UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCA

SAN VICENTE MÁRTIR

Relación entre trastorno depresivo e inflamación: una revisión teórica

TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE

GRADO EN MEDICINA

Presentado por: **Maria del Mar Manresa Mas**

Tutor: **Dr. Ignacio Díaz Fernández-Alonso**

Valencia, 6 de mayo de 2022

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradecer a mi tutor, Dr. Ignacio Díaz Fernández-Alonso por orientarme y guiarme en este trabajo. Y a la Universidad Católica de Valencia por haberme formado como médica.

A toda mi familia, en particular, a mi padre y mi madre por apoyarme a lo largo de estos seis años y confiar en mi para conseguir este sueño.

Y agradecer en especial a mi abuela, que me recuerda día a día la empatía tan necesaria para esta profesión.

ÍNDICE

RESUMEN 5

Palabras clave 5

ABSTRACT 6

Keywords 6

1. INTRODUCCIÓN 7

1.1 Trastorno depresivo mayor 7

1.1.1 Sintomatología 7

1.1.2 Diagnóstico 10

1.1.3 Etiopatogenia 14

1.1.4 Tratamiento 16

1.2 Inflamación 18

1.2.1 Respuesta celular 19

1.2.2 Respuesta tisular 19

1.2.3 Mediadores inflamatorios 20

1.2.4 Respuesta del organismo 20

1.2.5 Autoregulación 21

1.2.6 Generalización de la inflamación 21

1.3 La inflamación crónica y la enfermedad 21

2. JUSTIFICAIÓN 23

3. HIPÓTESIS 24

4. OBJETIVOS 24

4.1 Objetivo principal 24

4.2 Objetivos secundarios 24

5. MATERIAL Y MÉTODOS 25

6. RESULTADOS 29

7. DISCUSIÓN 38

8. CONCLUSIONES 42

9. BIBLIOGRAFÍA 43

10. ANEXOS 50

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1 – Criterios diagnósticos DSM-5 TDM 10

TABLA 2 – Estrategia de búsqueda y resultados 26

TABLA 3 – Estudios que aportan sobre la relación entre la inflamación y la depresión según marcadores biológicos, además de la respuesta al tratamiento 30

TABLA 4 – Estudios sobre la relación entre la inflamación y la depresión 32

TABLA 5 – Estudios sobre la respuesta al tratamiento antidepresivo y antiinflamatorio 34

TABLA 6 – Estudios sobre la relación de patologías inflamatorias autoinmunes con la depresión 36

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1 – Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica 28

FIGURA 2 – Distribución del tipo de estudios seleccionados 29

ABREVIATURAS

TDM	Trastorno Depresivo Mayor
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
DSM-5	5 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Electroencefalograma
5-HTT	5-Hidroxytriptamine Transporter
HHS	Hipotálamo-Hipófisis-Suprarenal
CRF	Corticorphin Releasing Factor
ACTH	Adrenocorticotropic Hormone
TCA	Antidepresivos Tricíclicos
IMAO	Inhibidores de la Monoaminooxidasa
ISRS	Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina
IRSN	Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina
SNC	Sistema Nervioso Central
HSP	Heat Shock Protein
HMGB1	High Mobility Group Box-1
IL-6	Interleuquina 6
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
PCR	Proteína C Reactiva
EII	Enfermedad Inflamatoria Intestinal
AR	Artritis Reumatoide

RESUMEN

El trastorno depresivo mayor es la enfermedad mental más prevalente entre los trastornos psiquiátricos y, una de las más incapacitantes. La etiopatogenia surge de una compleja interacción entre diversos factores que, actualmente, aún está por determinar. Por ello, los abordajes terapéuticos se ven incompletos con una gran variedad de pacientes refractarios al tratamiento. La depresión tiene un elevado impacto en salud pública y la presencia de enfermedades inflamatorias están en aumento, lo cual resulta de interés abordar dicho tema. El propósito de la presente revisión es estudiar la posible relación entre la depresión y la inflamación a partir de marcadores biológicos y comprobando la respuesta a terapias antidepresivas y antiinflamatorias. Se lleva a cabo una revisión bibliográfica en las principales bases de datos sobre estudios relacionados con nuestro objetivo, analizándose 21 artículos. Los resultados revelan la presencia de marcadores biológicos de inflamación aumentados en pacientes con depresión. El tratamiento antidepresivo tiene efecto antiinflamatorio, aunque resulta ineficaz en pacientes con niveles más altos de inflamación, los cuales podrían beneficiarse de una terapia antiinflamatoria. Las personas afectas de una enfermedad inflamatoria autoinmune presentan mayores tasas de depresión que la población general. El uso de antidepresivos permite mejorar el curso de la enfermedad así como una terapia biológica reduce los síntomas conductuales. Resulta necesario profundizar en la etiopatogenia de la depresión para así obtener nuevas líneas de tratamiento.

Palabras clave

Depresión; Inflamación; Antidepresivos; Tratamiento antiinflamatorio; Enfermedad inflamatoria autoinmune

ABSTRACT

Major depressive disorder is the most prevalent mental illness among psychiatric disorders and one of the most disabling. Its etiopathogenesis arises from a complex interaction between various factors that are yet unknown. Therefore, therapeutic approaches are incomplete, and a wide variety of patients are refractory to treatment. Depression has a high impact on public health since the presence of inflammatory diseases is increasing, thus it is especially necessary to address this issue. Hence, the purpose of this review is to study the possible relationship between depression and inflammation based on biological markers and analyzing the response to antidepressant and anti-inflammatory therapies. Here, a bibliographic review is developed using the main databases in which the studies related to the objective of the present work are found, analyzing 21 articles in total. The results reveal the increase of inflammation markers in patients with depression. In addition, treatments with antidepressants have an anti-inflammatory effect, although it is ineffective for those with higher levels of inflammation, which could benefit from anti-inflammatory therapies. Patients suffering from autoimmune inflammatory disease have higher rates of depression than the general population. Nevertheless, the use of antidepressants allows to improve the course of the disease, just as biological therapy reduces behavioral symptoms. Overall, it is necessary to further investigate into the etiopathogenesis of depression in order to obtain new lines of treatment.

Keywords

Depression; Inflammation; Antidepressants; Anti-inflammatory treatments; Autoimmune inflammatory disease

1. INTRODUCCIÓN

1.1 TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

La depresión o trastorno depresivo mayor es una enfermedad mental presente en todo el mundo y una de las más prevalentes (1–3). Afecta en la esfera física y psíquica (4), siendo uno de los trastornos más incapacitantes (2,5).

A nivel mundial, se aproximan 280 millones de personas afectadas por dicha enfermedad (3). Entre todos los trastornos psiquiátricos, la depresión tiene la prevalencia más alta, alrededor de un 17% (6,7). Un 3,8% de toda la población, siendo un 5% en personas mayores de 18 años y un 5,7% en adultos mayores de 60 años (3), e incluso más prevalente en personas mayores de 60 años hospitalizadas o institucionalizadas (6).

Estudios epidemiológicos muestran el inicio de la enfermedad en la edad adulta (7,8), aunque puede comenzar en la infancia (7). Las mujeres son más susceptibles que los hombres, así como aquellas personas solteras o divorciadas o separadas (7,8).

Se han identificado una serie de factores de riesgo, como los comentados en el párrafo anterior entre otros y, en los que no se puede distinguir la asociación de causalidad (9). Uno de los factores más relevantes es la elevada comorbilidad con otros trastornos mentales (2,10,11), además de la comorbilidad con otras enfermedades médicas (2,5,11,12) como la diabetes, el cáncer, la enfermedad cardíaca o el dolor crónico (11).

Por eso mismo, el trastorno depresivo mayor tiene un elevado impacto en salud pública, el cual es mayor que otras enfermedades médicas también prevalentes (2).

1.1.1 Sintomatología

Para realizar un análisis sindrómico de la sintomatología de la depresión deben relacionarse diversos síntomas o grupos de síntomas. Los cuales pueden diferir según la intensidad y la gravedad del episodio (13). Es de utilidad conocer que los síntomas, en cada paciente, se presentan en distinto número y variabilidad y que, además,

tienden a ocultarlos (14). Clasificamos los síntomas en afectivos, cognitivos, somáticos y conductuales (15).

Los **síntomas afectivos** son la particularidad primordial de trastorno depresivo mayor (8). Entre otros destacan:

- Tristeza patológica: de vital importancia distinguirla de la tristeza normal (14). Forma el síntoma capital de la enfermedad y describe una actividad displacentera siendo el paciente incapaz de preocuparse por otro pensamiento que no sea su tristeza (16).
- Disforia: estado de ánimo depresivo que frecuenta la sensación difusa de malestar general. Ocurre al asociarse diversas emociones negativas como la ansiedad, el malhumor, la irritabilidad o la angustia (16).
- Ansiedad o angustia: la que experimenta la persona afectada por depresión, incluye un estado de alerta permanente sintiendo miedo intenso sin causa conocida (13).
- Irritabilidad: reacciones excesivas y sin causa (13).
- Apatía: situación de indiferencia que afecta al individuo en su totalidad y éste lo expresa en todas sus acciones (13).
- Anhedonía: descenso de la capacidad de alcanzar el placer en situaciones que previamente si lo procuraban. Refleja un bloqueo de la capacidad de recompensa lo cual desencadena aislamiento e improductividad (17).

Los **síntomas cognitivos** proceden de la modulación del ánimo sobre la percepción negativa que padece el paciente (8). Estos son los siguientes:

- Alteraciones del pensamiento: se basan en la dificultad que experimenta el individuo para la ideación o generar ideas, la indecisión y las dudas que, se centran en los mismos temas. El contenido del pensamiento destaca por un tono perjudicial, molesto y desagradable, hasta llegar al punto de distorsionarlo y crear ideas no realistas de uno mismo y del entorno (13).
- Alteraciones de la sensopercepción: las alucinaciones, que en este caso son poco frecuentes (13).

Los **síntomas somáticos:** aumentan según la gravedad del trastorno (13).

- Ritmos biológicos: destacan el desequilibrio del apetito y del sueño. Sobretodo, la presencia de insomnio precoz y disminución del apetito. Se observa también disminución del deseo sexual (8).
- Síntomas vegetativos: la astenia y la fatigabilidad se presentan de manera más marcada las primeras horas del día, en un contexto de falta global de vitalidad (13).

Los **síntomas conductuales:** la tendencia al aislamiento, el llanto inmotivado, las alteraciones en la actividad psicomotora y la disminución del rendimiento en diferentes aspectos de la vida son cambios de la conducta presentes en el trastorno depresivo (13).

Así mismo, se realizan agrupaciones sindrómicas según la clínica con un fin de utilidad pero sin dejar de ser orientativas: (14)

Depresión endógena (melancólica): bajo estado de ánimo matinal predominante, insomnio de mantenimiento, anhedonía más profunda, mayor carga genética y antecedentes personales y familiares, presente de forma más aguda en primavera-otoño en ritmo estacional, mayor inhibición psicomotriz, síntomas psicóticos y mayor riesgo al suicidio, respuesta clásica a tricíclicos (14).

Depresión reactiva (neurótica): agudización del bajo estado de ánimo por la noche, insomnio de conciliación, predominio de un componente ansioso, factor desencadenante más fácil de detectar, rasgos desadaptativos de la personalidad, más relevancia de la psicoterapia en el manejo (14).

Depresión atípica: diversos significados, se adjudica en aquellos trastornos con síntomas vegetativos y ritmos biológicos invertidos a lo habitual (14).

Depresión enmascarada: destacan los síntomas somáticos sobre los síntomas afectivos (14).

1.1.2 Diagnóstico

El constante uso del término *depresión* durante décadas, ha cosificado las categorías actuales de trastorno mental creando una ilusión de que son entidades neurobiológicas establecidas (18). Dicha clasificación de los trastornos depresivos es controvertida, siendo un modelo unitario con los trastornos diferenciados según la gravedad. Parece que la categorización de la depresión de la CIE-10 leves, moderadas y graves predice el curso y el resultado a largo plazo, con lo cual, es clínicamente útil (19).

A continuación se enmarcan los criterios diagnósticos según el DSM-5 (21).

TABLA 1: Criterios diagnósticos DSM-5 TDM

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DSM-5 TDM	
A	Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o de placer. **Nota:** No incluir síntomas que se pueden atribuir claramente a otra afección médica.
1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva (p. ej., se siente triste, vacío, sin esperanza) o de la observación por parte de otras personas (p. ej., se le ve lloroso). (**Nota:** En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable.)	
2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación).	
3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (p. ej., modificación de más del 5% del peso corporal en un mes) o disminución o aumento del apetito casi todos los días. (**Nota:** En los niños, considerar el fracaso para el aumento de peso esperado.)	
4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.	
5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros; no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o de enlentecimiento).	
6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.	
7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).	
8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días (a partir de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas).	
9. Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.	

TABLA 1 (continuación): Criterios diagnósticos DSM-5 TDM

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DSM-5 TDM	
B	Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.
C	El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.
Nota: Los Criterios A–C constituyen un episodio de depresión mayor. **Nota:** Las respuestas a una pérdida significativa (p. ej., duelo, ruina económica, pérdidas debidas a una catástrofe natural, una enferme- dad o discapacidad grave) pueden incluir el sentimiento de tristeza intensa, rumiación acerca de la pérdida, insomnio, pérdida del apetito y pérdida de peso que figuran en el Criterio A, y pueden simular un episodio depresivo. Aunque estos síntomas pueden ser comprensibles o considerarse apropiados a la pérdida, también se debería pensar atentamente en la presencia de un episodio de depresión mayor además de la respuesta normal a una pérdida significativa. Esta decisión requiere inevitablemente el criterio clínico basado en la historia del individuo y en las normas culturales para la expresión del malestar en el contexto de la pérdida.	
D	El episodio de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.
E	Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaníaco. **Nota:** Esta exclusión no se aplica si todos los episodios de tipo maníaco o hipomaníaco son inducidos por sustancias o se pue- den atribuir a los efectos fisiológicos de otra afección médica.

Fuente: Arlington VA. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5. Washigton DC: Asociación Americana de Psiquiatría; 2013.

Si no se cumplen los criterios de episodio depresivo mayor (Criterios A-C) pueden utilizarse las siguientes especificaciones para describir el estado clínico actual del trastorno depresivo mayor y los síntomas del episodio más reciente (20).

Especificación con ansiedad: la ansiedad es definida como la presencia de dos o más de los síntomas siguientes durante la mayoría de los días de un episodio de depresión mayor o distímia (trastorno depresivo persistente): nerviosismo, inquietud, dificultad para concentrarse debido a las preocupaciones y miedo (21).

Especificación con características mixtas (ANEXO 1) (21).

Especificación de síntomas catatónicos: marcada alteración psicomotora que puede consistir en inmovilidad motora, actividad motora excesiva, negativismo extremo, mutismo, peculiaridades del movimiento voluntario, ecolalia o ecopraxia. Como detonante, la actividad motora excesiva carece de propósito y no está influida por estímulos externos. Puede presentarse una postura rígida mantenida contra todo intento de ser movida o resistencia a órdenes como forma de expresión del negativismo extremo. Además de haber estereotipias, manierismos e imitación automática asociadas (21).

Especificación de síntomas melancólicos: pérdida de interés o placer en la mayoría o todas las actividades, además de al menos tres de los síntomas siguientes: alteración del estado de ánimo, empeoramiento matutino, despertar precoz, enlentecimiento o agitación psicomotora, pérdida de peso o culpabilidad inapropiada. Resulta más frecuente en pacientes ingresados que en ambulatorios y es menos probable que se presenten en los episodios leves que en los graves (21).

Especificación de síntomas atípicos: el término puede llevar a pensar que es un cuadro infrecuente aunque no es así. Hay una reactividad del estado de ánimo y al menos dos de los siguientes síntomas: mayor apetito y peso, hipersomnia, abatimiento y elevada sensibilidad a la percepción del rechazo interpersonal. Dicha especificación no se asigna cuando, durante el mismo episodio depresivo mayor, se han cumplido criterios para síntomas melancólicos o catatónicos. Y se aplica si los síntomas predominan durante 2 semanas (21).

Especificación de inicio en el posparto: las mujeres con episodios depresivos en el posparto presentan con mayor frecuencia ansiedad intensa e incluso crisis de angustia. Se debe distinguir estos episodios afectivos con el *baby blues* que pueden llegar a padecer el 70% de las mujeres en los diez días posteriores al parto, siendo éstos transitorios y que no afectan a la actividad diaria. Destacar que los antecedentes familiares y antecedentes personales de trastornos del estado de ánimo fuera de este período aumentan el riesgo de padecer un trastorno depresivo durante el posparto (21).

Especificación de características psicóticas: se caracterizan por la presencia de delirio y/o alucinaciones y, se dividen en congruentes con el estado de ánimo y no congruentes. En estos últimos, los delirios o alucinaciones no refieren temas depresivos clásicos como la culpa o el miedo, o el contenido es mezclar temas congruentes e incongruentes con el estado de ánimo. Por otro lado, las alucinaciones o delirios congruentes con el estado de ánimo tienen relación con la incapacidad personal, la culpa, la enfermedad o la muerte, el nihilismo o el castigo merecido (21).

La clínica y el diagnóstico no deben ir separados ya que el diagnóstico actual es clínico, mientras que las pruebas complementarias escasean de especificidad suficiente y están lejos de tener un valor diagnóstico (8). A pesar de ello, se ha visto que los resultados se ven alterados en pacientes con depresión comparados con grupos control (20).

Los **hallazgos de laboratorio** difieren de la normalidad con más frecuencia en episodios con síntomas melancólicos o psicóticos y en los episodios más graves (20).

Las **alteraciones del EEG** del sueño se ven presentes en el 40-50% de los casos ambulatorios y hasta en el 90% de los pacientes ingresados (20).

Los **estudios de neuroimagen cerebral funcional** muestran alteraciones del flujo sanguíneo y del metabolismo en alguno de los pacientes (20).

Existen **pruebas de diversos neuropéptidos, como la hormona liberadora de corticotropa** que en pacientes deprimidos se han observado alteraciones hormonales las cuales incluyen aumento de la secreción de glucocorticoides y niveles bajos de hormona de crecimiento (20).

Así como los hallazgos de laboratorio, la elevación de niveles de glucocorticoides y alteraciones del EEG resultan más prevalentes en pacientes con síntomas psicóticos y melancólicos y con episodios más graves. Además, cabe descartar que la mayoría de anormalidades neurobiológicas son dependientes del estado de ánimo (20).

1.1.3 Etiopatogenia

La etiopatogenia del trastorno depresivo mayor deriva de una compleja interacción entre diversos factores que, a pesar de estar estudiados durante años, están lejos de estar completamente esclarecidos. Se supone que la causa fundamental de discrepancia es la patoplasticidad, es decir, una misma condición puede tener diferentes formas de expresión clínica dependiendo del contexto cultural (2). Sin embargo, en la última década ha habido resultados significantes en la compresión del TDM, conocer más la neurobiología ha permitido acercarse a alguno de los factores implicados como son las anomalías en monoaminérgicos de la neurotransmisión (1).

La depresión exógena (o reactiva) responde a una causa externa que suele estar bien definida (por ejemplo, la pérdida de un familiar), mientras que la depresión endógena no se manifiesta por ninguna causa externa, lo cual lleva a entender que es el resultado de una alteración biológica (22).

Esta última presenta una etiología multifactorial, donde se encuentran factores genéticos, químicos, psicosociales, anatómicos y neuroendocrinos (22).

- **Factores psicosociales:** son el resultado de circunstancias vitales y estrés ambiental como experiencias adversas en la infancia, dificultades del día a día, eventos indeseables o alteraciones de la personalidad (7,22).
- **Factores genéticos:** se ha encontrado un polimorfismo funcional en la región promotora del gen del transportador de la serotonina (5-HTT) que regula los eventos estresantes cotidianos en la depresión. Los individuos con una o dos copias del alelo corto del 5-HTT presentaron más síntomas depresivos, depresión diagnosticada y tendencias suicidas con relación a situaciones estresantes si comparamos con individuos con un solo alelo (23). Esto orienta a que los factores genéticos suponen un papel relevante pero el TDM no puede considerarse un trastorno genético (ya que es el resultado de más factores). No obstante, puede padecerse depresión sin surgir ningún evento de vida anterior y la mayoría de la población pasa por dichos eventos sin desarrollar este trastorno. Con lo cual, esto se podría explicar con que el impacto de la vida

en el desarrollo de la enfermedad puede verse modificado por una interacción entre genes y medio ambiente. Esta perspectiva ha recibido una atención creciente con la aparición de la epigenética (24).

Los familiares directos de sujetos índice respecto a controles tienen de dos a diez veces más probabilidad de padecer TDM y la concordancia en gemelos monocigóticos es del 50%, siendo en dicigóticos del 10 al 25% (14).

- **Factores químicos:** la serotonina y la noradrenalina tienen un elevado dominio en los patrones de conducta y función mental, y en cuanto la función motriz, la dopamina es la encargada. Estos tres neurotransmisores son primordiales para el correcto funcionamiento del cerebro, por ello, han sido el centro de un gran número de estudios neurocientíficos durante muchos años (22). La llamada *Hipótesis de las monoaminas de la depresión* ha surgido de estos estudios a partir de que con la manipulación farmacológica de las concentraciones monoaminérgicas es posible inducir y mejorar un episodio depresivo (25). La hipótesis propone que la depresión es debido a un déficit de las monoaminas (noradrenalina y serotonina) en sitios claves del sistema nervioso central (25,26). En la sinapsis se libera serotonina y noradrenalina con la consecuente activación de receptores pre y pos sinápticos. Así pues, los fármacos antidepresivos desencadenarían una activación continuada de estos receptores, facilitando la neurotransmisión monoaminérgica aumentando los niveles de monoaminas, explicándose así la hipótesis comentada a través del beneficio de los antidepresivos (1,22,26,27).
- **Factores anatómicos:** ya bien sea a partir de los síntomas del estado de ánimo o a partir de los estudios biológicos se demuestra que los trastornos del estado de ánimo incluyen una anomalía anatomopatológica. El hipocampo se ha relacionado con el aprendizaje y la memoria (7), influye en las emociones y en el ánimo a partir de sus conexiones con las áreas corticales que por consiguiente, su disfunción podría caer en el la responsabilidad de las alteraciones cognitivas (28). La amígdala es la encargada de procesar los nuevos estímulos de significado emocional y la coordinación u organización de las respuestas corticales, como la respuesta al miedo o al dolor, por lo que

también podría contribuir a la aparición de síntomas descritos en la depresión (7).

- **Factores neuroendocrinos:** El eje hipotálamo-hipófisis-suprarenal (HHS) puede activarse directamente por el estrés produciendo y liberando el hipotálamo el factor de liberación corticotropa (CRF) o indirectamente por la amígdala. En la hipófisis, la CRF estimula la liberación de ACTH (hormona adrenocorticotrópica o corticotropina) y ésta a su vez, estimula la liberación de cortisol por parte de las glándulas suprarrenales (27)

  El estrés crónico (físico o psicológico) induce una elevación de concentraciones de CRF y cortisol a la vez que disminuye la expresión de los receptores de CRF y glucocorticoideos. De tal forma, que estas alteraciones se han descrito en pacientes afectos de TDM (29,30). Cuando el trastorno presenta características de gravedad también aparece la hiperactividad constante del eje HHS con una desregulación del sistema nervioso autónomo (24,31). Estos cambios hormonales pueden desencadenar los cambios estructurales en el hipocampo, ya que este es el responsable del eje HHS (27,28)

1.1.4 Tratamiento

No fue hasta 1938 cuando hubo una terapia eficaz para la depresión y en medio siglo el tratamiento ha cambiado drásticamente (32). Se centraron en el ámbito de los antidepresivos tricíclicos (TCA) y los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) aunque debido a sus efectos adversos, entre ellos la cardiotoxicidad, se han visto desplazados de la práctica clínica. A finales de la década de 1980 hubo un gran avance con el desarrollo de la tercera generación de antidepresivos, los inhibidores de selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) a los que siguieron los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) (1,33).

El tratamiento del TDM debe plantearse de tal forma en la cual no solo se pretenda mediar con los síntomas presentes en el paciente sino también con su bienestar futuro (7). Los objetivos del tratamiento deben focalizarse en la eficacia, comprendida como la posibilidad de volver al estado premórbido y en el mantenimiento del estado asintomático, sin recaídas ni recurrencias (7,32).

Distinguimos el tratamiento farmacológico del tratamiento psicosocial (7).

El **tratamiento psicosocial** engloba terapia cognitiva, terapia interpersonal, terapia conductual, terapia orientada psicoanalíticamente y terapia de familia (7). La terapia cognitiva conductual es la más estudiada hasta ahora, sin embargo, no se demuestra evidencia de que sea más eficaz que otras terapias. Se basa en el impacto de los pensamientos disfuncionales del paciente presentes sobre el comportamiento actual y futuro. En los últimos años y recientemente, han surgido psicoterapias a través de internet y en aplicaciones móvil. No obstante, el tratamiento combinado (psicoterapia y farmacoterapia) ha concluido con mejores resultados que una sola terapia, bien sea para depresiones leves o graves (5).

En cuanto al **tratamiento farmacológico** hablamos de antidepresivos como son los ISRS (fluoxetina, sertralina, citalopram, paroxetina, entre otros), IRSN (venlafaxina, duloxetina, etc.), los TCA (amitriptilina, imipramina) o IMAO (selegina, fenelzina) (1). Para elegir el antidepresivo adecuado hay que basarse en que el perfil de los efectos secundarios sea el menos dañino para la situación física, el temperamento y el estilo de vida del paciente. Debe perdurar al menos durante 6 meses o el período de duración del episodio previo, el mayor de ambos. Esta fase de mantenimiento se lleva a cabo de forma profiláctica debido a que disminuye el número y la intensidad de las recurrencias. El mayor desacierto clínico que lleva a un resultado insatisfactorio es el uso de una posología baja en un período de tiempo demasiado corto (7). De modo que es importante dejar transcurrir cierto tiempo (4-8 semanas) para que los antidepresivos puedan realizar su efecto y así darles una oportunidad antes de decidir si son eficaces o no (11,32).

Como ya se ha comentado anteriormente, la depresión resulta estar relacionada con niveles disminuidos de ciertos neurotransmisores y por ello, los antidepresivos procuran aumentar estas sustancias en el SNC. La mayoría de estos fármacos actúan sobre la recaptación de monoaminas, inhibiendo la recaptación de noradrenalina o de serotonina se produce un aumento de estas aminas (34), que por consiguiente resultan cambios adaptativos a largo plazo en los sistemas de monoaminas y quizás en otros sistemas de transducción de señales o neuronales (1).

En la actualidad, no está claro si hay diferencias en eficacia entre los distintos grupos farmacológicos (33) con lo que varios autores defienden que el mecanismo de acción no es un buen criterio de selección puesto que no lo conocemos con precisión al igual que la etiopatogenia de la enfermedad (32). Frente a esta equipotencialidad entre los antidepresivos, hay que elegir en primera intención los que menos efectos adversos presentan y los que mejor se toleren, en este caso serían los ISRS o IRSN (35,36). Por concluir, los avances recientes en el conocimiento neurobiológico molecular y celular permiten aumentar la comprensión de los cambios adaptativos que experimentan las neuronas en respuesta a los efectos del tratamiento antidepresivo. Al mismo tiempo, diversos avances en el conocimiento de la neurobiología del estrés han permitido establecer posibles dianas moleculares implicadas en la fisiopatología y el tratamiento de la depresión (27).

1.2 INFLAMACIÓN

La inflamación es la respuesta del sistema inmunitario del organismo al daño de sus células y tejidos causado por patógenos bacterianos o cualquier otro agresor de naturaleza biológica, química, física o mecánica. A pesar de ser dañina, es una respuesta reparadora, implicando un gran gasto metabólico de energía (37).

Esta respuesta inflamatoria es coordinada por un complejo dispositivo de mediadores que se organizan en redes reguladoras. Para esclarecer tal entramado, es de utilidad agrupar las señales en categorías funcionales y distinguir entre inductores y efectores de la respuesta inflamatoria. Los primeros se encargan de iniciar el proceso, activan sensores especializados que fabrican mediadores específicos y estos, a su vez, alteran los estados funcionales de las células, tejidos y órganos (que son los efectores) de tal forma que se adaptan primero al daño producido por el inductor para posteriormente reparar la lesión (37). Hay que tener en cuenta que, estos efectores no discriminan entre objetivos microbianos del huésped, por lo que el daño colateral a los tejidos del huésped es inevitable (38).

El proceso inflamatorio representa una respuesta tisular imprevista a la lesión que a pesar de todo, es una respuesta a favor de la supervivencia (37).

1.2.1 Respuesta celular

Cualquier agresión local a un organismo hace que se desencadenen respuestas a tres niveles: celular, tisular y orgánico (37).

Para entender la respuesta celular, debemos conocer las proteínas de choque término (*Heat shock protein*, HSP) o proteínas de estrés que de manera habitual están expresadas en estrés ambiental o endógeno. Actúan como carabinas moleculares controlando que las demás proteínas consigan su conformación funcional en el lugar y momento correcto. También siguen junto a los fragmentos peptídicos hasta su lugar de presentación con las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Además de sus funciones protectoras, las HSP presentan gran potencial patológico, en cuyo caso van acompañadas de otras moléculas como la proteínas HMGB1 (High mobility group box-1), actuando como citoquinas proinflamatorias (37).

En una situación de agresión celular es cuando se lleva a cabo el desplegamiento de proteínas que reclaman la acción de las HSP, activándose receptores que inician una cascada de señales intracelulares que producen la expresión de genes proinflamatorios (39).

1.2.2 Respuesta tisular

La respuesta tisular engloba las siguientes acciones:

- Se estimulan las terminaciones nerviosas libres sensitivas y es cuando liberan neuropéptidos (sustancia P y neuroquininas), estas representan el estímulo de los mastocitos que se encargar de presentar en su membrana receptores para los mediadores proinflamatorios (37).
- Las HSP, que inducen la secreción de citoquinas proinflamatorias y la expresión de moléculas de adhesión, induce la secreción de IL-6, la liberación de TNF-α y de óxido nítrico por los macrófagos. Estos últimos son activados por las HSP permitiendo que se lleve a cabo la respuesta inmunológica innata

(37). Recalcar que la HMGB1 actúa sobre el tejido celular potenciando el proceso inflamatorio, es decir, provoca una disrupción de la pared vascular favoreciendo la extravasación del líquido y de células (40).

1.2.3 Mediadores inflamatorios

Las citoquinas son proteínas pequeñas formadas como precursoras de células que regulan el proceso inflamatorio. El término citoquina hace referencia a un conjunto de proteínas que actúan modulando tejidos o otras células en situaciones normales o patológicas (37).

Las llamadas citoquinas proinflamatorias son aquellas que promueven a la inflamación, siendo la IL-1, IL-6 y TNF- α las más características. El efecto de la respuesta inflamatoria viene determinado por el equilibrio entre citoquinas pro y antiinflamatorias, como la IL-4, IL-10 o IL-13 (37).

Los clásicos signos clínicos de la inflamación (calor, rubor, tumor y dolor) son debido al aumento de la concentración local de TNF-α, mientras que el incremento a nivel sistémico media la lesión tisular. Además, hace que se perpetúe la respuesta inflamatoria activando otras células como IL-1 o HMGB1 y otros mediadores como el óxido nítrico que potencian la inflamación y provocan lesiones tisulares. También es esencial para que la expresión inflamatoria sea llevada a cabo de forma completa, ya que su atenuación lleva a la autolimitación del proceso inflamatorio (37).

1.2.4 Respuesta del organismo

Tras haberse iniciado una agresión en el organismo se ponen en marcha una serie de acontecimiento fisiológicos. Esta respuesta en fase aguda se lleva a cabo por varios mediadores inflamatorios, como las citoquinas y por hormonas, sobretodo glucocorticoides (37).

Las citoquinas y los glucocorticoides activan los cambios de comportamiento y metabólicos de ciertas células y tejidos para neutralizar el agresor, controlar la

inflamación, promover la reparación y con todo ello volver a la normalidad fisiológica (37).

Se debe considerar que todo este proceso funciona como un proceso hemostático dinámico que incluye los sistemas del organismo más relevantes, como el sistema inmunológico, el cardiovascular y el SNC (37).

1.2.5 Autoregulación

La respuesta inflamatoria aguda se ve limitada por mecanismos contrareguladores que previenen la difusión de mediadores inflamatorias al torrente sanguíneo. Se producen inactivadores de citoquinas inflamatorias como la IL-10 que inhibien sobretodo la liberación de TNF-α y otras citoquinas proinflamatorias (41).

Mencionar que se produce una relación bidireccional con las citoquinas proinflamatorias y los glucocorticoides. Estos últimos pueden suprimir la síntesis de citoquinas pero a su vez, las citoquinas pueden desencadenar la liberación de glucocorticoides (37).

1.2.6 Generalización del proceso inflamatorio

La respuesta en fase aguda no suele durar más allá de unos días pero si la situación se mantiene se establece un descontrol de mediadores proinflamatorios siendo incapaz el organismo de controlar la respuesta. La reacción orgánica generalizada conduce a un fracaso funcional en diferentes órganos y sistemas y con ello, mayor mortalidad. Esta consecuencia es llamada *Síndrome de respuesta inflamatoria sitémica* (42).

1.3 La inflamación crónica y la enfermedad

Si el proceso inflamatorio perdura en el tiempo, las células que participan también lo hacen, con lo cual se erosiona el tejido y se establece una patología definida en un tejido en concreto, como la aterosclerosis, patologías secundarias de la amiloidosis reactiva como enfermedades neurodegenerativas (43). La situación crónica puede

contribuir a la aparición de condiciones patológicas como la autoinmunidad, la diabetes o el cáncer (44).

La inflamación no es una causa primaria, sin embargo, predomina en el papel de desarrollo de dichas enfermedades y el tratamiento dirigido a suprimir la inflamación en muchos casos puede mejorar el cuadro clínico (44).

Cuando se desconocen los acontecimientos patológicos primarios de ciertas enfermedades, la fisiopatología y el control de la inflamación resultan la mejor opción (37).

Las personas que padecen enfermedades inflamatorias crónicas mediadas por el sistema inmunitario presentan mayor prevalencia de depresión (45). Si se comparan las tasas de depresión en enfermedades inflamatorias con enfermedades no inflamatorias, estas últimas presentan menor prevalencia (46).

La depresión induce y mantiene la inflamación por disminución de la sensibilidad del sistema inmunitario a las hormonas glucocorticoides, siendo estas las encargadas del cese de la respuesta inflamatoria (47).

La Proteína C Reactiva (PCR) es un marcador de respuesta en fase aguda más usado como indicador de inflamación. Personas que padecen TDM presentan unos valores analíticos con concentraciones de PCR y citoquinas proinflamatorias más elevadas que en personas sanas (45).

2. JUSTIFICACIÓN

El trastorno depresivo mayor es una patología que afecta a una gran cantidad de personas a nivel mundial, siendo la más prevalente entre aquellas que perjudican la salud mental. Así mismo, no solo se ve afectada la esfera psicológica de la persona sino que también hay un deterioro global en la calidad de vida del que la padece, siendo la depresión uno de los trastornos más incapacitantes.

A pesar de tener un amplio abanico de fármacos antidepresivos y terapias para hacer frente a este trastorno, sigue habiendo un gran número de pacientes que no consiguen estar libres de enfermedad. Por ello, resulta de interés averiguar alguno de los motivos por el cual esto podría ocurrir.

Por otro lado, las enfermedades inflamatorias y de base inmune son patologías cada vez más frecuentes. La enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reumatoide, el lupus y la psoriasis son parte de ellas. El correcto manejo de estas es de una forma integral, ya que las personas que la padecen presentan un deterioro en su calidad de vida y con ello, un mayor riesgo de depresión.

Cabe recordar que la OMS refleja una tendencia creciente de personas afectas poniendo la alerta en la previsión de que en 2050 sea resultado de una prioridad a la que habrá que atender. Además, recalcar que en la actualidad hay un incremento de casos de depresión debido a la pandemia por SARS-CoV-2. Con todo ello, resulta de fundamental interés abordar la posible relación de la inflamación y la depresión y así lograr reducir la curva creciente de casos mejorando su manejo.

3. HIPÓTESIS

Dado que la depresión es un constructo amplio y difuso, la etiopatogenia no está del todo establecida y el riesgo que presentan otras enfermedades inflamatorias podría encontrarse relación con la inflamación.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo principal

Estudiar la posible asociación entre la depresión y la inflamación a partir de marcadores biológicos.

4.2 Objetivos secundarios

Comprobar la respuesta del tratamiento antidepresivo sobre la inflamación y la utilidad del tratamiento antiinflamatorio.

Examinar el uso de fármacos antidepresivos en patologías inflamatorias autoinmunes con la finalidad de analizar la asociación de la inflamación y la depresión.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Para desarrollar el presente trabajo se ha realizado una búsqueda bibliográfica, desde septiembre de 2021 hasta diciembre de 2021, en las fuentes y bases de datos de *PubMed* y *Google Scholar.*

De inicio, se llevó a cabo una búsqueda amplia de los términos “depresión” e “inflamación”, tanto en inglés como en español, con el objetivo de obtener una visión de forma general del tema.

Debido al gran volumen de información referente a los artículos publicados, éstos fueron sometidos a **criterios de inclusión**:

- Artículos en inglés y en español.
- Artículos publicados del 2015 hasta el 2021.
- Artículos completos de acceso gratuito.
- Artículos cuyo diseño son revisiones bibliográficas, meta-análisis y estudios clínicos.

Del mismo modo, se aplicaron los siguientes **criterios de exclusión**:

- Artículos que no están en inglés ni en español.
- Artículos publicados anteriores al año 2015.
- Artículos completos de acceso de pago.
- Artículos cuyo diseño son artículos de opinión.

Se buscaron los siguientes términos de forma combinada aplicando el operador boleano *AND* como conector entre éstos.

TABLA 2: Estrategia de búsqueda y resultados

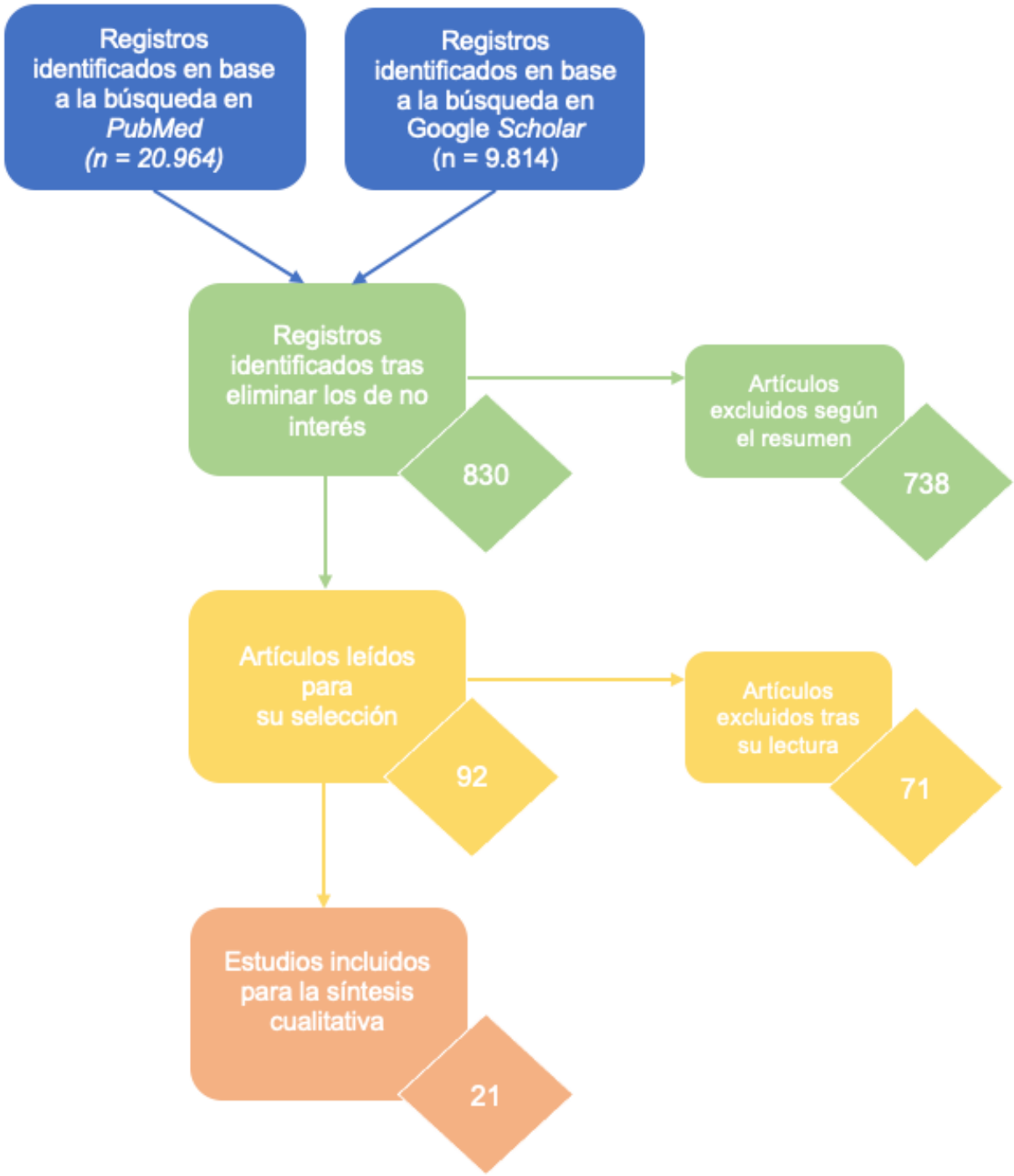
	Términos de búsqueda	Resultados
PubMed, Google Scholar	Depression	25.751
	Depression **AND** Inflammation	2.548
	Depression **AND** Anti inflammatory	1.143
PubMed	Depression **AND** Cytokines	520
	Inflammation **AND** Antidepressive	311
	Depression **AND** Inflammatory bowel disease	312
	Depression **AND** Rheumatoid arthritis	104
	Depression **AND** Psoriasis	89

Fuente: Elaboración propia

De los resultados obtenidos en la búsqueda se llevó a término un primer cribado, a partir del título, de aquellos artículos de interés sobre el tema tratado en el trabajo presente. Y, posteriormente, a partir del contenido del resumen o *abstract* se seleccionaron un total de 92 artículos. Tras la lectura de los artículos, únicamente se incluyen 21 artículos para los resultados de esta revisión bibliográfica.

La mayor parte de los artículos son obtenidos de la base de datos de *PubMed,* comprendidos entre los años 2015 y 2021 para abarcar los datos más recientes del tema dado su gran amplitud de información. Sin embargo, fueron seleccionadas algunas publicaciones de años previos a los criterios de inclusión para disponer de artículos relevantes para abarcar el tema. Concretamente, en este trabajo se evalúan dos del año 2013 y otro del año 2009.

Figura 1: Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica

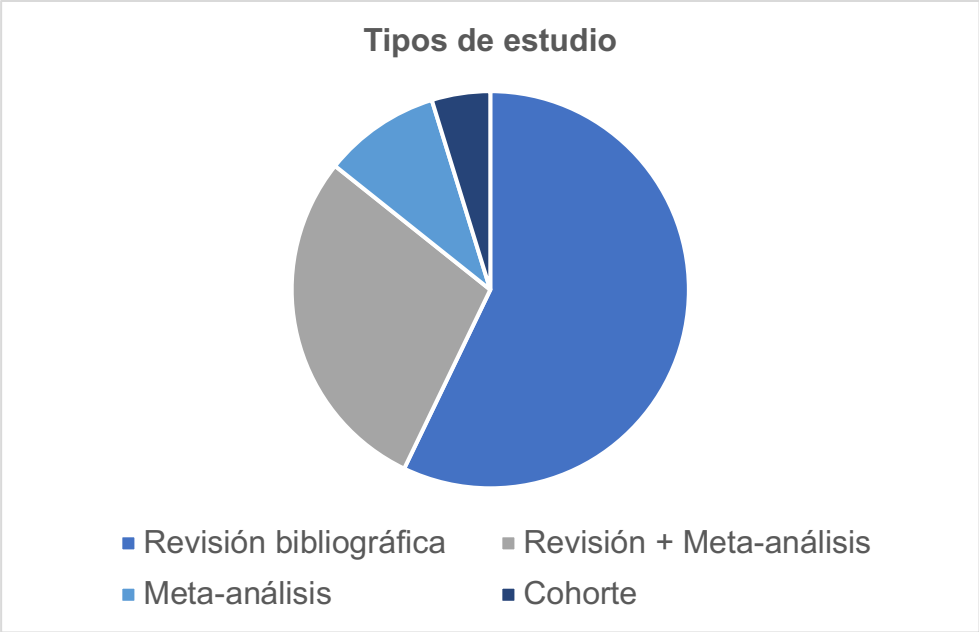


Fuente: Elaboración propia

6. RESULTADOS

Los 21 artículos incluidos para la presente revisión están constituidos según el diseño de estudio en 12 estudios de revisión bibliográfica, 6 estudios de revisión bibliográfica y meta-análisis, 2 estudios de meta-análisis y 1 estudio de cohorte.

Figura 2: Distribución del tipo de estudios seleccionados



Fuente: Elaboración propia

Cada uno de los artículos así como sus características se encuentran resumidos en las siguientes cuatro tablas.

La primera de ellas, incluye aquellos estudios que han aportado tanto información general en la relación entre la inflamación y la depresión a partir de los marcadores biológicos, así como datos sobre el tratamiento antiinflamatorio y antidepresivo.

TABLA 3: Estudios que aportan sobre la relación entre la inflamación y la depresión según marcadores biológicos, además de la respuesta al tratamiento.

Artículo, año	Tipo de estudio	Aporte
Osimo, E.F. et al. 2019 (45)	Revisión bibliográfica	Existe una creciente evidencia que sugiere una asociación entre la depresión y la inflamación. Uno de cada cuatro pacientes con depresión muestra niveles de PCR > 3 mg/dl. Sugiere que la inflamación podría ser una causa más que una simple consecuencia de la enfermedad. Niveles de PCR son más altos en aquellos pacientes resistentes al tratamiento. La mala respuesta al tratamiento se asocia a la activación de respuestas inmunitarias inflamatorias. El tratamiento antiinflamatorio tiene efecto antidepresivo. La medición de la PCR podría informar de aquellos pacientes con depresión que se beneficiarían de un tratamiento antiinflamatorio.
Erazo, R. 2020 (48)	Revisión bibliográfica	En pacientes con depresión se han encontrado componentes característicos de la inflamación en sangre periférica: aumento de citoquinas (IL-6, TNF), aumento de reactantes de fase aguda (PCR). El aumento de marcadores inflamatorios esta relacionado con la resistencia al tratamiento en pacientes con depresión. La administración de citoquinas proinflamatorias puede desencadenar síntomas depresivos. Y la inhibición de citoquinas inflamatorias reduce síntomas depresivos en pacientes con síntomas autoinmunes e inflamatorios.

TABLA 3 (continuación): Estudios que aportan sobre la relación entre la inflamación y la depresión según marcadores biológicos, además de la respuesta al tratamiento.

Artículo, año	Tipo de estudio	Aporte
Torales, J. et al. 2018 (49)	Revisión bibliográfica	Se ha propuesto una relación causal de depresión a inflamación, otra de inflamación a depresión y otra que analiza una relación bidireccional entre ambas. La producción de citoquinas en procesos inflamatorios y su relación con alteraciones neurobiológicas en la depresión constituyen un punto de abordaje terapéutico en los trastornos depresivos. En la depresión se ha podido demostrar un efecto clínicamente significativo de los antiinflamatorios en monoterapia o en terapia adyuvante. El fármaco que presenta mayor evidencia en la depresión es el celecoxib.
Bavaresco, D.V. et al. 2020 (50)	Revisión bibliográfica y meta-análisis	La inflamación está asociada con una mayor vulnerabilidad a nuevos episodios de depresión y puede perpetuar la condición crónica de la enfermedad. Un desequilibrio proinflamatorio puede contribuir a la patogenia de los trastornos del estado de ánimo y comorbilidades relacionadas. El aumento de IL-6 y el TNF puede ser un factor de alteraciones en el comportamiento, neuroplasticidad y estructura cerebral. La inhibición de citoquinas mejora los síntomas antidepresivos y aumenta la respuesta de los antidepresivos. El aumento de TNF en pacientes depresivos predice una resistencia al tratamiento antidepresivo y por otro lado, predice una respuesta exitosa del tratamiento dirigido al sistema inmune.

Fuente: Elaboración propia

La segunda tabla (tabla 4) refiere únicamente aquellos trabajos que se centran en exponer la relación entre la inflamación y la depresión a través de los marcadores biológicos.

TABLA 4: Estudios sobre la relación entre la inflamación y la depresión.

Artículo, año	Tipo de estudio	Aporte
Smith, J.K. et al. 2018 (51)	Revisión bibliográfica	La teoría inflamatoria de la depresión postula que un aumento de los niveles inflamatorios pueden causar depresión. La IL-6 es un indicador de síntomas depresivos y la PCR está involucrada en la etiología de la depresión. Así como el factor de necrosis tumoral. Citoquinas proinflamatorias pueden atravesar la barrera hematoencefálica y actuar directamente sobre las estructuras cerebrales que regulan las emociones involucradas en la depresión, como la amígdala.
Miller, A.H. et al. 2009 (52)	Revisión bibliográfica	Tanto pacientes medicamente enfermos como pacientes medicamente sanos con depresión presentan todas las características de inflamación. La exposición prolongada a citoquinas conduce a marcadas alteraciones del comportamiento en humanos. Personas que padecen depresión presentan un aumento de biomarcadores inflamatorios que acceden al cerebro e interaccionan dando lugar a una gran diversidad de cambios conductuales que se superponen con los identificados en la depresión.

TABLA 4 (continuación): Estudios sobre la relación entre la inflamación y la depresión.

Artículo, año	Tipo de estudio	Aporte
Valkanova, V. et al. 2013 (53)	Revisión bibliográfica y meta-análisis de estudios longitudinales	Los episodios depresivos previos aumentan la probabilidad de nuevos episodios al amplificar la respuesta de las citoquinas proinflamatorias. Los marcadores inflamatorios aumentan en la depresión incluso en ausencia de enfermedad sistémica autoinmune o infecciosa. Marcadores inflamatorios elevados preceden el desarrollo de síntomas depresivos, aunque no se puede afirmar si la PCR y la IL-6 elevadas representan una asociación, un factor de riesgo o un factor causal de la depresión.

Fuente: Elaboración propia

La tabla 5 recoge los estudios que recogen la respuesta al tratamiento antidepresivo y antiinflamatorio de las personas afectas de TDM.

TABLA 5: Estudios sobre la respuesta al tratamiento antidepresivo y antiinflamatorio.

Artículo, año	Tipo de estudio	Aporte
Leighton, S.P. et al. 2018 (46)	Revisión bibliográfica y meta-análisis	Una mayor inflamación inicial se asocia con una falta de respuesta al tratamiento antidepresivo. La alta tasa de fracaso del tratamiento probablemente refleja una comprensión incompleta de la patogenia de los trastornos depresivos.
Liu, J. et al. 2019 (54)	Revisión bibliográfica y meta-análisis	El tratamiento antidepresivo influye en el proceso inflamatorio, reduciendo específicamente IL6 y TNF. En los pacientes respondedores al tratamiento antidepresivo presentan menores niveles de aumento de marcadores inflamatorios y con ello, disminución de estos tras el tratamiento. En los pacientes depresivos refractarios al tratamiento no disminuye el TNF tras los antidepresivos.
Strawbridge, R. et al. 2015 (55)	Meta-análisis	Los pacientes que no responden al tratamiento tienen mayores niveles de inflamación al inicio. La refractariedad del tratamiento se caracteriza por niveles de inflamación persistentemente altos. El efecto antiinflamatorio de antidepresivos puede ser suficiente para revertir la respuesta inflamatoria de la depresión. No es así en pacientes con depresión más grave y a su vez la inflamación puede actuar como factor de mantenimiento.

TABLA 5 (continuación): Estudios sobre la respuesta al tratamiento antidepresivo y antiinflamatorio.

Artículo, año	Tipo de estudio	Aporte
Allison, D.J. et al 2019 (56)	Revisión bibliográfica de ensayos clínicos aleatorizados	Las mejoras en la depresión después del tratamiento con antidepresivos se asocian con una reducción de la inflamación. Los ISRS y ISRN pueden inducir un efecto antiinflamatorio considerable. El celecoxib reduce, en el estudio, de forma significativa los niveles de IL-6.
Bai, S. et al. 2019 (57)	Revisión bibliográfica y meta-análisis	Los agentes antiinflamatorios ejercen un efecto antidepresivo en el tratamiento de la depresión, mostrando efectos prometedores para el TDM.
Almeida, I.B. et al. 2020 (58)	Revisión bibliográfica y meta-análisis	Los antidepresivos presentan un efecto sobre las citoquinas. La fluoxetina modula el sistema neuroinflamatorio reduciendo niveles de citoquinas como IL-6 y TNF, reduciendo así síntomas depresivos.
Morales, P.E. et al. 2016 (59)	Revisión bibliográfica	El celecoxib ha mostrado un efecto antidepresivo con una disminución de niveles de IL-6 y reduciendo los síntomas depresivos.
Köhler, O. et al. 2015 (60)	Revisión bibliográfica	Añadir celecoxib como tratamiento adyuvante en pacientes con depresión representa un manejo seguro.

Fuente: Elaboración propia

Y para finalizar, la última tabla refleja aquellos estudios que tratan las patologías autoinmunes e inflamatorias en relación con la depresión, bien sea por el riesgo, el curso o el tratamiento de la enfermedad.

TABLA 6: Estudios sobre la relación de patologías inflamatorias autoinmunes con la depresión.

Artículo, año	Tipo de estudio	Aporte
Frolkis, A.D. et al. 2018 (61)	Estudio de cohorte retrospectivo	Los pacientes con EII tienen más probabilidades de sufrir depresión y ésta empeorar el pronóstico de EII. La terapia antidepresiva puede ser beneficiosa en la EII mejorando el pronóstico. La terapia anti-TNF, administrada en la EII, puede mejorar el comportamiento depresivo asociado a la enfermedad.
Mikocka-Walus, A. et al. 2020 (62)	Revisión bibliográfica	En aquellos pacientes con EII que toman antidepresivos se ha notado un efecto beneficioso de estos en su bienestar. Los antidepresivos pueden ayudar a abordar los síntomas funcionales comórbidos de la EII, reducir potencialmente la depresión y mejorar la actividad de la enfermedad.
Martin-Subero, M. et al. 2015 (63)	Revisión bibliográfica	La prevalencia de los trastornos psiquiátricos es mayor en los pacientes con EII que en las personas sanas. La depresión es un factor de susceptibilidad para la recaída. La depresión en pacientes con EII juega un papel en la fisiopatología y/o curso de la enfermedad. Aunque la bidireccionalidad de la depresión y la EII aún no se ha determinado experimentalmente. El anti-TNF pueden mejorar los síntomas depresivos en pacientes con otros trastornos inmunes. Y los antidepresivos pueden mejorar la EII.

TABLA 6 (continuación): Estudios sobre la relación de patologías inflamatorias autoinmunes con la depresión.

Artículo, año	Tipo de estudio	Aporte
Nerukar, L. et al. 2018 (64)	Revisión bibliográfica	Alteraciones inmunes de la artritis reumatoide están también implicadas en la patología depresiva y dicha asociación podría explicar la mayor carga de depresión en personas con artritis reumatoide comparando con la población general.
Matcham, F. et al. 2013 (65)	Meta-análisis	La depresión es más común en personas afectas de artritis reumatoide que en la población general. Los pacientes deprimidos con AR presentan peores resultados a largo plazo y más comorbilidades. Es difícil distinguir entre pacientes con un trastorno depresivo y aquellos que muestran una reacción normal a vivir con una enfermedad crónica debilitante.
González-Parra, S. et al. 2018 (66)	Revisión bibliográfica	La depresión que padecen las personas afectas de psoriasis es más grave que la población general y empeora el pronóstico de la enfermedad. La prevención y el tratamiento precoz de la depresión en pacientes con psoriasis puede ser útil para mejorar la psoriasis. El tratamiento con anti-TNF disminuye la gravedad de los síntomas depresivos de forma independiente a la gravedad de la psoriasis.

Fuente: Elaboración propia

7. DISCUSIÓN

El objetivo de la presente revisión es estudiar si existe cierta relación entre la depresión y la inflamación a partir de los marcadores biológicos como la PCR, la IL-6 o el TNF. El elevado número de personas afectas por este trastorno mental y sobretodo, el tiempo que se someten a fármacos siendo en muchos casos ineficaces, recalca la necesidad de averiguar el motivo por el cual podría ocurrir, y parece ser que puede encontrarse parte de la respuesta en la inflamación. Esta alta tasa de fracaso al tratamiento probablemente refleja que la etiopatogenia de los trastornos depresivos no está claramente definida (46).

Los 21 artículos revisados describen cierta relación, aunque como explica Valkanova, V. et al. se desconoce cómo es esta relación, pudiendo ser una asociación, un factor de riesgo o un factor causal (53). También, Torales, J. et al. propone una relación causal de depresión a inflamación, otra de inflamación a depresión y otra que analiza una relación bidireccional entre ambas (49).

Osimo, E.F. et al. afirman que en la actualidad existe una creciente evidencia que sugiere una asociación entre la depresión y la inflamación (45). La teoría inflamatoria de la depresión postula que los niveles de inflamación podrían causar depresión (51). De tal forma que, citoquinas inflamatorias (IL-6 y TNF) aparecen elevadas en personas afectas de depresión y además influyen en varios mecanismos relacionados, mostrando así su asociación (46,48,53,58).

Para demostrar mejor la relación, administrar citoquinas proinflamatorias puede desencadenar síntomas depresivos al igual que la inhibición de dichas citoquinas proinflamatorias reduce los síntomas depresivos (48).

Tener los niveles aumentados de citoquinas inflamatorias en sangre periférica permite que accedan al cerebro cruzando la barrera hematoencefálica e interaccionar con éste (51,52). Actúan sobre el metabolismo de los neurotransmisores, la función neuroendocrina y la plasticidad neuronal (50), directamente sobre estructuras cerebrales que regulan las emociones involucradas en la depresión, como la amígdala

(51). Todo ello, da lugar a una variedad de cambios conductuales que se superponen con los identificados en la depresión (52).

Para establecer de manera más contundente la asociación entre la elevación de marcadores biológicos de inflamación y la depresión, este trabajo se ha centrado en analizar los artículos que estudian la respuesta al tratamiento antidepresivo ya que a partir de la respuesta terapéutica se demuestra con mayor claridad la relación.

En primer lugar, explicar que la PCR es el indicador de inflamación más comúnmente usado y tiene los datos normativos mejor establecidos (56). Se ha informado que aquellos pacientes con depresión refractaria al tratamiento presentan niveles de PCR más elevados que aquellos pacientes con depresión que responden al tratamiento (45). Así mismo, los pacientes con depresión refractaria presentan niveles mayores de citoquinas inflamatorias (55).

Los antidepresivos presentan un efecto antiinflamatorio el cual no resulta suficientemente efectivo en aquellos pacientes con unos niveles mayores de inflamación al inicio de la terapia, el cual si resulta efectivo en aquellos pacientes con niveles menores de inflamación apareciendo una reducción significativa de ésta tras el tratamiento (54).

En cuanto a los agentes antiinflamatorios, Bai, S. et al. afirman que ejercen un efecto antidepresivo en el tratamiento (57). La inhibición de las citoquinas inflamatorias permite mejorar los síntomas depresivos y aumentar la respuesta del paciente a los antidepresivos (50,52).

Allison, D.J. et al. explican que las mejoras en la depresión tras la terapia con antidepresivos son debidas a una reducción de la inflamación (56). Por lo tanto, podría ser de gran utilidad la medición de niveles de PCR previo a la terapia para cuantificar la inflamación y seleccionar aquellos pacientes con mayores niveles de inflamación, que se prevé que el efecto antiinflamatorio del tratamiento depresivo no será suficiente, y se beneficiarían de una terapia con agentes antiinflamatorios (45).

Por ejemplo, el celecoxib es un antiinflamatorio que ha demostrado efecto antidepresivo al aliviar los síntomas a partir de la reducción de niveles de IL-6 (56,59). Además, Almeida, I.B. et al. han planteado la hipótesis de que la fluoxetina, un fármaco antidepresivo, actúa para modular el sistema neuroinflamatorio, reducir los niveles de citoquinas y con ello reducir así los síntomas depresivos (58). De tal forma, se ha demostrado un efecto clínicamente significativo de los antiinflamatorios tanto en monoterapia como en terapia adyuvante de los antidepresivos (49).

En segundo lugar, analizar las enfermedades inflamatorias autoinmunes en relación con el curso y la respuesta al tratamiento ha sido también de utilidad para fortalecer la asociación entre la inflamación y la depresión. Entre todas, en este estudio, se ha optado por elegir aquellos artículos que trataran dicho tema según la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reumatoide y la psoriasis. Estas son las enfermedades que se estudian por ser de las más prevalentes y por ello, obtener más información de calidad al respeto.

Los estudios demuestran que los pacientes con EII, AR o psoriasis presentan depresión con más frecuencia que la población general (63–66). Además, la presencia del trastorno mental afecta en el curso de la enfermedad y empeora su pronóstico (61,65).

Por una parte, la terapia antidepresiva parece ser beneficiosa en las enfermedades inflamatorias autoinmunes, ya que disminuyen los síntomas de la patología de base aportando un mayor bienestar al paciente y con ello un mejor pronóstico (61–63). Y por otro lado, el tratamiento de base de estas enfermedades puede ser con una terapia anti-TNF la cual ha mostrado resultados positivos en mejorar el comportamiento depresivo de estos pacientes (61,63,66). Una vez más, la ausencia de un marcador inflamatorio como es el TNF reduce significativamente la presencia de depresión.

Las limitaciones de este trabajo incluyen los diferentes métodos para evaluar la depresión que han utilizado los estudios incluidos, lo que dificulta probar la asociación entre la prevalencia de la inflamación y la gravedad de la depresión. Así mismo, la gran parte de los estudios de la revisión han evaluado los síntomas depresivos en

lugar de evaluar la depresión clínica. Es probable que los criterios de inclusión usados, impidieran analizar otros estudios que hubieran sido de utilidad. Del mismo modo, el sesgo del idioma también ha podido ser un problema ya que al revisar las publicaciones en inglés y español, podría explicar la razón por la cual la mayoría de los estudios presentes se han realizado en países occidentales.

Para concluir, desde los objetivos analíticos a los que corresponde el presente trabajo, habría que señalar que tanto la terapia antiinflamatoria como la terapia antidepresiva, en menor medida, disminuyen los niveles de citoquinas y la PCR lo cual significa que reducen los marcadores biológicos de inflamación. De tal manera que aquellas personas refractarias al tratamiento con antidepresivos y necesidad de una terapia con antiinflamatorios para obtener una respuesta más efectiva al reducir los marcadores inflamatorios, orienta a la posible implicación de un mecanismo inflamatorio en la etiopatogenia del trastorno depresivo mayor. Torales, J. et al. defienden que la producción de citoquinas en procesos inflamatorios y su relación con alteraciones neurobiológicas observadas en la depresión constituyen un punto de abordaje terapéutico para los trastornos depresivos (49).

El estudio de enfermedades inflamatorias autoinmunes en relación a su tratamiento de base y al tratamiento antidepresivo, han servido de apoyo para relacionar que la depresión puede estar presente en aquellas personas con alteración del equilibrio autoinflamatorio del organismo. A su vez, Frolkis, A.D. et al. aceptan que la inflamación es una característica de la depresión ya que se observan niveles aumentados de citoquinas proinflamatorias en ausencia de enfermedad autoinmune (61).

Queda abierto para trabajos futuros, el estudio en profundidad de la inflamación dentro de la etiopatogenia de la depresión para así obtener nuevas líneas de tratamiento encaminadas a reducir, en su posibilidad, la refractariedad que aparece en muchos pacientes con depresión. Además, la depresión inflamatoria debería ser considerada un subtipo de depresión.

8. CONCLUSIONES

1. Se describe asociación entre la depresión y la inflamación.

2. Aquellas personas que padecen depresión, presentan marcadores biológicos de inflamación, como la PCR, IL-6 o TNF, elevados.

3. La elevación de citoquinas inflamatorias conduce a alteraciones del comportamiento en humanos a partir de cambios estructurales en el cerebro que se superponen con la depresión.

4. Presentar marcadores inflamatorios elevados encamina a una falta de respuesta al tratamiento antidepresivo.

5. Los fármacos antidepresivos tienen efecto antiinflamatorio al disminuir IL-6 y TNF, pero la presencia de una elevada inflamación lo reduce.

6. La mejoría clínica en la depresión tras el tratamiento antidepresivo se asocia a una reducción de la inflamación.

7. La terapia con antiinflamatorios reduce los niveles de PCR y citoquinas, además de potenciar el efecto antidepresivo.

8. Medir la PCR antes de tratar la depresión aportaría información sobre los pacientes que se beneficiarían de un tratamiento antiinflamatorio.

9. Pacientes con enfermedad inflamatoria autoinmune como la EII, la AR o la psoriasis, presentan mayores tasas de depresión que la población general.

10. La terapia con antidepresivos puede resultar beneficiosa en enfermedades inflamatorias autoinmunes mejorando el curso y el pronóstico de éstas. Así como la terapia biológica de la propia enfermedad mejora los síntomas depresivos.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Pengaruh PMA, PMDN, TK dan I. Therapeutic Area Head. 2020;2507(February):1–9.

2. Gutiérrez-Rojas L, Porras-Segovia A, Dunne H, Andrade-González N, Cervilla JA. Prevalence and correlates of major depressive disorder: A systematic review. Brazilian Journal of Psychiatry. 2020;42(6):657–72.

3. Organización Mundial de la Salud. Centro de prensa: Depresión [internet]. 2001. [cited 2022 march 19] Available from: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression

4. Mental Health America. ¿Qué es la depresión? [internet] Available from: https://mhanational.org/que-es-la-depresion

5. Cuijpers P, Quero S, Dowrick C, Arroll B. Psychological Treatment of Depression in Primary Care: Recent Developments. Current Psychiatry Reports. 2019;21(12).

6. Sivertsen H, Helvik A, Engedal K. Depression and Quality of Life in Older Persons: A Review. 2015;(7491):311–39.

7. James Sadock B, Alcott Sadock V, Ruiz P. Trastornos del estado de ánimo. In: Sinopsis de psiquiatría. 11ª ed. Wolters Kluwers; 2015. p. 347–86.

8. González A, López P, Zorrilla I. Depresión unipolar y otras depresiones. Manual de Psiquiatría. 2009.

9. Catalán Campos R. Epidemiología y factores de riesgo de los trastornos afectivos. In: Tratado de pisquiatría. 2ª ed. Barcelona: Ars medica; 2010. p. 1221–33.

10. Vallejo Ruiloba J, Gastró Ferrer C. Nosología de los trastornos afectivos. In: Tratado de pisquiatría. 2ª ed. Barcelona: Ars medica; 2010. p. 1212–20.

11. National Institue of Mental Health. Mental health information: Depresión [Internet] Available from: https://www.nimh.nih.gov/health/publications/espanol/depresion-sp

12. Robinson MJ, Edwards SE, Iyengar S, Bymaster F, Clark M, Katon W. Lilly USA, LLC, Indianapolis, IN, 2 Department of Psychiatry, Indiana University Medical School, Indianapolis, IN, 3 Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, 4 Department of Psychiatry a. 2009;(1):5031–51.

13. Pérez Solà V, Urretavizcaya Sarachaga M. Clínica de la depresión. In: Tratado de psiquiatría. 2ª ed. Barcelona: Ars medica; 2010. p. 1297–320.

14. NIH. Ansiedad, Depresión y Distimia. MedlinePlus [Internet]. Available from: https://medlineplus.gov/spanish/anxiety.html

15. Blazer DG. Depression in Late Life: Review and Commentary. Focus. 2009;7(1):118–36.

16. Crespo J. Psicopatología de la afectividad. In: Introducción a la psicopatología y psiquiatría. 5ª ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2002.

17. Berrios GE. The history of mental symptoms: Descriptive psychopathology since the nineteenth century. Cambridge, University Press 1985.

18. Paris J. The Mistreatment of Major Depressive Disorder Le traitement fautif du trouble dépressif majeur. CanJPsychiatry. 2014;5959(33):148–51.

19. Kessing L. Epidemiology of subtypes of depression. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2007;115(SUPPL. 433):85–9.

20. López-Iber Aliño JJ. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV-TR). Barcelona: Elsevier Masson; 2002.

21. Arlington VA. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5. Washigton DC: Asociación Americana de Psiquiatría; 2013.

22. Guadarrama L, Escobar A ZL. Bases neuroquímicas y neuroanatómicas de la depresión. In: Revista De La Facultad De Medicina. 2006;49(2):66–72.

23. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington HL, et al. Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. Science. 2003;301(5631):386–9.

24. Chirita AL, Gheorman V, Bondari D, Rogoveanu I. Current understanding of the neurobiology of major depressive disorder. Romanian Journal of Morphology and Embryology. 2015;56(2):651–8.

25. Coppen A. The biochemistry of affective disorders. The British journal of psychiatry: the journal of mental science. 1967;113(504):1237–64.

26. Harvey BH, McEwen BS, Stein DJ. Neurobiology of antidepressant withdrawal: Implications for the longitudinal outcome of depression. Biological Psychiatry. 2003;54(10):1105–17.

27. Navarro Odriozola V, Gastró Ferrer C. Neuroquímica de las depresiones. In: Tratado de psiquiatría. Barcelona: Ars medica; 2010. p. 1273–81.

28. Heimer L, van Hoesen GW. The limbic lobe and its output channels: Implications for emotional functions and adaptive behavior. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2006;30(2):126–47.

29. Parker KJ, Schatzberg AF, Lyons DM. Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. Hormones and Behavior. 2003;43(1):60–6.

30. Füchsl AM, Uschold-Schmidt N, Reber SO. Chronic psychosocial stress in male mice causes an up-regulation of scavenger receptor class B type 1 protein in the adrenal glands. Stress. 2013;16(4):461–8.

31. Grippo AJ, Johnson AK. Stress, depression and cardiovascular dysregulation: A review of neurobiological mechanisms and the integration of research from preclinical disease models. Stress. 2009;12(1):1–21.

32. Vallejo Ruiloba J, Urretavizcaya Sarachaga M. Tratamiento agudo y prolongado de las depresiones. In: Tratado de pisquiatría. 2ª ed. Barcelona: Ars medica; 2010. p. 1321–47.

33. Papakostas GI, Thase ME, Fava M, Nelson JC, Shelton RC. Are Antidepressant Drugs That Combine Serotonergic and Noradrenergic Mechanisms of Action More Effective Than the Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Treating Major Depressive Disorder? A Meta-analysis of Studies of Newer Agents. Biological Psychiatry. 2007;62(11):1217–27.

34. Benedí J, Romero C. Antidepresivos. In: Farmacia Espacio de Salud. 2005;19.

35. Montgomery SA, Judge R. Treatment of depression with associated anxiety: Comparison of tricyclic antidepressant and selective serotonin reuptake inhibitors. Acta Psychiatrica Scandinavica, Supplement. 2000;101(403):9–16.

36. Kasper S, Fuger J, Möller HJ. Comparative Efficacy of Antidepressants. Drugs. 1992;43(2):11–23.

37. García Barreno P. Inflamación. In: Revista de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. 2010;102:207–20.

38. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. Nature. 2008;454(7203):428–35.

39. Pockley AG. 1 Heat shock proteins in health and disease: Therapeutic targets or therapeutic agents? Expert Reviews in Molecular Medicine. 2001;3(23):1–21.

40. Müller S, Scaffidi P, Degryse B, Bonaldi T, Ronfani L, Agresti A, et al. 2 The double life of HMGB1 chromatin protein: Architectural factor and extracellular signal. EMBO Journal. 2001;20(16):4337–40.

41. Melmed S. 4 The immuno-neuroendocrine interface. Journal of Clinical Investigation. 2001;108(11):1563–6.

42. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. 5 The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. New England Journal of Medicine. 2003;348(16):1546–54.

43. Libby P. 3 Inframmation in Atherosclerosis: From Pathology To Practice. J Am Coll Cardiol. 2009;53(23):2129–38.

44. Kolesnikov SS, Bystrova MF. Molecular and cellular mechanisms of taste. Biologicheskie Membrany. 2018;35(6):409–23.

45. Osimo EF, Baxter LJ, Lewis G, Jones PB, Khandaker GM. Prevalence of low-grade inflammation in depression: A systematic review and meta-Analysis of CRP levels. Psychological Medicine. 2019;49(12):1958–70.

46. Leighton SP, Nerurkar L, Krishnadas R, Johnman C, Graham GJ, Cavanagh J. Chemokines in depression in health and in inflammatory illness: A systematic review and meta-Analysis. Molecular Psychiatry [Internet]. 2018;23(1):48–58. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/mp.2017.205

47. Diaz Villa BA, González González C. Actualidades en neurobiología de la depresión. Rev Lationam Psiquitría. 2012;11(3):106–15.

48. Erazo R. Depresión e inflamación: ¿Una relación más allá del azar? Revista médica Clínca Las Condes [Internet]. 202;31(2):188-96. Available from: hhttps://doi.org/10.1016/j.rmclc.2020.02.006

49. Torales J. El rol de los fármacos antiinflamatorios en la depresión | Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna. 2018;5(1):71–7.

50. Bavaresco D v., Uggioni MLR, Ferraz SD, Marques RMM, Simon CS, Dagostin VS, et al. Efficacy of infliximab in treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 2020;188(July 2019).

51. Smith KJ, Au B, Ollis L, Schmitz N. The association between C-reactive protein, Interleukin-6 and depression among older adults in the community: A systematic review and meta-analysis. Experimental Gerontology [Internet]. 2018;102(September 2017):109–32. Available from: https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.12.005.

52. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: The role of cytokines in the pathophysiology of major depression. Psiquiatria Biologica. 2010;17(2):71–80.

53. Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Journal of Affective Disorders [Internet]. 2013;150(3):736–44. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2013.06.004

54. Liu JJ, Wei Y bin, Strawbridge R, Bao Y, Chang S, Shi L, et al. Peripheral cytokine levels and response to antidepressant treatment in depression: a systematic review and meta-analysis. Molecular Psychiatry [Internet]. 2020;25(2):339–50. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41380-019-0474-5

55. Strawbridge R, Arnone D, Danese A, Papadopoulos A, Herane Vives A, Cleare AJ. Inflammation and clinical response to treatment in depression: A meta-analysis. European Neuropsychopharmacology. 2015;25(10):1532–43.

56. Allison DJ, Sharma B, Timmons BW. The efficacy of anti-inflammatory treatment interventions on depression in individuals with major depressive disorder and high levels of inflammation: A systematic review of randomized clinical trials. Physiology and Behavior [Internet]. 2019;207(April):104–12. Available from: https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.05.006

57. Bai S, Guo W, Feng Y, Deng H, Li G, Nie H, et al. Efficacy and safety of anti-inflammatory agents for the treatment of major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 2020;91(1):21–32.

58. Almeida IB, Gomes IA, Shanmugam S, de Moura TR, Magalhães LS, de Aquino LAG, et al. Inflammatory modulation of fluoxetine use in patients with depression: A systematic review and meta-analysis. Cytokine. 2020;131(April):0–5.

59. Morales-hernández PE, Bermúdez-ocaña DY, Tovilla-zarata CA, De ME. Celecoxib: más allá de su actividad antiinflamatoria, antipirética y analgésica. Salud en Tabasco. 2016;22(1–2):46–50.

60. Köhler O, Krogh J, Mors O, Benros ME. Inflammation in Depression and the Potential for Anti-Inflammatory Treatment. Current Neuropharmacology. 2016;14:732–42.

61. Frolkis AD, Vallerand IA, Shaheen AA, Lowerison MW, Swain MG, Barnabe C, et al. Depression increases the risk of inflammatory bowel disease, which may be mitigated by the use of antidepressants in the treatment of depression. Gut. 2019;68(9):1606–12.

62. Mikocka-Walus A, Ford AC, Drossman DA. Antidepressants in inflammatory bowel disease. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology [Internet]. 2020;17(3):184–92. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41575-019-0259-y

63. Martin-Subero M, Anderson G, Kanchanatawan B, Berk M, Maes M. Comorbidity between depression and inflammatory bowel disease explained by immune-inflammatory, oxidative, and nitrosative stress; Tryptophan catabolite; And gut-brain pathways. CNS Spectrums. 2016;21(2):184–98.

64. Nerurkar L, Siebert S, McInnes IB, Cavanagh J. Rheumatoid arthritis and depression: an inflammatory perspective. The Lancet Psychiatry [Internet]. 2019;6(2):164–73. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30255-4

65. Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. Rheumatology (United Kingdom). 2013;52(12):2136–48.

66. González-Parra S, Daudén E. Psoriasis and Depression: The Role of Inflammation. Actas Dermo-Sifiliograficas [Internet]. 2019;110(1):12–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2018.05.009

10. ANEXOS

ANEXO 1: Especificación de características mixtas

ESPECIFICACIÓN DE CARACTERÍSTICA MIXTAS DEL TDM	
A	Al menos tres de los síntomas maníacos/hipomaníacos siguientes están presentes casi todos los días durante la mayoría de los días de un episodio de depresión mayor:
1. Estado de ánimo elevado, expansivo.	
2. Aumento de la autoestima o sentimiento de grandeza.	
3. Más hablador de lo habitual o presión para mantener la conversación.	
4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van a gran velocidad.	
5. Aumento de la energía dirigida a un objetivo (social, en el trabajo o la escuela, o sexual).	
6. Implicación aumentada o excesiva en actividades que tienen muchas posibilidades de consecuencias dolorosas (p. ej., dedicarse de forma desenfrenada a compras, juergas, indiscreciones sexuales o inversiones de dinero imprudentes).	
7. Disminución de la necesidad de sueño (se siente descansado a pesar de dormir menos de lo habitual; contrastar con el insomnio).	
B	Los síntomas mixtos son observables por parte de otras personas y representan un cambio del comportamiento habitual del individuo.
C	En individuos cuyos síntomas cumplen todos los criterios de manía o hipomanía, el diagnóstico será trastorno bipolar I o bipolar II.
D	Los síntomas mixtos no se pueden atribuir a los efectos fi- siológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento u otro tratamiento).
Nota: Las características mixtas asociadas a un episodio de depresión mayor son un factor de riesgo significativo para el desarrollo de trastorno bipolar I o bipolar II. Por lo tanto, para planificar el tratamiento y controlar la respuesta terapéutica es clínicamente útil apreciar la presencia de este especificador.	

Fuente: Arlington VA. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5. Washigton DC: Asociación Americana de Psiquiatría; 2013.

Relación entre trastorno depresivo e inflamación: una revisión teórica

Autora / Maria del Mar Manresa Mas

Tutor / Dr. Ignacio Díaz Fernández-Alonso

Objetivos

Averiguar si hay asociación entre la depresión y la inflamación a partir de marcadores biológicos.

Comprobar la respuesta del tratamiento antidepresivo sobre la inflamación y la utilidad del tratamiento antiinflamatorio.
Examinar el uso de fármacos antidepresivos en patologías inflamatorias autoinmunes con la finalidad de analizar la asociación de la inflamación y la depresión.

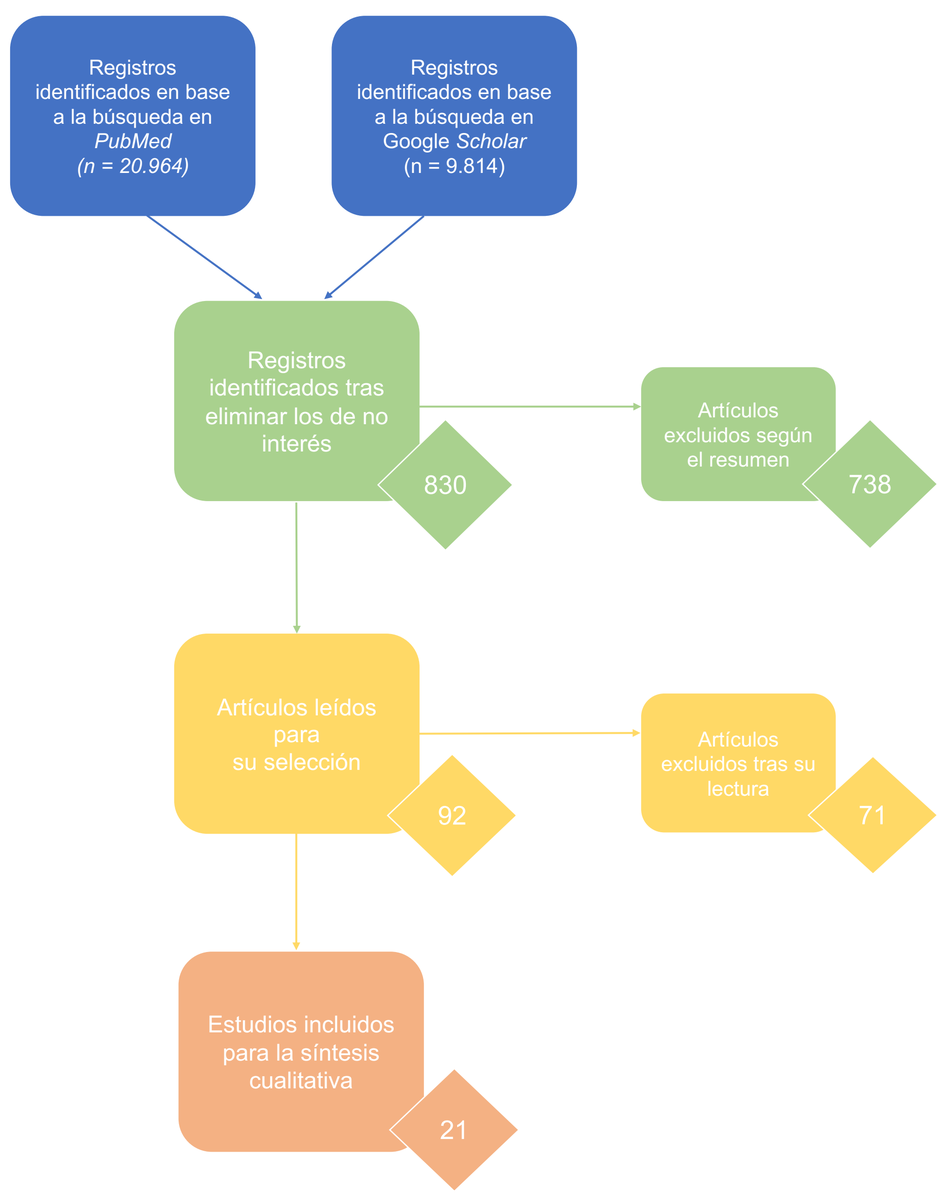
Hipótesis

Dado que la depresión es un constructo amplio y difuso, la etiopatogenia no está del todo establecida y el riesgo que presentan otras enfermedades inflamatorias podría encontrarse relación con la inflamación.

Resultados

Los 21 artículos analizados pueden resumirse según lo que han aportado a la revisión: la relación entre la inflamación y la depresión, la respuesta al tratamiento antidepresivo y antiinflamatorio y la relación de patologías inflamatorias autoinmunes con la depresión.

Material y Métodos



Conclusiones

- Se describe asociación entre la depresión y la inflamación.
- Aquellas personas que padecen depresión, presentan marcadores biológicos de inflamación, como la PCR, IL-6 o TNF, elevados.
- La elevación de citoquinas inflamatorias conduce a alteraciones del comportamiento en humanos a partir de cambios estructurales en el cerebro que se superponen con la depresión.
- Presentar marcadores inflamatorios elevados encamina a una falta de respuesta al tratamiento antidepresivo.
- Los fármacos antidepresivos tienen efecto antiinflamatorio al disminuir IL-6 y TNF, pero la presencia de una elevada inflamación lo reduce.
- La mejoría clínica en la depresión tras el tratamiento antidepresivo se asocia a una reducción de la inflamación.
- La terapia con antiinflamatorios reduce los niveles de PCR y citoquinas, además de potenciar el efecto antidepresivo.
- Medir la PCR antes de tratar la depresión aportaría información sobre los pacientes que se beneficiarían de un tratamiento antiinflamatorio.
- Pacientes con enfermedad inflamatoria autoinmune como la EII, la AR o la psoriasis, presentan mayores tasas de depresión que la población general.
- La terapia con antidepresivos puede resultar beneficiosa en enfermedades inflamatorias autoinmunes mejorando el curso y el pronóstico de estas. Así como la terapia biológica de la propia enfermedad mejora los síntomas depresivos.