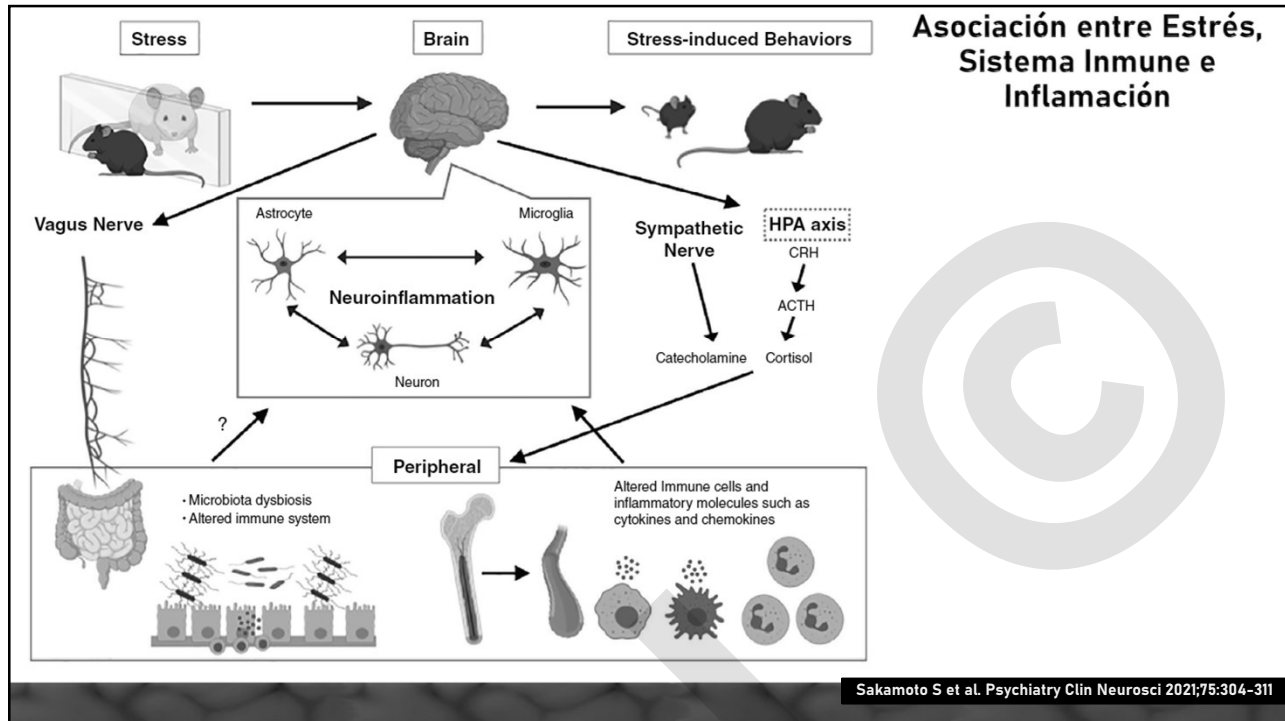


**EFFECTOS DE LA TERAPIA CON
ANTIDEPRESIVOS SOBRE
BIOMARCADORES INFLAMATORIOS EN
EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR**

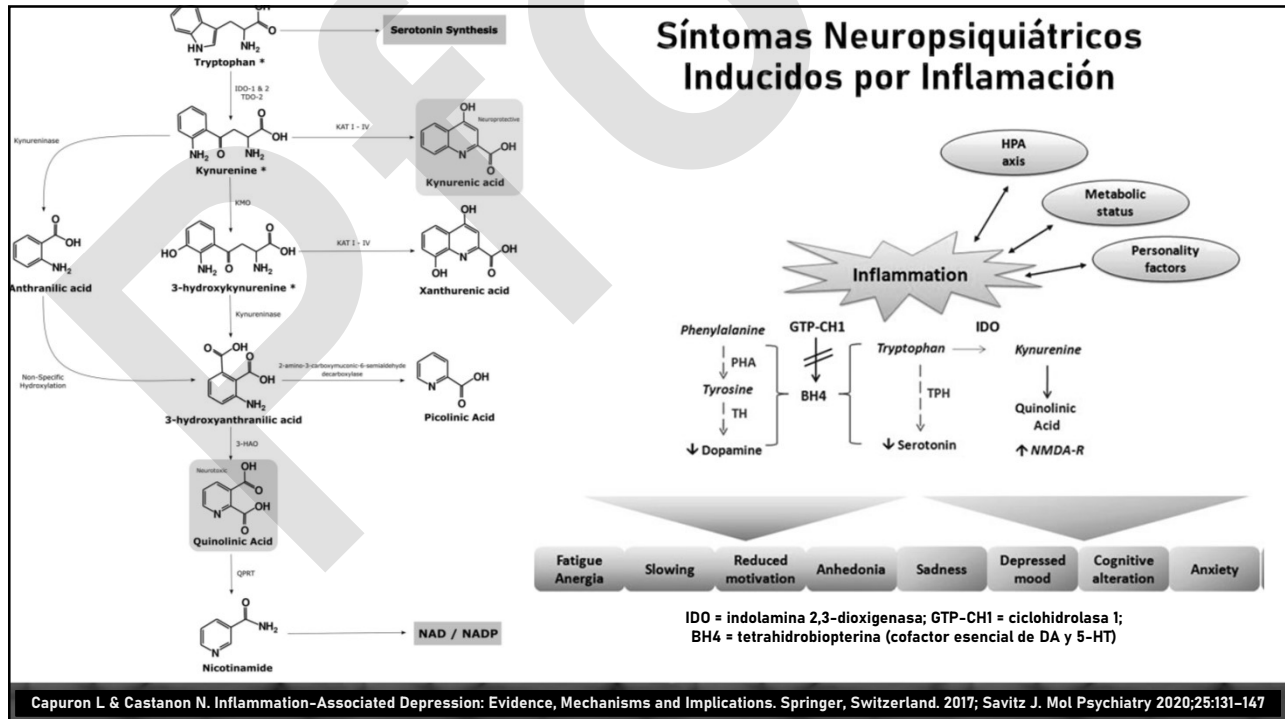
1

**Procesos Inflamatorios en
Depresión Mayor**

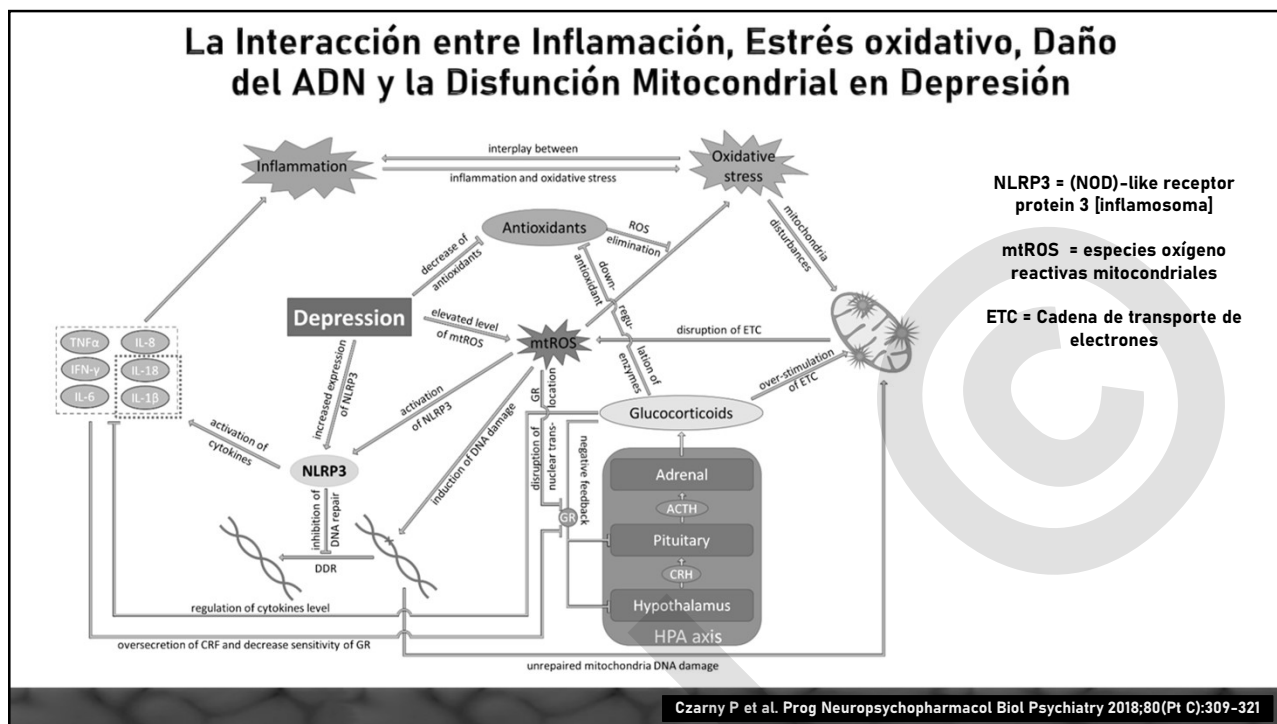
6



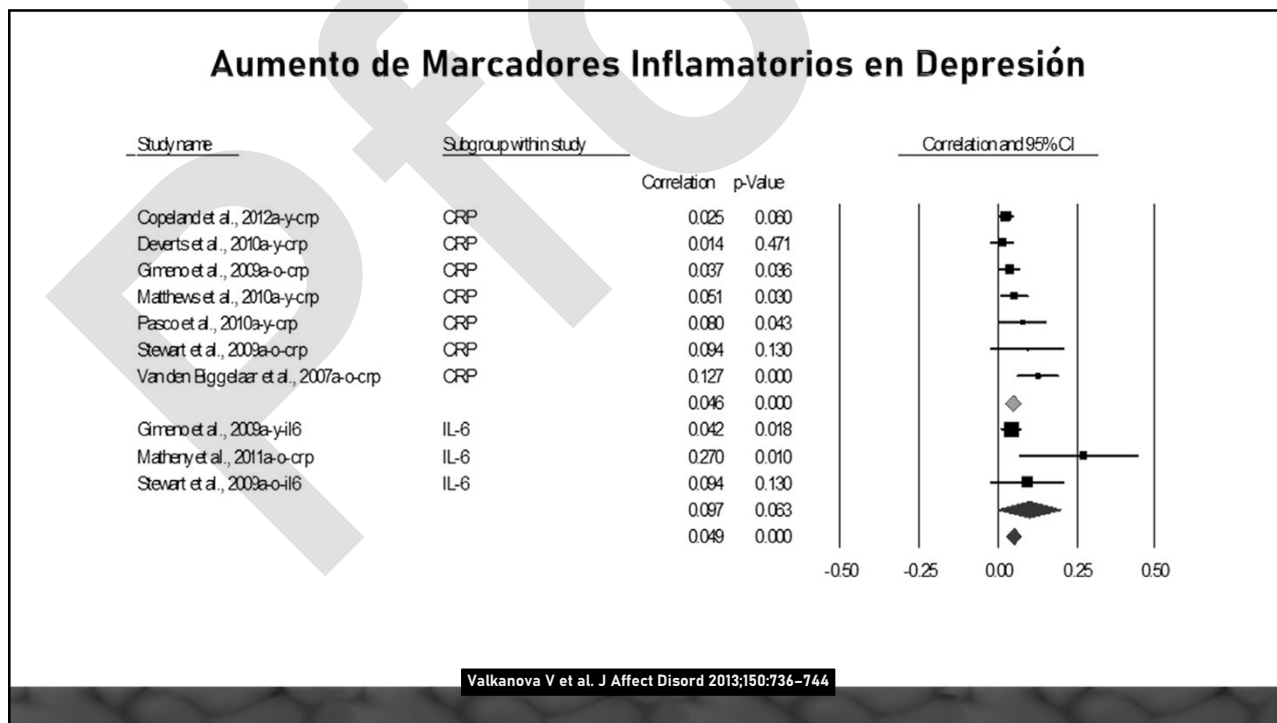
7



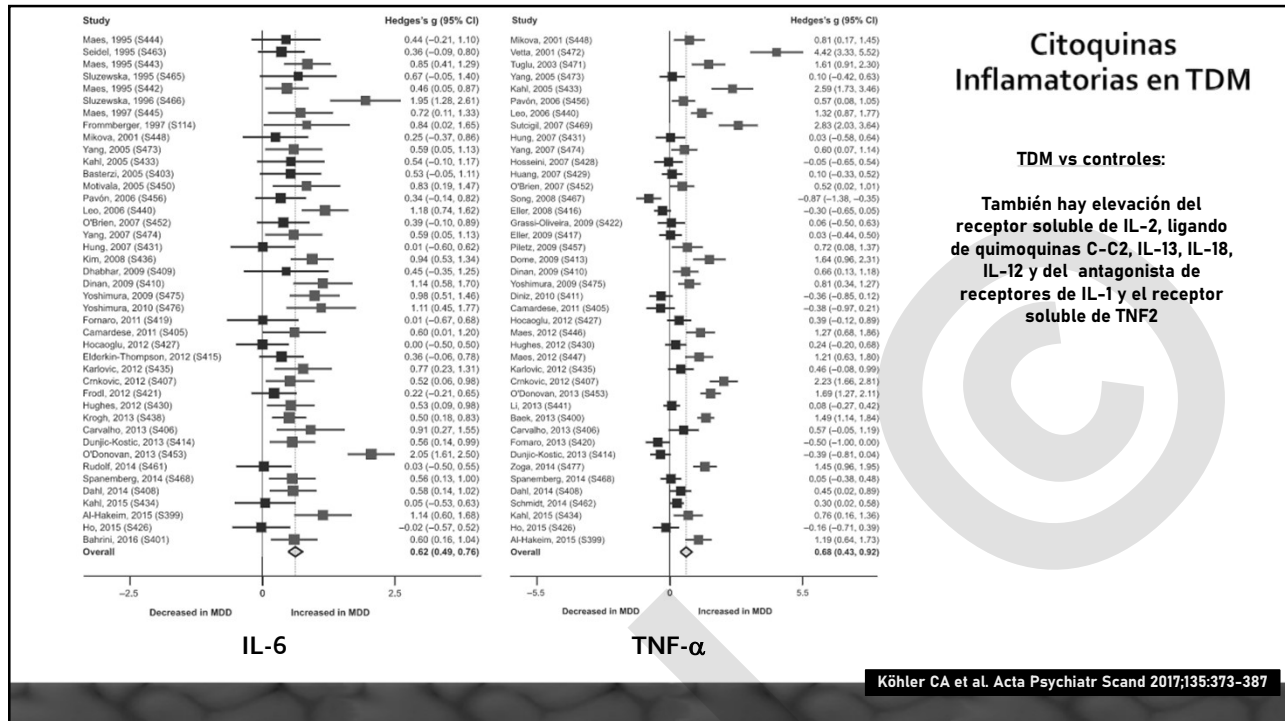
8



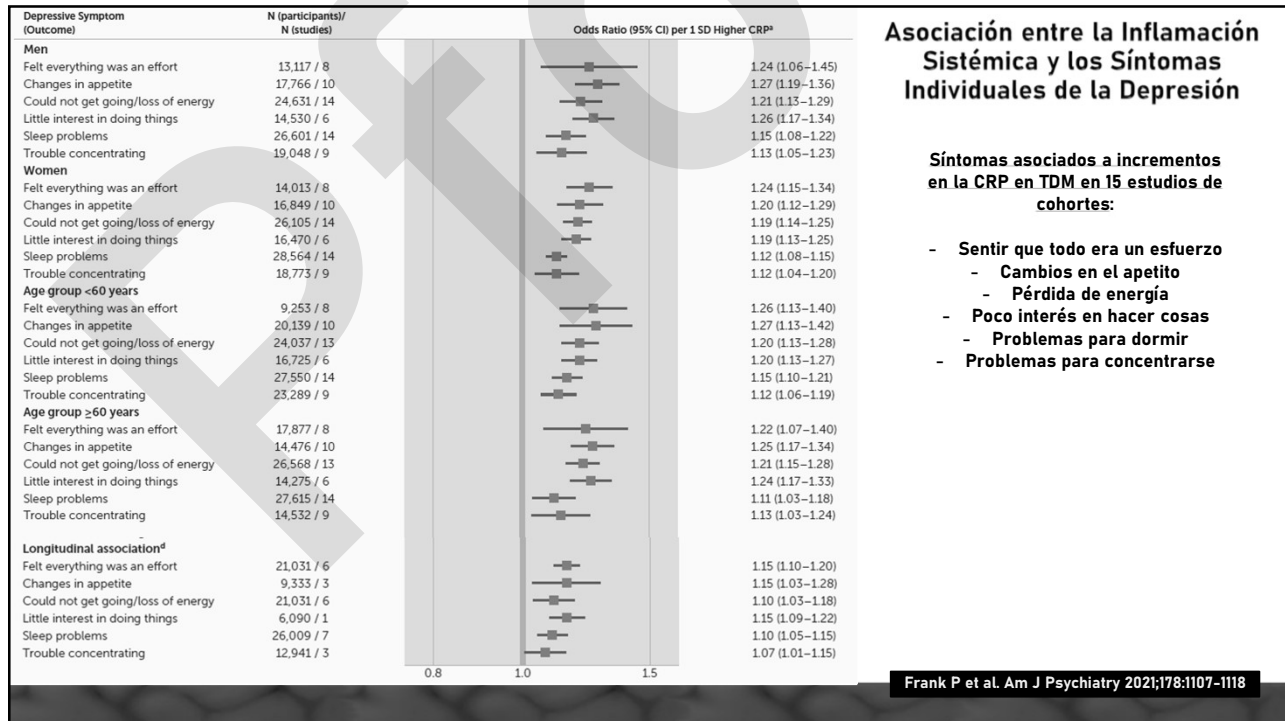
9



10



11



12

Proteína C Reactiva Elevada en Pacientes con Depresión, Independiente de Factores Genéticos, de Salud y Psicosociales

Added Covariate	Log CRP (Model 1; Adjusted for Age and Sex)			Log CRP (Model 2; Adjusted for Age, Sex, Smoking, and BMI)		
	beta	95% CI	p	beta	95% CI	p
None	0.144	0.129, 0.158	5.84×10^{-80}	0.036	0.023, 0.05	1.02×10^{-7}
Trauma score	0.116	0.101, 0.131	1.48×10^{-49}	0.029	0.015, 0.043	4.34×10^{-05}
Trauma and socioeconomic status scores	0.109	0.094, 0.124	5.93×10^{-44}	0.027	0.013, 0.041	1.35×10^{-04}
Trauma score, socioeconomic status score, and health status	0.103	0.087, 0.118	3.79×10^{-39}	0.024	0.010, 0.038	5.87×10^{-04}

^a BMI=body mass index.

Niveles de PCR en pacientes con depresión vs. controles (2,4 vs. 2,1 mg/l), Niveles de PCR >3 mg/l (21,2 % vs. 16,8 %)
La asociación entre la depresión y el estado proinflamatorio se reduce, pero sigue siendo significativa, al tomar en consideración:

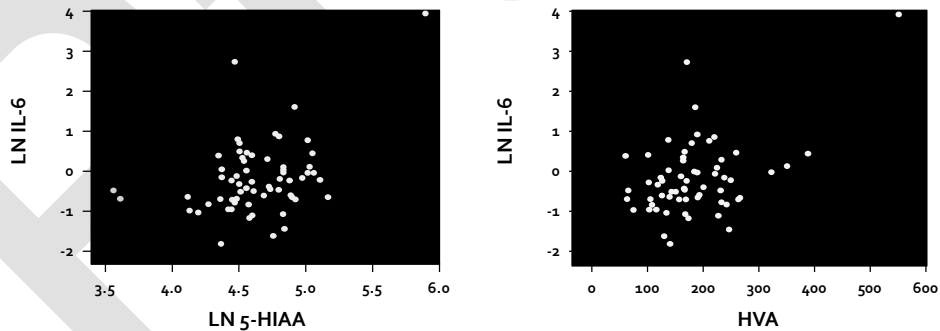
- la inmunidad pleiotrópica génica
- un exceso de hábitos poco saludables
- un comportamiento más adverso
- antecedentes socioeconómicos
- malos indicadores de salud.

La asociación restante entre la depresión y el aumento de la inflamación refleja un núcleo biológico que conduce al fenotipo depresivo.

Pitharouli MC et al. Am J Psychiatry 2021;178:522-529

13

Elevación de las Citoquinas Pro-Inflamatorias Puede Alterar el Metabolismo de 5-HT y NA (LCR)

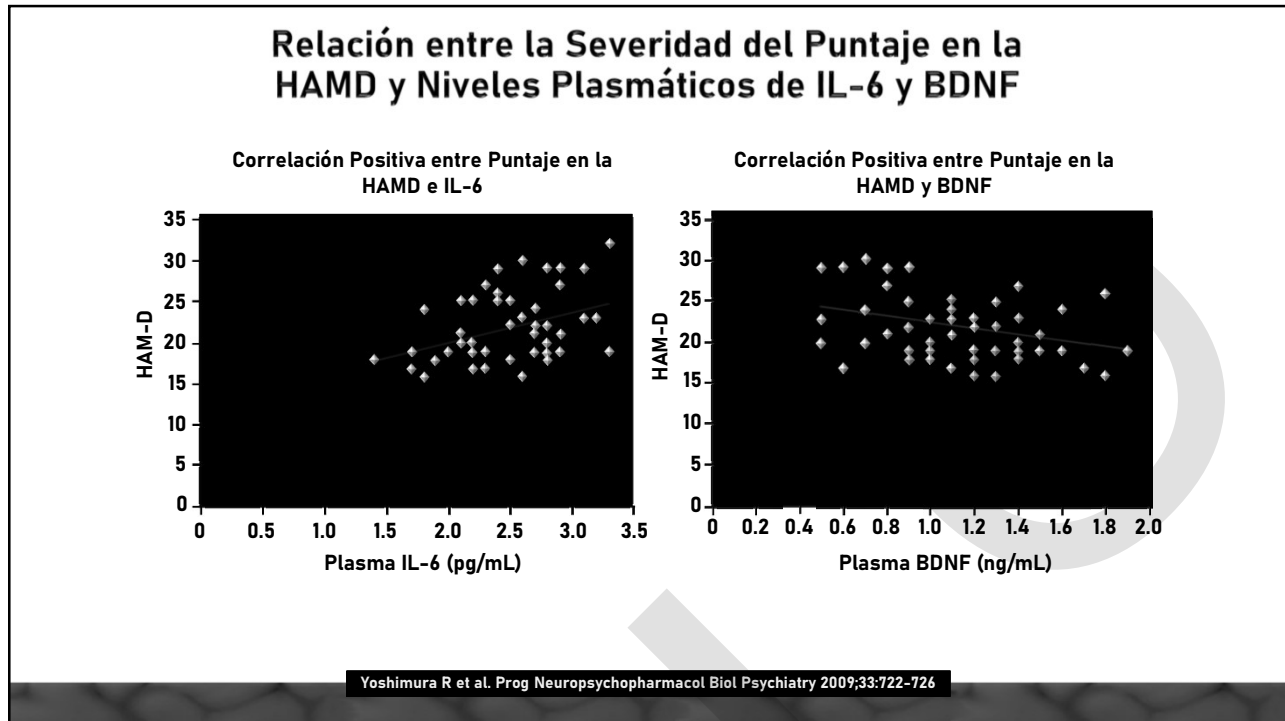


n = 63 (pacientes depresivos con comportamiento suicida) versus n = 47 (controles)
5-HIAA = ácido 5-hydroxi-indoleacético; HVA = ácido homovanílico

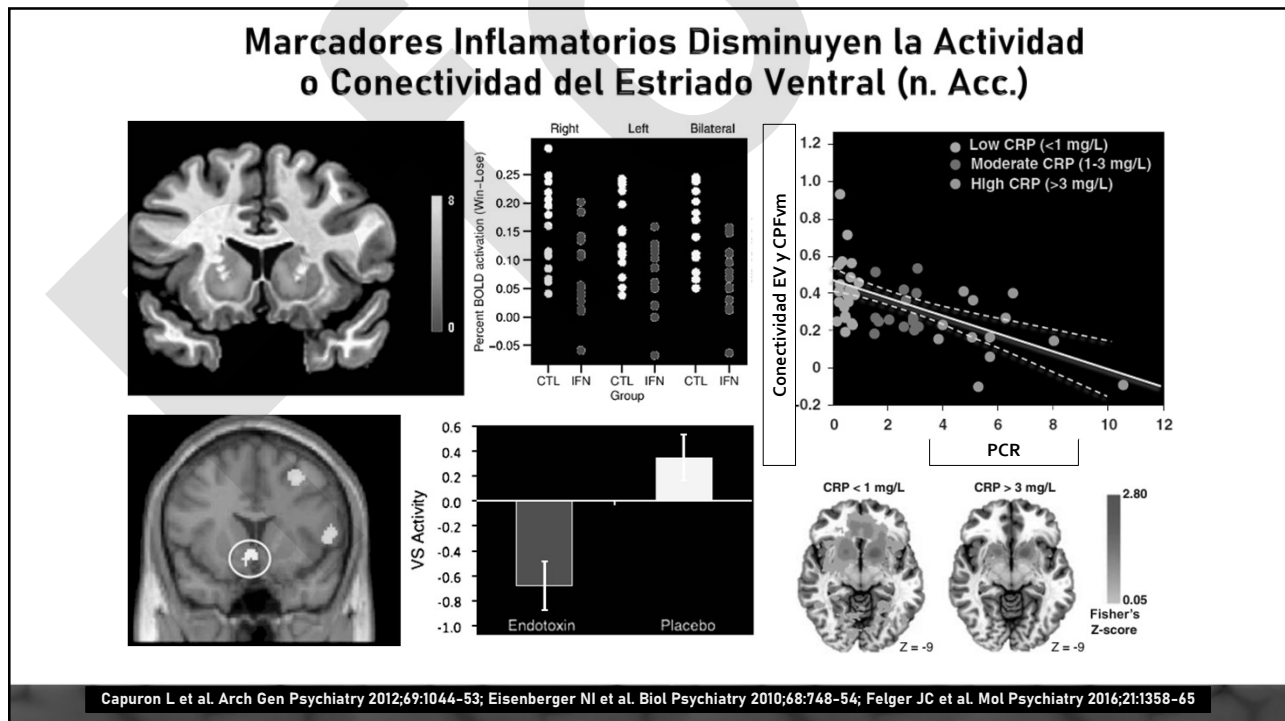
Niveles elevados de citoquinas se asociaron a tasas elevadas de suicidalidad

Lindqvist D et al. Biol Psychiatry 2009;66:287-292

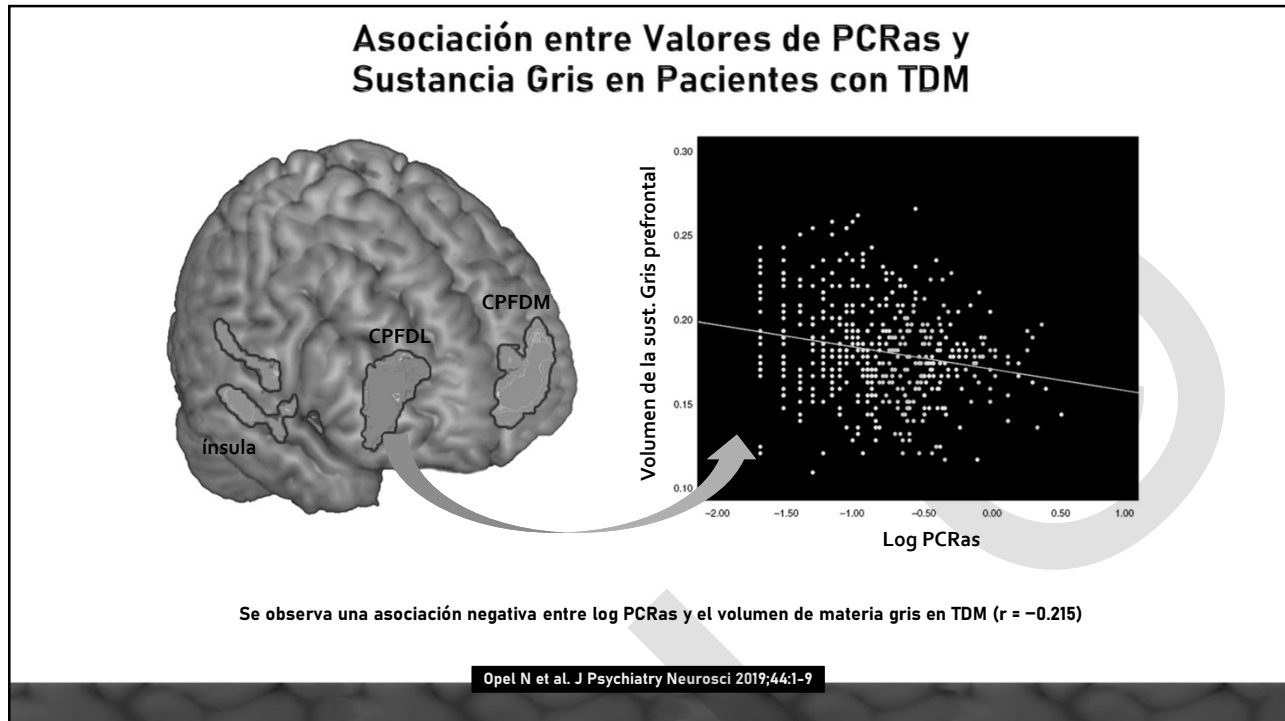
14



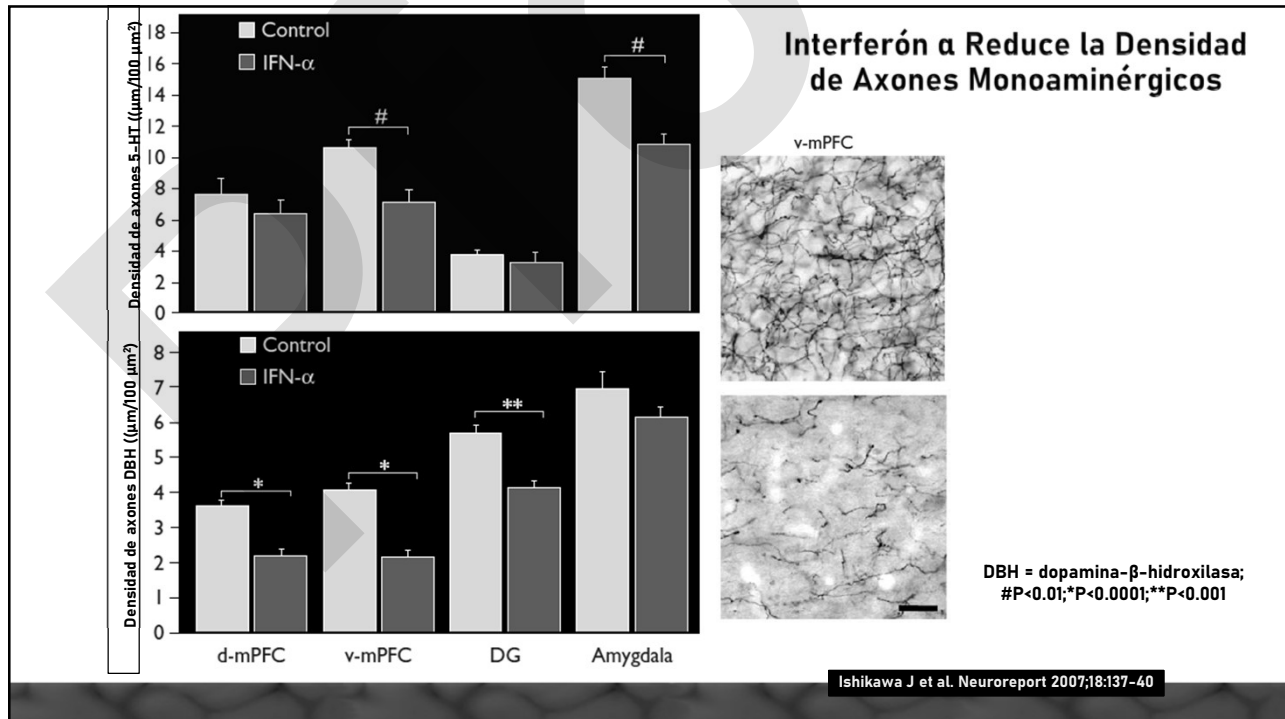
15



16

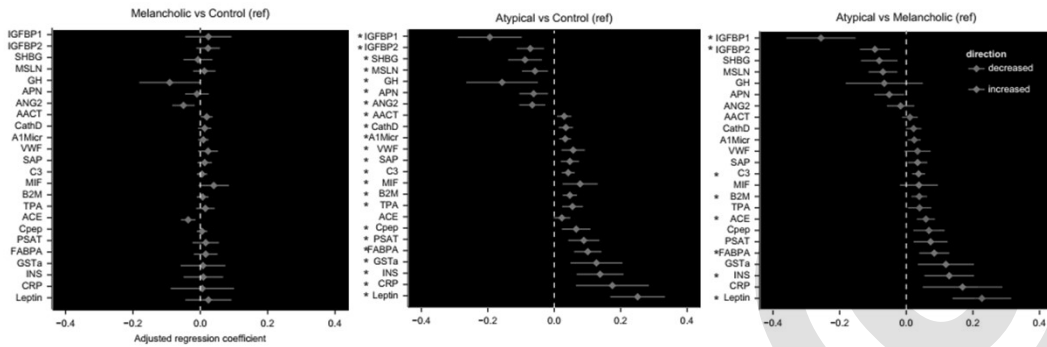


17



18

Perfiles Proteómicos Séricos de Subtipos Depresivos



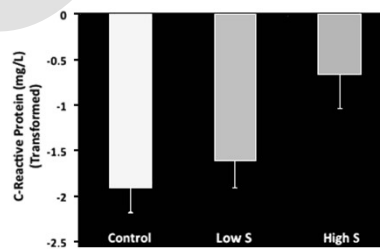
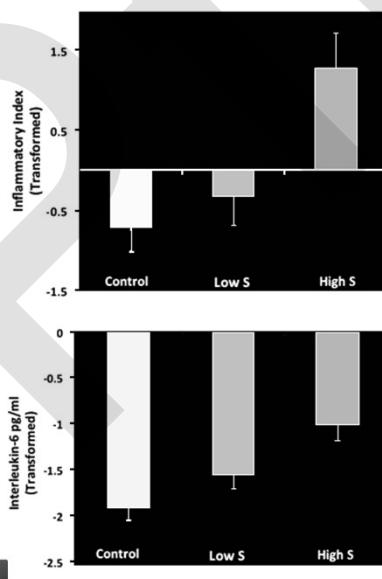
A1Micr, alfa-1-microglobulina; AACT, alfa-1-antiquimotripsina; ACE, enzima convertidora de angiotensina; ANG2, angiotensina-2; APN, adiponectina; B2M, beta-2-microglobulina; C3, Complemento C3; CathD, Catepsina D; Cpep, péptido C; CRP, proteína C-reactiva; FABPA, proteína de unión a ácidos grasos; GH, hormona de crecimiento humano; GSTa, glutatión S-transferasa alfa; IGFBP1/2, proteína de unión al factor de crecimiento insulínico 1/2; INS, insulina; MIF, factor inhibitorio de la migración de macrófagos; MSLN, mesotelina; PSAT, fosfoserina aminotransferasa; SAP, amiloide sérico P; SHBG, globulina de unión a hormona sexual; TPA, activador del plasminógeno tisular; VWF, factor de von Willebrand

414 controles, 231 personas con un subtipo depresivo melancólico y 128 personas con un subtipo depresivo atípico

Lamers F et al. *Transl Psychiatry* 2016;6:e851

19

Riesgo Suicida e Inflamación en TDM (n=124)



Índice inflamatorio: TNF- α , IL-6, IL-10 y CRP

High S: TDM y alto comportamiento suicida
Low S: TDM y bajo comportamiento suicida

** $p < 0.001$ vs controles
* $P = 0.009$ vs Low S
† $p = 0.47$ vs controles

O'Donovan A. *Depress Anxiety* 2013;30:307-314

20

Efecto Anti-Inflamatorio de los Antidepresivos

21

Cómo se Produce el Efecto Anti-Inflamatorio de los Antidepresivos?

1 Proinflammatory markers
Increased pre-treatment peripheral blood levels of proinflammatory markers in patients non-responders to antidepressants or in treatment-resistant depression

↑ *TNF* ↑ *IL6* ↑ *IL1*

2 GPR56 / ADGRG1
Increased *GPR56* whole blood levels after treatment with antidepressants exclusively in responders

↑ *GPR56*

3 BDNF and VGF
- Lower leukocyte *BDNF* levels in treatment-resistant depression
- Upregulation of peripheral levels after treatment in responders to antidepressants

4 miR-1202
- Lower pre-treatment peripheral blood levels in responders to antidepressants
- Upregulation after treatment exclusively in responders

miR-1202 *GRM4*

Gene transcription → Inflammation

NK cells

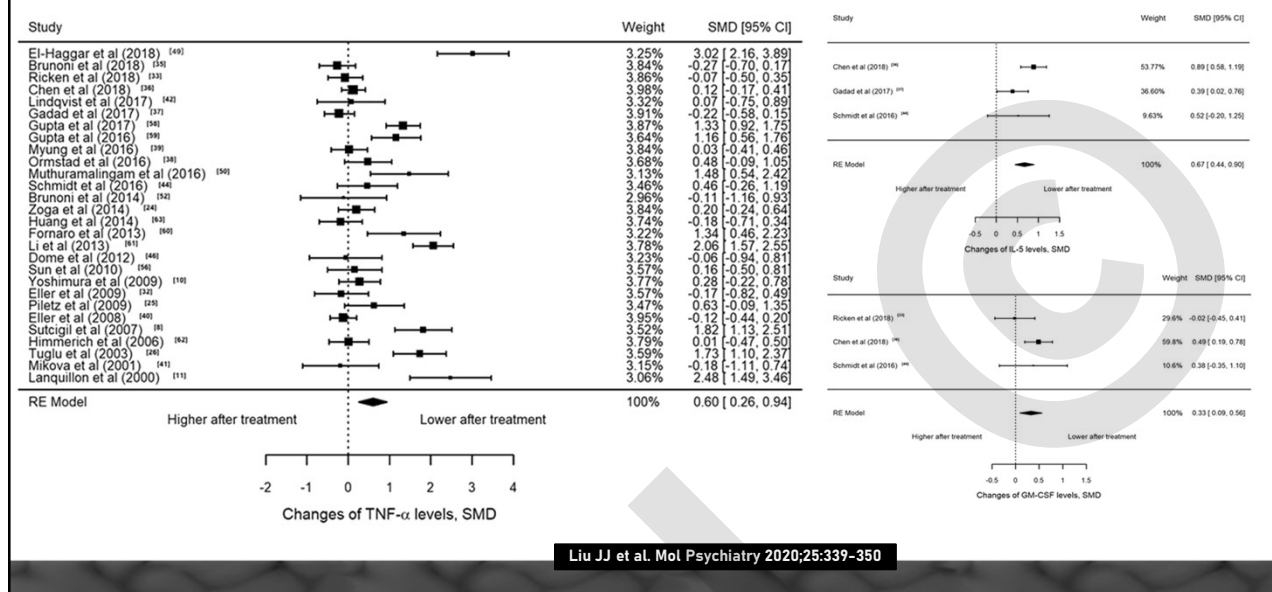
Negative regulation of immediate effector functions, e.g. production of cytokines and cytolytic proteins, degranulation and target cell killing

Neuroprotection

Pisanu C et al. Eur Neuropsychopharmacol 2022;55:112-157

22

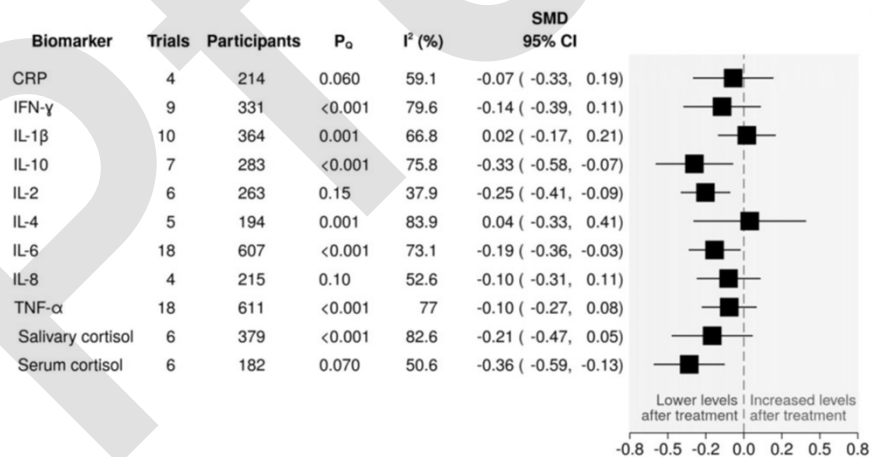
Niveles de Citocinas Periféricas y Respuesta al Tratamiento Antidepresivo en TDM (meta-análisis)



Liu JJ et al. Mol Psychiatry 2020;25:339-350

23

Efectos de la Terapia con Antidepresivos sobre Biomarcadores Inflamatorios en el TDM



Existe cierta evidencia de que el tratamiento farmacológico antidepresivo se asocia con una reducción positiva general de los marcadores inflamatorios, pero la evidencia es heterogénea

Fernandes BM et al. Eur J Clin Pharmacol 2022;78:339-349

24

Inicio de Acción Rápido del Efecto Antidepresivo se Asocia con Niveles Séricos Más Bajos de Citoquinas en TDM

n* (%)	All Participants	Faster onset	Slower onset	p-value [#]
Responder^a	41 (44.6)	16 (53.3)	25 (40.3)	0.24
Yes	51 (55.4)	14 (46.7)	37 (59.7)	
No				
Remitter^b	32 (34.8)	13 (43.3)	19 (30.6)	0.23
Yes	60 (65.2)	17 (56.7)	43 (69.4)	
No				
Type of MDD	28 (37.3)	8 (32.0)	20 (40.0)	0.50
Single depressive episode	47 (62.7)	17 (68.0)	30 (60.0)	
Recurrent depressive episode				
HDRS-17 baseline score	21.14 [4.4]; 92	20.63 [5.0]; 30	21.39 [4.1]; 62	0.31
HDRS-17 study endpoint score	12.43 [7.1]; 92	11.43 [7.1]; 30	12.92 [7.5]; 62	0.42
BMI baseline in kg/m2	25.42 [5.9]; 88	25.50 [6.1]; 30	25.38 [5.8]; 58	0.89
Charlson comorbidity score	0.20 [0.79]; 92	0.10 [0.40]; 30	0.24 [0.63]; 62	0.61
Lithium level at study endpoint in mmol/l	0.71 [0.15]; 92	0.71 [0.16]; 30	0.71 [0.15]; 62	0.89
Cytokine serum level in pg/ml				
IL-2	53.85 [117.7]; 91	33.10 [28.8]; 30	64.06 [141.7]; 61	0.01
IL-4	25.83 [23.9]; 90	20.90 [4.6]; 30	28.29 [28.8]; 60	0.01
IL-6	55.42 [111.4]; 91	30.57 [14.9]; 30	67.64 [134.4]; 61	0.01
IL-8	80.82 [100.2]; 92	77.70 [146.4]; 30	82.33 [69.2]; 62	0.01
IL-10	101.86 [178.1]; 91	59.55 [24.9]; 30	122.67 [214.3]; 61	0.03
GM-CSF	65.15 [43.3]; 91	61.90 [44.6]; 30	66.75 [43.0]; 61	0.36
IPN- γ	28.97 [16.1]; 91	23.57 [8.2]; 29	31.49 [18.2]; 62	0.01
TNF- α	28.32 [15.1]; 92	24.20 [5.9]; 30	30.31 [17.6]; 62	0.08

Buspavanich C et al. J Psychiatr Res 2021;141:287-292

25

Inflamación Como Predictor de Respuesta a los Antidepresivos en Pacientes con TDM: Revisión Sistemática

Acción serotoninérgica predominante

Yoshimura et al., 2013 (43)	Paroxetine, Sertraline (SSRI)	IL-6	Higher response rates compared to low IS *
Jha et al., 2017 (40)	Escitalopram (SSRI) + Placebo	CRP \geq 1 mg/L	Lower response rate compared to low IS *
Chang et al., 2012 (45)	Fluoxetine (SSRI), Venlafaxine (SNRI)	CRP \geq 1 mg/L	Lower response rate compared to low IS *
Haroon et al., 2018 (46)	SSRIs, SNRIs, TCA	CRP, IL-6, TNF α , sTNF-R2	Lower response rate compared to low IS *
Yoshimura et al., 2009 (47)	Paroxetine, Sertraline, Fluvoxamine, Milnacipran (SSRI, SSNRI)	IL-6	Lower response rate compared to low IS *
Martinez et al., 2012 (48)	Venlafaxine (SNRI)	TNF α (CSF)	Lower response rate compared to low IS *

*p<0.05

Arteaga-Henríquez G et al. Front Psychiatry 2019;10:458

26

Inflamación Como Predictor de Respuesta a los Antidepresivos en Pacientes con TDM: Revisión Sistemática

Acción noradrenérgica, dopaminérgica y glutamatérgica predominante¹

Jha et al., 2017 (40)	Escitalopram (SSRI) + Bupropion (NDRI)	CRP ≥ 1 mg/L	Higher response rates compared to low IS *
Uher et al., 2014* (41)	Nortriptyline (TCA)	CRP ≥ 1 mg/L	Higher response rates compared to low IS ***
Harley et al., 2010 (49)	Fluoxetine (SSRI) + Nortriptyline (TCA)	CRP ≥ 1 mg/L	Higher response rates compared to low IS ***
Yang et al., 2015 (50)	Ketamine (NMDA Receptor Antagonist)	IL-6	Higher response rates compared to low IS ***
Gupta et al., 2016 (51)	Mirtazapine (NaSSA)	TNF α	Higher response rates compared to low IS *

*p<0.05; ***p<0.001

Bupropión y la agomelatina no previnieron la activación microglial inducida por el interferón gamma (IFN- γ)²

1. Arteaga-Henríquez G et al. Front Psychiatry 2019;10:458; 2. Mariani N et al. J Psychopharmacol 2022;36:131-150

27

Inflamación Como Predictor de Respuesta a los Antidepresivos en Pacientes con TDM: Revisión Sistemática

LOW					Adición de anti-inflamatorios a antidepresivos
Rapaport et al., 2016 (52)	Monotherapy eicosapentaenoic acid (EPA)	e.g., IL-1ra, hs-CRP	Lower response rate compared to placebo of low inflammatory state *	Higher response rates compared to low IS *	*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001
Raison et al., 2013* (53)	Infliximab (anti-TNF α)	CRP ≤ 5mg/L	Lower response rate compared to placebo of low inflammatory state **		
Savitz et al., 2018* (54)	Minocycline	IL-6	Lower response rate compared to placebo of low inflammatory state *		
Savitz et al., 2018* (54)	Aspirin (NSAID)	IL-6	Higher response rates compared to m-h IS *		
MODERATE-HIGH					
Rapaport et al., 2016 (52)	Monotherapy eicosapentaenoic acid (EPA)	e.g., IL-1ra, hs-CRP	Higher response rates compared to low IS *	Higher response rates compared to low IS **	*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001
Raison et al., 2013* (53)	Infliximab (anti-TNF α)	CRP > 5mg/L, TNF α , sTNFR I and II	Higher response rates compared to low IS **		
Savitz et al., 2018* (54)	Minocycline	IL-6	Higher response rates compared to low IS **		
Husain et al., 2017 (55)	Minocycline	CRP > 5 mg/L	Higher response rates compared to low IS		
Porcu et al., 2018* (56)	N-acetylcysteine	CRP > 5 mg/L	Higher response rates compared to low IS *		
Hasebe et al., 2017 (57)	N-acetylcysteine	IL-6	No associations between biomarker values and response rates		
Panizzutti et al., 2018* (58)	N-acetylcysteine	CRP, IL-6, TNF α , BDNF, IL-8, IL-10	No associations between biomarker values and response rates		
Savitz et al., 2018* (54)	Aspirin (NSAID)	CRP	No associations between biomarker values and response rates		
Savitz et al., 2018* (54)	Aspirin (NSAID)	IL-6	Lower response rate compared to low IS *		

Arteaga-Henríquez G et al. Front Psychiatry 2019;10:458

28

Uso de Omega 3 (EPA) en Depresión Mayor + con Marcadores Proinflamatorios

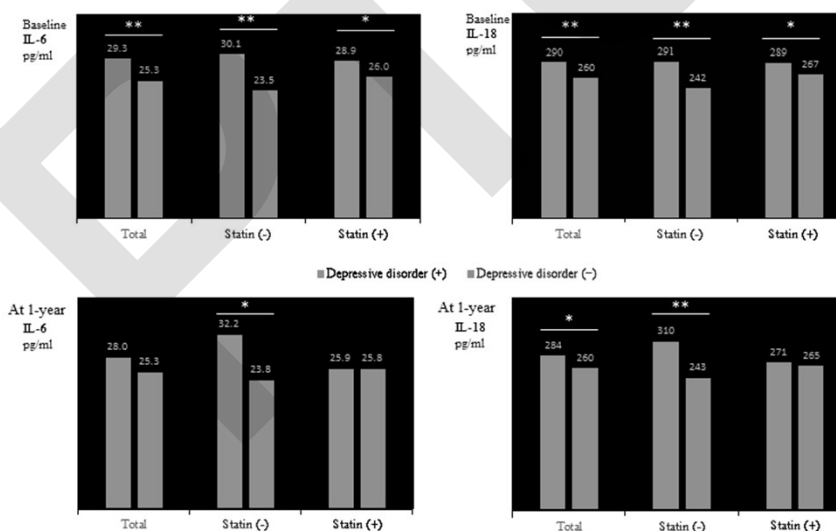
Alto estado inflamatorio	Cambio desde el inicio hasta la semana 8 en la HAMD (LS-Mean)		Tamaño del efecto en la semana 8
	EPA	Placebo	
PCR-as	-12.44	-7.99	-0.78 (-1.67 a +0.11)
IL-6	-9.78	-7.84	-0.37 (-1.13 a +0.40)
Leptina	-8.99	-5.61	-0.62 (-1.34 a +0.11)
Adiponectina	-11.69	-8.81	-0.58 (-1.20 a +0.04)
IL-1ra	-12.14	-9.63	-0.46 (-1.18 a +0.27)
PCR-as + IL-6	-12.00	-4.44	-1.47 (-2.77 a -0.17)
PCR-as + Adiponectina	-12.12	-3.56	-1.72 (-3.10 a -0.34)
IL-6 + Leptina	-10.15	-3.15	-1.30 (-2.38 a -0.22)

155 sujetos con TDM y biomarcadores basales inflamatorios positivos
 Acido eicosapentaenoico (EPA) 1060 mg / día + ácido docosahexaenoico (DHA) 900 mg / día

Rapaport MH et al. Mol Psychiatry 2016; 21: 71-79

29

Uso de Estatinas en Depresión Mayor + Síndrome Coronario Agudo



De 711 pacientes seguidos a 1 año, 183 (25.7%) tenían depresión.

los niveles más altos de IL-6 e IL-18 al inicio del estudio se asociaron significativamente con la depresión.

También los niveles de IL-6 e IL-18 fueron significativamente más altos al año en pacientes con depresión que no toman estatinas.

*p-value < 0.05
 **p-value < 0.01

Kim SW et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2018;80(Pt C):250-254

30