113390580 \_\_\_\_\_, en mi condición de autor del TFG titulado \_\_\_\_\_  
DEPRESIÓN INFLAMATORIA: UN SUBTIPO DE DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO,  
REVISIÓN BIBLIOGRAFICA \_\_\_\_\_

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO \*

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

EDGAR DANIEL QUESADA ASTORGA (FIRMA) Firmado digitalmente por EDGAR DANIEL QUESADA ASTORGA (FIRMA)  
Fecha: 2022.12.02 22:38:12 -06'00'

**FIRMA ESTUDIANTE**

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.