



Marcadores inflamatorios en depresión

SILVIA ARÓSTEGUI URANGA
2018

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

**DEPARTAMENTO DE NEUROCIENCIAS.
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA.**

Universidad del País Vasco- Euskal Herriko Unibertsitatea

Marcadores inflamatorios en depresión

SILVIA AROSTEGUI URANGA

2018

DIRECTORES:

Dr. Francisco Javier Ballesteros Rodríguez

Dr. Imanol Querejeta Ayerdi

A Esteban, Rubén y Patricia

AGRADECIMIENTOS

Tengo muchas cosas que agradecer y mucha gente a la que hacerlo.

A Imanol, porque siempre ha confiado en mí, porque me animó a embarcarme en este proyecto y por todo su apoyo en el trayecto. Sin el está Tesis nunca habría nacido.

A Javier Ballesteros, por su acompañamiento y facilidades y por su enorme ayuda en la estadística del trabajo, que habría sido incomprensible sin él.

A Javier Meana, por su ayuda y por su paciencia. Por hacer sencillo lo que sin él habría resultado imposible.

A Igor, por su entusiasmo contagioso y por su acompañamiento en el camino.

Al personal del Hospital. Al Servicio de Salud Laboral y, por supuesto, al del Servicio de Psiquiatría. Por haberme ayudado a reclutar a los pacientes y a los controles, por su colaboración a la hora de organizar las citas de los pacientes y por las determinaciones que han realizado en este estudio, y que en muchas ocasiones he pedido tarde y de forma desordenada. A Laura, por la creación de la base de datos. Y a Carmen y a Libe, porque con su colaboración han conseguido que el trabajo haya sido mucho más fácil y agradable. Por supuesto a los pacientes, porque dentro de su enfermedad y sufrimiento tuvieron la generosidad de colaborar con este estudio. Y también a los que participaron como controles por hacerlo de una forma totalmente desinteresada.

A mis amigos, por ser parte de lo que soy y hacerme como soy. Y en especial a Rebeca por las maravillosas cenas de los sábados.

A mis padres, Pablo y Angelines, por quererme tanto y por haberme regalado la posibilidad de llegar hasta aquí.

A mi hermana Eva por ser como es, por haber hecho todo lo que ha estado a su alcance para facilitarme la intendencia en este tiempo y por ser la tía perfecta.

Y a Esteban, a Rubén y a Patricia, por todo.

Gracias.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	27
1.1. ASPECTOS GENERALES DE LA DEPRESIÓN	29
1.1.1. LA DEPRESIÓN, UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA.....	29
1.1.2. ALGUNOS CONCEPTOS SOBRE LA DEPRESIÓN	30
1.2. TEORÍAS BIOLÓGICAS DE LA DEPRESIÓN	35
1.2.1. LA HIPÓTESIS MONOAMINÉRGICA.....	35
1.2.2. LA AFECTACIÓN DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-ADRENAL (HHA) EN LA ETIOPATOGENIA DE LA DEPRESIÓN	39
1.2.3. LA HIPÓTESIS NEUOTRÓFICA DE LA DEPRESIÓN.....	44
1.2.4. LA TEORÍA INFLAMATORIA DE LA DEPRESIÓN	48
1.3. NEUROINFLAMACIÓN Y DEPRESIÓN	51
1.3.1. CONCEPTOS GENERALES	51
1.3.2. DATOS QUE JUSTIFICAN LA PROPUESTA DE LA INFLAMACIÓN COMO UN POTENCIAL FACTOR ETIOPATOGÉNICO DE LOS TRASTORNOS AFECTIVOS.....	69
1.3.3. EL ORIGEN DE LA INFLAMACIÓN. LAS FUENTES DE CITOCINAS	80
1.4. RESUMEN E IMPLICACIONES DE LA TEORÍA INFLAMATORIA DE LA DEPRESION.....	87
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	89
2.1. HIPÓTESIS	91
2.1.1. HIPÓTESIS GENERAL	91
2.1.2. HIPÓTESIS DE TRABAJO	91
2.2. OBJETIVOS.....	92
2.2.1. OBJETIVO GENERAL	92
2.2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	92
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	95
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	97
3.1.1. DISEÑO GENERAL DE ESTUDIO Y ASPECTOS ÉTICOS	97
3.2. METODOLOGÍA.....	99
3.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN	99
3.2.2. PROCEDIMIENTO PARA LA RECOGIDA DE INFORMACIÓN Y MUESTRAS	100
3.2.3. VARIABLES RECOGIDAS EN EL ESTUDIO	100
3.2.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	103
4. RESULTADOS.....	107
4.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.....	109
4.1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS GRUPOS.....	109
4.1.2. DATOS ANTROPOMÉTRICOS Y ANTECEDENTES MÉDICOS	113
4.1.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL GRUPO DE CASOS	118
4.2. ESTUDIO DE LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS AL INICIO DEL ESTUDIO	124
4.2.1. PARÁMETROS ANALÍTICOS BASALES	124
4.2.2. POSIBLE INFLUENCIA DE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES SOBRE LOS PARÁMETROS BASALES.....	134

4.2.3. ESTUDIO DE LAS CORRELACIONES ENTRE EL RESTO DE PARÁMETROS ANALÍTICOS	150
4.2.4. ESTUDIO DE REGRESIÓN MÚLTIPLE PARA LOS PARÁMETROS INFLAMATORIOS QUE DIFIEREN ENTRE LOS CASOS Y LOS CONTROLES	153
4.2.5. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS HALLAZGOS BASALES	161
4.3. ESTUDIO LONGITUDINAL DEL GRUPO DE PACIENTES DEPRIMIDOS	165
4.3.1. EVOLUCIÓN LONGITUDINAL DE LA CLÍNICA DEPRESIVA	165
4.3.2. EVOLUCIÓN LONGITUDINAL DE LOS PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS	167
4.3.3. EVOLUCIÓN LONGITUDINAL DE LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS	170
4.3.4. DIFERENCIAS EN LA EVOLUCIÓN LONGITUDINAL DE LOS PARÁMETROS ENTRE LOS PACIENTES RESPONDEDORES Y NO RESPONDEDORES	180
5. DISCUSIÓN	189
5.1. DIFERENCIAS ENTRE LOS GRUPOS DE CASOS Y DE CONTROLES	191
5.1.1. DIFERENCIAS ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS CASOS Y LOS CONTROLES	191
5.1.2. DIFERENCIAS ANTROPOMÉTRICAS Y EN LOS ANTECEDENTES MÉDICOS ENTRE LOS CASOS Y LOS CONTROLES	193
5.1.3. DIFERENCIAS ENTRE LOS PARÁMETROS METABÓLICOS DE LOS CASOS Y CONTROLES	196
5.2. ESTUDIO DE LAS CORRELACIONES DE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES	197
5.2.1. POSIBLE INFLUENCIA DE LA EDAD SOBRE LOS PARÁMETROS INFLAMATORIOS BASALES	197
5.2.2. POSIBLE INFLUENCIA DE LOS NIVELES DE COLESTEROL-HDL SOBRE LOS PARÁMETROS INFLAMATORIOS BASALES	198
5.2.3. POSIBLE INFLUENCIA DEL NIVEL DE TRIGLICÉRIDOS SOBRE LOS PARÁMETROS INFLAMATORIOS BASALES	198
5.2.4. POSIBLE INFLUENCIA DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC) SOBRE LOS PARÁMETROS INFLAMATORIOS BASALES	199
5.2.5. POSIBLE INFLUENCIA DE LA PRESENCIA DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR SOBRE LOS PARÁMETROS INFLAMATORIOS BASALES	199
5.3. ESTUDIO DE LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS EN LA DEPRESIÓN	200
5.3.1. LOS PARÁMETROS METABÓLICOS EN LA DEPRESIÓN	200
5.3.2. LOS PARÁMETROS INFLAMATORIOS EN LA DEPRESIÓN	208
5.4. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR, FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y DEPRESIÓN	230
5.4.1. EL PAPEL DEL COLESTEROL-HDL EN LA DEPRESIÓN	230
5.4.2. LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y LA DEPRESIÓN	232
5.4.3. POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS	235
6. CONCLUSIONES	239
7. BIBLIOGRAFÍA	243
8. ANEXOS	287

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

5-HIAA	5-hidroxi-indolacético (5-HIAA)
5-HT	Serotonina
ACTH	Corticotropina
APA	<i>American Psychiatric Association</i>
BDI	Inventario de depresión de Beck
BDNF	Factor de crecimiento derivado del cerebro
BHE	Barrera hemato-encefálica
CEPT	<i>Cholesteryl ester transfer protein</i> , proteína de transferencia de ésteres de colesterol
CMS	Estrés crónico moderado
COX	Ciclooxigenasa
CRF	Factor liberador de corticotropina
DHEA	Dehidroepiandrosterona
EMC	Estrés medio crónico
GR	Receptor del glucocorticoide
HAMD	Escada de Hamilton para la depresión
HDL	<i>High-density lipoproteins</i> , lipoproteínas de alta densidad
HHA	Hipotálamo-hipófiso-adrenal
HRV	<i>Heart rate variability</i> , tasa de variabilidad de la frecuencia cardiaca
IDL	<i>Intermediate-density lipoproteins</i> , lipoproteínas de densidad intermedia
IDO	Indolamina-2,3-dioxigenasa
IF	Interferón
IgA	Inmunoglobulina A
IgM	Inmunoglobulina G
IL	Interleucina
IMAO	Inhibidores de monoaminoxidasa
IMC	Índice de masa corporal
IMT	<i>Intima-media thickness</i> , grosor de la íntima-media
IRSN	Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
LCR	Líquido cefalorraquídeo

LDL	<i>Low-density lipoproteins</i> , lipoproteínas de baja densidad
LPS	Lipopolisacárido
MADRS	Escala de depresión de Montgomery Asberg
mRNA	Ácido ribonucleico de tipo mensajero
NK	Células <i>Natural-Killer</i>
NMDA	Receptor de glutamato N-metil-D-Aspartato
NO	Óxido nítrico
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
PAMP	Patrones moleculares asociados a patógenos
PCR	Proteína C reactiva
PET	Tomografía por emisión de positrones
PPAR	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor</i> , Receptor activado por proliferadores peroxisómicos
RM	Resonancia magnética
RNS	Especies reactivas de nitrógeno
ROS	Especies reactivas de oxígeno
SNC	Sistema nervioso central
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i> , Polimorfismo de nucleótido único
TDO	Triptófano-2,3-dioxigenasa
TEC	Terapia electroconvulsiva
TGF	Factor de crecimiento transformante
TNF	Factor de necrosis tumoral
TrkB	<i>Tropomyosin receptor kinase B</i> , Receptor de neurotrofinas tirosina quinasa
TSD	Test de supresión de la dexametasona
TSH	Hormona estimulante del tiroides
TSP0	<i>Translocator proteine</i> , proteína traslocadora
VLDL	<i>Very-low-density lipoproteins</i> , lipoproteínas de muy baja densidad

INDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Características demográficas de la muestra	109
Tabla 2.	Datos antropométricos y antecedentes médicos	114
Tabla 3.	Diagnóstico	119
Tabla 4.	Puntuaciones en las escalas de depresión	120
Tabla 5.	Parámetros analíticos en la medición basal	125
Tabla 6.	Estudio de correlación entre la edad y los parámetros analíticos basales	136
Tabla 7.	Estudio de correlación entre la edad y los parámetros basales	137
Tabla 8.	Estudio de correlación entre el colesterol-HDL y los parámetros analíticos basales	139
Tabla 9.	Estudio de correlación entre el nivel de colesterol-HDL y los niveles de PCR y de IDO basales	139
Tabla 10.	Estudio de correlación entre los triglicéridos y los parámetros analíticos basales	141
Tabla 11.	Estudio de correlación entre el nivel de triglicéridos y el nivel de PCR basal	142
Tabla 12.	Estudio de correlación entre el IMC y los parámetros analíticos basales	143
Tabla 13.	Estudio de correlación entre el IMC y los niveles de IL-6 y PCR basales	144
Tabla 14.	Relación entre la existencia de enfermedad cardiovascular previa (ECV) y los parámetros basales	146
Tabla 15.	Estudio de correlación entre el IMC y las puntuaciones en las escalas de gravedad	149
Tabla 16.	Estudio de correlación entre el nivel de BDNF y las puntuaciones en las escalas de gravedad	150
Tabla 17.	Estudio de correlación entre parámetros analíticos, resultados significativos	151
Tabla 18.	Estudio de correlación entre el nivel de cortisol y los niveles de ido basales	151
Tabla 19.	Estudio de regresión múltiple para los parámetros que difieren entre los casos y los controles	154
Tabla 20.	Estudio de regresión múltiple para los parámetros que difieren entre los casos y los controles sin controlar para colesterol-HDL	159
Tabla 21.	Comparativa de los análisis de regresión múltiple con y sin control por colesterol-HDL	160
Tabla 22.	Análisis de sensibilidad y especificidad de los parámetros basales que diferían entre los grupos de casos y controles	162
Tabla 23.	Evolución de la intensidad de la clínica depresiva	165
Tabla 24.	Evolución longitudinal de los parámetros antropométricos	168
Tabla 25.	Evolución longitudinal de los parámetros analíticos	171
Tabla 26.	Tasas de respondedores según las diferentes escalas	181
Tabla 27.	Evolución longitudinal de los parámetros analíticos según los pacientes son respondedores o no respondedores	181

Tabla 27.1	Evolución longitudinal de IL-1 α según los pacientes son respondedores o no respondedores	182
Tabla 28.	Descripción de los niveles medios de IL-1 α	182
Tabla 27.2	Evolución longitudinal de il-6 según los pacientes son respondedores o no respondedores	184
Tabla 29.	Descripción de los niveles medios de il-6	184
Tabla 27.3.	Evolución longitudinal de β -endorfina según los pacientes son respondedores o no respondedores	186
Tabla 30.	Descripción de los niveles medios de β -endorfina	186

INDICE DE FIGURAS

Figura 1.1.	Aspectos longitudinales de la depresión	33
Figura 1.2.	Implicación de las monoaminas en la sintomatología de la depresión	37
Figura 1.3.	Esquema del funcionamiento del eje HHA	39
Figura 1.4.	El papel del BDNF en los cambios neuronales en la depresión	46
Figura 1.5.	Mecanismos neurotróficos en la depresión	48
Figura 1.6.	Principales componentes de sistema inmune	53
Figura 1.7.	Morfología de la microglía	57
Figura 1.8.	Efectos de la cascada inflamatoria en el SNC	58
Figura 1.9.	Vías de llegada de las citocinas periféricas al SNC	60
Figura 1.10.	Vía de las kinureninas del metabolismo del triptófano	63
Figura 1.11.	Metabolismo de las kinureninas según la dotación enzimática de las células	64
Figura 1.12.	Estructura de la BHE	66
Figura 1.13.	Representación esquemática de los efectos extracelulares de S100B en el cerebro	67
Figura 1.14.	Disociación temporal entre la enfermedad y la depresión en respuesta a la estimulación periférica inmunológica	73
Figura 1.15.	Relación entre los diferentes circuitos neuro-humorales que relacionan la depresión y la respuesta inflamatoria	87
Figura 4.1.	Distribución de la edad en la muestra	110
Figura 4.2.	Distribución de sexos en la muestra	111
Figura 4.3.	Distribución de la muestra según estado civil	111
Figura 4.4.	Distribución de la muestra según tipo de convivencia	112
Figura 4.5.	Distribución de la muestra según nivel educativo	112
Figura 4.6.	Distribución de la muestra según situación laboral	113
Figura 4.7.	Distribución del peso corporal en la muestra	114
Figura 4.8.	Distribución de la talla en la muestra	115
Figura 4.9.	Distribución del IMC en la muestra	115
Figura 4.10.	Distribución de la PAS y la PAD en la muestra	116
Figura 4.11.	Distribución de diabetes en la muestra	117
Figura 4.12.	Distribución de tabaquismo en la muestra	117
Figura 4.13.	Distribución de ECV en la muestra	118
Figura 4.14.	Representación gráfica de la duración del episodio	119
Figura 4.15.	Distribución de diagnósticos en el grupo de los casos	119
Figura 4.16.	Distribución de las puntuaciones en la HAMD	120
Figura 4.17.	Distribución de los niveles de gravedad de los casos según la HAMD	121
Figura 4.18.	Distribución de las puntuaciones en la MADRS	121
Figura 4.19.	Distribución de los niveles de gravedad de los casos según la MADRS	122

Figura 4.20.	Distribución de las puntuaciones en el BDI	122
Figura 4.21.	Distribución de los niveles de gravedad de los casos según el BDI	123
Figura 4.22.	Distribución de los casos según toma o no de antidepresivos al inicio del estudio	123
Figura 4.23.	Niveles de glucosa en los grupos de casos y controles	126
Figura 4.24.	Niveles de colesterol total en los grupos de casos y controles	127
Figura 4.25.	Niveles de colesterol-HDL en los grupos de casos y controles	127
Figura 4.26.	Niveles de triglicéridos en los grupos de casos y controles	128
Figura 4.27.	Niveles de cortisol en los grupos de casos y controles	128
Figura 4.28.	Niveles de ACTH en los grupos de casos y controles	129
Figura 4.29.	Niveles de β -endorfina en los grupos de casos y controles	129
Figura 4.30.	Niveles de IL-1 α en los grupos de casos y controles	130
Figura 4.31.	Niveles de IL-1 β en los grupos de casos y controles	130
Figura 4.32.	Niveles de IL-6 en los grupos de casos y controles	131
Figura 4.33.	Niveles de TNF- α en los grupos de casos y controles	131
Figura 4.34.	Niveles de IL-10 en los grupos de casos y controles	132
Figura 4.35.	Niveles de BDNF en los grupos de casos y controles	132
Figura 4.36.	Niveles de PCR en los grupos de casos y controles	133
Figura 4.37.	Niveles de S-100B en los grupos de casos y controles	133
Figura 4.38.	Niveles de IDO en los grupos de casos y controles	134
Figura 4.39.	Relación entre la edad y los niveles de cortisol	137
Figura 4.40.	Relación entre la edad y los niveles de IL-10	138
Figura 4.41.	Relación entre los niveles de colesterol-HDL y los niveles de PCR	140
Figura 4.42.	Relación entre los niveles de colesterol-HDL y los niveles de IDO	140
Figura 4.43.	Relación entre los niveles de triglicéridos y los niveles de PCR	142
Figura 4.44.	Relación entre el IMC y los niveles de IL-6	144
Figura 4.45.	Relación entre el IMC y los niveles de PCR	145
Figura 4.46.	Niveles de colesterol-HDL en los grupos estudiados según caso/control y ECV(-)/ ECV(+)	147
Figura 4.47.	Niveles de IL-6 en los grupos estudiados según caso/control y ECV(-)/ECV(+)	148
Figura 4.48.	Relación entre el IMC y las puntuaciones de gravedad en las escalas de depresión	149
Figura 4.49.	Relación entre el nivel de BDNF y las puntuaciones de gravedad en las escalas de depresión	150
Figura 4.50.	Relación entre el nivel de cortisol y el de IDO	152
Figura 4.51.	Relación entre los niveles de cortisol y de ACTH	152
Figura 4.52.	Curva ROC de colesterol-HDL	163

Figura 4.53.	Curva ROC de ACTH	163
Figura 4.54.	Curva ROC de proteína S-100B	164
Figura 4.55.	Curva ROC de IDO	164
Figura 4.56.	Evolución de la clínica depresiva según la escala HAMD	166
Figura 4.57.	Evolución de la clínica depresiva según la escala MADRS	166
Figura 4.58.	Evolución de la clínica depresiva según la escala BDI	167
Figura 4.59.	Evolución del peso a lo largo del estudio	168
Figura 4.60.	Evolución del IMC a lo largo del estudio	169
Figura 4.61.	Evolución de las cifras de PAS y PAD a lo largo del estudio	170
Figura 4.62.	Evolución de los niveles de glucosa a lo largo del estudio	172
Figura 4.63.	Evolución de los niveles de colesterol y colesterol-HDL a lo largo del estudio	173
Figura 4.64.	Evolución de los niveles de triglicéridos a lo largo del estudio	173
Figura 4.65.	Evolución de los niveles de cortisol y ACTH a lo largo del estudio	174
Figura 4.66.	Evolución de los niveles de β -endorfina a lo largo del estudio	175
Figura 4.67.	Evolución de los niveles de IL-1 α a lo largo del estudio	175
Figura 4.68.	Evolución de los niveles de IL-1 β a lo largo del estudio	176
Figura 4.69.	Evolución de los niveles de IL-6 a lo largo del estudio	177
Figura 4.70.	Evolución de los niveles de TNF- α a lo largo del estudio	177
Figura 4.71.	Evolución de los niveles de IL-10 a lo largo del estudio	178
Figura 4.72.	Evolución de los niveles de BDNF a lo largo del estudio	178
Figura 4.73.	Evolución de los niveles de PCR a lo largo del estudio	179
Figura 4.74.	Evolución de los niveles de proteína S-100B a lo largo del estudio	179
Figura 4.75.	Evolución de los niveles de la enzima IDO a lo largo del estudio	180
Figura 4.76.	Evolución longitudinal de los niveles de IL-1 α de manera conjunta y distinguiendo entre respondedores y no respondedores.	183
Figura 4.77.	Evolución longitudinal de los niveles de IL-6 de manera conjunta y distinguiendo entre respondedores y no respondedores.	185
Figura 4.78.	Evolución longitudinal de los niveles de β -endorfina de manera conjunta y distinguiendo entre respondedores y no respondedores.	187

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ASPECTOS GENERALES DE LA DEPRESIÓN

1.1.1. LA DEPRESIÓN, UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), los trastornos depresivos se caracterizan por un sentimiento de tristeza, pérdida de interés o de placer, sentimientos de culpa o autoestima baja, alteraciones del sueño o del apetito, fatiga y falta de concentración. La depresión puede ser duradera o recurrente, de modo que deteriora sustancialmente la capacidad de la persona de desempeñar su trabajo o rendir en sus estudios, o de hacer frente a su vida cotidiana y, en su forma más severa, puede conducir al suicidio (Organización Mundial de la Salud, 2017).

La depresión es probablemente la enfermedad mental más frecuente en la población general. La OMS ha calculado que la depresión afecta aproximadamente al 4,4% de la población mundial, unos 332 millones de personas en el mundo y en España afectaría a más de 2.400.000 personas, un 5,5% de la población (World Health Organization, 2017).

La depresión es además un trastorno que tiene una importante repercusión sobre la funcionalidad tanto física como mental y social del paciente, que dificulta su capacidad para realizar actividades básicas de la vida diaria y causa un gran deterioro en su funcionamiento habitual y en su calidad de vida, siendo el mayor factor que contribuye a la pérdida de salud sin consecuencias mortales (Organización Mundial de la Salud, 2017). Este deterioro se ha visto superior al causado por otras enfermedades crónicas como la angina, la artritis, el asma o la diabetes y los estudios prospectivos realizados por la OMS señalan que en el año 2030 la depresión representará la segunda causa, tras el VIH-SIDA, de discapacidad ajustada por años de vida en el mundo y la primera causa en los países desarrollados (Mathers y Loncar, 2006; Moussavi y cols., 2007).

Por otra parte la depresión es una enfermedad que supone grandes costos, que son cada vez más elevados. En un estudio recientemente publicado acerca de los costes de la depresión en los Estados Unidos se comparan los costes de la depresión en 2005

y 2010 viendo que la carga económica se incrementó entre estas dos fechas en un 21,5% (de 173.200 millones de dólares a 210.500 millones de dólares), manteniéndose la proporción de costes con aproximadamente el 45% atribuible a los costes directos, el 5% a los costes relacionados con el suicidio y el 50% a los costes laborales (Greenberg y cols. 2015). En Europa se estima un prevalencia anual para la depresión del 6,9%, afectando a unos 30 millones de personas en 2011 (Wittchen y cols., 2011); con un coste total en 2010 de 91.914 millones de euros, siendo los costes directos del 42% en este caso (Olesen y cols., 2012). También en nuestro entorno se ha analizado la carga económica de la depresión y en un estudio realizado en Cataluña se cuantificó el coste anual para una población cercana a unos 6 millones de personas en más de 735 millones de euros de los que el 21.2% correspondían a costes directos (el 5,6% en atención primaria, el 1,1% en atención especializada, el 0,8% en los costes de hospitalización y el 13,7% en los costes farmacológicos) y el 78.8% del gasto fueron los costes indirectos de la depresión por pérdida de productividad en las incapacidades tanto temporales (27,1%) como permanentes (48%) y con un coste por la mortalidad atribuida a suicidio que representó el 3,7% del gasto (Salvador-Carulla y cols., 2011).

1.1.2. ALGUNOS CONCEPTOS SOBRE LA DEPRESIÓN

En la actualidad la depresión se presenta como un conjunto de síntomas de predominio afectivo (tristeza patológica, apatía, anhedonia, desesperanza, decaimiento, irritabilidad, sensación subjetiva de malestar e impotencia frente a las exigencias de la vida) aunque, en mayor o menor grado, también están presentes síntomas de tipo cognitivo, volitivo y somático, por lo que podría hablarse de una afectación global psíquica y física, haciendo especial énfasis en la esfera afectiva (Alvarez Ariza y cols., 2014).

1.1.2.1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los criterios diagnósticos actuales para los diagnósticos de los trastornos depresivos se describen en el DSM-5 (American Psychiatric Association, 2014), aunque para el

trabajo actual se utilizaron los criterios DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2002) que eran los vigentes cuando el trabajo fue iniciado.

1.1.2.2. INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN

El diagnóstico de la depresión es un diagnóstico clínico, sin que existan en el momento actual métodos diagnósticos diferentes a la entrevista clínica ni pruebas complementarias que sirvan para realizar el mismo.

A pesar de ello, en la medición de su gravedad se utilizan diferentes instrumentos de evaluación como los usados en este trabajo: la escala de Hamilton de Depresión (HAMD), la escala Montgomery-Åsberg de Depresión (MADRS) o el Inventario de Depresión de Beck (BDI).

1.1.2.2.1. ESCALA DE HAMILTON DE DEPRESIÓN (HAMD)

La escala de depresión de Hamilton (HAMD) es una escala heteroaplicada diseñada para medir la intensidad o gravedad de la depresión. Es uno de los instrumentos más empleados para monitorizar la evolución de los síntomas en la práctica clínica y en la investigación. El marco temporal de la evaluación se corresponde con el momento en el que se aplica, excepto para algunos ítems, como los del sueño, que se refieren a los dos días previos.

La versión original está formada por 21 ítems y fue publicada en 1960 (Hamilton, 1960). En este trabajo se ha utilizado la versión reducida realizada por el mismo autor de 17 ítems (Hamilton, 1967), que está validada en castellano (Bobes y cols., 2003).

Sumando las puntuaciones de cada ítem, la escala de Hamilton proporciona una puntuación global de la gravedad del cuadro depresivo, con una puntuación máxima de 53. Existen diferentes puntos de corte; en este estudio se han utilizado los puntos de corte indicados por la American Psychiatric Association (APA), (Rush, 2000).

1.1.2.2.2. ESCALA DE DEPRESIÓN DE MONTGOMERY-ÅSBERG (MADRS)

La Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS) es una escala heteroaplicada mediante entrevista que consta de 10 ítems que evalúan la gravedad de los síntomas depresivos (Montgomery y Åsberg, 1979) y que debe ser administrada por un clínico. El marco temporal de la evaluación se corresponde a la última semana o a los tres últimos días y la validación de la versión en español fue realizada en 2002 (Lobo y cols., 2002).

Los ítems incluyen tristeza aparente, tristeza referida, tensión interna, disminución de sueño, disminución de apetito, dificultades de concentración, lasitud, incapacidad para sentir, pensamientos pesimistas y pensamientos suicidas. La puntuación en cada ítem oscila entre 0 y 6 puntos y para asignar la puntuación, el clínico puede utilizar información de fuentes distintas al paciente.

Frente a la HAMD presenta la ventaja de no estar contaminada por ítems que evalúan ansiedad, aunque sigue manteniendo varios ítems somáticos o vegetativos que dificultan su administración en pacientes con sintomatología física predominante.

La puntuación global se obtiene de la suma de la puntuación asignada en cada uno de los ítems, oscilando entre 0-60 (Alvarez Ariza y cols., 2014). No existen puntos de corte definidos pero sí recomendados (Bobes y cols., 2004).

1.1.2.2.3. INVENTARIO DE DEPRESIÓN DE BECK (BDI)

El Inventario de Depresión de Beck (BDI) es uno de los test más empleados y cuenta con traducciones en castellano validadas en España para todas sus versiones, desde la original de 1961 (Beck y cols., 1961) hasta la versión más reciente (Beck y cols., 1996), también adaptada (Sanz y cols., 2005).

El objetivo de este instrumento es detectar la presencia de síntomas depresivos y cuantificar su gravedad. Es un instrumento autoaplicado de 21 ítems y en cada uno de ellos la persona tiene que elegir, entre cuatro alternativas ordenadas de menor a mayor gravedad, la frase que mejor describe su estado durante las últimas dos semanas.

Es, dentro de las escalas de depresión, la que mayor porcentaje de ítems cognitivos tiene y se caracteriza asimismo por la ausencia de síntomas motores y de ansiedad.

Cada ítem se valora de 0 a 3 puntos en función de la alternativa escogida y, tras sumar directamente la puntuación de cada ítem, se obtiene una puntuación total que varía de 0 a 63. Existen diferentes puntos de corte para los distintos grados de depresión, en este estudio se han utilizado las indicadas por la APA (Rush, 2000).

1.1.2.3. ASPECTOS LONGITUDINALES

Los instrumentos de evaluación descritos se utilizan además para poder valorar la respuesta al tratamiento en el tiempo. En función de la evolución de los síntomas en el tiempo se utilizan diferentes conceptos como los de respuesta, remisión, recaída, recuperación o recurrencia (Figura 1.1).

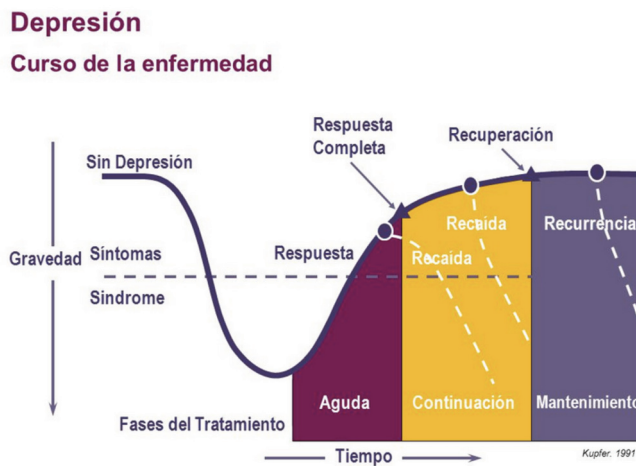


Figura 1.1. Aspectos longitudinales de la depresión (Kupfer, 1991).

- Respuesta o respuesta parcial: Se denomina respuesta parcial al periodo en el que se observa una mejoría importante pero donde persiste la presencia de algo más que síntomas mínimos. Se ha definido típicamente como una disminución de más del 50% de la puntuación base en una escala estandarizada.
- Respuesta completa: Es un periodo de tiempo en que el paciente está asintomático o paucisintomático, con una puntuación menor de 7 en la HAMD, menor de 8-12 en la MADRS o menor de 8 en el BDI.

- Remisión: Respuesta completa con una duración inferior a un determinado periodo de tiempo (generalmente 6 meses) .
- Recaída: Es el empeoramiento de un episodio aparentemente controlado hasta alcanzar de nuevo criterios de nivel diagnóstico que ocurre durante la remisión y antes de la recuperación.
- Recuperación: Una recuperación es una remisión superior a un determinado periodo de tiempo (6 meses generalmente) en la que el paciente está asintomático o solo tiene uno o dos síntomas leves. El término suele usarse para designar la recuperación del episodio, no de la enfermedad. Denota una vuelta a la normalidad o al estado habitual y es el objetivo fundamental del tratamiento.
- Recurrencia: Es la aparición de un nuevo episodio en un paciente recuperado.

1.2. TEORÍAS BIOLÓGICAS DE LA DEPRESIÓN

Ya desde la Grecia clásica, Hipócrates definió la teoría de los cuatro humores (la sangre, la flema, la bilis amarilla y bilis negra). En esta teoría el temperamento de un individuo venía determinado por la relación o el equilibrio entre dichos humores y cuando predominaba la bilis negra el resultado era un temperamento melancólico (*melan*=negro, *chole*=bilis), con una tendencia del individuo al pesimismo, a la tristeza y a la tribulación.

Pero no ha sido hasta hace pocas décadas, al descubrirse los primeros tratamientos antidepresivos eficaces en la segunda mitad del siglo XX, cuando se han ido desarrollando las diferentes teorías biológicas de la depresión.

1.2.1. LA HIPÓTESIS MONOAMINÉRGICA

En la década de los 50 del siglo pasado se descubrieron de forma casual las propiedades antidepresivas de dos tipos de sustancias: los compuestos tricíclicos y los inhibidores de la enzima monoamina-oxidasa (IMAO). Se observó que estas sustancias eran capaces de elevar los niveles extracelulares de serotonina (5-HT) y de noradrenalina (NA), inhibiendo su recaptación o su degradación. De estas observaciones surgió la teoría monoaminérgica de la depresión, que propone que la etiopatogenia de la depresión estaría relacionada con una reducción de la actividad monoaminérgica en el sistema nervioso central (SNC). A partir de ahí se postuló que la acción antidepresiva de diversos fármacos se podría deber a una potenciación de la neurotransmisión como consecuencia del incremento de la concentración de monoaminas a nivel del espacio sináptico (Schildkraut, 1965). Fue una teoría muy importante porque otorgó a la Psiquiatría, por primera vez en su historia, una serie de bases biológicas similares a las de otras áreas de la medicina, equiparándola a estas (López-Muñoz y Alamo, 2009).

Respecto al protagonismo de las diferentes monoaminas (NA o 5-HT), por una parte está la hipótesis de la deficiencia catecolamínica o de NA que se basó inicialmente en la observación de que muchos fármacos con efecto estimulante-antidepresivo como la DOPA, las anfetaminas, el salbutamol o los antidepresivos tricíclicos tenían un efecto activador de la NA, sus receptores y/o aumentaban la concentración sináptica de

este neurotransmisor, mientras que otras sustancias que producían depleción de NA o bloqueo de sus receptores, como la reserpina o el propranolol, producían síntomas que remedaban algunos de los observados en depresión. La hipótesis catecolaminérgica postulaba, en síntesis, que la depresión sería el resultado de un déficit central de NA (Schildkraut, 1965). Por otra parte, la hipótesis indolaminérgica propuso que el déficit cerebral de 5-HT sería responsable de la enfermedad depresiva basándose en el hallazgo de que la reserpina, alcaloide que vacía los depósitos intraneuronales de NA y 5-HT y que se utilizaba como antihipertensivo, provocaba depresión en un porcentaje elevado de los pacientes hipertensos en los que se administraba. Además se veía que fármacos que aumentaban la 5-HT a nivel sináptico, como algunos antidepresivos tricíclicos y los IMAO, mejoraban la sintomatología depresiva (Coppen, 1967; Lapin y Oxenkrug, 1969). Puede observarse que ambas hipótesis, catecolaminérgica e indolaminérgica, no diferían en exceso salvo en el neurotransmisor afectado.

Los diferentes estudios realizados para contrastar los déficits de monoaminas tanto a nivel periférico (sangre, orina) como central (líquido cefalorraquídeo (LCR), tejido cerebral) no lograron confirmar estas hipótesis (Meana, 1990). Esto llevó a focalizar el interés sobre las dianas de esos neurotransmisores, los correspondientes neuroreceptores. Respecto a la participación de los receptores se han estudiado los diversos receptores noradrenérgicos (adrenoceptores con sus diversos subtipos) y serotoninérgicos (con sus múltiples subtipos). La hipótesis más extendida al respecto postula una hipersensibilidad de los receptores presinápticos y existe una variante que defiende la supersensibilidad de adrenoceptores α_2 , que son los encargados de regular la liberación de NA mientras que otra variante defiende la supersensibilidad de receptores 5HT1A de serotonina, receptores que son los encargados de regular la liberación de 5HT; en ambos casos se trata de receptores que ejercen efectos inhibitorios. Durante la última década del siglo XX y los primeros años del siglo XXI se han desarrollado multitud de estudios para contrastar estas hipótesis vinculadas a receptores. Se han valorado tejidos periféricos que expresan los mismos receptores, por ejemplo, plaquetas y también tejido cerebral postmortem (Altieri y cols., 2012; Meana y cols. 2012).

Por último, hay datos que apoyan también la importancia de la dopamina (DA) como una amina implicada en la depresión. Por ejemplo, el hecho de que existen antidepresivos

como el bupropion que actúan fundamentalmente sobre la transmisión dopaminérgica y que se han encontrado niveles bajos de ácido homovanílico, el metabolito principal de la dopamina, en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de algunos pacientes con depresión.

Estas teorías, consideradas de manera complementaria, ofrecían además la ventaja de poder relacionar el déficit de cada una estas monoaminas con un tipo de sintomatología depresiva (Figura 1.2).

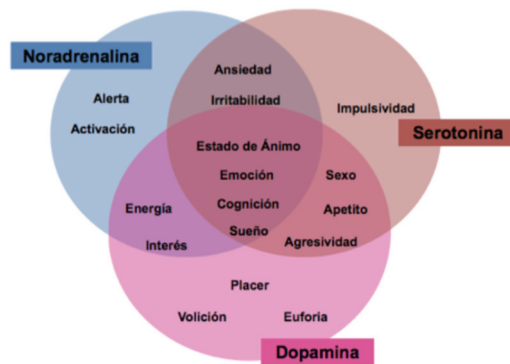


Figura 1.2. Implicación de las monoaminas en la sintomatología de la depresión (Stahl, 2008).

Las hipótesis monoaminérgicas recibieron un fuerte apoyo al desarrollarse los estudios de depleción in vivo en pacientes con depresión. La administración de una dieta pobre en triptófano, aminoácido precursor de la 5-HT, consigue disminuir en pocas horas la síntesis de serotonina y provoca la aparición de sintomatología clínica en sujetos depresivos eutímicos que respondían a antidepressivos de perfil serotoninérgico (Delgado y cols., 1990, 1991). De manera equivalente, la administración del inhibidor de la síntesis de las catecolaminas NA y DA denominado alfa-metil-paratirosina, induce la reaparición de sintomatología depresiva en sujetos eutímicos en tratamiento con antidepressivos de perfil noradrenérgico (Delgado y cols., 1993). La importancia de estos hallazgos se acompañaba por la escasa presencia de síntomas en sujetos sanos sometidos a las mismas manipulaciones, lo que parece sugerir que las monoaminas son importantes en la recuperación de la fisiopatología depresiva pero quizá no son fundamentales en la etiopatogenia de la enfermedad (Booij y cols., 2003; Heninger y cols., 1996; Ruhé y cols., 2007).

Sin embargo, estas hipótesis no explican el hecho de que los antidepresivos ejerzan sus efectos terapéuticos después de ser administrados durante semanas o incluso meses a pesar de que su efecto sobre la transmisión monoaminérgica aparece inmediatamente. Tampoco explican que sustancias que afectan de forma similar a la función monoaminérgica, como las anfetaminas o la cocaína, no resulten ser antidepresivos eficaces. La modulación ejercida exclusivamente a largo plazo por diferentes antidepresivos sobre los niveles de receptores en modelos animales, apuntan en el sentido de que el efecto terapéutico de los antidepresivos sería diferente al puro mecanismo de acción farmacológico de estos fármacos, que sería solo el primer paso de una compleja cascada de eventos que resulta en la actividad antidepresiva.

Asimismo, existen algunos fármacos que no actúan a través de las monoaminas (como la agomelatina) y otros que en lugar de inhibir la recaptación de aminas la incrementan (tianeptina) y que han mostrado eficacia antidepresiva. Por otro lado, en torno a un 30% de los pacientes no responden a los tratamientos antidepresivos que actúan sobre las monoaminas (Fava y Davidson, 1996), con las consecuencias que esto tiene para los pacientes que permanecen durante largos períodos en episodios de depresión y con el consiguiente incremento en la discapacidad y los costes, sugiriendo la presencia de otros mecanismos no aminérgicos.

Aun reconociendo, sin duda, que las alteraciones en los neurotransmisores y/o sus receptores son importantes para comprender la etiopatogenia y fisio/psicopatología de los diferentes trastornos psiquiátricos, las causas o mecanismos de esos cambios siguen siendo desconocidas y desde hace años se considera que la teoría de las monoaminas no ha servido para explicar totalmente la etiopatogenia de la depresión (Charney, 1998; Gumnick y Nemeroff, 2000).

1.2.2. LA AFECTACIÓN DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-ADRENAL (HHA) EN LA ETIOPATOGENIA DE LA DEPRESIÓN

La afectación del eje HHA ha sido una de las hipótesis biológicas más frecuentemente descritas en la fisiopatología de la depresión.

1.2.2.1. LA REGULACIÓN DEL EJE HHA Y EL TEST DE SUPRESIÓN DE LA DEXAMETASONA

La regulación del eje HHA depende principalmente de tres mecanismos (Tajima-Pozo y Montes-Montero, 2013), (Figura 1.3.):

- En el primero de ellos interviene la liberación pulsátil del factor liberador de corticotropina (CRF) en el hipotálamo en función de los ritmos circadianos endógenos del SNC; esta liberación de CRF estimula la secreción de corticotropina (ACTH) en la hipófisis.
- En el segundo mecanismo regulador, la ACTH estimula la corteza suprarrenal, tanto la zona fascicular donde se secretan los glucocorticoides (cortisol y corticosterona), como la zona reticular en la que se producen los andrógenos (como la dehidroepiandrosterona (DHEA) y la androstenediona).
- Por último, el tercer mecanismo regulador es el circuito de retroalimentación negativa por el que los glucocorticoides circulantes actúan sobre el hipotálamo y la hipófisis disminuyendo la liberación de CRF y ACTH y, secundariamente, la de cortisol.

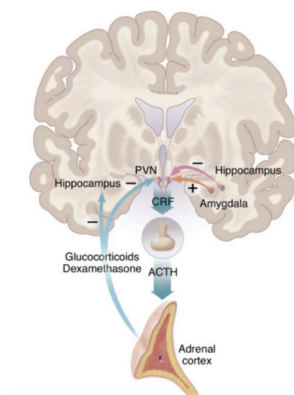


Figura 1.3. Esquema del funcionamiento del eje HHA (Nestler y cols., 2002).

El funcionamiento correcto del eje HHA es valorado con el test de supresión de la dexametasona (TSD). La dexametasona es un esteroide sintético, mucho más potente que los corticoides endógenos, que produce una retroalimentación negativa en la hipófisis y el hipotálamo para suprimir la secreción de ACTH y CRF y, consecuentemente, la de cortisol. Existen diferentes versiones para la realización de esta prueba, administrando distintas dosis de dexametasona unos o varios días. Consiste en administrar dexametasona a las 23:00 horas y medir los niveles de cortisol en sangre a las 8:00 horas. El resultado normal sería un descenso de los niveles de cortisol con la administración de dosis bajas de dexametasona.

1.2.2.2. LA DISFUNCIÓN DEL EJE HHA EN LA DEPRESIÓN

Tanto la depresión como la euforia habían sido descritas desde muchos años atrás en pacientes con patología suprarrenal como el síndrome de Cushing (Spillane, 1951) y la enfermedad de Addison (Cleghorn, 1953) o en pacientes a los que se había administrado glucocorticoides de forma exógena (Clark y cols., 1953).

Hace más de 50 años se comenzó a describir que un número significativo de pacientes con depresión tenían una hipersecreción de cortisol y sus metabolitos (Sachar y cols., 1970) y también se observó que un alto porcentaje de pacientes con depresión no suprimían la liberación de cortisol tras la administración de dexametasona (Sachar y cols., 1970). Por este motivo se propuso emplear el TSD como un marcador biológico de depresión (Arana, 1985; Carpenter y Bunney, 1971), algo que no ha sido posible porque su sensibilidad es baja (del 44% para la depresión en general aumentando con la presencia de síntomas psicóticos y síntomas de manía mixta hasta un 67-78%). También se ha planteado su uso como predictor de respuesta al tratamiento farmacológico ya que los pacientes con un test de supresión positivo (aquellos que presentaban una ausencia de supresión en el TSD de 1 mg) mostraban una mejor respuesta al tratamiento farmacológico que los sujetos con TSD negativo (Carroll y cols., 1968; Carroll y cols., 1982). Esta hiperactividad del eje HHA y el fallo en el sistema de retroalimentación del mismo son uno de los hallazgos más replicados en al menos un subgrupo de pacientes con depresión, en general los más graves (Nelson y Davis, 1997).

Otras evidencias de la hiperactividad del eje HHA en pacientes depresivos son, por ejemplo, el aumento del volumen de la glándula adrenal (Nemeroff y cols., 1992) y el incremento de los niveles de glucocorticoides en la saliva (Jurueña y cols., 2006), en el plasma y el líquido cefalorraquídeo (Carroll y cols., 1976), así como en la orina de 24 horas (Carroll y cols., 1976). También se han descrito elevaciones en el plasma de la ACTH, elevaciones en el LCR de los niveles de CRF y una respuesta de ACTH atenuada pero con secreción normal de cortisol tras la administración exógena de CRF, alteraciones que se modifican con la respuesta al tratamiento (Gillespie y Nemeroff, 2005).

Se cree que las alteraciones del eje HHA pueden ser secundarias a la hipersecreción de CRF y que esta hipersecreción podría estar relacionada con la disminución del control inhibitorio que ejerce el hipocampo sobre la secreción de CRF. El incremento de CRF produce en animales unos efectos en el comportamiento similares a los observados en los pacientes con depresión, como alteraciones en la actividad, el apetito y el sueño (Owens y Nemeroff, 1993) y se ha comprobado elevación de CRF en el líquido cefalorraquídeo de pacientes víctimas de suicidio (Arborelius y cols., 1999). Por otra parte, se debe resaltar que las neuronas liberadoras de CRF además de proyectar al núcleo paraventricular del hipotálamo, donde estimulan la liberación de ACTH, lo hacen también sobre los núcleos monoaminérgicos del tronco del encéfalo donde estimulan el *locus coeruleus* e inhiben las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe, afectando de esta manera a la regulación de los sistemas monoaminérgicos que están relacionados con la aparición de sintomatología ansiosa y depresiva (Tafet y Nemeroff, 2015).

1.2.2.3. LA ALTERACIÓN DEL RECEPTOR DEL GLUCOCORTICOIDE

En paralelo a todo lo anterior existe otra alteración descrita en esta disregulación del eje HHA y que puede estar en la base de todas las disfunciones descritas: la alteración del receptor de los glucocorticoides.

El 95 % de los corticosteroides secretados circula unido a proteínas y menos del 5% circula en forma libre en plasma. Los glucocorticoides libres son los que se unen a los receptores de corticoides. Estos receptores pueden ser de dos tipos: los receptores

de mineralocorticoides (MR) y los receptores de glucocorticoides (GR). La afinidad de los glucocorticoides endógenos por el MR (que es el receptor que interviene en la regulación de las fluctuaciones circadianas del cortisol) es en general 10 veces mayor que la afinidad por los GR. Los GR juegan un papel importante en la respuesta a los glucocorticoides exógenos, tales como dexametasona, y en la respuesta al estrés. Si los niveles de cortisol se elevan de forma aguda se produce una inhibición de la producción de cortisol por retroalimentación negativa rápida mediada por el MR mientras que si se produce una elevación crónica del cortisol la retroalimentación negativa es mediada por los GR (Kim y cols., 2016; Young y cols., 2003).

Parece que, más que en el número de GR, aparecen en la depresión alteraciones en su funcionalidad que causarían la afectación de la retroalimentación negativa en este trastorno (Pariante y Miller, 2001). Algunos estudios han relacionado la vulnerabilidad a la depresión con cambios epigenéticos en el GR, tanto en estudios animales como en humanos. Por ejemplo, existen estudios que han demostrado que factores de riesgo prenatal o en la primera infancia se relacionan con una metilación del gen del GR que implica un silenciamiento del mismo en el hipocampo en víctimas de suicidio consumado. De estos estudios se desprende que experiencias traumáticas precoces podrían, a través de estos mecanismos, producir efectos a largo plazo en el eje HHA que predispongan al padecimiento de la depresión (Labonte y cols., 2012; McGowan y cols., 2009). Los estudios en animales sometidos a condiciones de estrés prenatal o postnatal parecen confirmar las hipótesis de una regulación epigenética del gen del GR que conllevaría pérdida de su función fisiológica (Kapoor y cols., 2006; Liu y cols., 1997).

En relación con esta afectación del eje HHA en la depresión, se ha visto cómo la administración de tratamientos antidepresivos puede recuperar el funcionamiento de la retroalimentación negativa del eje HHA e incrementar la expresión del GR (Antonioli y cols., 2012).

1.2.2.4. LOS EFECTOS DEL HIPERCORTISOLISMO SOBRE EL SNC

Los glucocorticoides, que son los esteroides suprarrenales típicamente elevados durante el estrés, tienen diferente efecto según la duración del mismo. Cuando se elevan de forma transitoria en una situación de estrés agudo los corticoides favorecen la supervivencia, movilizando energía y aumentando el tono cardiovascular y a la vez suprimiendo funciones no esenciales en ese momento como el crecimiento, la reparación de tejidos o la reproducción, al mismo tiempo que activan el sistema inmune e inhiben la autoinmunidad. Sin embargo la elevación mantenida de glucocorticoides puede tener consecuencias perjudiciales en el organismo, incluyendo un incremento del riesgo de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II, amenorrea, disfunción sexual, úlceras e inmunosupresión (Sapolsky, 2000a).

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

Se ha comprobado en modelos animales que el exceso de corticoides afecta a la neurogénesis, tanto disminuyendo la tasa de mitosis como la supervivencia de las nuevas neuronas e induciendo atrofia a nivel de las dendritas, afectando así a la neuroplasticidad cerebral en la denominada hipótesis neurotrófica de la depresión que se comenta en el apartado siguiente. Además la reversión de este hipercortisolismo, utilizando un antagonista del GR, ha demostrado en ratas revertir la disminución de la neurogénesis en el hipocampo (Mayer y cols., 2006). En humanos, el hipercortisolismo produce una afectación de la capacidad de las neuronas para sobrevivir en condiciones adversas, empeorando la toxicidad de condiciones nocivas como crisis convulsivas, hipoxia-isquemia, toxicidad metabólica, hipoglucemia o la generación de radicales de oxígeno y, si la exposición llega a ser muy prolongada en el tiempo, efectos neurotóxicos directos (Sapolsky, 2000b).

1.2.2.5. LA DISMINUCIÓN DEL VOLUMEN DEL HIPOCAMPO EN LA DEPRESIÓN

Dentro de los cambios estructurales estudiados en la depresión el más descrito es la disminución del volumen del hipocampo.

La pérdida de volumen hipocampal se ha relacionado principalmente con un exceso de glucocorticoides, de forma similar a lo que sucede en la enfermedad de Cushing (Lee y cols., 2002; Starkman y cols., 1992), aunque también se han implicado los mecanismos neurotróficos que se describen en el apartado siguiente (Mondelli y cols., 2011).

Esta pérdida de volumen se ha estudiado fundamentalmente a través de estudios de resonancia magnética (RM), la mayor parte de los cuales describen dicha disminución del volumen del hipocampo. Esta disminución del tamaño aparece más frecuentemente en los pacientes con múltiples episodios de depresión que en aquellos con episodio único y hay trabajos que han encontrado correlación entre la cronicidad de la depresión y la disminución del volumen del hipocampo (Lorenzetti y cols., 2009).

Por otra parte un metaanálisis que ha estudiado la atrofia del hipocampo al inicio de la enfermedad concluye que existe una pérdida de volumen en ambos hipocampos desde el inicio de la enfermedad (Cole y cols., 2011). Estos resultados apoyarían los trabajos que describen un menor tamaño del hipocampo en individuos con alto riesgo de depresión por tener historia familiar de depresión o historia de adversidad infantil y sugerirían que la disminución del volumen del hipocampo sería un marcador de riesgo que precede al debut de la enfermedad (Chen y cols., 2010; Rao y cols., 2010).

1.2.3. LA HIPÓTESIS NEUROTRÓFICA DE LA DEPRESIÓN

1.2.3.1. LA NEUROGÉNESIS Y LA NEUROPLASTICIDAD

Durante muchos años se ha tenido la creencia de que el cerebro no era capaz de hacer cambios en la vida adulta. Hoy en día, en cambio, se sabe que el cerebro puede en

realidad cambiar y desarrollarse a lo largo de toda la vida y que tiene capacidad para responder y adaptarse a los retos del ambiente con una serie de mecanismos funcionales y estructurales que pueden dar lugar a la remodelación neuronal, la formación de nuevas sinapsis e incluso al nacimiento de nuevas neuronas. La neurogénesis consiste en el proceso de generación de nuevas neuronas a partir de células madre, un proceso que se ha demostrado real en los últimos años y que ocurre en áreas concretas del cerebro como la zona subventricular del ventrículo lateral o la zona subgranular en el giro dentado del hipocampo (Eriksson y cols., 1998; Ming y Song, 2005). Se denomina neuroplasticidad a esta capacidad del cerebro de poder mantener su desarrollo, cambiar y potencialmente curarse a sí mismo.

Una alteración en dichos mecanismos podría aumentar la susceptibilidad a los problemas ambientales como el estrés y, en última instancia, llegar a causar psicopatología (Calabrese y cols., 2014). Además se ha comprobado que el bloqueo de la neurogénesis en el hipocampo impide la acción de los antidepresivos en los modelos animales de depresión, lo que demostraría una relación directa entre la mejoría clínica y la neurogénesis (Duman, 2004)

1.2.3.2. EL BDNF (BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR)

Los factores neurotróficos son los principales reguladores de la formación y plasticidad de la red neuronal. Son requeridos para la neurogénesis, el mantenimiento de la función neuronal y la integridad estructural de las neuronas. Los factores neurotróficos son fundamentales en el desarrollo del SNC pero se ha visto que son también importantes en la vida adulta ya que modulan el crecimiento y la remodelación de axones y dendritas, el tráfico de receptores de membrana, la liberación de neurotransmisores y la formación y función de las sinapsis. De entre los factores neurotróficos, el BDNF (factor de crecimiento derivado del cerebro, *brain-derived neurotrophic factor*) se ha visto como un mediador crucial de la plasticidad neuronal. El BDNF es expresado principalmente en las células nerviosas, pero puede producirse en prácticamente todas las células del sistema inmune periférico. Dentro del sistema nervioso está presente tanto en el SNC como

en el sistema nervioso periférico pero es especialmente abundante en el hipocampo, estructura que se ve alterada en los pacientes con depresión (Schmaal y cols., 2015).

1.2.3.3. EL BDNF Y LA HIPÓTESIS NEUROTRÓFICA DE LA DEPRESIÓN

La hipótesis neurotrófica de la depresión propone que la depresión puede aparecer en relación con una atrofia neuronal producida por una menor expresión de BDNF en el cerebro, sobre todo en el hipocampo (Kempermann y Kronenberg, 2003).

En esta hipótesis el estrés crónico produciría, como ya se ha comentado en el apartado 1.2.2., una desregulación del eje HHA propiciando así una exposición sostenida del tejido nervioso al cortisol y, con ello, la disminución de la expresión del BDNF, un péptido neurotrófico necesario para el crecimiento axonal, la supervivencia neuronal y la plasticidad sináptica (Belmaker y Agam, 2008; Lee y Kim, 2010), (Figura 1.4).

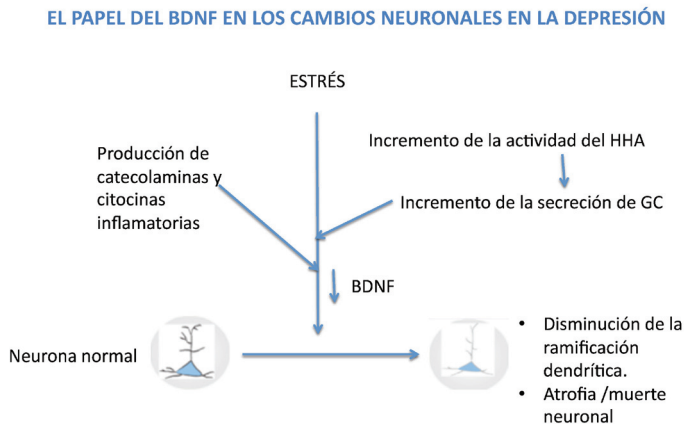


Figura 1.4. El papel del BDNF en los cambios neuronales en la depresión.

Estudios postmortem realizados en pacientes apoyan la existencia de este mecanismo neurotrófico en la depresión. Se ha observado una menor expresión del BDNF y de su receptor en el hipocampo y en la corteza prefrontal en los pacientes con depresión que en individuos psicopatológicamente sanos en el momento del fallecimiento (Dwivedi y

cols., 2003). Por otro lado, los pacientes con depresión en tratamiento farmacológico muestran una mayor expresión del BDNF en el hipocampo si son comparados con pacientes sin tratamiento (Chen y cols., 2001).

Hay también múltiples trabajos acerca de los niveles de BDNF en sangre. Se ha descrito una disminución de BDNF en suero y plasma de los pacientes con depresión, reducción que se normaliza tras el tratamiento con antidepresivos. También se ha visto un contenido reducido de BDNF en las plaquetas y una disminución de la expresión del mRNA del BDNF en linfocitos y células mononucleares sanguíneas. Distinguiendo entre diferentes grupos de pacientes con depresión, se han encontrado niveles reducidos de BDNF en los pacientes que han intentado suicidarse cuando se comparaban con los pacientes no suicidas o con controles sanos, y también en pacientes con episodios depresivos de más larga duración o episodios recurrentes de depresión. El mismo hallazgo se ha descrito también en pacientes con rasgos de personalidad depresivos entre sujetos sanos, lo que sugiere un posible vínculo entre los niveles de BDNF y la susceptibilidad de los individuos a la depresión. Diferentes trabajos han descrito además que su incremento, bien a través de administración exógena o tras la administración de fármacos antidepresivos, produce un efecto antidepresivo. El hecho de que los niveles de BDNF se normalicen con el tratamiento antidepresivo sugiere que esta normalización pueda ser una de las bases neuroquímicas del efecto antidepresivo (Brunoni y cols., 2008; Calabrese y cols., 2014; Castrén y cols., 2007; Jiang y Salton, 2013; Schmidt y cols., 2011).

Otros trabajos que apoyan esta evidencia son los estudios en modelos animales. Se ha visto que un efecto común en los modelos animales de estrés y depresión es la menor expresión del BDNF y de su receptor de neurotrofinas tirosina quinasa (TrkB) en el hipocampo y se ha visto que el tratamiento crónico con antidepresivos, TEC o estimulación magnética transcraneal es capaz de revertir este efecto, además de reducir el daño inducido por el estrés sobre la arborización dendrítica de las neuronas piramidales del hipocampo y de estimular la neurogénesis (Groves, 2007; Zhang y cols., 2015), (Figura 1.5).

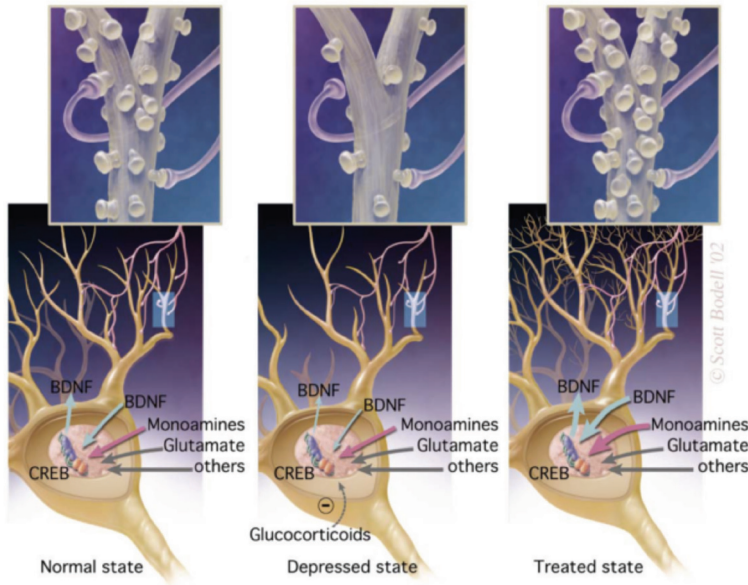


Figura 1.5. Mecanismos neurotróficos en la depresión. En la imagen de la izquierda se observa una neurona piramidal del hipocampo normal, en la del centro los efectos que provoca el estrés severo sobre la misma y en la derecha la reversión de estos cambios con el tratamiento antidepressivo. (Nestler y cols., 2002).

Esta hipótesis enlaza a su vez con la hipótesis inflamatoria que se describe a continuación ya que se ha comprobado que diferentes sustancias inflamatorias que pueden intervenir en la neurogénesis (Calabrese y cols., 2014; Kim y cols., 2016).

1.2.4. LA TEORÍA INFLAMATORIA DE LA DEPRESIÓN

Una de las nuevas vías de investigación en los últimos años en diversos trastornos psiquiátricos y neurológicos y, concretamente, en los cuadros depresivos es la teoría inflamatoria. La teoría inflamatoria de la depresión postula que una inflamación crónica de bajo grado puede suponer un mecanismo fisiopatológico en la depresión.

Probablemente el primer psiquiatra que trabajó en el campo de la psiconeuroinmunología relacionando inflamación y enfermedad mental fue Julius Wagner-Jauregg, de la Universidad de Viena, que en 1887 publicó una especie de antiguo metaanálisis sobre

la influencia terapéutica de las infecciones de tifus en los pacientes con trastornos psiquiátricos. En él combinó los datos recogidos en diferentes estudios realizados en asilos psiquiátricos austriacos, alemanes y suizos durante las epidemias de tifus y observó que los síntomas psiquiátricos mejoraban en aproximadamente la mitad de los pacientes infectados y que alrededor de un tercio de ellos se curaban tras sufrir la infección. Basándose en estos hallazgos desarrolló la denominada “terapia malárica”, que consistía en inocular malaria a pacientes afectados de demencia sifilítica, y consiguió así la curación de un 83% de los mismos, lo que le permitió ser el primer psiquiatra en obtener un Premio Nobel, en el año 1927 (Raju, 1998; Rosenblat y cols., 2014). Emil Kraepelin, el fundador de la moderna clasificación psiquiátrica, describió poco tiempo después la influencia de las infecciones en los trastornos psiquiátricos en su manuscrito “*Ueber Psychosen nach influenza*”, “Sobre las psicosis después de la gripe” (Kraepelin, 1890) donde relataba que había tenido “la oportunidad durante la reciente epidemia de gripe de observar una gran serie de trastornos psiquiátricos que podrían estar vinculados con la epidemia vigente”. De hecho, esta publicación dio un gran impulso a la investigación de los factores exógenos en la etiología de las psicosis en general, uno de los temas más debatidos en neurología y psiquiatría hasta la Segunda Guerra Mundial.

Sin embargo, esta vía de la inflamación como factor etiopatológico de los trastornos del ánimo fue olvidada durante años con la llegada de los diferentes agentes farmacológicos en los años 50 y 60, derivándose la investigación durante décadas hacia las monoaminas, tal y como se ha descrito.

En la década de 1980, las investigaciones acerca de los títulos de autoanticuerpos en pacientes con esquizofrenia supusieron una especie de renacimiento de la investigación inmunológica en Psiquiatría aunque no ha sido hasta los últimos años cuando se ha demostrado, por ejemplo, la aparición de síndromes psiquiátricos que pueden ser similares a la esquizofrenia y que son causados por autoanticuerpos dirigidos contra el receptor de glutamato N-metil-D-Aspartato o NMDA (Dalmau y cols., 2008)

En relación con la depresión, en 1991 Smith propuso la denominada “teoría de los macrófagos”, teoría que fue posteriormente desarrollada por Maes (Maes, 1993; Smith, 1991). Se basaba en la observación de que los pacientes con depresión clínica grave tenían elevadas las concentraciones sanguíneas de biomarcadores inflamatorios y

proponía que la depresión se asociaba con una respuesta inflamatoria de fase aguda. Según esta teoría, las citocinas proinflamatorias, que son responsables de esta reacción de fase aguda, también intervienen en diversos aspectos clínicos de la depresión como la hiperactividad del eje HHA, la alteración del metabolismo de la serotonina y los síntomas neurovegetativos.

A pesar de su originalidad, esta hipótesis no logró atraer el interés de la comunidad psiquiátrica y no ha sido hasta los últimos años cuando se ha vuelto a considerar a la inflamación como un importante factor etiopatogénico de los trastornos afectivos (Dantzer y cols., 2008; Pariante, 2017). La inflamación sería un factor etiológico que ni contradice ni niega el resto de mecanismos implicados sino que pretende cerrar el círculo entre las alteraciones de los neurotransmisores, la alteración del eje HHA y otros procesos subyacentes y su relación con elementos externos tales como infecciones, estrés psicológico u otros factores ambientales.

1.3. NEUROINFLAMACIÓN Y DEPRESIÓN

1.3.1. CONCEPTOS GENERALES

1.3.1.1. LA INFLAMACIÓN

La inflamación es una de las primeras respuestas del sistema inmune ante las agresiones del medio y en ella se produce el reclutamiento, la instrucción y el envío de células, la eliminación de microbios, cuerpos extraños y de células infectadas y/o dañadas, la creación de barreras para evitar las metástasis microbianas y la reparación del tejido lesionado por la agresión o por la respuesta del huésped (García Barreno, 2008).

El concepto clásico de la inflamación incluye los cuatro signos de la denominada “tétrada de Celsius” (rubor, calor, dolor y tumor) que resultan fruto del incremento de la vascularización y de la permeabilidad vascular con acúmulo de plasma y de células procedentes de la sangre. Sin embargo este concepto debe ser ampliado a otros muchos procesos en los que estas manifestaciones clínicas no son tan evidentes como por ejemplo el asma bronquial, la aterosclerosis, las vasculitis, la enfermedad inflamatoria intestinal e incluso la enfermedad de Alzheimer y el cáncer.

1.3.1.2. LA NEUROINFLAMACIÓN

El concepto de neuroinflamación se utiliza para describir un proceso relacionado con la inmunidad que tiene lugar en el interior del SNC.

Se consideró durante mucho tiempo que el SNC tenía una situación que se denominaba de “privilegio inmune”, un concepto que suponía que la barrera hemato-encefálica (BHE) impedía la llegada células inmunitarias al parénquima cerebral por lo que las respuestas inmunes estaban muy limitadas en el SNC, de tal manera que los antígenos dentro del cerebro no provocaban respuesta inmune local sino que solo podían ser objeto de una respuesta inmune iniciada en la periferia. Sin embargo este concepto de privilegio inmune se ha demostrado equivocado y se sabe ahora que este estatus inmunológico

no es total y que varía con la edad y región del cerebro (Carso y cols., 2006). Por una parte se ha visto que existen linfocitos T en torno al SNC en las meninges, en los plexos coroideos y en el LCR, por otra parte que la BHE sí permite la comunicación neuroinmune y además se ha comprobado que diferentes tipos de células propias del SNC, como las células microgliales, son capaces de iniciar y transmitir señales neuroinflamatorias (Dantzer y cols., 2008).

Esta aparición de procesos inflamatorios en el interior del SNC puede ser causada por estímulos como enfermedades neurológicas, traumatismos o infecciones en el SNC, pero también puede ser inducida por la existencia de infecciones periféricas o incluso por estrés psicológico, de forma que una respuesta inmune muy intensa o prolongada en el tiempo puede llegar a causar daño en las células del SNC por mediación de la acción de las citocinas periféricas, la activación de la microglía y la consiguiente cascada de mecanismos tóxicos (Amor y cols., 2014).

1.3.1.3. EL SISTEMA INMUNE

Existen dos tipos de respuesta ante los microorganismos invasores: las respuestas innatas y las respuestas adquiridas. Las respuestas innatas (o naturales) ocurren en la misma intensidad sin importar cuántas veces se el organismo se encuentre con un mismo agente infeccioso mientras que las respuestas adquiridas (o adaptativas) mejoran ante la exposición repetida a una determinada infección (Delves y Roitt, 2000). Ambos tipos de inmunidad trabajan en conjunto para proteger al cuerpo de infecciones (Figura 1.6).

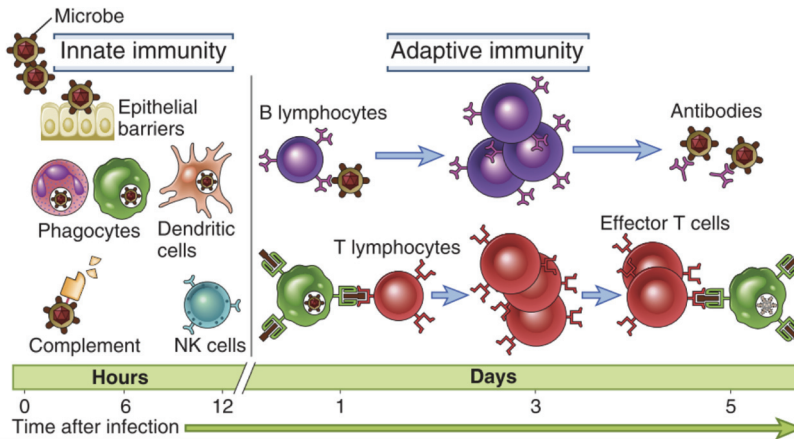


Figura 1.6. Principales componentes de sistema inmune. Se muestran los principales componentes del sistema inmune tanto innato como adaptativo (Abbas y cols., 2014).

En ambos tipos de inmunidad los principales efectores se dividen en células y factores solubles. Las células que intervienen en los procesos de inflamación son los monocitos-macrófagos, los neutrófilos, los basófilos-mastocitos, los eosinófilos y también los linfocitos. Junto a las células inmunes existen además un gran número de moléculas que intervienen en la inflamación. Son sustancias producidas en gran medida por las propias células inflamatorias y algunas de ellas pueden activar a su vez la producción de otras moléculas inflamatorias. Estas moléculas pueden atraer células inmunitarias al lugar de la infección, promueven la curación del tejido dañado y son responsables de las manifestaciones locales y generales de la inflamación tales como malestar, fiebre e hipotensión. Entre estas moléculas aparecen múltiples mediadores químicos como las proteínas de la fase aguda (como la proteína C reactiva o PCR), el complemento, las aminas vasoactivas (histamina, serotonina), las citocinas (interleucinas, quimiocinas e interferones), los eicosanoides (prostaglandinas, prostaciclina, leucotrienos), los productos de leucocitos (enzimas lisosómicas), especies reactivas de oxígeno (ROS) y de nitrógeno (RNS), el factor activador de plaquetas, factores de crecimiento y factores citotóxicos (Espínós Pérez y cols., 2004).

1.3.1.4. LA INMUNIDAD INNATA

La inmunidad innata o natural abarca todos los mecanismos mecánicos químicos y celulares que previenen la colonización o infección de individuos normales por los microorganismos del entorno e incluyen: i) barreras anatómicas, ii) secreciones, iii) antagonismo microbiano, iv) fagocitos, v) células *natural killer* (NK), vi) complemento y vii) citocinas (Vives Puiggròs y cols., 2012).

El primer escalón protector está constituido por las barreras físicas y químicas que proporcionan la piel y las mucosas. Los agentes patógenos pueden colonizarlas, pero son incapaces de penetrar tales superficies. El bajo pH del estómago, la vagina o la orina y los cilios o la capa mucosa del epitelio de las vías respiratorias son elementos que actúan impidiendo la propagación hacia el interior de los microorganismos que colonizan los orificios externos. Las secreciones del organismo contienen numerosas proteínas importantes en la defensa antimicrobiana, además de elementos de la inmunidad específica como anticuerpos de clase IgA secretora que inhiben la unión del microorganismo a la mucosa. La piel y las mucosas son además ricas en flora microbiana propia que protege frente a la colonización por otros microorganismos potencialmente patogénicos de varias maneras en lo que se denomina antagonismo microbiano: ocupan un nicho ecológico compitiendo con los agentes patógenos por nutrientes y modificando el pH, la pO₂, etc., producen sustancias antibacterianas e inducen inmunidad por reacción cruzada con otros microorganismos.

Las células fagocíticas de la sangre constituyen una importante defensa contra la infección. Son atraídas por sustancias quimiotácticas difundidas desde la región infectada y promueven la adhesión al endotelio y la migración de los leucocitos de la sangre a los tejidos. Existen dos tipos de células fagocíticas: los leucocitos polimorfonucleares y los monocitos. Los leucocitos polimorfonucleares son las células que primero acuden al sitio de infección y tienen una vida más corta mientras que los monocitos cuando llegan al tejido se diferencian a macrófagos y tienen una vida más larga.

Los fagocitos producen una serie de moléculas que median su acción contra los microorganismos. Entre ellas se incluye una serie de compuestos microbicidas (defensinas, lisozima, lactoferrina, catepsina o elastasa) y también el complemento, que

sirve para eliminar ciertas bacterias directamente o, en presencia de anticuerpos de la inmunidad adquirida, promover la opsonización e incrementar la permeabilidad celular asociada a las respuestas inflamatorias. Los mecanismos más importantes de destrucción implican las especies reactivas de oxígeno o ROS como el radical superóxido (O_2^-), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el radical hidroxilo (OH), y también mecanismos con intermediarios reactivos del nitrógeno o RNS como el óxido nítrico (NO).

1.3.1.5. LOS MACRÓFAGOS

Los macrófagos son una familia de células de la inmunidad innata de origen mieloide que tienen función fagocítica. Son células básicas de la inflamación y tienen una distribución universal en el organismo. Proceden de los monocitos existentes en la circulación que, una vez que entran en los tejidos, maduran y se convierten en macrófagos encargados de la eliminación de microorganismos a nivel tisular.

Los macrófagos reconocen los microorganismos a través de los receptores de membrana, los endocitan dentro de un fagosoma que posteriormente se fusiona con el lisosoma (que contiene enzimas hidrolíticas) para formar el fagolisosoma, eliminando de este modo al microorganismo ingerido. Además, tras ser activados con productos bacterianos como lipopolisacáridos (LPS) o con citocinas como el interferón (IF), los fagocitos pueden producir ROS que contribuyen a su vez a la eliminación de microbios (Abbas y cols., 2014).

Entre los receptores de membrana existentes en los macrófagos están los denominados *toll-like receptors* (TLR). Los TLR son proteínas de membrana que participan en la respuesta inmune innata al reconocer estructuras propias de los microorganismos, que no aparecen en células humanas, y que se conocen como PAMP (patrones moleculares asociados a patógenos, *pathogen associated molecular patterns*). Entre estas moléculas están el LPS, el peptidoglicano y el ADN en el caso de las bacterias o el ARN de los virus. Los TLR funcionan como centinelas del sistema inmune ya que pueden discriminar entre diferentes PAMP y por tanto inducir una respuesta inmune específica contra un patógeno concreto.

La unión de la mayoría de los TLR a las moléculas de los microorganismos induce a su vez la señalización mediante la activación del factor de transcripción nuclear NF- κ B en múltiples células del SNC, lo que desencadena a su vez la expresión de genes que codifican para las citocinas inflamatorias que posteriormente se unen a sus respectivos receptores en las células del sistema inmune y median procesos de inflamación, fiebre, fagocitosis y producción de ROS y RNS, proporcionando una respuesta inmediata contra el microorganismo invasor. Esta activación del NF- κ B se ha comprobado que se produce no solo en el caso de exposición a virus y bacterias sino también en situaciones de estrés (García-Bueno y cols., 2008).

1.3.1.6. LA MICROGLÍA Y SU PAPEL EN LA NEUROINFLAMACIÓN

La microglía son las células inmunes más conocidas del sistema nervioso. Son equivalentes a los macrófagos periféricos y constituyen el 5-15% de la población celular cerebral total. Sus funciones principales consisten en detectar y eliminar cualquier posible patógeno así como los restos celulares presentes en el parénquima. A diferencia de otras células del SNC como las neuronas, los astrocitos o los oligodendrocitos, que proceden del neuroectodermo, las células microgliales tienen origen mesodérmico. Migran a todas las zonas del SNC, diseminándose a través del parénquima cerebral y adquiriendo una morfología ramificada que se denomina “microglía latente”. Estas células microgliales tienen la capacidad de comunicarse con otras células gliales (otras células microgliales, astrocitos y oligodendrocitos), con las neuronas y con otras células inmunes a través de múltiples vías y se considera que son los sensores más sensibles de daño cerebral. Se sabe que, además de tener funciones inmunes, en condiciones fisiológicas las células microgliales participan en el desarrollo cerebral, la plasticidad sináptica, la neurogénesis, la memoria y el humor. Realizan frecuentes contactos con elementos neuronales a nivel pre y postsináptico participando de la creación y eliminación de sinapsis y varían su actividad en función del contexto de estimulación o privación sensorial o en tareas específicas de memoria o aprendizaje. En este estado latente las células microgliales vigilan de forma activa y constante su entorno para detectar señales exógenas o endógenas que puedan indicar una amenaza para la homeostasis (Kettenmann y cols., 2011).

Sin embargo, en condiciones adversas para el SNC como infecciones, tumores, traumatismos, neurodegeneración o disfunción neuronal severa, la función de la microglía cambia marcadamente y de forma rápida (Figura 1.7). Las células microgliales adquieren entonces un “estado activo” caracterizado por i) un movimiento rápido y específico de las células microgliales hacia el lugar de la infección o lesión; (ii) la proliferación celular, con el consiguiente aumento en la densidad de las células microgliales; (iii) la aparición de alteraciones morfológicas de las células microgliales, incluyendo la ampliación del soma, el aumento del diámetro de los procesos primarios y el acortamiento de los procesos distales de forma que en la microglía activada plenamente se produce la retracción completa de todos los procesos y la asunción de una morfología ameboide; (iv) el aumento de la actividad fagocítica y (v) la producción y secreción de citocinas inflamatorias y otros mediadores (Kreutzberg, 1996).

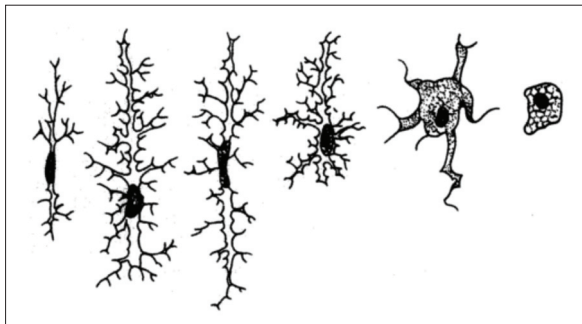


Figura 1.7. Morfología de la microglía. Transformación a partir de la microglía latente a microglía activada y la última fase de forma ameboide, similar a otras células fagocíticas (Kreutzberg, 1996).

Las células microgliales activadas, además de ejercer una actividad fagocítica que busca eliminar el tejido dañado, inician también una cascada proinflamatoria en la que se liberan citocinas, quimiocinas, mediadores inflamatorios y RNS y ROS y se activa además la denominada vía de las kinureninas por medio de un aumento de la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), (Figura 1.8).

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

las consecuencias de la exposición excesiva a las citocinas, que produce efectos tóxicos directos sobre estas células, pudiendo contribuir a la apoptosis y la desmielinización (Figura 1.8).

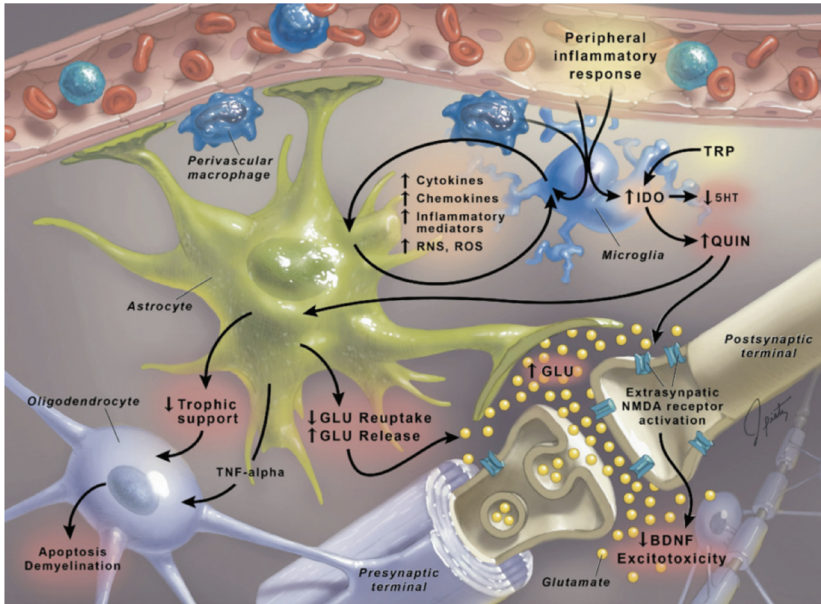


Figura 1.8. Efectos de la cascada inflamatoria en el SNC. La células de la microglía son los destinatarios principales de las señales inflamatorias periféricas que llegan al cerebro. La microglía activada inicia a su vez una cascada inflamatoria mediante la liberación de citocinas, quimiocinas, mediadores inflamatorios y RNS y ROS, que inducen la activación de la astrocía, amplificando así las señales inflamatorias dentro del SNC (Miller y cols., 2009).

Esta activación de la microglía se ha confirmado en diferentes trabajos en los que se ha visto, por ejemplo, que los niveles de ácido quinolínico, un metabolito de la vía de las kinureninas producido fundamentalmente por la microglía, están elevados en pacientes con depresión fallecidos por suicidio (Steiner y cols., 2011) o que la densidad de la proteína translocadora (*translocator proteina*, TSPO), un marcador neuroinflamatorio de origen microglial, medida a través de tomografía de emisión de positrones (PET), está también elevada en pacientes con depresión (Setiawan y cols., 2015).

De esta manera, los mecanismos que en condiciones fisiológicas permiten la eliminación de los restos patógenos pueden llegar a producir, en diferentes circunstancias en las que

la persistencia de la activación de la microglía se convierten en neurotóxicas, un daño tanto a nivel de neuronas como de células gliales (Kettenmann y cols., 2011; Kreutzberg, 1996; Miller y cols., 2009; Yirmiya y cols., 2015).

1.3.1.7. LAS CITOCINAS

Las citocinas son sustancias que actúan como reguladoras de la respuesta inmune, modulando los procesos de activación, proliferación y diferenciación de leucocitos.

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

Las citocinas son producidas fundamentalmente a nivel periférico por células inmunes, fundamentalmente por los linfocitos y por los macrófagos activados. Otras células que pueden producir citocinas son los leucocitos polimorfonucleares, las células endoteliales, los adipocitos, los miocitos, las células epiteliales y las del tejido conjuntivo. Pueden producirse a nivel local en el SNC ante una agresión local o llegar al SNC procedentes de otras partes del cuerpo a través de la circulación. Aunque las citocinas son moléculas grandes, que tienen dificultad para atravesar la BHE, existen varios mecanismos por los que las citocinas pueden acceder al cerebro (Figura 1.9). Una primera vía sería la entrada a través de regiones permeables de la BHE, tales como los órganos circunventriculares y los plexos coroideos (Wohleb y Godbout, 2013). Otras vías de llegada de las citocinas al SNC serían la unión a moléculas transportadoras de citocinas que existen en el endotelio cerebral y por último por medio de la activación de las fibras aferentes vagales que transmiten señales de citocinas a núcleos cerebrales específicos como el núcleo del tracto solitario, que sirve como una estación de relevo para acceder a otros núcleos del cerebro como el núcleo paraventricular del hipotálamo (Raison y cols., 2006).

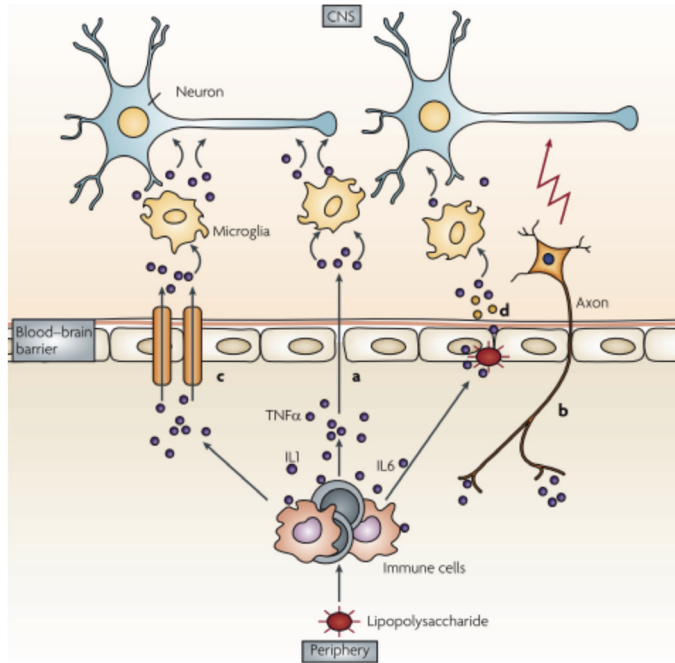


Figura 1.9. Vías de llegada de las citocinas periféricas al SNC. Las citocinas proinflamatorias producidas a nivel periférico afectan al cerebro por varios medios. Una vía implica la difusión de citocinas de los órganos circunventriculares, que se encuentran fuera de la BHE (a). Una segunda ruta principal es a través de la BHE intacta e incluye la activación de los aferentes sensoriales a través del nervio vago (b), los transportadores de citocinas en la BHE (c), y la propia secreción de citocinas por las células de la BHE (d), (Seruga y cols., 2008).

Pero, como se ha dicho previamente, las citocinas no siempre llegan al SNC desde la periferia, sino que la mayor parte de ellas pueden ser sintetizadas y liberadas dentro del SNC, principalmente por los astrocitos y la microglía. Una vez en el cerebro las citocinas tienen diferentes funciones de tipo inmunológico, neuroquímico, neuroendocrino y conductual (Kronfol, 2000).

Las citocinas se clasifican en tres grandes grupos según su función predominante: proinflamatorias, antiinflamatorias y hematopoyéticas (estas últimas quedan fuera del objetivo de esta revisión). De todas formas, estas sustancias poseen dos importantes características funcionales: una es su pleiotropismo, de tal manera que una misma citocina puede ejercer efectos diferentes al actuar sobre distintos tipos celulares, y la otra es la de redundancia, esto es, que varias citocinas pueden tener la misma función en un determinado tipo celular. Una consecuencia de estas propiedades es que, en

ausencia de una determinada citocina, sus funciones pueden ser reemplazadas total o parcialmente por otras. Por ello se dice que las acciones de las citocinas se engloban dentro de un sistema o red funcional, donde el efecto de una molécula está estrechamente regulado, positiva o negativamente, por otras moléculas del sistema. Así, la secreción de una citocina puede estar inducida, potenciada o inhibida por otra citocina que, a su vez, puede incrementar o inhibir la expresión de sus receptores.

Las citocinas proinflamatorias son aquellas que favorecen la inflamación. Son moléculas que actúan como pirógenos endógenos, inducen la síntesis de mediadores secundarios y de citocinas proinflamatorias por macrófagos y por células mesenquimales, estimulan la producción de proteínas de fase aguda y atraen células inflamatorias. Las más estudiadas en la neuroinflamación han sido la interleucina IL-1 β , la interleucina IL-6 y el TNF- α . Estas citocinas comparten muchos de sus múltiples efectos y son producidas de forma coordinada por los monocitos-macrófagos en respuesta a diversos estímulos. Si estas citocinas elevadas a nivel periférico consiguen alcanzar el SNC provocan la activación de las células microgliales que son, a su vez, la principal fuente de citocinas proinflamatorias en el SNC. En contraste las citocinas antiinflamatorias son aquellas que atenúan la respuesta inmune; por ejemplo, la interleucina IL-10 es un citocina inmunosupresora capaz de bloquear la producción de citocinas por las células T. Por último, hay moléculas que actúan de diferente manera en función de las condiciones; por ejemplo, la interleucina IL-8 actúa a nivel local reclutando neutrófilos pero si sus niveles circulantes se elevan, produce disminución de la infiltración de neutrófilos (Kronfol, 2000; Rodríguez Carranza, 2014).

Desde hace tiempo se conoce la relación entre depresión y la elevación de marcadores inflamatorios. A pesar de obtenerse resultados contradictorios en los diferentes estudios realizados, un metaanálisis de 24 trabajos demostró elevadas concentraciones de citocinas proinflamatorias, concretamente de TNF- α y de IL-6, en pacientes con depresión en comparación con sujetos controles (Dowlati y cols., 2010). En otro metaanálisis acumulativo se han encontrado niveles más altos de IL-6 y PCR, aunque no de IL-1 β o TNF- α en pacientes con depresión con respecto a los controles al revisar 29 estudios para IL-6 y 20 estudios para PCR (Haapakoski y cols., 2015). Estos estudios

refuerzan la idea de que la depresión está acompañada por la activación del sistema de respuesta inflamatoria.

La situación de neuroinflamación, con la consiguiente elevación de citocinas proinflamatorias, influye a su vez sobre la neurogénesis y el neurotrofismo descritos previamente. Se ha visto en modelos animales que, en condiciones fisiológicas, las citocinas son importantes para proporcionar un soporte trófico a las neuronas y mejorar la neurogénesis y que también contribuyen a las funciones cognitivas normales. Sin embargo, los datos indican que una elevación excesiva de las citocinas periféricas, con independencia de su origen, provoca un aumento de la producción de citocinas proinflamatorias en SNC y una disminución del soporte neurotrófico y de la neurogénesis en áreas cerebrales importantes para la conducta y la cognición. Las citocinas que han mostrado más efecto en relación con la neurogénesis son la IL-6, la IL-1 β y el TNF- α y parece que, fundamentalmente, las citocinas proinflamatorias actúan a este nivel disminuyendo los niveles de BDNF (Calabrese y cols., 2014; Hayley y cols., 2005; Kim y cols., 2016; Miller y Timmie, 2009). También se ha visto que la elevación de diferentes citocinas proinflamatorias como la IL-1 β o el TNF- α puede actuar a nivel de las monoaminas, modificando la liberación de noradrenalina, serotonina o dopamina en diversas regiones cerebrales (Hayley y cols., 2005; Song y cols., 1999).

Esta situación de neuroinflamación produce además una activación del eje HHA, con elevación de los niveles de corticoides y una inhibición de la función del GR, lo que relacionaría esta elevación de citocinas con las teorías descritas de desensibilización de GR en los apartados 1.2.2.3 (Hayley y cols., 2005; Pace y cols., 2007).

1.3.1.8. LA ENZIMA IDO (INDOLAMINA 2,3-DIOXIGENASA)

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

(TDO) o la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO). La TDO se encuentra fundamentalmente en hígado y regula el nivel de triptófano plasmático. La IDO se expresa en varios tipos celulares, entre ellos diferentes células inmunes, los monocitos, los macrófagos y la microglía cerebral.

Cuando se produce una activación inmune se produce un incremento de la actividad de la IDO. Esta activación de la IDO induce el catabolismo del triptófano hacia la vía de las kinureninas (Figura 1.10). De esta manera disminuye la disponibilidad de triptófano para la síntesis de serotonina, alterándose de esta manera la neurotransmisión y, por otra parte, se sintetizan diferentes metabolitos que son neuroactivos a través de la vía del glutamato como el ácido quinolínico (QUIN), con efecto neurotóxico a través de la activación de los receptores NMDA o por favorecer la producción de especies reactivas de oxígeno, iniciando la apoptosis neuronal o el ácido kinurénico (KYN), con un mecanismo neuroprotector por antagonismo de los receptores NMDA (Réus y cols., 2015)

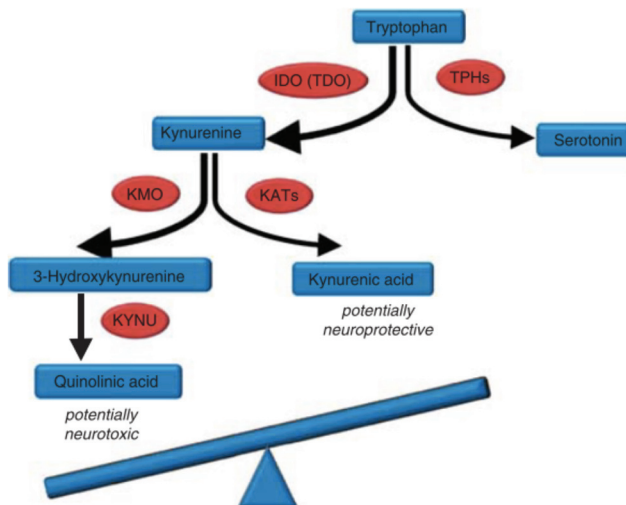


Figura 1.10. Vía de las kinureninas del metabolismo del triptófano. IDO: indolamina 2,3-dioxigenasa; KAT: kinurenina aminotransferasa; KMO: kinurenina 3-monooxygenase; KYNU: kinureninasa; TDO: triptófano-2,3-dioxigenase; TPH: triptófano hidroxilasa (Zunsain y cols., 2012).

Estas vías aparentemente antagónicas están compartimentadas en el cerebro ya que la microglía produce preferentemente ácido quinolínico de efecto neurotóxico mientras que los astrocitos producen ácido kinurénico, de efecto neuroprotector (Dantzer y cols., 2011; Guillemin y cols., 2001), (Figura 1.11).

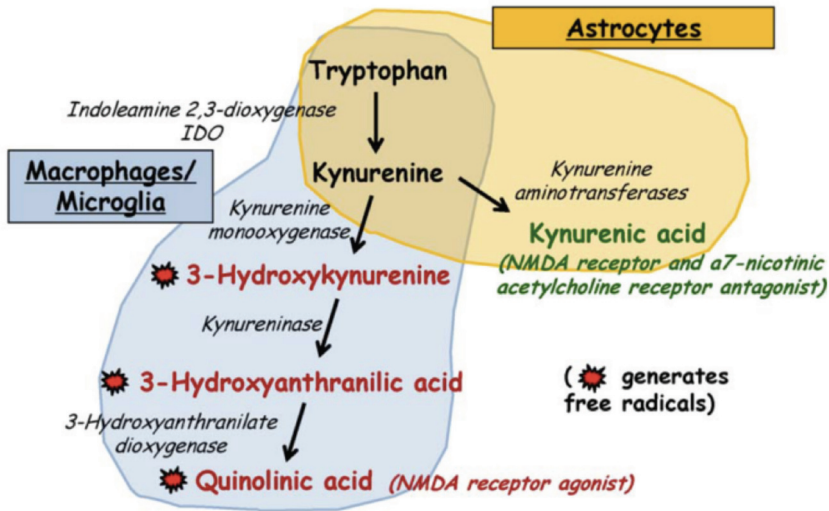


Figura 1.11: Metabolismo de las kinureninas según la dotación enzimática de las células (Dantzer y cols., 2011).

Se ha comprobado un desequilibrio entre los efectos neuroprotectores del ácido kinurénico y la toxicidad del ácido quinolínico tanto en la depresión mayor como en la depresión inducida por el tratamiento con IF (Myint y cols., 2012). Este desequilibrio puede tener que ver con una activación de la microglía que favorece la formación de ácido quinolínico, con efectos tóxicos, y que puede contribuir a la pérdida astrocitaria descrita en la depresión (Rajkowska y Miguel-Hidalgo, 2007).

Numerosos trabajos han indagado acerca del papel que juega en la depresión la vía de las kinureninas tanto en estudios en humanos como en modelos animales (Réus y cols., 2015). Se ha comprobado que existen niveles elevados de ácido quinolínico en plasma de pacientes con depresión (Myint y cols., 2007). También se ha visto elevación de ácido quinolínico en LCR de pacientes con depresión mayor e intentos de suicidio mientras

que el ácido kinurénico se ha encontrado sin cambios o disminuido (Bay-Richter y cols., 2015; Erhardt y cols., 2013). En todos estos trabajos, la actividad IDO se ha medido de manera indirecta mediante el cálculo de los valores de ácido kinurénico y quinolínico o de la ratio entre ambos y no a través de la medición directa de los niveles de la enzima. Todos estos trabajos sugieren una desregulación de la vía de las kinureninas, proponiendo que una activación de la IDO podría mediar entre la inflamación y la aparición de clínica depresiva. Esta activación de la IDO podría suponer en un futuro una diana terapéutica en el tratamiento de la depresión.

1.3.1.9. MECANISMOS NEUROTÓXICOS DE LA INFLAMACIÓN

1.3.1.9.1. EL HIPERCORTISOLISMO

El hipercortisolismo es uno de los mecanismos de neurotoxicidad más conocido, mecanismo que ha sido descrito previamente en el apartado 1.2.2.4.

1.3.1.9.2. LA ALTERACIÓN DEL SISTEMA GLUTAMATÉRGICO

Otro de los principales mecanismos descritos en los casos de muerte neuronal es la alteración del sistema glutamatérgico. El hipocampo es un área rica en receptores glutamatérgicos y en los últimos años la evidencia sugiere que el glutamato juega un papel en la depresión. Son datos a favor de esta hipótesis la existencia de una elevación de los niveles de glutamato en áreas cerebrales como el córtex prefrontal en pacientes con depresión o el hecho de que la ketamina y la memantina (antagonistas del receptor del glutamato NMDA) o el riluzol (un modulador del glutamato) tienen propiedades antidepressivas, que son incluso inmediatas en el caso de la ketamina.

La hipótesis sostiene que los mediadores inflamatorios pueden producir, a través de la activación de la vía de las kinureninas en la microglía favorecida por el incremento de la IDO, un incremento del ácido quinolínico que se uniría a los receptores NMDA y los estimularía, incrementando la permeabilidad al calcio e induciendo neurotoxicidad. El incremento de ácido quinolínico (QUIN) produciría además un daño astrocitario, con disminución de la generación de ácido kinurénico (KIN) de efecto neuroprotector y

disminuyendo la capacidad de estas células para eliminar el exceso de glutamato así como produciendo una mayor liberación del mismo. Se propone que esta combinación de aclaramiento fallido y de liberación exagerada de glutamato por las células gliales durante la activación inmune conduce a marcados aumentos de glutamato en la sinapsis y promueve también una señalización extrasináptica aberrante a través de receptores de glutamato, lo que finalmente produce una disfunción sináptica y una pérdida de sinapsis. Además, la difusión de glutamato fuera de la sinapsis puede conducir a la pérdida de la especificidad de la neurotransmisión, contribuyendo también a la disfunción del circuito. Estas interacciones entre el glutamato y los mediadores inflamatorios son bidireccionales ya que el glutamato provoca a su vez una liberación de TNF por la microglía creando de esta manera un círculo vicioso (Haroon y cols., 2017; McNally y cols., 2008).

1.3.1.9.3. LA LESIÓN ASTROCITARIA Y LA PROTEÍNA S-100B

La lesión de los astrocitos produce a su vez una alteración de la BHE, ya que estas células son una parte constituyente de esta estructura (Figura 1.12). Esta alteración de la permeabilidad de la BHE permite el paso de una mayor cantidad de moléculas proinflamatorias al SNC, favoreciendo de nuevo la existencia de neuroinflamación y todos los mecanismos descritos previamente (Vries y cols., 1997).

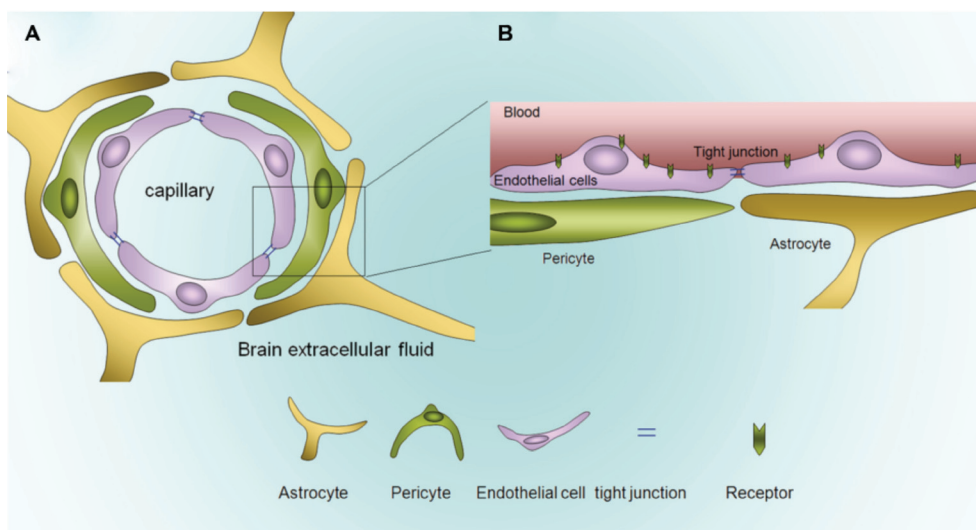


Figura 1.12. Estructura de la BHE (Xu y cols., 2013).

Una molécula producida por los astrocitos que se estudia en relación con esta alteración glial es la proteína S-100B, una proteína utilizada como marcador de daño cerebral y de la alteración de la BHE.

La proteína S-100B es un péptido que es producido fundamentalmente por los astrocitos y los oligodendrocitos, pero no por la microglía. Tiene múltiples efectos autocrinos y paracrinos sobre las neuronas y otras células gliales, como la microglía. En bajas concentraciones, nanomolares, actúa como factor trófico para las neuronas serotoninérgicas y juega un papel en el crecimiento axonal y la sinaptogénesis durante el desarrollo y en los procesos de remodelación sináptica. Sin embargo, en concentraciones más elevadas produce lesión neuronal y una mayor activación de la glía (Figura 1.13).

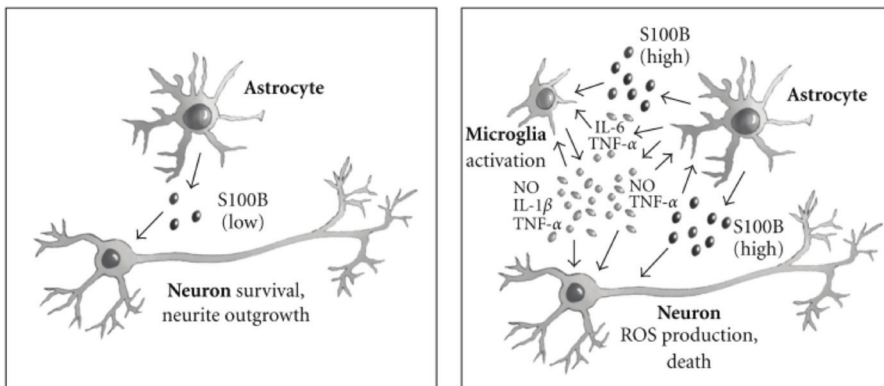


Figura 1.13. Representación esquemática de los efectos extracelulares de S100B en el cerebro. A bajas concentraciones, S-100B promueve la supervivencia neuronal y estimula el crecimiento de neuritas. A altas concentraciones, S100B causa la muerte neuronal directamente y a través de la activación de la microglía y los astrocitos (Sorci y cols., 2010).

Se conoce que tras un daño cerebral traumático, tóxico o isquémico se produce un incremento de la proteína S-100B hasta concentraciones micromolares, por lo que se ha utilizado como marcador pronóstico en estos trastornos. También se ha descrito una elevación de los niveles plasmáticos de esta proteína, aunque en menor nivel, en trastornos como demencias, particularmente en la enfermedad de Alzheimer, y en enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia, la depresión mayor y la manía.

Los estudios han demostrado niveles consistentemente elevados de suero de S100B en episodios de trastornos del estado de ánimo, mayor en el caso de la depresión que en el trastorno bipolar. Se ha descrito que existe una elevación de los niveles de S-100B y que esos niveles descienden con la respuesta al tratamiento. Incluso se ha propuesto que los niveles elevados de S-100B al inicio del tratamiento antidepresivo correlacionan con mejor respuesta al mismo, sugiriendo que esta elevación de S-100B podría contribuir a la mejoría del cuadro. Por todo lo anterior se ha llegado a proponer esta proteína como biomarcador de la existencia de depresión o de respuesta al tratamiento antidepresivo (Ambrée y cols., 2015; Arolt y cols., 2003; Rothermundt y cols., 2001; Schroeter y cols., 2014). Aunque se trata de una proteína que se usa como marcadora de lesión astrocitaria y de alteración consecuente de la permeabilidad de la BHE, también es producida en menor medida por otros tipos celulares como los oligodendrocitos y, entre otras células no nerviosas, por los adipocitos. Por este motivo se ha descrito, como en el caso de las citocinas, una relación entre el índice de masa corporal (IMC) y las cifras de S-100B en plasma (Steiner y cols., 2010).

1.3.1.9.4. LOS MECANISMOS OXIDATIVOS

Un último mecanismo de neurotoxicidad en la inflamación es el inducido por la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), entre las que se encuentran los iones de oxígeno, los radicales libres y los peróxidos, así como de especies reactivas de nitrógeno (RNS), como el NO y el peroxinitrito. Son sustancias que tienen gran capacidad oxidativa: reaccionan con proteínas, ácidos grasos, ADN y ADN mitocondrial causando daño a estas moléculas y a los tejidos de los que forman parte. Se ha observado un incremento de los niveles de ROS y RNS en pacientes con depresión recurrente, tanto en plasma como en tejido cerebral. Existe evidencia también de que los antidepresivos pueden atenuar las vías de ROS y RNS mientras que las citocinas proinflamatorias como IL-1 y TNF- α pueden potenciar sus efectos (Leonard y Maes, 2012).

1.3.2. DATOS QUE JUSTIFICAN LA PROPUESTA DE LA INFLAMACIÓN COMO UN POTENCIAL FACTOR ETIOPATOGENICO DE LOS TRASTORNOS AFECTIVOS

1.3.2.1. APARICIÓN COMÓRBIDA DE CLÍNICA DEPRESIVA Y ENFERMEDADES MÉDICAS GENERALES

Muchas enfermedades médicas, tanto agudas como crónicas, se acompañan de sintomatología depresiva. Clásicamente la sintomatología depresiva asociada a la enfermedad médica ha sido considerada como una reacción emocional al dolor, al malestar o a la discapacidad producida por ésta, pero en los últimos años se va describiendo cada vez más frecuentemente que la sintomatología depresiva puede estar en relación con la activación inmunológica y la consecuente secreción de citocinas que se produce en los diferentes trastornos.

1.3.2.1.1. SINTOMATOLOGÍA DEPRESIVA EN ENFERMEDADES AGUDAS: EL “SICKNESS BEHAVIOUR”

En los procesos infecciosos agudos es conocida la aparición de una serie de síntomas que tienen similitudes con la depresión y que se han denominado en su conjunto “*sickness behaviour*”. Esta clínica que acompaña a los procesos inflamatorios agudos incluye síntomas como fatiga, somnolencia, inhibición psicomotora, anhedonia, pérdida de apetito y alteración del funcionamiento cognitivo, síntomas que son prácticamente idénticos a los de la depresión. Esta sintomatología está mediada por las citocinas proinflamatorias y, en el caso de la infección aguda, desaparece con la curación de ésta. Se cree que se trata de un mecanismo de protección evolutivo para que el cuerpo se concentre en hacer frente a los factores desencadenantes, reservando la energía disponible para ello (Maes y cols., 2012).

Se ha comprobado en modelos animales que la administración sistémica de LPS o la administración cerebral o sistémica de citocinas produce la aparición de las conductas descritas. De entre las citocinas proinflamatorias parece que las más implicadas en la aparición del *sickness behaviour* son la IL-1 β y el TNF- α mientras que la IL-6 parece tener menor efecto a nivel conductual (Dantzer y cols., 2008).

1.3.2.1.2. SINTOMATOLOGÍA DEPRESIVA Y LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS

Los estudios epidemiológicos informan de una mayor incidencia de otras enfermedades médicas crónicas en individuos con depresión (Katon, 2003). Entre estas enfermedades se incluyen varias enfermedades inflamatorias (o al menos con cierto componente inflamatorio) tales como enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, artritis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, migrañas, diabetes, obesidad, y el síndrome metabólico, así como el asma y las alergias (Patten y cols., 2008; Schoepf y cols., 2014; Walker y cols., 2011).

También en sentido recíproco, las condiciones médicas crónicas aumentan significativamente el riesgo de presentar un trastorno depresivo mayor (Egede, 2007; Moussavi y cols., 2007). Con respecto a las enfermedades es las que existe un componente inflamatorio evidente, como las enfermedades autoinmunes o las infecciones, hay múltiples evidencias que relacionan la aparición de estas enfermedades y la depresión. Un estudio prospectivo danés ha revisado 91637 casos de un primer contacto hospitalario por trastornos afectivos y muestra que la historia de hospitalización por un proceso infeccioso incrementa el riesgo relativo de trastorno afectivo posterior un 62%, con una relación dosis respuesta al número de infecciones e incrementándose el riesgo con la proximidad temporal con la infección. Este mismo estudio describe que el riesgo de trastorno afectivo se incrementa en todas las enfermedades autoinmunes, sobre todo en las que se sospecha la presencia de anticuerpos reactivos cerebrales y particularmente cuando se combinan con una infección (Benros y cols., 2013). En la artritis reumatoide hay elevadas tasas de depresión, que condicionan asimismo peor pronóstico (Matcham y cols., 2013) y en el caso de la fibromialgia, enfermedad reumatológica que también se ha propuesto clasificar como un trastorno afectivo, se han descrito elevadas tasas de síntomas depresivos que además se asocian con una mayor percepción del dolor y con una peor calidad de vida (Aguglia y cols., 2011). La psoriasis, una enfermedad autoinmune mediada por células T de la piel, presenta mayores tasas de depresión que los sujetos no afectados (Kurd y cols., 2010) y, por otra parte, la terapia anti-TNF- α utilizada en esta enfermedad ha demostrado disminuir las puntuaciones de depresión independientemente de su efecto sobre la gravedad de la psoriasis (Tyring y cols., 2006). La enfermedad inflamatoria intestinal, otro trastorno

autoinmune que afecta principalmente el sistema gastrointestinal, se asocia asimismo con la aparición de depresión, sobre todo en los períodos de enfermedad activa (Graff y cols., 2009).

En el caso de la enfermedad cardiovascular (ECV) la activación de vías inflamatorias como un componente clave en la patogénesis está reconocida y existe una relación bidireccional entre la ECV y la depresión: la existencia de depresión predispone a ECV y la historia de ECV incrementa el riesgo de depresión. Diferentes estudios han demostrado que esta asociación es independiente de la asociación entre depresión y otros factores de riesgo cardiovascular como el tabaquismo, la obesidad o la diabetes (Baune y cols., 2012; Nemeroff y Goldschmidt-Clermont, 2012). Además, la relación entre ambas entidades es gradual, a mayor gravedad de la depresión hay mayor riesgo de eventos cardiovasculares, y hay relación también con el pronóstico ya que los pacientes cardiológicos deprimidos tienen peor pronóstico que los no deprimidos (Hare y cols., 2014). En esta asociación se ha propuesto la inflamación como un mecanismo común. Se ha vinculado a las citocinas proinflamatorias en la formación y evolución de las placas de aterosclerosis y también con la aparición de la enfermedad coronaria, la angina inestable y en el infarto de miocardio y se ha visto asimismo que los niveles elevados de PCR e IL-6 son predictores de mortalidad cardiovascular tanto en pacientes sanos como en pacientes cardiológicos. Por otra parte, la depresión se ha asociado a niveles elevados de citocinas (sobre todo PCR, IL-1 e IL-6) tanto en pacientes con enfermedad cardiovascular como sin enfermedad cardiovascular y hay estudios que han relacionado la aparición de clínica depresiva con el desarrollo de enfermedad cardíaca y la mortalidad cardiovascular (Huffman y cols., 2013).

Diferentes condiciones metabólicas como la obesidad (Luppino y cols., 2010), la diabetes mellitus (Roy y Lloyd, 2012) y el síndrome metabólico (Park y cols., 2014; Vancampfort y cols., 2013) aparecen con más frecuencia en los pacientes con depresión que en la población general. Hay que tener en cuenta que el tejido adiposo es una fuente importante de citocinas y que, al igual que la depresión, la obesidad se ha asociado con un estado inflamatorio persistente de bajo grado (Choi y cols., 2013), lo que puede sugerir un mecanismo común en ambas enfermedades. Un reciente estudio describe que la IL-6 se eleva independientemente del IMC, pero que gran parte de la elevación

de marcadores proinflamatorios puede depender del mayor IMC (Shelton y cols., 2015). En cualquier caso, hay que considerar siempre la obesidad o el incremento del IMC puede actuar como un factor de confusión que debe ser controlado en estudios relacionados con inflamación y depresión. Un metaanálisis comprobó que, aunque con una significación menor, en los estudios en los que se controlaba por el IMC los sujetos con depresión también presentaban elevación de citocinas proinflamatorias (Howren y cols., 2009).

Dentro de los componentes del síndrome metabólico hay que hacer mención a los niveles de colesterol, concretamente a los de HDL-colesterol. Desde hace décadas se había descrito que la disminución de los niveles de colesterol como forma de prevenir la patología cardiovascular venía acompañada de un incremento de las conductas suicidas o heteroagresivas, hipotetizándose que esta asociación tenía que ver con una disminución de los receptores serotoninérgicos en las membranas de las neuronas que llevaba a una menor concentración intracerebral de serotonina (Engelberg, 1992). Se ha replicado en trabajos posteriores esta asociación entre la disminución del colesterol, sobre todo la disminución del colesterol-HDL, y la depresión (Almeida y cols., 2014; Dunbar y cols., 2008; Muhtz y cols., 2009).

Otra patología en la que frecuentemente se ha descrito alta comorbilidad con la depresión es el cáncer, enfermedad en cuya etiopatogenia también se ha reconocido el papel de los procesos inflamatorios. Sin embargo, un metaanálisis realizado recientemente encuentra menores tasas de prevalencia de las descritas previamente (Walker y cols., 2013). Otro estudio de los mismos autores encuentra diferentes tasas de depresión en función de la localización primaria del tumor (Walker y cols., 2014).

Por último señalar que se ha descrito asimismo la comorbilidad de la depresión en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple, los ictus o los traumatismos craneoencefálicos; en todos estos trastornos se ha descrito un componente común que es la activación inmune crónica mediada por la microglía (Amor y cols., 2014; Anisman y cols., 2008).

1.3.2.2. APARICIÓN DE CLÍNICA DEPRESIVA TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE CITOCINAS

En modelos preclínicos se ha demostrado que la administración de citocinas como el IF- α o el TNF- α a animales induce en éstos conductas depresivas y que además estas conductas depresivas pueden ser atenuadas tras la administración de antidepresivos (Felger y cols., 2007; Kaster y cols., 2012).

En humanos, dado su papel mediador en la respuesta inmune, se utilizan con frecuencia las citocinas como agentes terapéuticos. Estas sustancias, principalmente el IF- α , han sido utilizadas de forma terapéutica en diferentes enfermedades como la hepatitis C, el melanoma maligno, el carcinoma renal metastásico o la leucemia mieloide crónica. Otras citocinas que se han usado de forma terapéutica en el tratamiento del cáncer han sido la IL-2, la IL-1 o el TNF- α . Esta administración de citocinas, además del efecto beneficioso buscado, produce tras su administración efectos adversos como la cirrosis hepática o daños a nivel digestivo o cardiopulmonar. Además presentan efectos adversos conductuales o neuroendocrinos que se corresponden con los del “*sickness behaviour*” como se ha descrito en el apartado 1.3.2.1.1. Estos efectos adversos de la administración de citocinas aparecen en dos fases: una primera fase “*flu-like*” que aparece de forma precoz a las dos semanas de tratamiento y que afecta a todos los pacientes y una fase posterior que aparece en la mitad de los pacientes entre uno y tres meses después del inicio del tratamiento, en la que se observa sintomatología psiquiátrica como disforia, anhedonia, ansiedad, fatiga, anorexia, retraso psicomotor o disfunción cognitiva (Dantzer y cols., 2008), (Figura 1.14).

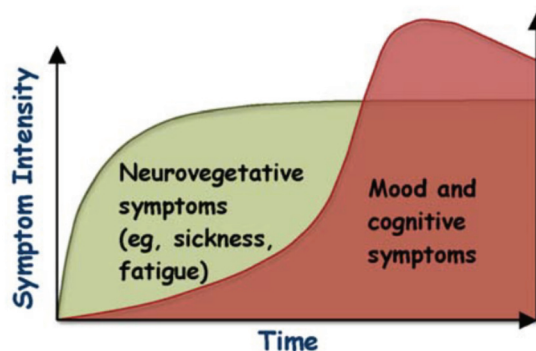


Figura 1.14. Disociación temporal entre la enfermedad y la depresión en respuesta a la estimulación periférica inmunológica. La enfermedad se desarrolla más temprano mientras que los síntomas depresivos ocurren más tarde, con un intervalo de tiempo que varía entre horas y semanas, dependiendo del estímulo inductor (Dantzer y cols., 2011).

La primera fase suele ceder espontáneamente incluso continuando el tratamiento mientras que la segunda puede requerir para su desaparición el cese de la administración de citocinas o el tratamiento con antidepresivos (Dantzer y Kelley, 2007; Maes y cols., 2012).

Diferentes estudios y revisiones han estudiado a estos pacientes y un metaanálisis (Udina y cols., 2012) muestra que en torno al 25% de los pacientes que son tratados con IF y ribavirina para el tratamiento de la hepatitis C desarrollan depresión, demostrando además que la administración profiláctica de tratamiento antidepresivo disminuye la incidencia de la depresión inducida por IF (Udina y cols., 2014). También se ha visto que en los pacientes en los que aparecía depresión existía una elevación de citocinas proinflamatorias y una afectación de las monoaminas, concretamente de la serotonina, con una disminución de su metabolito 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) en LCR, que resultó el mejor predictor de sintomatología depresiva en el estudio (Raison y cols., 2009).

1.3.2.3. ASOCIACIÓN ENTRE DEPRESIÓN Y ELEVACIÓN DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS

Como ya se ha descrito previamente (apartado 1.3.1.7), se conoce desde hace tiempo la relación entre la depresión y la elevación de marcadores inflamatorios (Dowlati y cols., 2010; Haapakoski y cols., 2015).

1.3.2.4. MODELOS ANIMALES

Los estudios en animales apoyan también la importancia de los mecanismos inflamatorios. En estos estudios se inducen en los animales cambios conductuales de tipo depresivo como la disminución del consumo de soluciones azucaradas o la inmovilidad en las pruebas de natación forzada.

Se ha descrito que la administración de IL-1 produce una activación del eje HHA y aparición de conductas depresivas en ratas (Berkenbosch y cols., 1987). Otros modelos han mostrado que el incremento de citocinas que se produce tras la administración de lipopolisacárido (LPS) induce en ratas un modelo depresivo que puede además ser atenuado con el tratamiento crónico con antidepresivos (Yirmiya, 1996) o que la

administración de agentes infecciosos, que inducen a su vez la producción de citocinas, provoca la aparición de conductas depresivas (Moreau y cols., 2008).

Por otra parte, los estudios de experimentación animal que utilizan modelos de estrés para inducir depresión también han confirmado estas alteraciones inmunológicas. Uno de los más utilizados es el modelo de estrés crónico moderado (CMS en las siglas con las que se le conoce). Este modelo fue desarrollado a finales de los años 80 como un modelo animal de depresión que difería de otros modelos disponibles en que reproduce un síntoma principal de la depresión, la anhedonia. El modelo de CMS implica la exposición a una variedad de estresores inesperados de intensidad moderada durante un período de tiempo prolongado, tales como períodos de privación de agua y comida, pequeñas reducciones de la temperatura, cambios del ciclo de luz oscuridad, aplicación de luz estroboscópica, aplicación de sonidos de alta frecuencia, inclinación de la jaula, etc. Los datos iniciales de la investigación y múltiples estudios posteriores mostraron que los animales expuestos a este tipo de estresores durante un tiempo prolongado reducían la ingesta de líquidos dulces, lo que se ha interpretado como un equivalente a la anhedonia, y que esta alteración podía ser revertida por el tratamiento con antidepresivos (Willner y cols., 1987; Willner, 2005).

Se ha estudiado la implicación de las citocinas en un modelo de depresión en ratas con CMS, encontrando que había un aumento en la expresión de las citocinas proinflamatorias IL-1 β , TNF- α e IL-6 en hipocampo, córtex, hipotálamo y bazo y una disminución de la expresión de citocinas antiinflamatorias como el TGF- β (factor de crecimiento transformante beta) y la IL-10. A la vez se encontró una disminución significativa del mRNA que codifica BDNF en hipotálamo e hipocampo de las ratas sometidas al CMS. Estos datos sugieren que la desregulación entre citocinas pro y antiinflamatorias interviene en la depresión inducida por CMS y que posiblemente esta desregulación afecte a la regeneración de las neuronas (You y cols., 2011).

1.3.2.5. EFECTOS ANTIINFLAMATORIOS Y NEUROPROTECTORES DE LOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

Se ha descrito en diferentes estudios que los antidepresivos tienen propiedades antiinflamatorias y neuroprotectoras.

En estudios con cultivos celulares se ha observado que tanto los antidepresivos tricíclicos como los inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT (ISRS) disminuyen la activación glial, lo que se traduce en una disminución de los niveles de citocinas proinflamatorias, produciendo un efecto neuroprotector por disminución de los efectos neurotóxicos de dicha activación (Horikawa y cols., 2010; Hwang y cols., 2008; Liu y cols., 2011). También en trabajos con modelos animales se ha comprobado que la fluoxetina inhibe la producción de TNF- α , IL-6 y NO inducida por la administración de LPS (Liu y cols., 2011) e incrementan la neurogénesis en hipocampo (Wang y cols., 2011) o que la administración crónica de desipramina inhibe en ratas la producción de IL-1 β inducida por la administración de LPS (Obuchowicz y cols., 2016).

Esta capacidad antiinflamatoria de los fármacos antidepresivos se ha mostrado también en estudios con pacientes diagnosticados de depresión. En un metaanálisis realizado sobre 22 estudios y que incluía 630 pacientes, se mostró que los ISRS son capaces de disminuir los niveles de IL-6 y TNF- α (Hannestad y cols., 2011).

1.3.2.6. EFECTOS ANTIDEPRESIVOS DE LOS FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS

Si la depresión tiene relación con un exceso de inflamación parece lógico pensar que la disminución de esta inflamación atenuaría los síntomas depresivos.

1.3.2.6.1. INHIBIDORES DE LA CICLOOXIGENASA

La ciclooxigenasa (COX) es la enzima clave en la síntesis de las prostaglandinas, a través de la oxidación del ácido araquidónico. Las prostaglandinas realizan tanto funciones relacionadas con la homeostasis de diversos órganos como con el dolor, la inflamación

y el desarrollo de neoplasias. Existen diferentes isoformas de esta enzima y de ellas fundamentalmente la isoforma COX-2 tiene una función mediadora en los procesos inflamatorios (García Meijide y Gómez-Reino Carnota, 2000).

Se ha trabajado en depresión con fármacos inhibidores de la COX-2 como el celecoxib. Un estudio realizado en 2006 comparaba el efecto antidepresivo de la reboxetina frente a reboxetina asociada a celecoxib, comprobando que este último grupo presentaba un mayor descenso de la clínica depresiva. Otro estudio más reciente comparaba un grupo de pacientes tratado con sertralina con otro que recibía sertralina y celecoxib, resultando que el grupo que recibió celecoxib presentaba una mejoría de la clínica depresiva y de las concentraciones de IL-6. Un resultado similar se ha obtenido al estudiar el efecto del celecoxib añadido a bupropion, en esta ocasión con disminución de los niveles de IL-1 β (Abbasi y cols., 2012; Maciel y cols., 2013; Müller y cols., 2006). Por último añadir que un metaanálisis publicado en 2014 concluye que el tratamiento antiinflamatorio, sobre todo con celecoxib, disminuye los síntomas depresivos sin incrementar los efectos adversos (Köhler y cols., 2014).

Otro inhibidor de la COX, en este caso no selectivo (porque inhibe la COX-1 y la COX-2), es el ácido acetilsalicílico. Se ha descrito en un estudio abierto que al añadir ácido acetilsalicílico a un grupo de pacientes deprimidos que no han respondido inicialmente a la fluoxetina se produce un aumento de las tasas de remisión de la clínica depresiva (Mendlewicz y cols., 2006).

1.3.2.6.2. ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DEL TNF

Los inhibidores del receptor de TNF son fármacos que se utilizan en enfermedades como la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn o la psoriasis e incluyen tratamientos como los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el TNF- α (infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab) y moléculas portadoras de fracciones solubles del receptor del TNF- α que actúan como inhibidores competitivo del TNF- α (etanercept), (Mendoza y Mendoza, 2003).

En relación con el etanercept un estudio en 2006 mostró una mejoría en los síntomas depresivos de un grupo de pacientes con psoriasis severa, mejoría que no estaba

asociada con la mejoría de las lesiones de la piel. Este hallazgo ha sido replicado en estudios posteriores en psoriasis y también en artritis reumatoide (Dauden y cols., 2009; Kekow y cols., 2010; Krishnan y cols., 2007; Tying y cols., 2006). También en modelos animales se ha observado una disminución de las conductas *depression-like* tras la administración de etanercept (Bayramgürler y cols., 2013). Con respecto al uso de etanercept en pacientes con depresión sin enfermedad inflamatoria crónica asociada no hay datos suficientes en la literatura, describiéndose en un artículo su uso en dos casos de depresión resistente sin resultados claros (Schmidt y cols., 2014).

La administración de infliximab también ha mostrado disminución de la clínica depresiva en pacientes con psoriasis y enfermedad de Crohn. El estudio con modelos animales también muestra una mejoría de las conductas *depression-like* en ratas tras la administración crónica de infliximab (Feldman y cols., 2008; Karson y cols., 2013; Lichtenstein y cols., 2002). Y en un estudio realizado en pacientes con depresión con y sin tratamiento antidepressivo, se comprobó una mayor tasa de respuesta a infliximab que a placebo en los pacientes que tenían unos niveles más elevados de PCR (>5 mg/L) pero no en aquellos con los niveles más bajos (Raison y cols., 2013).

1.3.2.6.3. MINOCICLINA

La minociclina es una tetraciclina de segunda generación que podría prevenir la excitotoxicidad inducida por glutamato y la inflamación causada por la liberación de citocinas a nivel periférico y en el SNC. La minociclina inhibe la liberación por parte de las células microgliales de citocinas proinflamatorias como la IL-1 β , el TNF- α y la IL-6 a la vez que favorece la liberación de citocinas antiinflamatorias como la IL-10, e inhibe además la transformación del TNF- α y la IL-1 β en sus formas biológicamente activas. Por otra parte, es también eficaz para eliminar las especies reactivas de oxígeno, protegiendo de esa manera de la excitotoxicidad. Dado que estos mecanismos son los que se están proponiendo como nuevas vías fisiopatológicas en la depresión, se ha planteado la administración de minociclina como un posible tratamiento en las enfermedades psiquiátricas (Dean y cols., 2012; Savitz y cols., 2012).

En estudios animales se ha visto que la minociclina disminuye la inmovilidad en los test de natación forzada en ratones y produce un efecto sinérgico en la acción antidepressiva

de la desipramina, pero no de fluoxetina, y que también disminuye el comportamiento depresivo inducido por la administración de LPS (Molina-Hernández y cols., 2008; O'Connor y cols., 2009).

Acerca de su eficacia en pacientes con depresión, se ha descrito efectividad en algún caso publicado sin que haya estudios controlados acerca de su eficacia (Levine y cols., 1996).

1.3.2.6.4. ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

Los ácidos grasos esenciales son aquellos ácidos grasos necesarios para ciertas funciones que el organismo no puede sintetizar, por lo que deben obtenerse por medio de la dieta. En el caso de los humanos es esencial la ingestión un precursor en la dieta para dos series de ácidos grasos: la serie del ácido linoleico (ácidos grasos omega-6) y la serie del ácido linolénico (ácidos grasos omega-3).

Se ha sugerido que los individuos con una ingesta elevada de ácidos grasos omega-3 tienen una menor incidencia de enfermedad cardiovascular y de trastornos del estado de ánimo (Hibbeln, 1998). Esto ha llevado a la investigación acerca del aporte de ácidos grasos poliinsaturados omega-3, fundamentalmente del ácido eicosapentanoico (EPA) y del ácido docosahexaenoico (DHA), como forma de tratamiento de los trastornos afectivos. Los ensayos clínicos que se han realizado han generado datos contradictorios y un metaanálisis realizado en 2012 concluyó que su aporte podría tener un efecto pequeño, no significativo, en el tratamiento de la depresión (Bloch y Hannestad, 2012). Sin embargo, un estudio recientemente publicado sugiere que la administración de EPA, pero no de DHA, podría ser eficaz en el tratamiento de aquellos pacientes deprimidos con biomarcadores inflamatorios elevados (Rapaport y cols., 2016).

1.3.2.7 ASOCIACIÓN GENÉTICA ENTRE INFLAMACIÓN Y DEPRESIÓN

La revisión en la literatura sugiere que las variantes alélicas funcionales de los genes de la IL-1 β , de la IL-6, de la IL-10, del TNF- α y la PCR pueden aumentar el riesgo de depresión. Además, los polimorfismos de nucleótido único (SNP) en los genes de la IL-1 β , IL-6 y IL-11 y en genes que regulan la función de células T pueden estar

asociados con la capacidad de respuesta reducida a la terapia antidepresiva. También hay alguna evidencia indicativa de un papel de las variantes genéticas de las enzimas COX-2 y fosfolipasa 2 en la etiología de la depresión. Por último, los SNPs en los genes relacionados con la vía de la serotonina pueden desempeñar un papel fundamental en la predisposición genética compartida tanto para la activación inmune como para los síntomas depresivos. También se ha descrito que el incremento de la expresión del mRNA de las citocinas, sobre todo de la IL-1 β , identifica a los pacientes con menor probabilidad de respuesta al tratamiento farmacológico convencional (Barnes y cols., 2017; Bufalino y cols., 2013)

1.3.2.8 EVIDENCIAS DE INFLAMACIÓN CEREBRAL EN DEPRESIÓN MEDIANTE NEUROIMAGEN

En un estudio de casos y controles en el que se valoró con tomografía de emisión de positrones (PET) un marcador de activación microglial, la densidad de la proteína TSPO, y se detectó una elevación de este marcador neuroinflamatorio en la corteza prefrontal, el córtex cingulado anterior y la ínsula (Setiawan y cols., 2015). Otro estudio muestra un resultado similar al inducir neuroinflamación a través de la administración de LPS en humanos: la administración de LPS fue acompañada de un aumento en los niveles sanguíneos de citocinas inflamatorias, cambios en signos vitales y síntomas tipo *sickness behaviour*, consecuencias bien establecidas de la administración de LPS, y se observó en PET un incremento de la densidad de la TSPO, indicando que la activación de la microglía es un fenómeno primario en la neuroinflamación (Sandiego y cols., 2015).

1.3.3. EL ORIGEN DE LA INFLAMACIÓN. LAS FUENTES DE CITOCINAS

Con lo descrito hasta ahora queda claro que existe en la depresión un componente inflamatorio crónico de bajo grado y la pregunta que se plantea es “¿cuál es el origen de esta inflamación?”.

En una fracción de enfermos con depresión en los que existe un foco o componente inflamatorio claro, estas enfermedades o situaciones pueden desencadenar depresión

por los mecanismos descritos. En cualquier caso, este grupo se trata solo de un pequeño porcentaje de la población con depresión. Hay que tener en cuenta que existen un gran número de circunstancias ambientales como el estrés psicológico, la obesidad, la dieta, el ejercicio, el tabaquismo o los cambios en la microbiota que se pueden asociar a un componente inflamatorio, y que, a su vez, pueden aparecer asociadas al desarrollo de depresión (Berk y cols., 2013).

1.3.3.1 EL ESTRÉS PSICOLÓGICO Y EL TRAUMA EN LA INFANCIA COMO ACTIVADORES DE LAS CITOCINAS PROINFLAMATORIAS

Los estresores psicosociales preceden con frecuencia el inicio de una depresión. Entre el 50 y el 80% de las personas diagnosticadas de depresión han sufrido un evento estresante en los 3-6 meses previos, comparados con solo el 20-30% de las personas sin depresión evaluadas en el mismo periodo. En sentido contrario, el 20-25 % de las personas que sufre un evento estresante mayor desarrolla depresión (Cohen y cols., 2007).

Hay evidencia en animales de experimentación que muestran cómo diferentes tipos de estrés psicosocial activan la producción de citocinas proinflamatorias. En humanos se ha observado la activación de mecanismos inflamatorios, oxidativos, apoptóticos y antineurogénicos, con un incremento de citocinas proinflamatorias y una disminución de moléculas antiinflamatorias en similares condiciones de estrés psicosocial. Esto explicaría cómo estresores psicosociales agudos tales como eventos vitales adversos, o estresores sociales crónicos pueden desencadenar el inicio de una depresión en sujetos predispuestos (Berk y cols., 2013; Kubera y cols. , 2011; Maes y cols., 1998).

Otros estudios más recientes en humanos confirman estos hallazgos. Un estudio longitudinal en Nueva Zelanda siguió la evolución de 1.000 participantes desde el nacimiento hasta los 32 años y mostró que las personas que experimentan estrés en la infancia como resultado de malos tratos, abuso, aislamiento social o dificultades económicas son dos veces más propensas a sufrir inflamación crónica (Danese y cols., 2007). Otro estudio, este realizado en población estadounidense, encontró que la adversidad en la niñez eleva los niveles de IL-6 y acorta la longitud de los telómeros

pudiendo acortar la vida entre 7 y 15 años, sugiriendo que el estrés asociado con el abuso, la muerte de un progenitor o los problemas de relación de los padres pueden conducir a la inflamación y el envejecimiento celular prematuro, en comparación con los individuos que no han experimentado tanta adversidad (Kiecolt-Glaser y cols., 2011). También otro estudio que ha seguido a 147 mujeres adolescentes con y sin antecedentes de adversidad en la niñez detectó que en las mujeres con antecedentes de adversidad en la infancia que desarrollaron un cuadro depresivo se producía de forma paralela una elevación de la PCR y de la IL-6 y que la elevación de la PCR persistía al menos 6 meses aunque la clínica cediera, mientras que en las que no había antecedentes de adversidades en la infancia no se observaba esta elevación de parámetros inflamatorios asociados a la depresión (Miller y Cole, 2012).

Un metaanálisis recientemente publicado concluye que existe una asociación significativa entre el trauma en la infancia y los marcadores inflamatorios, con un tamaño del efecto que es mayor en el caso del TNF- α , seguido por IL-6 y PCR (Baumeister y cols., 2016).

Estos resultados ponen de relieve la idea fundamental de que el estrés que ocurre temprano en la vida puede ejercer efectos sobre el sistema inmune, lo que traslada las consecuencias de ese estrés a la vida adulta, explicando el posible mecanismo por el que el trauma en la infancia supone una vulnerabilidad para desarrollar enfermedad psiquiátrica y otras enfermedades somáticas. Aunque el mecanismo molecular necesita ser aclarado, una posibilidad serían cambios epigenéticos en la regulación de la expresión génica tales como un incremento en la metilación del gen del GR. Tal y como se ha señalado, la metilación del ADN que codifica el GR, produciría una disminución de su expresión, lo que se traduce en un déficit de la actividad antiinflamatoria basal y en un menor control negativo de la actividad del eje HHA. La exacerbación de la actividad inflamatoria contribuye a mantener la alteración de la función del GR y su resistencia en la edad adulta (Baumeister y cols., 2016). Sin embargo, la asociación entre la adversidad en la niñez y la vulnerabilidad a la enfermedad inflamatoria no puede ser explicado exclusivamente como un período prolongado de estrés iniciado por un evento estresante en la infancia, existiendo trabajos que describen cómo la influencia de la situaciones de estrés psicosocial en el periodo adulto, tales como una muerte cercana, una separación conyugal, estrés laboral, etc. pueden contribuir al proceso inflamatorio

y asociarse con el inicio de la enfermedad (Emeny y cols., 2012; Slavich y cols., 2014; Slavich y cols., 2010).

1.3.3.2 LA DIETA COMO ORIGEN DE LA INFLAMACIÓN

En las últimas décadas se han producido cambios sustanciales en los hábitos dietéticos de la población y las dietas ricas en fibra y en ácidos omega-3 han sido sustituidas por dietas ricas en grasas saturadas y azúcares refinados. Diferentes estudios han relacionado también la calidad de la dieta con la aparición de trastornos mentales como la depresión o la ansiedad (Sánchez-Villegas y cols., 2009, 2012).

Uno de los mecanismos propuestos para explicar la relación entre la dieta y la aparición de psicopatología es la relación que existe entre la calidad de la dieta y los niveles de inflamación sistémica. Por ejemplo en el llamado *Nurses' Health Study* se describía que un "patrón saludable" de dieta que incluía consumo de frutas y verduras, cereales integrales, pescado y legumbres estaba asociado con niveles bajos en plasma de marcadores inflamatorios incluyendo la PCR o la IL-6 mientras que el patrón "no saludable", rico en carnes rojas y procesadas, carbohidratos refinados y otras comidas procesadas se asociaba con marcadores inflamatorios elevados (Lopez-Garcia y cols., 2004).

Otros estudios han asociado también la existencia de una inflamación crónica de bajo grado con diferentes componentes de la dieta como el tipo de grasas y la cantidad de omega-3, la ingesta de hidratos de carbono, el índice glucémico de los alimentos, su contenido en fibra y también con la influencia que estos pueden tener a nivel de la microbiota (Berk y cols., 2013; Minihane y cols., 2015).

1.3.3.3. LA OBESIDAD

Diferentes estudios han relacionado de forma consistente la obesidad y la depresión, habiéndose demostrado además una relación entre ambas de tipo bidireccional (Capuron y cols., 2017; Faith y cols., 2011). Un metaanálisis realizado en el año 2010 describió que la obesidad incrementaba el riesgo de desarrollar posteriormente depresión posterior

un 55%, mientras que la depresión aumentaba el riesgo de desarrollar obesidad un 58% (Luppino y cols., 2010).

La obesidad es un estado inflamatorio y como tal se ha relacionado, sobre todo en caso de la obesidad abdominal, con una elevación de citocinas que son producidas en gran cantidad por los adipocitos. Se ha postulado que en la relación entre obesidad e inflamación interviene una alteración de la función de los adipocitos así como la disfunción del HHA y el estrés oxidativo. En relación con las citocinas, se propone que el tejido adiposo es el productor del TNF- α que puede poner en marcha la cascada inflamatoria y la inflamación sistémica de bajo grado que interviene en la patogenia de la depresión (Pérez de Heredia y cols., 2012; Petersen y Pedersen, 2005). Se ha visto también que la reducción del tejido adiposo tras la restricción calórica reduce, entre otras sustancias, la producción de TNF- α e IL-6 (Arvidsson y cols., 2004) y diferentes estudios proponen que la elevación de citocinas proinflamatorias permite explicar la asociación de la obesidad con otras enfermedades como la depresión (Miller y cols., 2003).

1.3.3.4. EL EJERCICIO FÍSICO

Hay múltiples evidencias acerca del papel del ejercicio físico en la depresión, tanto sobre el efecto en el tratamiento de la depresión como acerca del papel preventivo de nuevos episodios. Algunos estudios muestran que la ausencia de actividad física en la infancia se asocia con un incremento del riesgo de depresión en la edad adulta (Berk y cols., 2013).

Más allá de la influencia que el ejercicio físico puede tener sobre la obesidad, se han descrito beneficios del ejercicio sobre los estados inflamatorios (Petersen y Pedersen, 2005). En estudios animales se ha descrito que durante el ejercicio físico agudo (una única sesión de ejercicio extenuante) se produce una elevación marcada de las citocinas proinflamatorias y del estrés oxidativo que puede lesionar las células musculares. En el caso del ejercicio crónico se produce una disminución marcada de los marcadores inflamatorios y oxidativos que apoyarían el papel de la inflamación en la mejora del ánimo con el ejercicio. Por lo tanto, los efectos del ejercicio sobre el sistema inmune

dependen de la frecuencia, intensidad y duración del mismo y se ha postulado que el ejercicio regular puede inducir una supresión del TNF- α , lo que regularía la cascada inflamatoria (Petersen y Pedersen, 2005; Teixeira de Lemos y cols., 2011).

1.3.3.5. EL TABAQUISMO

Es conocido que las tasas de tabaquismo son más elevadas en pacientes con depresión que en los controles. Existen diferentes formas de poder relacionar estas circunstancias: que la depresión incremente el consumo de tabaco, que el tabaquismo produzca depresión o que tabaquismo y depresión compartan factores de vulnerabilidad (Berk y cols., 2013).

Se ha comprobado que fumar se asocia a una respuesta inflamatoria de bajo grado con elevación de los niveles de PCR, fibrinógeno e IL-6 que puede persistir incluso años tras el abandono del tabaco (Yanbaeva, 2007), y que los niveles de PCR, IL-6 y TNF- α son más altos en los fumadores con depresión que en los libres de esta enfermedad (Nunes y cols., 2012).

Por otra parte los radicales libres contenidos en el tabaco pueden ejercer daño en diferentes tejidos, incluido el SNC, y diferentes estudios demuestran que los animales expuestos al humo del tabaco tiene elevados los marcadores de estrés oxidativo y disminuidos los niveles de antioxidantes, de una manera similar a lo que sucede en la depresión (Berk y cols., 2013).

1.3.3.6. LAS ALTERACIONES DE LA MICROBIOTA

Una potencial nueva vía que puede estar mediando en la patogénesis de la depresión es un incremento de la respuesta inmune contra el LPS que forma parte de la pared bacteriana de bacterias gram-negativas que pertenecen a la flora intestinal normal. Se han encontrado IgA e IgM elevadas en plasma de paciente con depresión frente a controles y se ha sugerido que la translocación de bacterias podría intervenir de este modo en la fisiopatología de la depresión (Dash y cols., 2015; Kubera y cols., 2011; Maes y cols., 2012; Maes y cols., 2008).

En condiciones normales las bacterias intestinales están físicamente separadas de las células inmunes. Un incremento en la permeabilidad de la barrera intestinal podría permitir el paso de las bacterias gram-negativas a los ganglios linfáticos mesentéricos e incluso a la sangre, con la consiguiente activación por parte del LPS de los procesos inflamatorios que se han ido describiendo en los apartados previos. A su vez la elevación de los niveles de IgM e IgA contra el LPS de los gram-negativos podría aumentar la permeabilidad intestinal y la translocación de bacterias, llevando a un círculo vicioso entre la alteración de la permeabilidad intestinal y la activación de la inflamación y de las vías del estrés oxidativo. Por lo tanto, el aumento de la translocación bacteriana podría ser un primer factor en el inicio de la depresión o un factor secundario agravante de la misma (Dash y cols., 2015; Kubera y cols., 2011; Maes y cols., 2012; Maes y cols., 2008).

En un modelo animal de depresión basado en la administración de CMS los resultados indican que los animales presentan un aumento de la permeabilidad intestinal, con un incremento de LPS en sangre. Además, la descontaminación intestinal farmacológica consigue evitar la inflamación y el daño celular en cerebro, lo que sugiere que existe una relación causal entre la alteración de la integridad de la mucosa intestinal y la aparición de síntomas depresivos (Martín-Hernández y cols., 2016).

1.4. RESUMEN E IMPLICACIONES DE LA TEORÍA INFLAMATORIA DE LA DEPRESIÓN

La hipótesis inflamatoria agrupa y relaciona las diferentes vías etiopatológicas que se han visto alteradas en pacientes con depresión (Figura 1.15):

- la afectación de las monoaminas
- la alteración del eje HHA con el hipercortisolismo y la resistencia del GR
- las alteraciones inmunitarias con elevación de los diferentes marcadores proinflamatorios
- la activación de la microglía con la consiguiente elevación de marcadores inflamatorios mediada por la activación de la enzimaIDO
- la alteración secundaria en la astrogliá
- las alteraciones en los niveles de BDNF y sus consecuencias sobre la neurogénesis
- los mecanismos neurotóxicos mediados por el exceso de actividad glutamatérgico o por estrés oxidativo y nitrosativo

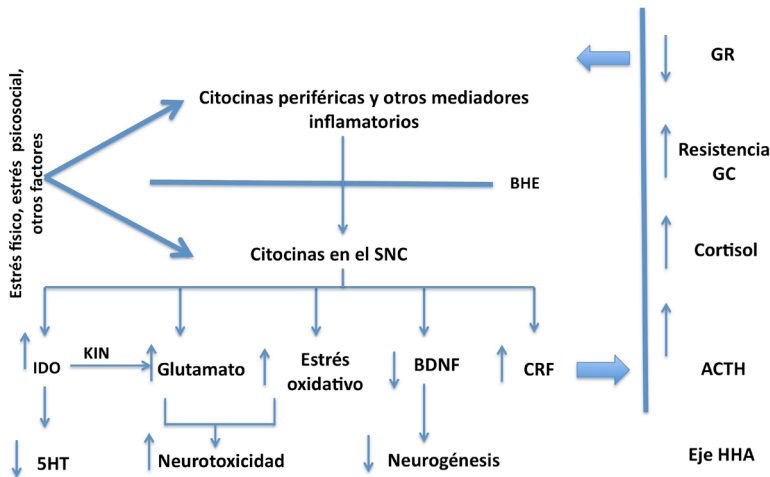


Figura 1.15. Relación entre los diferentes circuitos neuro-humorales que relacionan la depresión y la respuesta inflamatoria (modificado de Hashmi y cols, 2013). BHE: barrera hematoencefálica, SNC: sistema nervioso central, IDO: indolamina 2,3-dioxigenasa, 5HT: serotonina, KIN: vía de las kinureninas, BDNF: factor de crecimiento derivado del cerebro, CRF: factor liberador de corticotropina, HHA: hipotálamo-hipófiso-adrenal, ACTH: corticotropina, GC: glucocorticoide, GR: receptor del glucocorticoide.

Por último, es necesario añadir que la identificación factores, como los descritos en el apartado 1.3.3, que podrían intervenir en la aparición o el mantenimiento de la depresión por medio de mecanismos inflamatorios, supone un foco importante de atención añadida sobre este tema, ya que podría aportar nuevas herramientas de cara tanto al tratamiento como a la prevención de la aparición o de la cronificación de esta enfermedad.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

2.1.1. HIPÓTESIS GENERAL

La depresión cursa con un componente de inflamación periférica y de neuroinflamación que pueden ser detectada en los pacientes. El curso de la enfermedad y/o la respuesta al tratamiento podrían modificar el grado de inflamación presente en la depresión.

2.1.2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Los pacientes con depresión presentarán unos niveles de citocinas y otros marcadores de actividad inflamatoria superiores a los observados en sujetos control.

Los pacientes con depresión presentarán un incremento de la actividad del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA) que, conforme a las hipótesis fisiopatológicas existentes, podría guardar relación con el incremento de actividad inflamatoria.

Los pacientes con depresión presentarán alteraciones de algunos parámetros de riesgo cardiovascular para los que se ha descrito un componente inflamatorio, por lo que el análisis conjunto exige de un control metodológico estricto.

La neuroinflamación asociada a la depresión puede generar daños en el sistema nervioso central cuyo grado puede ser monitorizado a nivel periférico mediante biomarcadores.

La presencia o ausencia de respuesta al tratamiento antidepresivo podría modificar los indicadores de inflamación y neuroinflamación en pacientes con depresión evaluados en el transcurso de la enfermedad. Podría discriminarse entre marcadores de rasgo, asociados a la enfermedad, y marcadores de estado, asociados a la presencia de sintomatología clínica depresiva.

2.2. OBJETIVOS

2.2.1. OBJETIVO GENERAL

Este trabajo se ha centrado en analizar los niveles plasmáticos de indicadores de la existencia de actividad inflamatoria y sus procesos asociados (hiperactividad del eje HHA, neurotrofismo, afectación glial...) en los pacientes que sufren depresión con el objetivo de determinar su posible uso como biomarcadores diagnósticos o pronósticos de la enfermedad.

El estudio se ha planteado como un análisis transversal comparativo de pacientes con depresión frente a controles y el seguimiento de esa misma cohorte de pacientes a lo largo de un año.

2.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 2.2.2.1. Comparar los niveles plasmáticos de un conjunto de parámetros analíticos que incluyen parámetros del eje HHA, citocinas pro y antiinflamatorias, BDNF, PCR, proteína S-100B y enzimaIDO en un grupo de pacientes con depresión frente a un grupo de controles y determinar si existen diferencias entre ambos grupos.
- 2.2.2.2. Analizar la posible influencia de variables individuales como la edad, el sexo o los factores de riesgo cardiovascular (diabetes, alteraciones lipídicas, antecedentes de enfermedad cardiovascular, obesidad, etc.) sobre las diferencias observadas entre los sujetos con depresión y los controles.
- 2.2.2.3. Estudiar la existencia de asociaciones entre los diferentes parámetros inflamatorios estudiados.
- 2.2.2.4. Evaluar la posible relación de los parámetros inflamatorios y neuroinflamatorios con el grado de afectación clínica evaluado a través de las escalas habituales de depresión (HAMD, MADRS, BDI).
- 2.1.2.5. Estimar el grado con el que los parámetros analíticos alterados podrían ser utilizados como biomarcadores diagnósticos frente a la población control.

- 2.2.2.6. Analizar los cambios de los parámetros analíticos estudiados a lo largo de un año mediante seguimiento longitudinal a lo largo de un año.
- 2.2.2.7. Evaluar la relación con el grado de respuesta clínica al tratamiento antidepresivo.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

3.1.1. DISEÑO GENERAL DE ESTUDIO Y ASPECTOS ÉTICOS

Dado que este trabajo ha buscado, en primer lugar, determinar la existencia de diferencias entre un grupo de pacientes deprimidos y un grupo control con respecto a la existencia de marcadores inflamatorios en plasma y, posteriormente, evaluar los cambios que presentan en la evolución de la enfermedad depresiva esos marcadores inflamatorios, consta de dos partes diferentes. La primera fase tiene diseño transversal y en ella se compara el grupo de pacientes con cuadros depresivos con un grupo de controles sanos. La segunda fase es de carácter longitudinal y en la misma se observan los cambios en el tiempo de los pacientes con depresión participantes en el estudio, que serán evaluados a los 3, 6 y 12 meses tras la visita basal.

El estudio se desarrolló en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Donostia y en los Departamentos de Neurociencias (Sección de Psiquiatría) y de Farmacología de la Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU).

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Área sanitaria de Gipuzkoa el 20 de octubre de 2010, según consta en Acta 9/2010 (Anexo 1).

Tanto los pacientes (o sus representantes en una primera fase) como los controles que han aceptado participar en el estudio leyeron la información acerca del estudio (Anexo 2) y posteriormente firmaron el consentimiento informado presentado (Anexos 3.1 y 3.2).

La identidad personal de cada sujeto participante fue codificada desde el momento de la inclusión en el estudio. El código asignado fue el que permitió identificar las muestras y bajo el que se desarrollaron todas las evaluaciones. El fichero de datos personales donde figuraban los sujetos incluidos y los códigos asociados se mantuvo en todo momento bajo la supervisión de la psiquiatra responsable de este estudio, estando almacenado en

ordenadores del Hospital Universitario Donostia, bajo criterios de alta seguridad para la protección de datos personales.

Las evaluaciones de los pacientes se realizaron en el momento del inicio del estudio y a los 3, 6 y 12 meses de iniciado el mismo, cumplimentando el Cuaderno de recogida de datos para caso (Anexo 4.1). Los controles sanos se evaluaron solo en línea de base, cumplimentando el Cuaderno de recogida de datos para control (Anexo 4.2).

Las evaluaciones llevaban aparejadas la realización de electrocardiograma y medición de la presión arterial (PA), del peso y de la talla así como una extracción analítica. En la evaluación de los casos se aplicaban además las escalas de valoración de gravedad de la depresión previamente descritas (HAMD, MADRS y BDI).

Los pacientes han seguido tratamiento antidepresivo convencional adaptado a su diagnóstico específico y a las características del cuadro. Los investigadores no intervinieron en la decisión sobre el modelo de tratamiento de cada paciente. Los resultados de las variables analíticas no rutinarias no se comunicaron en ningún momento a los responsables clínicos de los pacientes, evitando cualquier influencia sobre la práctica habitual.

3.2. METODOLOGÍA

3.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN

3.2.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA EL GRUPO DE PACIENTES

- Pacientes con clínica depresiva en el momento del reclutamiento, de ambos sexos, mayores de 18 años.
- Atendidos en régimen de hospitalización o reclutados en el ámbito ambulatorio por psiquiatras del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Donostia entre marzo de 2012 y octubre de 2014.
- Diagnosticados según criterios DSM-IV TR de trastorno depresivo mayor episodio único, trastorno depresivo mayor recidivante o trastorno distímico y se añadió un último grupo, denominado “otros trastornos depresivos”, que englobaría a pacientes que presentan clínica depresiva clara, que ha llegado a precisar ingreso, pero que no cumplen criterios para los trastornos previos, fundamentalmente trastornos adaptativos con ánimo depresivo.
- Con un consentimiento informado firmado por el paciente o su representante legal, acreditando que su participación en el mismo es absolutamente voluntaria y anónima.

3.2.1.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA EL GRUPO CONTROL.

- Sujetos sin antecedentes conocidos ni presencia de clínica depresiva activa en el momento de la valoración y sin tratamiento antidepressivo, de ambos sexos, mayores de 18 años.
- Con un consentimiento informado firmado que acredita que su participación en el mismo es absolutamente voluntaria y anónima.
- Los controles se reclutaron entre personal del Hospital Universitario Donostia con la colaboración del personal del Servicio de Psiquiatría y del Servicio de Salud Laboral, y entre familiares no consanguíneos de pacientes y familiares del personal del Servicio.

3.2.1.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Deseo expreso de no participar.
- Que el sujeto careciera de la capacidad para otorgar consentimiento informado, salvo que esta incapacidad fuera transitoria por causa de la enfermedad (en cuyo caso se solicitaba consentimiento a su representante en primera instancia).
- Diagnóstico establecido de otros trastornos psiquiátricos como trastorno bipolar, esquizofrenia, consumo de tóxicos o trastornos orgánicos.
- Presencia de enfermedades autoinmunes o inflamatorias.
- Presencia de tratamiento activo con antiinflamatorios (AINEs, glucocorticoides o IF).

3.2.2. PROCEDIMIENTO PARA LA RECOGIDA DE INFORMACIÓN Y MUESTRAS

Una vez el individuo otorgaba su consentimiento para la participación en el estudio se procedía a la entrevista para la recogida de datos. La obtención de extracciones para determinaciones analíticas, las medidas antropométricas y las escalas psicométricas se desarrollaron antes de transcurrir 72 horas de la aceptación y en la mayor parte de los casos se realizó en las primeras 24 horas.

Las extracciones de sangre se realizaron por la mañana, entre las 7 y las 9 horas. La cantidad de sangre extraída en cada extracción fue de 31,5 ml, salvo en los casos en que se realizaron más determinaciones en la misma extracción por necesidades clínicas. Una parte de la muestra extraída fue procesada en el laboratorio del Hospital Universitario Donostia mientras que otra parte fue centrifugada para obtener el plasma sanguíneo que, tras guardarse congelado a -18°C , era remitido posteriormente para su procesamiento al Departamento de Farmacología de la UPV-EHU.

3.2.3. VARIABLES RECOGIDAS EN EL ESTUDIO

Las variables están recogidas en los Cuadernos de recogida de datos para casos y para controles (Anexos 4.1 y 4.2, respectivamente).

3.2.3.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Las variables demográficas recogidas fueron: edad, fecha de nacimiento, sexo (mujer, varón), raza (caucasiano, negro africano, negro caribeño, árabe, hispano u otra), estado civil (soltero, casado, separado/divorciado o viudo), tipo de convivencia (solo/a, con pareja, con esposo/a, con hijos, con familia de origen, asistida u otra), nivel educacional (superiores completos, secundarios completos, primarios completos, primarios incompletos, sin estudios/analfabeto-a), número de años estudiados, situación profesional actual (ama de casa, trabajador activo, paro con subsidio, paro sin subsidio, incapacidad transitoria, incapacidad total/gran invalidez, pensionista jubilado, nunca ha tenido trabajo remunerado, otros).

3.2.3.2. VARIABLES ACERCA DE LA ENFERMEDAD (EN LOS CASOS)

Las variables recogidas acerca de la enfermedad fueron: la situación del paciente (ambulatorio/hospitalizado), tiempo de presencia de síntomas depresivos en semanas, el estado de la enfermedad agudo (considerado como menos 2 años de evolución) o crónico (considerado como más de 2 años de evolución), la edad de inicio la enfermedad (referida al primer episodio si no se trata del episodio actual), el diagnóstico según DSM-IVTR (trastorno depresivo mayor episodio único, trastorno depresivo mayor recidivante, trastorno distímico u otros) y la toma de tratamiento antidepresivo.

3.2.3.3. VARIABLES ACERCA DE ENFERMEDADES CONCOMITANTES

Se recogen la existencia de diabetes (No/Sí), tabaquismo (No/Sí y número de cigarrillos) o enfermedad cardiovascular (No/Sí, incluye diagnóstico de HTA). También el tratamiento psicofarmacológico recibido (No/Sí, tratamiento actual y tratamientos previos)

3.2.3.4. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

Se mide el peso en Kg, la talla en cm, el índice de masa corporal (IMC), las cifras de presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) en mm Hg y se realiza ECG (normal/alterado).

3.2.3.5. VARIABLES ANALÍTICAS

Se han determinado los siguientes parámetros metabólicos: niveles de glucosa, colesterol total, colesterol-HDL y triglicéridos. La metodología utilizada en estas mediciones es la utilizada de rutina por el Servicio de Laboratorio del Hospital Universitario Donostia. De manera breve, la glucosa se ha medido con un método enzimático fotométrico (hexoquinasa) mientras que el colesterol total, el colesterol-HDL y los triglicéridos se han determinado utilizando métodos enzimáticos colorimétricos; todas las determinaciones se han realizado en equipos Cobas de Roche ®.

Para el análisis de los biomarcadores de interés en el estudio se extrajeron 10 ml de sangre a cada sujeto utilizando tubos que contenían el anticoagulante EDTA-K3E/K2E. La sangre extraída se centrifugó a 1500 g durante 15 minutos para la obtención del plasma sanguíneo. Este plasma, tras guardarse congelado a -18oC, era remitido posteriormente al Departamento de Farmacología de la UPV-EHU donde se congeló a -80°C hasta el día en el que se procesaron las muestras para el posterior análisis mediante kits comerciales de ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*: ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas) en microplacas. El análisis de cada analito se realizó por duplicado utilizando 250 µl de muestra y siguiendo las indicaciones de la casa comercial suministradora de cada kit comercial. En todos los casos el método de detección fue la espectroscopia, para ello se utilizó un lector de microplacas (Biotek® EL808).

Siguiendo esta metodología se determinaron los marcadores de la actividad del eje HHA cortisol (Arbor Assays®), corticotropina (ACTH; Cusabio®) y β-endorfina (Byorbit®), citocinas proinflamatorias (IL-1α, IL-1β, IL-6, TNF-α; suministrados por eBioscience®) y antiinflamatorias (IL-10; eBioscience®) como marcadores de la

inflamación, el BDNF (Raybiotech®) como indicador de neurotrofismo, la proteína S100-B (Byorbit®) como indicadora de la afectación glial y la enzima limitante del metabolismo del triptófano indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO; Cusabio®). La PCR se determinó en el Hospital Universitario Donostia mediante un kit comercial de inmunturbidimetría (CRPL3; Cobas®)

3.2.3.6. VARIABLES PSICOMÉTRICAS

Se aplicaron en el estudio las escalas de depresión HAMD, MADRS y BDI (Anexo 7).

La HAMD es una escala heteroadministrada para la que se recogen la puntuación directa y la clasificación de la gravedad según la puntuación según criterios de la APA: 0-7: ausencia de depresión, 8-13: depresión leve, 14-18: depresión moderada, 19-22: depresión grave y >23: depresión muy grave (Alvarez Ariza y cols., 2014; Rush, 2000).

La MADRS es una escala heteroaplicada y se recogen tanto la puntuación directa como el nivel de gravedad. Se clasifica según los siguientes puntos de corte: <13: ausencia de depresión, 13-26: depresión leve, 27-36: depresión moderada y >37: depresión grave (Alvarez Ariza y cols., 2014; Bobes y cols., 2004).

El BDI es una escala autoadministrada para la que se mide la puntuación y también clasifica la gravedad del cuadro; se utilizaron para ello los criterios de la APA: <19: ausencia de depresión, 19-25: depresión leve, 26-30: depresión moderada y >30: depresión grave (Rush, 2000).

3.2.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se han utilizado en este trabajo el programa R v3.2.3. para el análisis estadístico y el programa Graph-Pad 6.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, EEUU) para la representación gráfica de los resultados.

En todos los análisis la significación estadística se estableció para valores $p < 0,05$.

3.2.4.1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA

Las variables cualitativas (sexo, estado civil, convivencia, nivel educativo, y situación laboral) se han descrito mediante el número absoluto de individuos y el cálculo de frecuencias en forma de porcentaje. Para detectar diferencias respecto a estas características entre los grupos de casos y controles se emplea el test de Fisher.

Para describir la edad, por tratarse de una variable cuantitativa con distribución normal según el test de D'Agostino, se han utilizado la media y la desviación estándar como estadísticos descriptivos. Para detectar diferencias entre los grupos de casos y controles respecto a estas características se emplea el test t de Student para las variables cuantitativas.

3.2.4.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS VARIABLES ANALÍTICAS EN EL ESTUDIO TRANSVERSAL

Para describir las variables analíticas, de carácter cuantitativo, se han utilizado por una parte la media con la desviación estándar (DE) y también la mediana con la desviación absoluta de la mediana (MAD, *median absolute deviation*) y el rango intercuartílico 25-75% (RIC 25-75%). La media y la mediana son medidas de tendencia central: la media es la suma de todos los valores dividida por el número de observaciones y la mediana es el valor central del conjunto ordenado de observaciones. La DE y la MAD son medidas de dispersión: la DE indica la dispersión de los datos respecto de la media y se calcula extrayendo la raíz cuadrada de la varianza que, a su vez, es la media de la suma de cuadrados de las desviaciones de cada uno de los valores observados respecto a la media; la MAD es la mediana de las desviaciones de las observaciones con respecto a la mediana, es una medida de dispersión robusta que está menos afectada por la presencia de valores extremos que la DE. El RIC 25-75% es una medida de posición que se utiliza cuando la medida de posición central empleada ha sido la mediana y se usa para construir la representación gráfica mediante los diagramas de caja que sirven para visualizar la variabilidad de una variable y comparar las distribuciones de la misma variable y para ubicar valores extremos.

Para la comparación de las variables de los grupos de casos y controles, tras comprobar por medio del test de D'Agostino que muchas de ellas no presentaban una distribución normal, se decidió realizar estadística no paramétrica y se ha utilizado la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

Para estudiar la posible asociación entre los parámetros inflamatorios basales y las variables independientes que diferían entre los grupos de casos y controles se realizaron estudios de correlación de Spearman utilizando estadística no paramétrica por no seguir las variables una distribución normal, como ya se ha comentado. Con este mismo método se han estudiado también la posible asociación entre diferentes variables y las puntuaciones de gravedad obtenidos por los pacientes en las escalas de depresión y también las posibles asociaciones entre los distintos parámetros inflamatorios.

Para el análisis del efecto simultáneo de dos factores que podrían interactuar afectando a alguna de las variables se realizó estudio con ANOVA de 2 vías. Este análisis estudia el efecto que sobre una variable dependiente ejercen dos variables independientes y determina que existe interacción entre las dos variables independientes cuando el efecto de una ellas varía en función del nivel de la otra variable.

Posteriormente, y con la finalidad de determinar la posibilidad de que los parámetros inflamatorios pueden predecir la aparición de depresión, se realizó estudio de regresión para cada uno de los marcadores que se habían descrito como diferentes entre los casos y los controles. Al ser la variable dependiente dicotómica el modelo de regresión es el de regresión logística. Se ha realizado estudio de regresión logística simple y estudio de regresión múltiple controlada por las variables independientes.

Por último, con la finalidad de poder valorar el posible uso como marcador diagnóstico de las variables que se han mostrado diferentes entre los grupos de casos y controles, se ha realizado un análisis de sensibilidad y especificidad, se han dibujado las curvas ROC (*receiver operating characteristic*) y se ha calculado el área bajo la curva (*area under curve*, AUC) que corresponde a cada una de estas variables. A modo de guía para interpretar las curvas ROC se han utilizado los intervalos que califican el test en función del AUC como test malo (AUC: 0,5-0,6), test regular (AUC: 0,6-0,75), test bueno (AUC: 0,75-0,9), test muy bueno (AUC:0,9-0,97) o test excelente (AUC > 0,97), (Swets, 1988).

Se ha considerado en todos los casos un valor de $p \leq 0,05$ como límite para la significación estadística de manera que ns es no significativo y * corresponde con $p \leq 0,05$.

3.2.4.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL ESTUDIO LONGITUDINAL

Para el estudio de la evolución de las variables en los análisis basal y sucesivos a los 3, 6 y 12 meses se ha utilizado un modelo mixto de análisis de la varianza (ANOVA) de medidas repetidas. A pesar de que las variables no siguen una distribución normal y esta prueba es de tipo paramétrico está justificado su uso porque, las comparaciones que se realizan están basadas en diferencias dentro del propio sujeto, lo que reduce marcadamente la variabilidad aleatoria. El mismo análisis se realizó al distinguir los grupos de respondedores y no respondedores.

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

4.1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS GRUPOS

Tabla 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA				
	CASOS (n:59)	CONTROLES (n:89)	p	sign
EDAD	Media (DE)	Media (DE)		
Años	54 (15)	46 (14)	0,0009	*
SEXO	n (%)	n (%)	0,722	ns
Mujeres	38 (64)	61 (69)		
Hombres	21 (36)	28 (31)		
ESTADO CIVIL	n (%)	n (%)	0,106	ns
Soltero	12 (20,3)	32 (36,0)		
Casado	33 (55,9)	40 (44,9)		
Separado/Divorciado	8 (13,6)	8 (11,2)		
Viudo	6 (10,2)	4 (4,5)		
Desconocido	0 (0,0)	3 (3,4)		
CONVIVENCIA	n (%)	n (%)	0,04	*
Solo	13 (22)	15 (16,9)		
Con pareja (+/- hijos)	32 (54,2)	51 (57,3)		
Con hijos	6 (10,2)	18 (20,2)		
Con familia de origen	7 (11,9)	3 (3,4)		
Otros	1 (1,7)	2 (2,2)		
NIVEL EDUCATIVO	n (%)	n (%)	<0,0001	*
Estudios superiores	13 (22,8)	61 (68,5)		
Secundarios	15 (26,3)	17 (19,1)		
Primarios	21 (36,8)	11 (12,4)		
Sin primarios	8 (14,0)	0 (0,0)		

SITUACIÓN LABORAL	CASOS (n:59) n (%)	CONTROLES (n:89) n (%)	p <0,0001	sign *
Ama de casa	15 (25,9)	1 (1,1)		
Trabajador activo	9 (15,5)	78 (87,6)		
Desempleo	1 (1,7)	4 (4,5)		
Incapacidad transitoria	17 (29,3)	0 (0,0)		
Incapacidad permanente	3 (5,2)	0 (0,0)		
Jubilado	12 (20,7)	6 (6,8)		
Sin ocupación previa	1 (1,7)	0 (0,0)		

Tabla 1. Características demográficas de la muestra. Se presenta la edad con las medias, las desviaciones estándar y el valor p en la prueba de t de Student. Para el resto de variables se expresa el número de individuos (n), la frecuencia (%) y el valor p del test exacto de Fisher. *significa diferencia estadísticamente significativa; ns significa diferencia estadísticamente no significativa.

4.1.1.1. EDAD

En el grupo de los casos el participante más joven tenía 18 años y el de mayor edad 86 y la edad media fue de 54 años (Media (ME): 53,88; Desviación estándar (DE): 14,97). En el grupo de los controles las edades oscilaron entre los 22 y los 78 años y la edad media fue de 46 años (ME: 45,85; DE: 13,53). La edad fue significativamente mayor en el grupo de casos que en el grupo de controles (t: 3.3860, p: 0,0009), (Tabla 1. Figura 4.1).

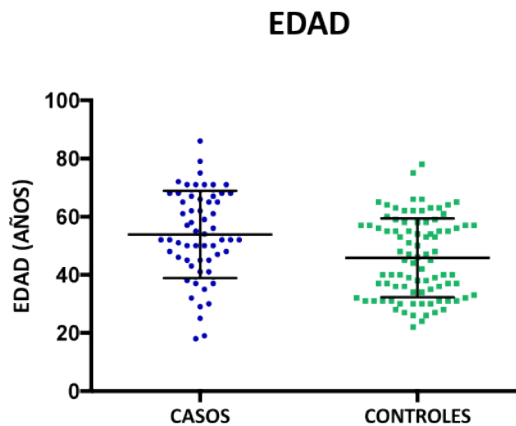


Figura 4.1. Distribución de la edad en la muestra. Se presentan los casos individuales y los valores de medias \pm desviación estándar de cada grupo.

4.1.1.2. SEXO

En el grupo de casos había 38 mujeres (64%) y 21 hombres (36%), mientras que en el de controles la distribución fue de 61 mujeres (69%) y 28 hombres (31%). No se detectaron diferencias significativas entre la distribución por sexos de ambos grupos (test exacto de Fisher, $p: 0,722$), (Tabla 1. Figura 4.2).

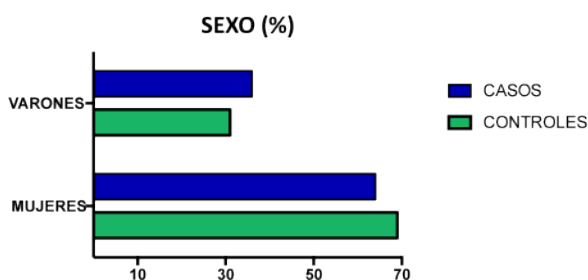


Figura 4.2. Distribución de sexos en la muestra. Se presenta la frecuencia (%).

4.1.1.3. ESTADO CIVIL

En el grupo de los casos había 12 pacientes solteros, 33 casados, 8 separados o divorciados y 6 viudos. En el grupo de los controles había 32 solteros, 40 casados, 10 separados o divorciados, 4 viudos y 3 en los que se desconocía el estado civil. Estadísticamente no se detectaron diferencias entre ambos grupos en lo referente al estado civil (test exacto de Fisher, $p: 0,106$), (Tabla 1. Figura 4.3).

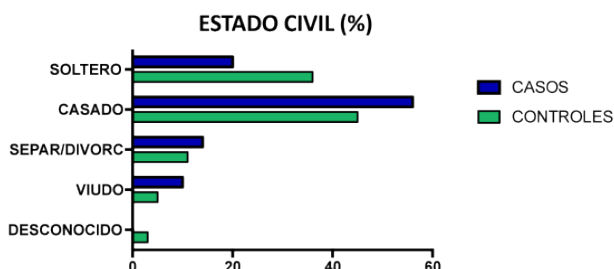


Figura 4.3. Distribución de la muestra según estado civil. Se presenta la frecuencia (%).

4.1.1.4. TIPO DE CONVIVENCIA

Con respecto al tipo de convivencia, entre los casos 13 pacientes vivían solos, 32 en pareja (con o sin hijos), 6 vivían con los hijos, 7 con la familia de origen y 1 con “otros”. Entre los controles 15 vivían solos, 51 en pareja (con o sin hijos), 18 vivían con los hijos, 3 con la familia de origen y 2 con “otros”.

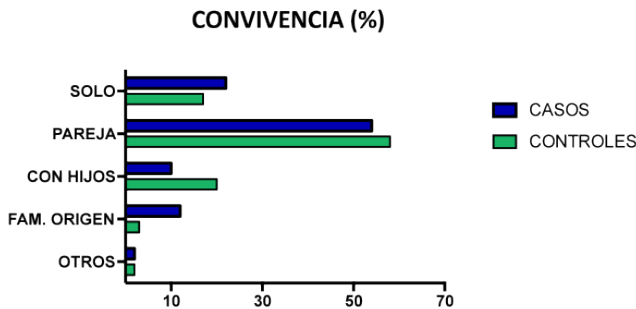


Figura 4.4. Distribución de la muestra según tipo de convivencia. Se presenta frecuencia (%).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (test exacto de Fisher, $p: 0,040$) que apuntan a una mayor presencia de los controles con la familia de origen o convivencia solos, con una menor presencia de convivencia con los hijos (Tabla 1. Figura 4.4).

4.1.1.5. NIVEL EDUCATIVO

En el grupo de casos había 8 pacientes que no tenían estudios primarios finalizados, 21 con estudios primarios, 15 con estudios secundarios, 13 con estudios superiores y se perdió el dato en dos pacientes. En el grupo control no hubo pacientes sin estudios primarios finalizados, 11 tenían estudios primarios, 17 estudios secundarios y 61 estudios superiores.

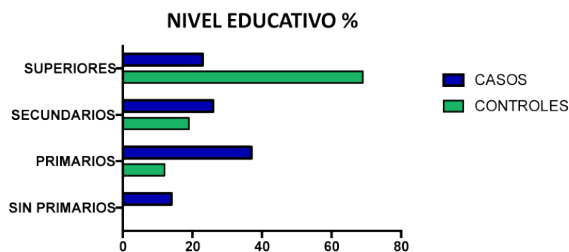


Figura 4.5. Distribución de la muestra según nivel educativo. Se presenta la frecuencia (%).

La prueba de significación estadística informó de diferencias significativas entre ambos grupos (test exacto de Fisher, $p: <0,0001$). Estas diferencias se deben a una mayor presencia de sujetos con estudios primarios sin finalizar o finalizados entre los casos frente a una mayor presencia de estudios superiores entre los controles (Tabla 1. Figura 4.5).

4.1.1.6. SITUACIÓN LABORAL

En el grupo de los casos es mucho menor la proporción de trabajadores activos y en cambio es mayor la de jubilados, sujetos con incapacidad temporal o permanente y la de amas de casa. La prueba de significación estadística indica que son diferentes los dos grupos con respecto a su situación laboral (test exacto de Fisher, $p: <0,0001$), (Tabla 1. Figura 4.6).

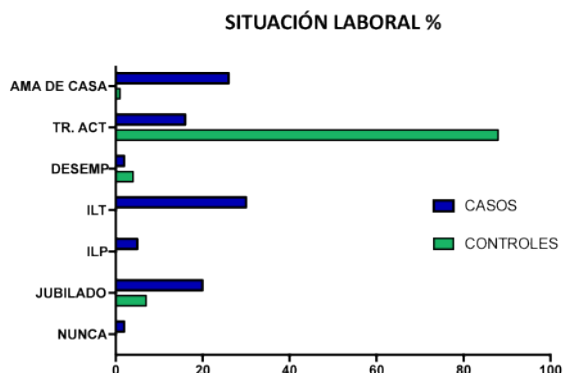


Figura 4.6. Distribución de la muestra según situación laboral. Se muestra la frecuencia. (TR. ACT: trabajador activo; DESEMP: desempleado; ILT: incapacidad laboral transitoria; ILP: incapacidad laboral permanente).

4.1.2. DATOS ANTROPOMÉTRICOS Y ANTECEDENTES MÉDICOS

Los antecedentes médicos recogidos tanto en el grupo de pacientes como en el de controles son la existencia previa de diabetes, de tabaquismo y de enfermedad cardiovascular, incluida la hipertensión arterial (HTA). Se han registrado asimismo la talla, el peso, el índice de masa corporal (IMC) y las cifras de presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD).

Tabla 2. DATOS ANTROPOMÉTRICOS Y ANTECEDENTES MÉDICOS				
	CASOS	CONTROLES	p	sign
DATOS ANTROPOMÉTRICOS	Media (DE)	Media (DE)		
-Peso (kg)	69 (16)	69 (18)	0,9017	ns
-Talla (cm)	164 (11)	165 (9)	0,7143	ns
-IMC	25,39 (4,70)	24,98 (4,06)	0,5836	ns
-PAS (mm Hg)	124 (11)	121 (16)	0,5837	ns
-PAD (mm Hg)	77 (11)	75 (11)	0,2021	ns
ANTECEDENTES MÉDICOS	n (%)	n (%)		
-Diabetes	3 (5)	3 (3,4)	0,6807	ns
-Tabaquismo	16 (27)	16 (18,0)	0,2227	ns
-Enfermedad cardiovascular	13 (22)	8 (8,9)	0,0310	*

Tabla 2. Datos antropométricos y antecedentes médicos. Se expresan las medias y desviaciones estándar de los datos antropométricos y el número de casos (n) y la frecuencia (%) de los antecedentes médicos. Se presentan los valores p de la t de Student en los datos antropométricos y del test exacto de Fisher para los antecedentes médicos. * significa diferencia estadísticamente significativa; ns significa diferencia estadísticamente no significativa.

4.1.2.1. DATOS ANTROPOMÉTRICOS: TALLA, PESO, ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC) Y PRESIÓN ARTERIAL

4.1.2.1.1. PESO

El peso medio en el grupo de casos fue de 69 kg (DE: 16) y en el caso de los controles de 69 kg (DE: 18). La diferencia entre ambos grupos no resultó significativa (t de Student: 0,1237; p: 0,9017), (Tabla 2. Figura 4.7).

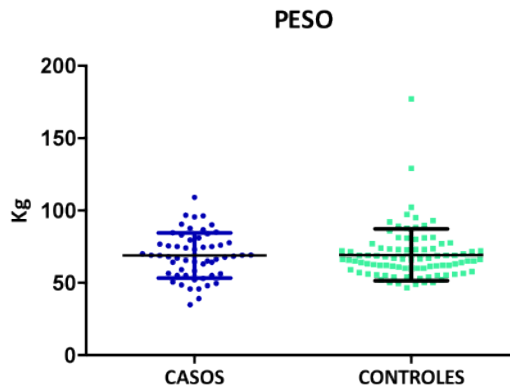


Figura 4.7. Distribución del peso corporal en la muestra. Se presentan los casos individuales y los valores de medias \pm desviación estándar de cada grupo.

4.1.2.1.2. TALLA

En el caso de la talla, la estatura media del grupo de casos fue de 164 cm (DE: 11) y la de los controles de 165 cm (DE: 9). Tampoco en este caso se detectaron diferencias significativas (t de Student: 0,3668; p: 0,7143), (Tabla 2. Figura 4.8).

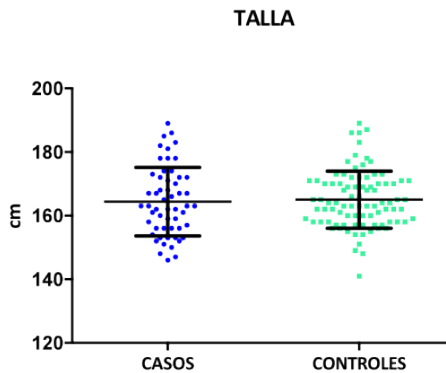


Figura 4.8. Distribución de la talla en la muestra. Se presentan los casos individuales y los valores de medias \pm desviación estándar de cada grupo.

4.1.2.1.3. INDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

El IMC del grupo de casos fue de 25,39 (DE: 4,70) mientras que el IMC medio del grupo control fue de 24,98 (DE: 4,06). La prueba de significación estadística no detectó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (t de Student: 0,5493, p: 0,5837), (Tabla 2. Figura 4.9).

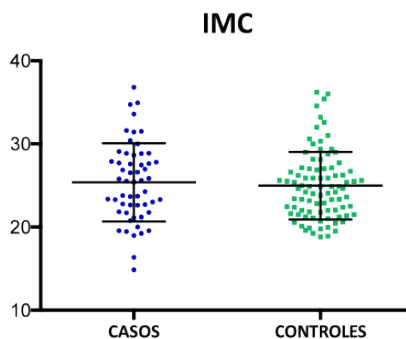


Figura 4.9. Distribución del IMC en la muestra. Se presentan los casos individuales y los valores de medias \pm desviación estándar de cada grupo.

4.1.2.1.4. PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (PAS) Y DIASTÓLICA (PAD)

En el grupo de casos la media de la PAS fue de 124 mm Hg (DE: 17) y en los controles 121 mm Hg (DE: 16). La media de la PAD fue 77 mm Hg en casos (DE: 11) y en los controles 75 mm Hg (DE: 11). Ninguna de las diferencias fue estadísticamente significativa (t de Student PAS: 0,549, p: 0,5837; t de Student PAD: 1,259, p: 0,2021), (Tabla 2. Figura 4.10).

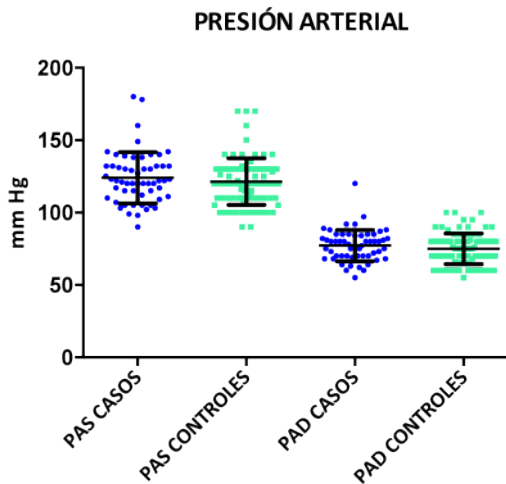


Figura 4.10. Distribución de la PAS y la PAD en la muestra. Se presentan los casos individuales y los valores de medias \pm desviación estándar de cada grupo.

4.1.2.2. ANTECEDENTES MÉDICOS

Se cuantificaron los diagnósticos previos de diabetes, tabaquismo y enfermedad cardiovascular, incluyendo la hipertensión arterial (HTA).

4.1.2.2.1. DIABETES

En el grupo de casos se encontró que el 5% de los pacientes estaba diagnosticado de diabetes mientras que en el grupo de controles el 3% de los individuos había recibido este diagnóstico. El test exacto de Fisher no detectó diferencias entre ambos grupos (p: 0,6807), (Tabla 2. Figura 4.11).

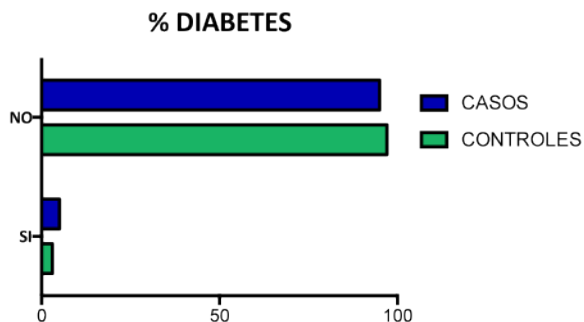


Figura 4.11. Distribución de diabetes en la muestra. Se presenta la frecuencia (%).

4.1.2.2.2. TABAQUISMO

El 27% de los casos y el 18% de los controles presentaban hábito tabáquico. El test exacto de Fisher no detectó diferencias entre ambos grupos ($p: 0,2227$), (Tabla 2. Figura 4.12).

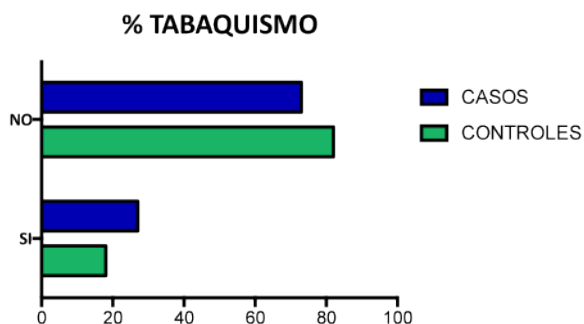


Figura 4.12. Distribución de tabaquismo en la muestra. Se presenta la frecuencia (%).

4.1.2.2.3. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (ECV)

La frecuencia de ECV, incluyendo hipertensión arterial (HTA), fue del 22% en el grupo de casos y del 9% en el de los controles. En esta ocasión, el test exacto de Fisher sí detectó diferencias que resultaron estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p: 0,0310$), sugiriendo la mayor presencia de enfermedades vasculares en el grupo de pacientes que en el de los controles (Tabla 2. Figura 4.13).

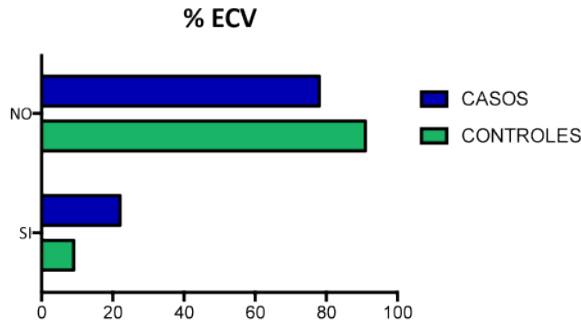


Figura 4.13. Distribución de ECV en la muestra. Se presenta la frecuencia (%).

4.1.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL GRUPO DE CASOS

4.1.3.1. ORIGEN DE LOS CASOS

De los 59 pacientes incluidos en el estudio el 93,22% (55 pacientes) fueron pacientes hospitalizados mientras que el 6,78% (4 pacientes) fueron reclutados de forma ambulatoria.

4.1.3.2. DURACIÓN DEL EPISODIO

La mediana de la duración del episodio fue de 20 semanas (con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) entre 25 y 67 semanas.

Hubo 9 de los casos (el 15%) que sufrían episodios de más de dos años de duración, lo que se considera como episodio depresivo crónico. La duración más larga fue la de un caso que sufría un episodio de más de 7 años de evolución (Figura 4.14).

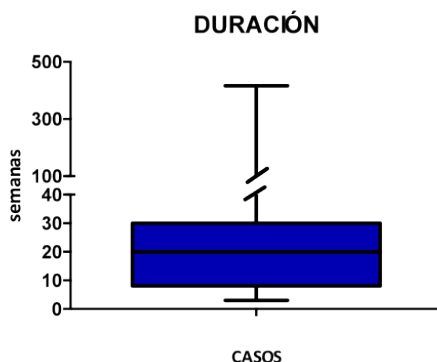


Figura 4.14. Representación gráfica de la duración del episodio. Se representan la mediana, el rango intercuartílico 25-75 dentro de la caja y el resto de valores en las barras.

4.1.3.3. DIAGNÓSTICO

Con respecto al diagnóstico establecido en la valoración predominan el de trastorno depresivo mayor y el de trastorno depresivo mayor recidivante (Tabla 3. Figura 4.15).

Tabla 3. DIAGNÓSTICO

	n	%
Trastorno depresivo mayor (TDM)	32	54,23
Trastorno depresivo mayor recidivante (TDMR)	22	37,28
Trastorno distímico (Distimia)	3	5,08
Otros trastornos depresivos	2	3,39

Tabla 3. Diagnóstico. Se presenta la frecuencia absoluta (n) y el porcentaje (%) de cada grupo diagnóstico.

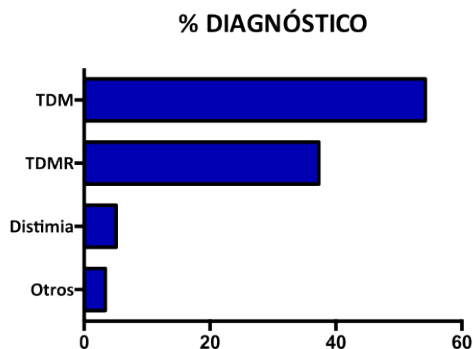


Figura 4.15. Distribución de diagnósticos en el grupo de los casos. Se presenta la frecuencia (%).

4.1.3.4. ESCALAS DE GRAVEDAD

Se analizó la gravedad del episodio mediante tres escalas de depresión: la escala de depresión de Hamilton para depresión (HAM-D), la escala de Montgomery-Åsberg (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*, MADRS) y el Inventario de Depresión de Beck (BDI). Las puntuaciones medias aparecen en la Tabla 4.

Tabla 4. PUNTUACIONES EN LAS ESCALAS DE DEPRESIÓN				
	ME	DE	Min	Max
Hamilton (HAM-D)	24,95	6,40	10	38
Montgomery-Åsberg (MADRS)	32,42	9,14	12	50
Beck (BDI)	30,19	9,38	5	50

Tabla 4. Puntuaciones en las escalas de depresión. Se expresan las medias y desviaciones estándar así como las puntuaciones mínima (Min) y máxima (Max).

4.1.3.4.1. PUNTUACIÓN EN LA ESCALA DE HAMILTON DE DEPRESIÓN (HAM-D)

Respecto a la intensidad de la sintomatología descrita de forma global presentaron una puntuación media en la HAMD de 25 puntos (ME: 25; DE: 6), una puntuación media que correspondería a una depresión grave (Tabla 4. Figura 4.16).

A pesar de que no se trata de una herramienta diagnóstica, al inicio del estudio se aplicó la escala de Hamilton a los primeros controles reclutados. Como era de esperar, las puntuaciones que obtuvieron fueron significativamente más bajas que las de los casos (ME: 1; DE: 0,35) y las diferencias fueron estadísticamente significativas ($t: 12,84$, $p: 0,0001$), (Tabla 4. Figura 4.16).

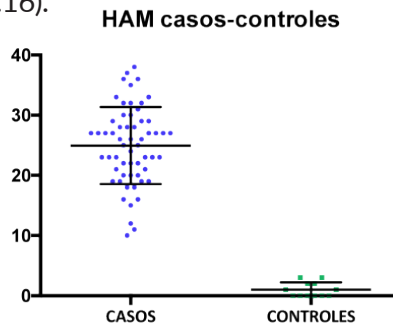


Figura 4.16. Distribución de las puntuaciones en la HAMD. Se muestran las puntuaciones en el grupo de casos y un pequeño número de controles. Se presentan los casos individuales y los valores de medias \pm desviación estándar de cada grupo.

En la clasificación de los 59 pacientes según las indicaciones de la APA (Rush, 2000) se encontraron 39 pacientes que cumplían criterios de depresión muy grave, 12 de depresión grave, 5 de depresión moderada y 3 fueron clasificados como depresión leve (Figura 4.17).

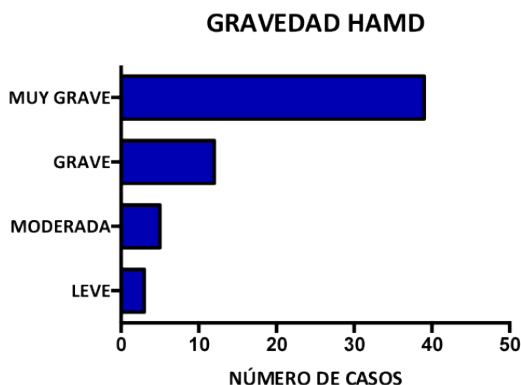


Figura 4.17. Distribución de los niveles de gravedad de los casos según la HAMD.

4.1.3.4.2. PUNTUACIÓN EN LA ESCALA DE DEPRESIÓN DE MONTGOMERY-ÅSBERG (MADRS)

La puntuación media del grupo de casos en la MADRS fue de 32 puntos (ME: 32; DE: 9) que corresponde con una “depresión moderada” según los criterios habitualmente utilizados (Bobes y cols., 2004), (Tabla 4. Figura 4.18).

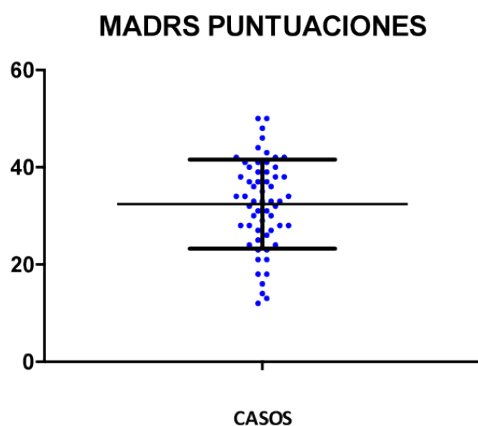


Figura 4.18. Distribución de las puntuaciones en la MADRS. Se presentan los casos individuales y los valores de medias \pm desviación estándar de cada grupo.

En la distribución según la MADRS de los 59 pacientes (depresión leve, moderada o grave) se encontraron 25 casos de depresión grave, 28 de depresión moderada y 6 fueron clasificados como depresión leve (Figura 4.19).

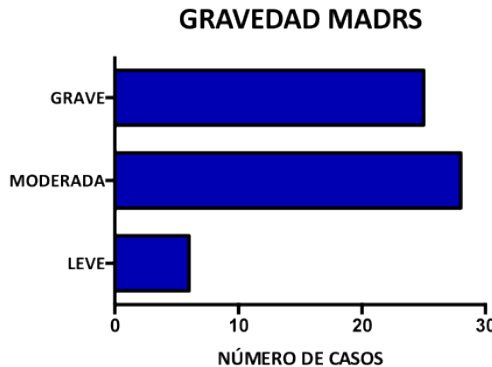


Figura 4.19. Distribución de los niveles de gravedad de los casos según la MADRS.

4.1.3.4.3. PUNTUACIÓN EN EL INVENTARIO DE DEPRESIÓN DE BECK (BDI)

La puntuación media en el BDI fue de 30 puntos (ME: 30; DE: 9) en el BDI, correspondiendo en este caso con un nivel de “depresión grave” según las indicaciones de la APA (Rush, 2000), (Tabla 4. Figura 4.20).

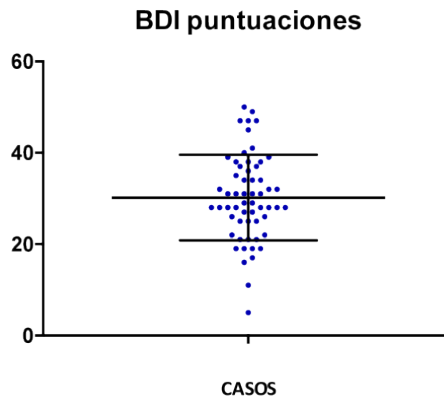


Figura 4.20. Distribución de las puntuaciones en el BDI. Se presentan los casos individuales y los valores de medias \pm desviación estándar de cada grupo.

La distribución de los niveles de gravedad según los criterios de la APA para el BDI fue de 29 casos con depresión grave, 26 con depresión moderada, 2 de depresión leve y 1 caso fue clasificado como “no depresión”, tal como se muestra en la figura 4.21.

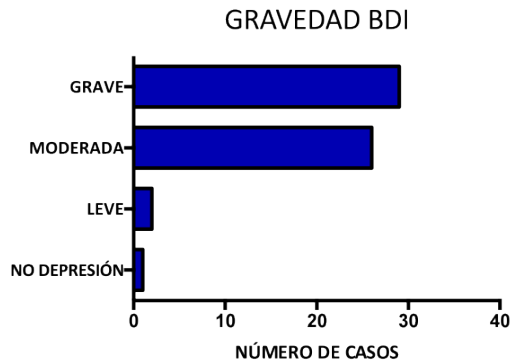


Figura 4.21. Distribución de los niveles de gravedad de los casos según el BDI.

4.1.3.5. TRATAMIENTO ANTIDEPRESIVO EN EL GRUPO DE PACIENTES

En el momento de la inclusión en el estudio 53 de los 59 pacientes (90 %) estaban tomando tratamiento antidepresivo en el momento de comenzar a participar en el estudio (Figura 4.22).

% TRATAMIENTO ANTIDEPRESIVO

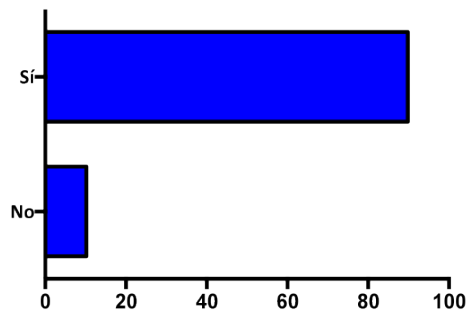


Figura 4.22. Distribución de los casos según toma o no de antidepresivos al inicio del estudio.

4.2. ESTUDIO DE LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS AL INICIO DEL ESTUDIO

4.2.1. PARÁMETROS ANALÍTICOS BASALES

Se cuantificaron diferentes parámetros analíticos que tienen relación con los diferentes mecanismos que pueden estar implicados o influir en los procesos inflamatorios y que ya han sido descritos previamente .

Se midieron por una parte parámetros metabólicos y por otra diversas moléculas relacionadas con la inflamación y la neuroinflamación como parámetros del eje HHA, citocinas pro y antiinflamatorias, BDNF, PCR, proteína S-100B y niveles de la enzimaIDO (Tabla 5).

Tabla 5. PARÁMETROS ANALÍTICOS EN LA MEDICIÓN BASAL

	Media casos (DE)	Media controles (DE)	Mediana casos (MAD)	Mediana controles (MAD)	RIC 25-75% casos	RIC 25-75% controles	p	sign
PARÁMETROS METABÓLICOS								
Glucosa (mg/dL)	90 (12)	89 (13)	87 (7)	87 (9)	83-95	82-95	0,5583	ns
Col-total (mg/dL)	184 (35)	198 (38)	185 (28)	192 (34)	166-204	171-216	0,0628	ns
Col-HDL (mg/dL)	51 (16)	66 (17)	47 (15)	67 (18)	39-65	52-76	<0,0001	*
Triglic. (mg/dL)	95 (40)	83 (42)	88 (31)	73 (30)	67-115	54-108	0,0242	*
EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-ADRENAL (HHA)								
Cortisol (pg/mL)	3314 (1002)	2943 (776)	3497 (944)	3049 (721)	2840-4033	2506-3481	0,0153	*
ACTH (pg/mL)	43,03 (11,1)	37,05 (7,18)	41,32 (8,5)	36,51 (6,85)	37,10-48,29	31,46-40,41	0,0009	*
β-endorf (pg/mL)	49,43 (34,76)	47,15 (23,39)	43,03 (21,42)	41,34 (25,66)	27,61-58,06	28,38-64,56	0,9935	ns
CITOCINAS PROINFLAMATORIAS								
IL-1α (pg/mL)	1,95 (0,69)	2,23 (2,65)	1,91 (0,5)	1,8 (0,36)	1,57 - 2,25	1,58-2,13	0,7287	ns
IL-1β (pg/mL)	0,38 (0,32)	0,39 (0,44)	0,34 (0,17)	0,3 (0,22)	0,19 - 0,42	0,15-0,45	0,2982	ns
IL-6 (pg/mL)	0,63 (0,47)	0,61 (1,04)	0,46 (0,28)	0,42 (0,27)	0,29 - 0,88	0,28-0,65	0,2957	ns
TNF-α (pg/mL)	0,92 (0,88)	1,32 (3,54)	0,49 (0,46)	0,55 (0,29)	0,26 - 1,56	0,43-1,00	0,5797	ns
CITOCINAS ANTIINFLAMATORIAS								
IL-10 (pg/mL)	0,69 (0,59)	0,6 (0,55)	0,58 (0,42)	0,41 (0,32)	0,31-0,88	0,21-0,74	0,0465	*
MARCADORES DE NEUROPLASTICIDAD								
BDNF (pg/mL)	3772 (3612)	3838 (4100)	2226 (2221)	2141 (1672)	1181-5285	1147-4305	0,9241	ns
REACTANTES DE FASE AGUDA INFLAMATORIA								
PCR (mg/L)	2,68 (3,13)	2,22 (4,63)	1,7 (2,08)	0,7 (0,89)	0,50-3,70	0,10-1,97	0,0153	*
MARCADORES DE LESIÓN GLIAL								
S-100B (pg/mL)	414 (197)	314 (170)	429 (162)	287 (168)	309 - 531	180-410	0,0035	*
VÍA DE LAS KINURENINAS								
IDO (pg/mL)	1,84 (0,95)	1,47 (0,75)	1,82 (0,95)	1,31 (0,68)	1,00-2,25	0,89-1,92	0,0448	*

Tabla 5. Parámetros analíticos en la medición basal. Se expresan la media y la desviación estándar, la mediana y la MAD (desviación absoluta de la mediana), el rango intercuartílico 25-75 y el valor de p de significación estadística de la prueba de rangos de Wilcoxon. * significa diferencia estadísticamente significativa; ns significa diferencia estadísticamente no significativa.

Los datos corresponden a 59 casos y 89 controles evaluados en paralelo.

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico; Col: colesterol; HDL: lipoproteína de alta densidad; Triglic.: Triglicéridos; ACTH: hormona adrenocorticotropa; β-endorf: β-endorfina; IL: interleucina; BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; PCR: proteína C reactiva; IDO: indolamina 2,3-dioxigenasa.

Dado que se comprobó que varios de estas variables no presentaban una distribución normal, se decidió realizar las comparaciones estadísticas entre los grupos de casos y de controles mediante el análisis no paramétrico comparando las medianas (prueba de los rangos con signo de Wilcoxon o *Wilcoxon rank sum test*).

4.2.1.1. PARÁMETROS METABÓLICOS AL INICIO DEL ESTUDIO

4.2.1.1.1. GLUCOSA

En el grupo de los casos la mediana de los valores de glucemia fue 87 mg/dL, con una desviación absoluta de la mediana (MAD) de 7,41. En el grupo de los controles la mediana fue de también 87 mg/dL (MAD: 8,90). No se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos (W: 2447, p: 0,5583), (Tabla 5. Figura 4.23).

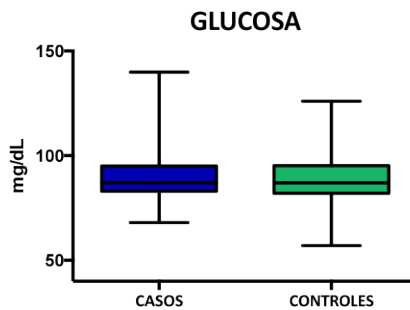


Figura 4.23. Niveles de glucosa en los grupos de casos y controles. Se representan la mediana, el rango intercuartílico 25-75 dentro de la caja y el resto de valores en las barras.

4.2.1.1.2. COLESTEROL TOTAL Y COLESTEROL-HDL

El nivel de colesterol total en el grupo de casos presentaba una mediana de 185 mg/dL (MAD: 7,41) y en los controles de 192 mg/dL (MAD: 34,10), sin que la diferencia alcanzara significación estadística (W: 3067,5, p: 0,06268), (Tabla 5. Figura 4.24).

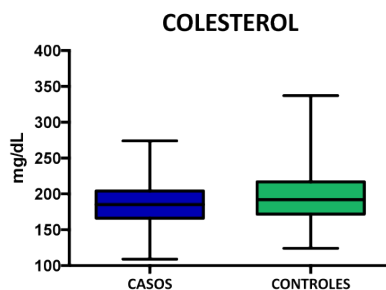


Figura 4.24. Niveles de colesterol total en los grupos de casos y controles. Se representan la mediana, el rango intercuartílico 25-75 dentro de la caja y el resto de valores en las barras.

Con respecto a los niveles de colesterol-HDL la mediana en el grupo de casos fue de 47 mg/dL (MAD: 14,83) y en el de los controles de 67 mg/dL (MAD: 17,79). La diferencia entre los grupos en los niveles de colesterol-HDL fue estadísticamente significativa (W: 3823, p: <0,0000), indicando que los casos presentaban unos valores reducidos de colesterol-HDL respecto a los controles (Tabla 5. Figura 4.25).

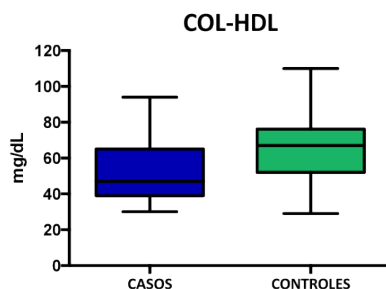


Figura 4.25. Niveles de colesterol-HDL en los grupos de casos y controles. Se representan la mediana, el rango intercuartílico 25-75 dentro de la caja y el resto de valores en las barras.

4.2.1.1.3. TRIGLICÉRIDOS

La mediana de los triglicéridos en el grupo de casos fue 88 mg/dL (MAD: 32,62) y en los controles 73 mg/dL (MAD: 29,65). Las pruebas de significación estadística indican que los niveles de triglicéridos en los casos son más elevados que en los controles (W: 1976, p: 0,0242), (Tabla 5. Figura 4.26).

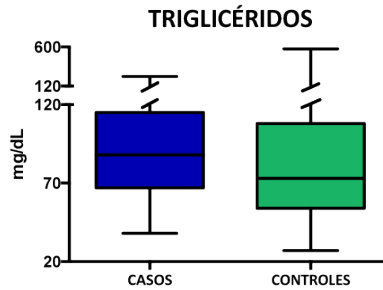


Figura 4.26. Niveles de triglicéridos en los grupos de casos y controles. Se representan la mediana, el rango intercuartílico 25-75 dentro de la caja y el resto de valores en las barras.

4.2.1.2. PARÁMETROS DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-ADRENAL (HHA) AL INICIO DEL ESTUDIO

Se midieron los niveles en sangre de cortisol y de hormona adrenocorticotropa (ACTH).

Se decidió asimismo medir los niveles de β -endorfina. La β -endorfina es una molécula que es sintetizada en la adenohipófisis a partir de la proopiomelanocortina (POMC), al igual que la ACTH y que también se ha relacionado con la fisiopatología de la depresión (Hegadoren y cols., 2009)

4.2.1.2.1. CORTISOL

En el caso del cortisol la mediana de la concentración en el grupo de los casos fue de 3497 pg/mL (MAD: 944) y de 3049 pg/mL (MAD: 722) en el de controles. Esta diferencia resultó estadísticamente significativa, indicando que el nivel de cortisol estaba elevado en el grupo de casos con respecto al grupo de controles (W: 1178,5; p: 0,0153), (Tabla 5. Figura 4.27).

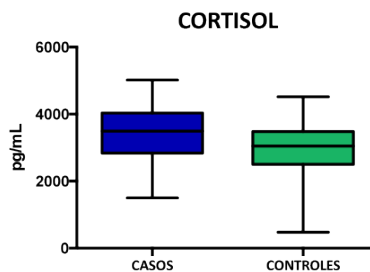


Figura 4.27. Niveles de cortisol en los grupos de casos y controles. Se representan la mediana, el rango intercuartílico 25-75 dentro de la caja y el resto de valores en las barras.

4.2.1.2.2. HORMONA ADRENOCORTICOTROPA (ACTH)

En el caso de la ACTH la mediana de la concentración de ACTH fue de 41,32 pg/mL (MAD: 8,50) para de los casos y de 36,51 pg/mL (MAD: 6,85) para los controles. Las pruebas de significación estadística determinaron que la diferencia era estadísticamente significativa por lo que se pudo concluir que el nivel de ACTH era más elevado en los casos que en los controles (W: 933; p: 0,0009), (Tabla 5. Figura 4.28).

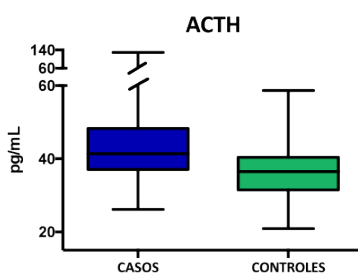


Figura 4.28. Niveles de ACTH en los grupos de casos y controles. Se representan la mediana, el rango intercuartílico 25-75 dentro de la caja y el resto de valores en las barras.

4.2.1.2.3. β -ENDORFINA

En el caso de la β -endorfina, la mediana de las concentraciones en el grupo de casos fue de 43,03 pg/mL (MAD: 21,42) y en el caso de los controles de 41,34 pg/mL (MAD: 25,66), sin que se encontraran diferencias significativas entre los grupos (W: 1674, p: 0,9935), (Tabla 5. Figura 4.29).

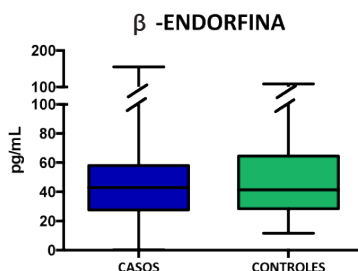


Figura 4.29. Niveles de β -endorfina en los grupos de casos y controles. Se representan la mediana, el rango intercuartílico 25-75 dentro de la caja y el resto de valores en las barras.

4.2.1.3. CITOCINAS PROINFLAMATORIAS AL INICIO DEL ESTUDIO

Las citocinas proinflamatorias evaluadas fueron las formas alfa y beta de la interleucina 1 (IL-1 α e IL-1 β), la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α).

4.2.1.3.1. INTERLEUCINA 1 α (IL-1 α)

En el grupo de casos, la mediana de la concentración de IL-1 α fue de 1,91 pg/mL (MAD: 0,50) mientras que en el de controles fue de 1,80 pg/mL (MAD: 0,36), sin que la diferencia entre ambos grupos resultara estadísticamente significativa (W: 1586, p: 0,7287), (Tabla 5. Figura 4.30).

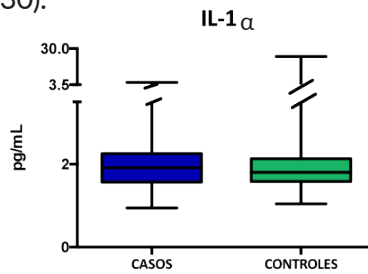


Figura 4.30. Niveles de IL-1 α en los grupos de casos y controles. Se representan la mediana, el rango intercuartílico 25-75 dentro de la caja y el resto de valores en las barras.

4.2.1.3.2. INTERLEUCINA 1 β (IL-1 β)

En el caso de la IL-1 β , la mediana de la concentración fue de 0,34 pg/mL (MAD: 0,17) en el grupo de los casos mientras que en el grupo de controles fue de 0,30 pg/mL (MAD: 0,22). Tampoco en este caso la diferencia entre ambos grupos resultó estadísticamente significativa (W: 1480,5, p: 0,2982), (Tabla 5. Figura 4.31).

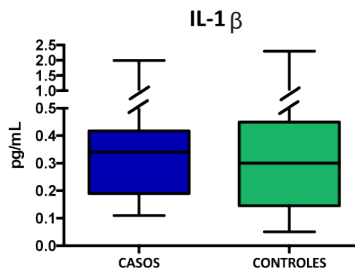


Figura 4.31. Niveles de IL-1 β en los grupos de casos y controles. Se representan la mediana, el rango intercuartílico 25-75 dentro de la caja y el resto de valores en las barras.

4.2.1.3.3. INTERLEUCINA 6 (IL-6)

En el grupo de casos, la mediana de la concentración de IL-6 fue de 0,46 pg/mL (MAD: 0,28) mientras que en el de controles fue de 0,42 pg/mL (MAD: 0,27). La diferencia entre los grupos no resultó estadísticamente significativa (W: 1691,5, p: 0,6333), (Tabla 5. Figura 4.32).

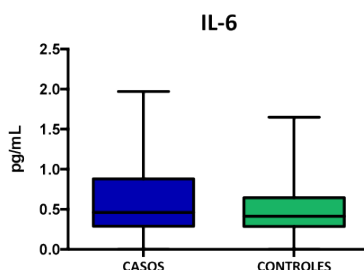


Figura 4.32. Niveles de IL-6 en los grupos de casos y controles. Se representan la mediana, el rango intercuartílico 25-75 dentro de la caja y el resto de valores en las barras.

4.2.1.3.4. FACTOR DE NECROSIS TUMORAL- α (TNF- α)

En el caso del TNF- α , la mediana de la concentración fue de 0,49 pg/mL (MAD: 0,46) en el grupo de los casos mientras que en el grupo de controles fue de 0,55 pg/mL (MAD: 0,29). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos (W: 1728, p: 0,5797), (Tabla 5. Figura 4.33).

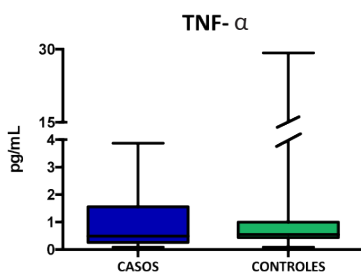


Figura 4.33. Niveles de TNF- α en los grupos de casos y controles. Se representan la mediana, el rango intercuartílico 25-75 dentro de la caja y el resto de valores en las barras.

4.2.1.4. CITOCINAS ANTIINFLAMATORIAS AL INICIO DEL ESTUDIO: INTERLEUCINA 10 (IL-10)

En el grupo de casos la mediana de la concentración de IL-10 fue de 0,58 pg/mL (MAD: 0,42) mientras que en el de controles fue de 0,41 pg/mL (MAD: 0,32). Esta diferencia en los niveles de IL-10 resultó estadísticamente significativa (W: 1306, p: 0,0465), indicando unos valores más altos de IL-10 en el grupo de casos. (Tabla 5. Figura 4.34).

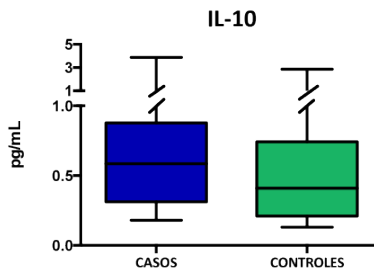


Figura 4.34. Niveles de IL-10 en los grupos de casos y controles. Se representan la mediana, el rango intercuartílico 27-75 dentro de la caja y el resto de valores en las barras.

4.2.1.5. MARCADORES DE NEUROPLASTICIDAD AL INICIO DEL ESTUDIO: FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DEL CEREBRO (BDNF)

La mediana de la concentración de BDNF en el grupo de los casos fue de 2226 pg/mL (MAD: 2221) y la del grupo de casos fue de 2141 pg/mL (MAD:1672). No hubo diferencias estadísticamente significativas (W: 1654, p: 0,9241), (Tabla 5. Figura 4.35).

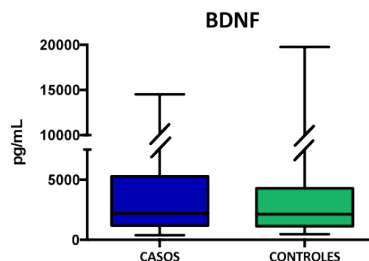


Figura 4.35. Niveles de BDNF en los grupos de casos y controles. Se representan la mediana, el rango intercuartílico 25-75 dentro de la caja y el resto de valores en las barras.

4.2.1.6. REACTANTES DE FASE AGUDA INFLAMATORIA AL INICIO DEL ESTUDIO: PROTEÍNA C REACTIVA (PCR)

En el grupo de casos, la mediana de la concentración de PCR fue de 1,70 mg/L (MAD: 2,08) mientras que en el de controles fue de 0,70 mg/L (MAD: 0,89). El nivel de PCR en los casos resultó significativamente más alto que en los controles (W: 1986, p: 0,0153), (Tabla 5. Figura 4.36).

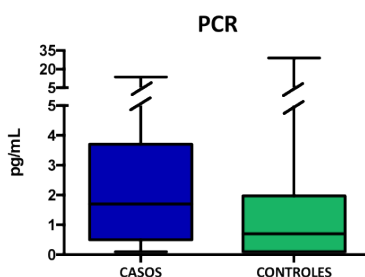


Figura 4.36. Niveles de PCR en los grupos de casos y controles. Se representan la mediana, el rango intercuartílico dentro de la caja y el resto de valores en las barras.

4.2.1.7. MARCADORES DE LESIÓN GLIAL AL INICIO DEL ESTUDIO: PROTEÍNA S-100B

En el caso de la proteína S-100B la mediana de la concentración fue de 429 pg/mL (MAD: 162) en el grupo de los casos mientras que en el grupo de controles fue de 287 pg/mL (MAD: 168). La diferencia entre ambos grupos resultó estadísticamente significativa (W: 1076, p: 0,00353) en favor de unos valores de proteína S-100B más elevados en el grupo de casos (Tabla 5. Figura 4.37).

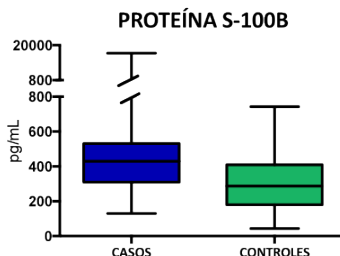


Figura 4.37. Niveles de S-100B en los grupos de casos y controles. Se representan la mediana, el rango intercuartílico 25-75 dentro de la caja y el resto de valores en las barras.

4.2.1.8. PARÁMETROS DE LA VÍA DE LAS KINURENINAS AL INICIO DEL ESTUDIO: ENZIMA INDOLAMINA 2,3-DIOXIGENASA (IDO)

En el grupo de casos, la mediana de la concentración de IDO fue de 1,82 pg/mL (MAD: 0,95) mientras que en el de controles fue de 1,31 pg/mL (MAD: 0,68). La diferencia entre ambos grupos resultó estadísticamente significativa (W:1285, p: 0,0448), mostrando una elevación en el grupo de casos (Tabla 5. Figura 4.38).

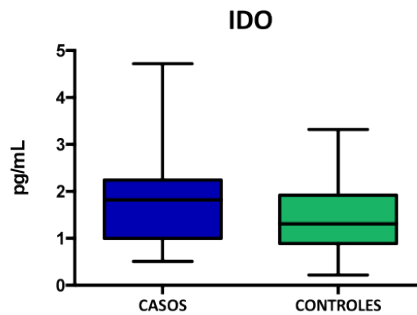


Figura 4.38. Niveles de IDO en los grupos de casos y controles. Se representan la mediana, el rango intercuartílico 25-75 dentro de la caja y el resto de valores en las barras.

4.2.2. POSIBLE INFLUENCIA DE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES SOBRE LOS PARÁMETROS BASALES

En relación con los datos previos obtenidos, se realizaron análisis de aquellas variables que se habían detectado como diferentes entre el grupo de casos y el grupo de controles con el objetivo de ver la posible influencia que esas variables podrían haber ejercido sobre los resultados de los niveles de sustancias relacionadas con la inflamación (eje HHA, citocinas, marcadores de neuroplasticidad, reactantes de fase aguda, marcadores de lesión glial o de la vía de las kinureninas).

Dado que ambos grupos diferían entre sí en la edad y en los niveles de colesterol-HDL, se realizó inicialmente un análisis de correlación simple que valorase la influencia de la edad y los niveles de colesterol-HDL sobre los parámetros inflamatorios.

Además, y a pesar de que no existieron diferencias entre ambos grupos con respecto al índice de masa corporal (IMC), se decidió estudiar asimismo la posible influencia de este índice por tratarse de un factor frecuentemente relacionado en la literatura con alteración de los parámetros inflamatorios, como se ha descrito en la introducción

Los grupos de casos y controles diferían asimismo de manera significativa en la existencia de enfermedad cardiovascular previa. Esta condición fue considerada también como un factor a controlar de manera inicial por si pudiera explicar las diferencias observadas en los parámetros inflamatorios.

Se estudió además la posible relación entre la gravedad clínica, medida por las escalas aplicadas, y los datos basales.

En los análisis posteriores de regresión múltiple se considerarán de manera conjunta aquellas variables independientes que hayan mostrado influencia sobre las variables dependientes y que podrían contribuir a explicar las diferencias entre casos y controles.

4.2.2.1. POSIBLE INFLUENCIA DE LA EDAD SOBRE LOS PARÁMETROS BASALES

Se realizó un análisis de correlación no paramétrica (r de Spearman) entre la edad y los parámetros analíticos basales y se encontró que existía relación positiva entre la edad y los niveles de cortisol, así como entre la edad y los niveles de colesterol y triglicéridos; igualmente la edad parecía relacionarse de manera positiva con la interleucina antiinflamatoria IL-10 (Tabla 6).

Tabla 6. ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA EDAD Y LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS BASALES

	r	p	sign
Edad - Glucosa	0,439	<0,0001	*
Edad - Colesterol total	0,215	0,0088	*
Edad - Colesterol-HDL	-0,134	0,1085	ns
Edad - Triglicéridos	0,250	0,0024	*
Edad - Cortisol	0,2645	0,0038	*
Edad - ACTH	0,142	0,1306	ns
Edad- β-endorfina	0,023	0,8017	ns
Edad- IL-1α	0,009	0,9143	ns
Edad- IL-1β	0,009	0,9152	ns
Edad - IL-6	0,069	0,4415	ns
Edad - TNF-α	-0,140	0,1309	ns
Edad - IL-10	0,204	0,0254	*
Edad - BDNF	0,087	0,3463	ns
Edad - PCR	0,019	0,8148	ns
Edad - S-100B	0,060	0,5220	ns
Edad - IDO	0,113	0,2210	ns

Tabla 6. Estudio de correlación entre la edad y los parámetros analíticos basales. Se expresan el valor r de la prueba de correlaciones de Spearman y el valor p de significación estadística de la prueba. * significa diferencia estadísticamente significativa; ns significa diferencia estadísticamente no significativa; HDL: lipoproteína de alta densidad; ACTH: hormona adrenocorticotropa; IL: interleucina; BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; PCR: proteína C reactiva; IDO: indolamina 2,3-dioxigenasa. Los datos corresponden a 59 casos y 89 controles evaluados conjuntamente.

Para el caso de las variables metabólicas se asumió que el hecho de que el incremento de la edad se asocia frecuentemente con la elevación de los niveles de glucosa, colesterol y triglicéridos, por lo que no se realizaron más análisis (Baena y cols., 2005; Chen y cols., 2012); las diferencias observadas entre los casos y los controles pueden depender de la diferencia de edad entre los grupos.

Se realizó nuevo análisis de correlación entre la edad y el resto de los parámetros analíticos en los que se había descrito la existencia de correlación con la edad, distinguiendo en esta ocasión entre casos y controles, para ver si dicha correlación existía en ambos grupos (Tabla 7).

Tabla 7. ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA EDAD Y LOS PARÁMETROS BASALES

	CASOS			CONTROLES		
	r	p	sign	r	p	sign
Edad - Cortisol	0,374	0,0134	*	0,045	0,7007	ns
Edad - IL-10	0,089	0,5654	ns	0,213	0,0640	ns

Tabla 7. Estudio de correlación entre la edad y los parámetros metabólicos. Se expresan el valor r de la prueba de correlaciones de Spearman y el valor p de significación estadística de la prueba. * significa diferencia estadísticamente significativa; ns significa diferencia estadísticamente no significativa; IL: interleucina. Los datos corresponden a 59 casos y 89 controles evaluados en paralelo.

4.2.2.1.1. CORRELACIÓN ENTRE LA EDAD Y LOS NIVELES DE CORTISOL

En el estudio de correlación detectó una asociación entre la edad y los niveles de cortisol (r: 0,2645; p:0,0038), (Tabla 6). Al separar entre casos y controles se observa que la correlación fue positiva en el grupo de casos (r: 0,3742, p: 0,0134) y no significativa en el caso de los controles (r: 0,045, p: 0,700), (Tabla 7). Estos comportamientos diferentes de los niveles de cortisol en función de la edad en los grupos de casos y de controles se muestran en la figura 4.39.

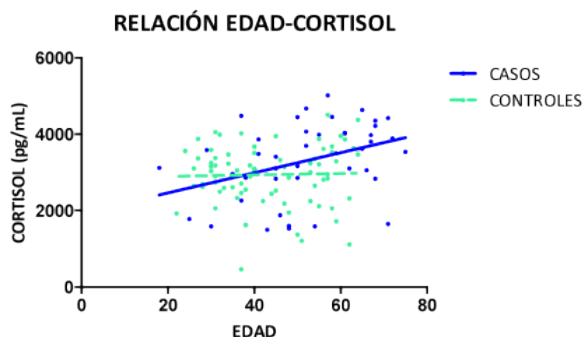


Figura 4.39. Relación entre la edad y los niveles de cortisol. Para los casos se presenta la recta de regresión. En el caso de los controles se muestra en línea discontinua la línea de regresión teórica ya que la correlación entre ambos parámetros no fue significativa.

4.2.2.1.2. CORRELACIÓN ENTRE LA EDAD Y LOS NIVELES DE INTERLEUCINA 10 (IL-10)

En el caso de la correlación entre la edad y los niveles de IL-10 se distinguió entre el grupo de casos ($r: 0,089$, $p: 0,5654$) y el de controles ($r: 0,213$, $p: 0,0640$), observando que no existía correlación positiva de la edad con la IL-10 en ninguno de los dos grupos (Tabla 7. Figura 4.40).

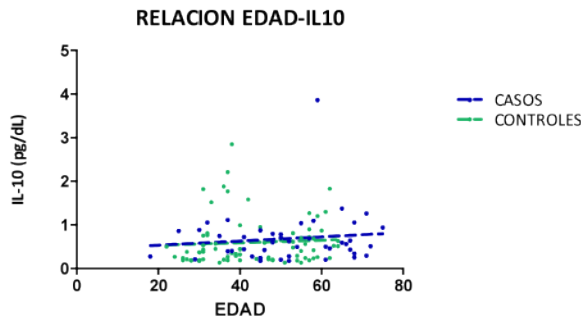


Figura 4.40. Relación entre la edad y los niveles de IL-10. En ambos casos se muestra en línea discontinua la recta de regresión teórica ya que la correlación entre ambos parámetros no fue significativa.

4.2.2.2. POSIBLE INFLUENCIA DE LOS NIVELES DE COLESTEROL-HDL SOBRE LOS PARÁMETROS BASALES

Se realizó un análisis no paramétrico de correlación entre los niveles de colesterol-HDL y los parámetros analíticos basales y se encontró que existía relación positiva entre el colesterol-HDL y los niveles de colesterol total; por el contrario, la relación era negativa entre colesterol-HDL y los niveles de triglicéridos, de PCR y de IDO (Tabla 8).

Tabla 8. ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE EL COLESTEROL-HDL Y LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS BASALES

	r	p	sign
Colesterol-HDL - Glucosa	-0,071	0,3907	ns
Colesterol-HDL - Colesterol total	0,317	0,0001	*
Colesterol-HDL - Triglicéridos	-0,561	<0,0001	*
Colesterol-HDL - Cortisol	-0,142	0,1295	ns
Colesterol-HDL - ACTH	-0,098	0,3087	ns
Colesterol-HDL - β -endorfina	-0,142	0,623	ns
Colesterol-HDL - IL-1 α	0,029	0,7573	ns
Colesterol-HDL - IL-1 β	0,067	0,4746	ns
Colesterol-HDL - IL-6	0,097	0,283	ns
Colesterol-HDL - TNF- α	0,117	0,2145	ns
Colesterol-HDL - IL-10	-0,101	0,2762	ns
Colesterol-HDL - BDNF	-0,182	0,9545	ns
Colesterol-HDL - PCR	-0,322	<0,0001	*
Colesterol-HDL - S-100B	0,146	0,1202	ns
Colesterol-HDL - IDO	-0,191	0,0396	*

Tabla 8. Estudio de correlación entre el colesterol-HDL y el resto de parámetros basales. Se expresan el valor r de la prueba de correlaciones de Spearman y el valor p de significación estadística de la prueba. * significa diferencia estadísticamente significativa; ns significa diferencia estadísticamente no significativa; HDL: lipoproteína de alta densidad; ACTH: hormona adrenocorticotropa; IL: interleucina; BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; PCR: proteína C reactiva; IDO: indolamina 2,3-dioxigenasa. Los datos corresponden a 59 casos y 89 controles evaluados conjuntamente.

Se consideró que la correlación de colesterol-HDL con otros parámetros metabólicos era plausible biológicamente por lo que no se realizaron análisis adicionales y se decidió evaluar con mas detenimiento la influencia que pudiera existir entre los niveles de colesterol-HDL y los niveles de IDO y PCR distinguiendo los casos de los controles (Tabla 9).

Tabla 9. ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE EL NIVEL DE COLESTEROL-HDL Y LOS NIVELES DE PCR Y DE IDO BASALES

	CASOS			CONTROLES		
	r	p	sign	r	p	sign
Colesterol-HDL - PCR	-0,322	<0,0001	*	-0,187	0,0839	ns
Colesterol-HDL - IDO	-0,191	0,0396	*	-0,149	0,2111	ns

Tabla 9. Estudio de correlación entre los niveles de colesterol-HDL y los niveles de PCR e IDO basales. Se expresan el valor r de la prueba de correlaciones de Spearman y el valor p de significación estadística de la prueba. * significa diferencia estadísticamente significativa; ns significa diferencia estadísticamente no significativa; HDL: lipoproteína de alta densidad; PCR: proteína C reactiva; IDO: indolamina 2,3- dioxigenasa. Los datos corresponden a 59 casos y 89 controles evaluados en paralelo.

4.2.2.2.1. CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE COLESTEROL-HDL Y LOS DE PCR

La correlación negativa entre los niveles de colesterol-HDL y los de PCR fue significativa en el grupo de los casos ($r: -0,322, p: <0,0001$) y no significativa en el grupo de los controles ($r:-0,187, p: 0,0839$), (Tabla 9. Figura 4.41).

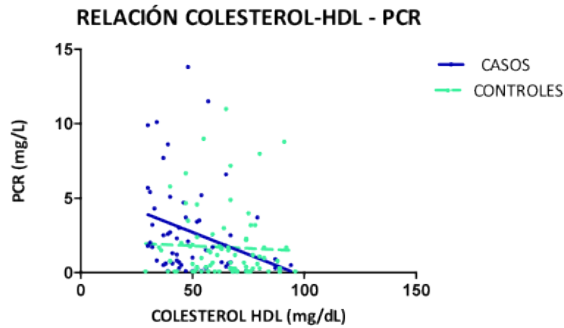


Figura 4.41. Relación entre los niveles de colesterol-HDL y los niveles de PCR. Para los casos se presenta la recta de regresión. En el caso de los controles se muestra en línea discontinua la recta de regresión teórica ya que la correlación entre ambos parámetros no fue significativa.

4.2.2.2.2. CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE COLESTEROL-HDL Y LOS DE IDO

La correlación negativa entre los niveles de colesterol-HDL y los de IDO fue significativa en el grupo de los casos ($r: -0,191, p: 0,0396$) y no significativa en el grupo de los controles ($r: -0,149, p: 0,2111$). (Tabla 9. Figura 4.42).

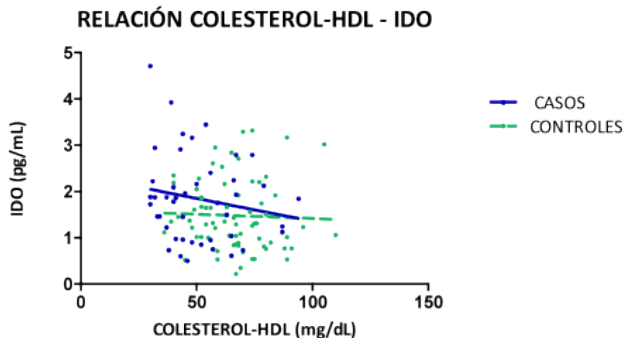


Figura 4.42. Relación entre los niveles de colesterol-HDL y los niveles de IDO. Para los casos se presenta la recta de regresión. En el caso de los controles se muestra en línea discontinua la recta de regresión teórica ya que la correlación entre ambos parámetros no fue significativa.

4.2.2.3. POSIBLE INFLUENCIA DEL NIVEL DE TRIGLICÉRIDOS SOBRE LOS PARÁMETROS BASALES

En el estudio no paramétrico de correlación realizado entre los niveles de triglicéridos y el resto de parámetros analíticos se encontró correlación positiva con los niveles de glucosa, colesterol total así como con la PCR (tabla 10) mientras que fue negativa con los niveles de colesterol-HDL tal y como se describe en el apartado 4.2.2.2.

Tabla 10. ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LOS TRIGLICÉRIDOS Y LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS BASALES

	r	p	sign
Triglicéridos - Glucosa	0,222	0,0073	*
Triglicéridos - Colesterol total	0,201	0,0156	*
Triglicéridos - Colesterol-HDL	-0,561	<0,0001	*
Triglicéridos - Cortisol	0,085	0,3647	ns
Triglicéridos - ACTH	0,032	0,7414	ns
Triglicéridos - β -endorfina	-0,07	0,4526	ns
Triglicéridos - IL-1 α	0,023	0,8088	ns
Triglicéridos - IL-1 β	-0,047	0,6166	ns
Triglicéridos - IL-6	0,146	0,1037	ns
Triglicéridos - TNF- α	-0,176	0,0607	ns
Triglicéridos - IL-10	0,122	0,189	ns
Triglicéridos - BDNF	-0,006	0,9498	ns
Triglicéridos - PCR	0,298	0,0003	*
Triglicéridos - S-100B	0,075	0,4285	ns
Triglicéridos - IDO	0,09	0,3319	ns

Tabla 10. Estudio de correlación entre el nivel de triglicéridos y el resto de parámetros basales. Se expresan el valor r de la prueba de correlaciones de Spearman y el valor p de significación estadística de la prueba. * significa diferencia estadísticamente significativa; ns significa diferencia estadísticamente no significativa.

HDL: lipoproteína de alta densidad; ACTH: hormona adrenocorticotropa; IL: interleucina; BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; PCR: proteína C reactiva; IDO: indolamina 2,3-dioxigenasa.

Los datos corresponden a 59 casos y 89 controles evaluados conjuntamente.

Se asumió desde el punto de vista clínico que existe una asociación frecuente en la alteración de los parámetros metabólicos (Baena y cols., 2005; Chen y cols., 2012), pero se decidió estudiar de forma diferenciada los grupos de casos y de controles en lo que se refería a la PCR.

4.2.2.3.1. CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE TRIGLICÉRIDOS Y LOS DE PCR

En el estudio de la correlación entre niveles de triglicéridos y de PCR separando los grupos de casos y de controles se obtuvieron los resultados que se muestran en la tabla 11.

Se observó que la correlación entre el nivel de triglicéridos y la PCR aparecía en el grupo de los casos ($r: 0,5411$, $p: <0,0001$) pero no en el de los controles ($r: 0,1162$, $p: 0,2865$), (Tabla 11. Figura 4.43).

	CASOS			CONTROLES		
	r	p	sign	r	p	sign
Triglicéridos - PCR	0,5411	<0,0001	*	0,1162	0,2865	ns

Tabla 11. Estudio de correlación entre el nivel de triglicéridos y el nivel de PCR basal. Se expresan el valor r de la prueba de correlaciones de Spearman y el valor p de significación estadística de la prueba. * significa diferencia estadísticamente significativa; ns significa diferencia estadísticamente no significativa; PCR: proteína C reactiva. Los datos corresponden a 59 casos y 89 controles evaluados en paralelo.

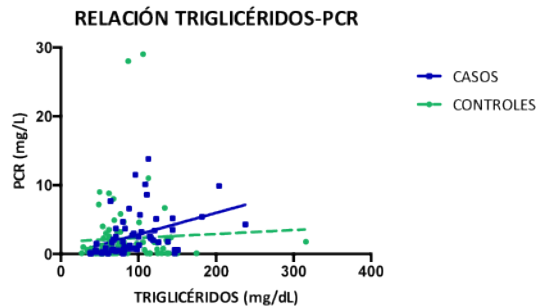


Figura 4.43. Relación entre los niveles de triglicéridos y los niveles de PCR. Para los casos se presenta la recta de regresión. En el caso de los controles se muestra en línea discontinua la recta de regresión teórica ya que la correlación entre ambos parámetros no fue significativa.

4.2.2.4. POSIBLE INFLUENCIA DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC) SOBRE LOS PARÁMETROS BASALES

Como ya se ha descrito previamente, la obesidad (Luppino y cols., 2010) es más frecuente en los pacientes deprimidos que en población general, el tejido adiposo es una fuente importante de citocinas y la obesidad se ha asociado con un estado inflamatorio persistente de bajo grado (Choi y cols., 2013).

A pesar de que los grupos presentaban un IMC similar, dado que la obesidad podía ser un factor de confusión, se decidió realizar un estudio de correlación entre el IMC y los distintos parámetros medidos en el estudio (Tabla 12).

Tabla 12. ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE EL IMC Y LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS BASALES

	r	p	sign
IMC - Glucosa	0,366	<0,0001	*
IMC - Colesterol total	0,130	0,1204	ns
IMC - Colesterol-HDL	-0,452	<0,0001	*
IMC - Triglicéridos	0,401	<0,0001	*
IMC - Cortisol	-0,113	0,2305	ns
IMC - ACTH	0,002	0,9819	ns
IMC - β -endorfina	0,092	0,3228	ns
IMC - IL-1 α	-0,070	0,4577	ns
IMC - IL-1 β	-0,061	0,5164	ns
IMC - IL-6	0,201	0,0253	*
IMC - TNF- α	-0,031	0,7387	ns
IMC - IL-10	0,007	0,9392	ns
IMC - BDNF	-0,072	0,4424	ns
IMC - PCR	0,271	0,0011	*
IMC - S-100B	0,080	0,3978	ns
IMC - IDO	0,115	0,2173	ns

Tabla 12. Estudio de correlación entre el índice de masa corporal (IMC) y el resto de parámetros basales. Se expresan el valor r de la prueba de correlaciones de Spearman y el valor p de significación estadística de la prueba. * significa diferencia estadísticamente significativa; ns significa diferencia estadísticamente no significativa. HDL: lipoproteína de alta densidad; ACTH: hormona adrenocorticotropa; IL: interleucina; BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; PCR: proteína C reactiva; IDO: indolamina 2,3-dioxigenasa. Los datos corresponden a 59 casos y 89 controles evaluados conjuntamente.

En el estudio de correlación se confirmó la asociación positiva entre el IMC y los niveles de glucosa (r: 0,366, p: <0,0001), negativa con los niveles de colesterol-HDL (r: -0,452, p: <0,0001) y positiva con los niveles de triglicéridos (r: 0,401, p: <0,0001), unas asociaciones ya conocidas y descritas previamente (Kannel y cols., 1979). Se observó además la existencia de correlación positiva del valor de IMC con los niveles de IL-6 (r: 0,201, p: 0,02553) y de PCR (r: 0,271, p: 0,0011), (Tabla 12).

Estudiando por separado la asociación del IMC con la IL-6 y la PCR en los grupos de casos y controles se obtuvieron los datos presentados en la tabla 13.

Tabla 13. ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE EL IMC Y LOS NIVELES DE IL-6 Y PCR BASALES

	CASOS			CONTROLES		
	r	p	sign	r	p	sign
IMC - IL-6	0,089	0,5703	ns	0,263	0,0176	*
IMC - PCR	0,336	0,0122	*	0,184	0,0854	ns

Tabla 13. Estudio de correlación entre el IMC y los niveles de IL-6 y PCR basales. Se expresan el valor r de la prueba de correlaciones de Spearman y el valor p de significación estadística de la prueba. * significa diferencia estadísticamente significativa; ns significa diferencia estadísticamente no significativa; PCR: proteína C reactiva. Los datos corresponden a 59 casos y 89 controles evaluados en paralelo.

4.2.2.4.1. CORRELACIÓN ENTRE EL IMC Y LOS NIVELES DE IL-6

Se detectó correlación significativa entre el IMC y la IL-6 en los controles (r: 0,263, p: 0,0176) pero no en los casos (r: 0,089, p: 0,5703), (Tabla 13, figura 4.44).

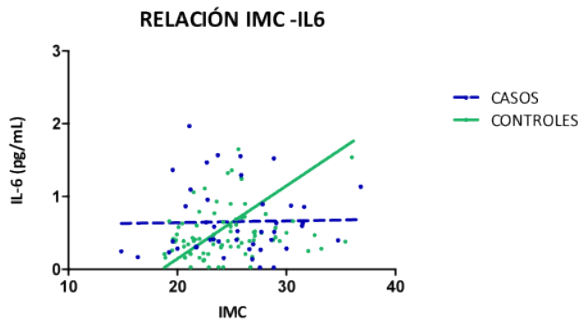


Figura 4.44. Relación entre el IMC y los niveles de IL-6. Para los controles se presenta la recta de regresión. En el caso de los casos se muestra en línea discontinua la recta de regresión teórica ya que la correlación entre ambos parámetros no fue significativa.

Este dato sugeriría que la elevación de la IL-6 guardaría más relación con un mayor IMC que con el hecho de padecer depresión aunque, en cualquier caso, como en el presente estudio no se han observado diferencias de IMC ni de IL-6 entre casos y controles, no se tomará en consideración posterior este hallazgo.

4.2.2.4.2. CORRELACIÓN ENTRE EL IMC Y LOS NIVELES DE PCR

La correlación entre PCR e IMC fue significativa en el grupo de los casos (r: 0,336, p: 0,0122) pero no en los controles (r: 0,184, p: 0,0854), (Tabla 13. Figura 4.45).

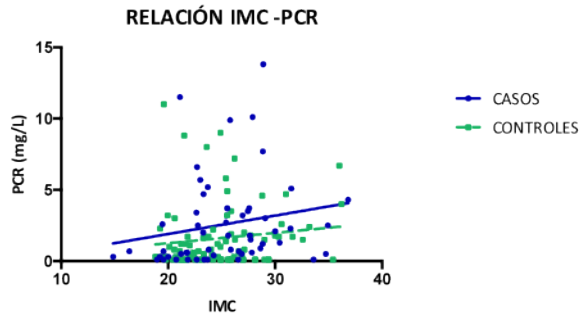


Figura 4.45. Relación entre el IMC y los niveles de PCR. Para los casos se presenta la recta de regresión. En el caso de los controles se muestra en línea discontinua la recta de regresión teórica ya que la correlación entre ambos parámetros no fue significativa.

4.2.2.5. POSIBLE INFLUENCIA DE LA PRESENCIA DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR SOBRE LOS PARÁMETROS BASALES

Dado que los grupos de casos y controles diferían de manera significativa en la existencia de enfermedad cardiovascular previa (ECV), esta condición fue considerada también como un factor a controlar de manera inicial por si pudiera explicar las diferencias observadas en los parámetros inflamatorios. Se realizaron comparaciones estadísticas entre los grupos con antecedentes de ECV y sin antecedentes de ECV mediante el análisis no paramétrico, al haberse comprobado previamente que las variables no seguían una distribución normal (Tabla 14).

Tabla 14. RELACIÓN ENTRE LA EXISTENCIA DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR PREVIA (ECV) Y LOS PARÁMETROS BASALES

	MEDIANA ECV (-) (MAD)	RIC (25-75%) ECV (-)	MEDIANA ECV (+) (MAD)	RIC (25-75%) ECV (+)	p	sign
PARÁMETROS METABÓLICOS						
-Glucosa (mg/dL)	86 (8)	82-93	92 (7)	89-99	0,0048	*
-Colesterol total (mg/dL)	189 (30)	170-211	182 (37)	150-195	0,1237	ns
-Colesterol-HDL (mg/dL)	61 (19)	47-74	43 (13)	38-54	0,0019	*
-Triglicéridos (mg/dL)	73 (31)	55-107	98 (25)	81-115	0,0034	*
EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-ADRENAL						
-Cortisol (pg/mL)	3101 (782)	2549-3607	3474 (996)	2738-4058	0,217	ns
-ACTH (pg/mL)	38 (7)	33-42	37 (12)	32-47	0,9133	ns
-β-endorfina (pg/mL)	41 (24)	29-63	40 (29)	22-67	0,776	ns
CITOCINAS PROINFLAMATORIAS						
-IL-1α (pg/mL)	1,80 (0,45)	1,57-2,14	2,11 (0,30)	1,83-2,28	0,0535	ns
-IL-1β (pg/mL)	0,31 (0,21)	0,17-0,45	0,31 (0,15)	0,17-0,40	0,757	ns
-IL-6 (pg/mL)	0,41 (0,27)	0,28-0,65	0,76 (0,56)	0,45-1,42	0,0048	*
-TNF-α (pg/mL)	0,53 (0,34)	0,36-1,08	0,64 (0,67)	0,33-1,51	0,667	ns
CITOCINAS ANTIINFLAMATORIAS						
-IL-10 (pg/mL)	0,45 (0,36)	0,24-0,80	0,56 (0,36)	0,30-0,74	0,4831	ns
MARCADORES DE NEUROPLASTICIDAD						
-BDNF (pg/mL)	2121 (1700)	1130-4963	2386 (2078)	1412-4068	0,9048	ns
REACTANTES DE FASE AGUDA INFLAMATORIA						
-PCR (mg/L)	0,90 (1,19)	0,30-2,50	1,80 (2,52)	0,70-5,20	0,1589	ns
MARCADORES DE LESIÓN GLIAL						
- S-100B (pg/mL)	333 (191)	204-462	347 (156)	189-441	0,9309	ns
VIA DE LAS KINURENINAS						
-IDO (pg/mL)	1,44 (0,82)	0,92-2,11	1,46 (0,60)	1,16-2,66	0,2577	ns

Tabla 14. Relación entre la existencia de enfermedad cardiovascular previa (ECV) y los parámetros basales. Se expresan la mediana, el rango intercuartílico (RIC) 25-75% y el valor p de significación estadística de la prueba de rangos de Wilcoxon. * significa diferencia estadísticamente significativa; ns significa diferencia estadísticamente no significativa. Los datos corresponden a 59 casos y 89 controles evaluados conjuntamente. HDL: lipoproteína de alta densidad; ACTH: hormona adrenocorticotropa; IL: interleucina; BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; PCR: proteína C reactiva; IDO: indolamina 2,3-dioxigenasa.

Se encontraron diferencias entre grupos que fueron congruentes con los datos conocidos en relación con los parámetros metabólicos, ya que son factores de riesgo para la patología cardiovascular. El grupo de sujetos con antecedentes de ECV presentó niveles más altos de glucosa ($p: 0,0043$) y triglicéridos ($p: 0,0029$) mientras que el colesterol-HDL, factor protector cardiovascular conocido, fue más alto en los sujetos sin antecedentes de ECV ($p: 0,0016$).

Posteriormente, para estos parámetros que se habían mostrado diferentes entre casos y controles, se repitió este análisis separando ambas condiciones.

4.2.2.6.1. ANOVA DE DOS VÍAS ENTRE ECV (+/-) Y CASO/CONTROL SOBRE LOS NIVELES DE COLESTEROL-HDL

Se realizó en el caso del colesterol-HDL un ANOVA de dos vías para estudiar simultáneamente los efectos de dos factores (ser caso o control y tener o no tener ECV previa) que podrían estar influyendo sobre los niveles de colesterol-HDL. Se observa que tanto la existencia de ECV previa ($p: 0,0474$) como el hecho de ser caso ($p: 0,0061$) influyen sobre las cifras de colesterol-HDL, sin que el análisis de la interacción haya resultado estadísticamente significativo ($p: 0,3498$), (Figura 4.46).

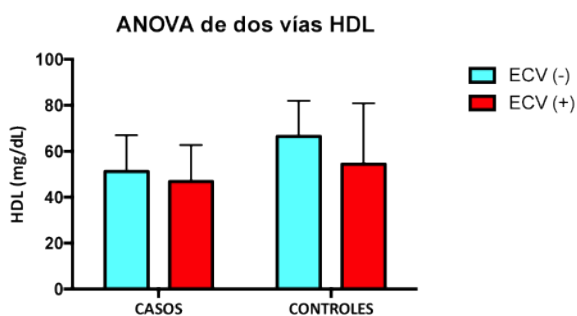


Figura 4.46. Niveles de colesterol-HDL en los grupos estudiados según caso/control y ECV(-)/ ECV(+). Se presentan los valores de medias y desviación estándar de cada grupo.

4.2.2.6.2. ANOVA DE DOS VÍAS ENTRE ECV (+/-) Y CASO/CONTROL SOBRE NIVELES DE IL-6

Fuera de los parámetros metabólicos solo se detectaron diferencias en la IL-6, que fue más alta en el grupo de sujetos con antecedentes de ECV ($p: 0,0005$). Se realizó también en este caso un análisis ANOVA de dos vías que resultó estadísticamente significativo para la interacción entre ambos factores ($p: 0,0191$), mostrando una elevación de los niveles de IL-6 en los casos con antecedentes de ECV pero no en los controles con dichos antecedentes. Esto podría sugerir que las diferencias de IL-6 entre los pacientes con y sin ECV previa están influidos por el hecho de sufrir depresión u otras condiciones que aparezcan asociadas a la misma en este estudio (Figura 4.47).

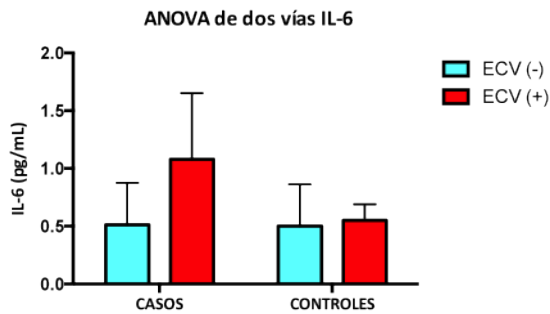


Figura 4.47. Niveles de IL-6 en los grupos estudiados según caso/control y ECV(-)/ECV(+). Se presentan los valores de medias y desviación estándar de cada grupo.

4.2.2.7 POSIBLE RELACIÓN ENTRE LA GRAVEDAD CLÍNICA Y LOS DATOS BASALES

Se realizó estudio de correlación no paramétrica entre colesterol-HDL, triglicéridos, índice de masa corporal (IMC) y cada uno de los parámetros inflamatorios con las puntuaciones en la escala HAMD, en la escala MADRS y en el BDI.

De todas las correlaciones posibles las únicas que resultaron estadísticamente significativas fueron la correlación negativa entre el IMC y la puntuación en la HAMD (Tabla 15) y la correlación positiva entre los niveles de BDNF y la puntuación HAMD (Tabla 16).

4.2.2.7.1. POSIBLE RELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC) Y LA PUNTUACIÓN DE LAS ESCALAS DE GRAVEDAD DE DEPRESIÓN

Se detectó correlación negativa entre el IMC y la puntuación en la HAMD ($r: -0,3359$, $p: 0,0122$), mientras que con el resto de escalas no hubo correlación (Tabla 17. Figura 4.48).

Tabla 15. ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE EL IMC Y LAS PUNTUACIONES EN LAS ESCALAS DE GRAVEDAD

	r	p	sign
IMC - HAMD	-0,336	0,0122	*
IMC - MADRS	-0,185	0,1754	ns
IMC - BDI	-0,133	0,1328	ns

Tabla 15. Estudio de correlación entre el índice de masa corporal y la puntuación en las escalas de gravedad. Se expresan el valor r de la prueba de correlaciones de Spearman y el valor p de significación estadística de la prueba. * significa diferencia estadísticamente significativa; ns significa diferencia estadísticamente no significativa. IMC: índice de masa corporal; HAMD: escala de depresión de Hamilton; MADRS: escala de depresión de Montgomery-Åsberg; BDI: inventario de depresión de Beck. Los datos corresponden a 59 casos.

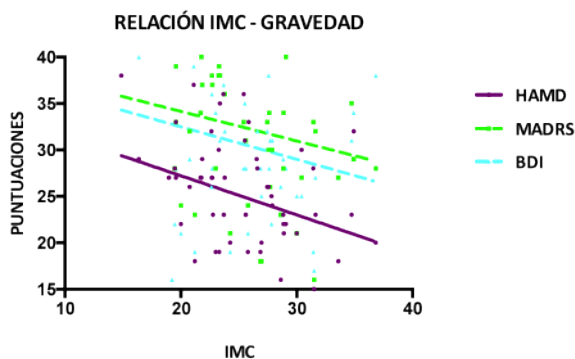


Figura 4.48. Relación entre el IMC y las puntuaciones de gravedad en las escalas de depresión. Para la escala HAMD se presenta la recta de regresión. En el caso de las escalas MADRS y BDI se muestra en línea discontinua la recta de regresión teórica ya que las correlaciones entre el IMC y las puntuaciones no resultaron significativas.

4.2.2.7.2. POSIBLE RELACIÓN ENTRE EL NIVEL DE FACTOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DEL CEREBRO (BDNF) Y LA PUNTUACIÓN DE LAS ESCALAS DE GRAVEDAD DE DEPRESIÓN

Se detectó correlación positiva entre el nivel de BDNF y la puntuación en la HAMD ($r: -0,3359$, $p: 0,0122$), mientras que con el resto de escalas no hubo correlación (Tabla 18. Figura 4.49).

Tabla 16. ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE EL NIVEL DE BDNF Y LAS PUNTUACIONES EN LAS ESCALAS DE GRAVEDAD

	r	p	sign
BDNF - HAMD	0,308	0,0420	*
BDNF - MADRS	0,072	0,6409	ns
BDNF - BDI	0,210	0,1714	ns

Tabla 16. Estudio de correlación entre el nivel de BDNF y la puntuación en las escalas de gravedad. Se expresan el valor r de la prueba de correlaciones de Spearman y el valor p de significación estadística de la prueba. * significa diferencia estadísticamente significativa; ns significa diferencia estadísticamente no significativa. BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; HAMD: escala de depresión de Hamilton; MADRS: escala de depresión de Montgomery-Åsberg ; BDI: inventario de depresión de Beck. Los datos corresponden a 59 casos.

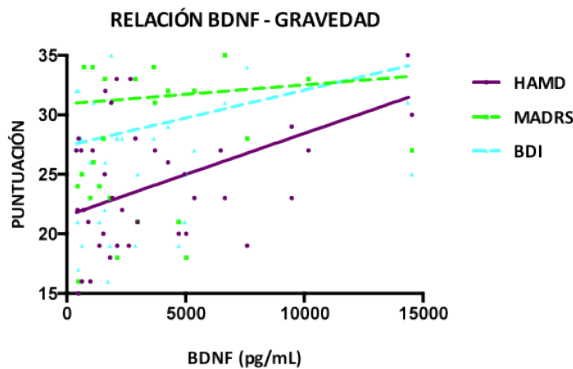


Figura 4.49. Relación entre el nivel de BDNF y las puntuaciones de gravedad en las escalas de depresión. Para la escala HAMD se presenta la recta de regresión. En el caso de las escalas MADRS y BDI se muestra en línea discontinua la recta de regresión teórica ya que las correlaciones entre el BDNF y las puntuaciones no resultaron significativas.

4.2.3. ESTUDIO DE LAS CORRELACIONES ENTRE EL RESTO DE PARÁMETROS ANALÍTICOS

Con el objeto de realizar una aproximación a las relaciones fisiológicas o fisiopatológicas entre las diferentes variables dependientes aquí analizadas se realizó un estudio de correlación simple entre los parámetros analíticos obtenidos.

Se realizó un estudio de correlación no paramétrico entre los niveles de los parámetros inflamatorios que habían mostrado diferencias entre los grupos de casos y controles,

y que fueron el cortisol, la hormona adrenocorticotropa (ACTH), la interleucina 10 (IL-10), la proteína C reactiva (PCR), la proteína S-100B y la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO).

De todas las correlaciones estudiadas se muestran en la siguiente tabla las que resultaron significativas (Tabla 12).

Tabla 17. ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE PARÁMETROS ANALÍTICOS, RESULTADOS SIGNIFICATIVOS

	r	p	sign
Cortisol - IDO	0,236	0,0120	*
Cortisol-ACTH	0,222	0,0162	*
Resto			ns

Tabla 17. Estudio de correlación entre parámetros analíticos, resultados significativos. Se expresan el valor r de la prueba de correlación de Spearman y el valor p de significación estadística de la prueba. * significa diferencia estadísticamente significativa; ns significa diferencia estadísticamente no significativa; IDO: indolamina 2,3-dioxigenasa; ACTH: hormona adrenocorticotropa. Los datos corresponden a 59 casos y 89 controles evaluados conjuntamente

4.2.3.1. CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE CORTISOL Y DE IDO

En el estudio de correlación entre los niveles de cortisol y los de IDO, cuando se separaron los casos y los controles se obtuvieron los resultados mostrados en la tabla 13.

Tabla 18. ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE EL NIVEL DE CORTISOL Y LOS NIVELES DE IDO BASALES

	CASOS			CONTROLES		
	r	p	sign	r	p	sign
Cortisol - IDO	0,306	0,0456	*	0,085	0,4701	ns

Tabla 18. Estudio de correlación entre los niveles de cortisol y los niveles de IDO basales. Se expresan el valor r de la prueba de correlación de Spearman y el valor p de significación estadística de la prueba. * significa diferencia estadísticamente significativa; ns significa diferencia estadísticamente no significativa; IDO: indolamina 2,3-dioxigenasa. Los datos corresponden a 59 casos y 89 controles evaluados en paralelo

Estos datos mostraron una correlación positiva entre los niveles de cortisol e IDO que resultó estadísticamente significativa en el grupo de casos (r: 0,306, p: 0,0456) pero no

en los controles ($r: 0,085, p: 0,4701$), lo que sugiere que esta asociación tendría que ver con el hecho de padecer la enfermedad más que con la influencia directa del cortisol sobre los niveles deIDO (Tabla 18. Figura 4.50).

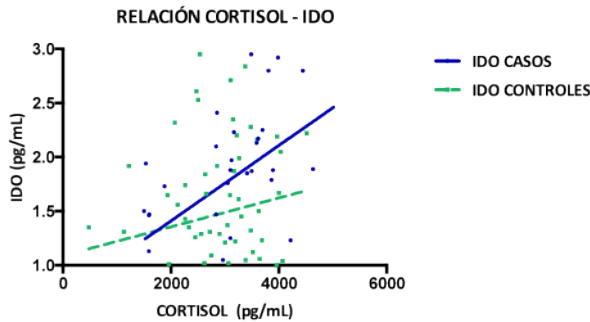


Figura 4.50. Relación entre el nivel de cortisol y el de IDO. Para el grupo de casos se presenta la recta de regresión. Para el grupo de controles se muestra en línea discontinua la recta de regresión teórica ya que la correlación entre el cortisol y la IDO no resultó significativa en este grupo.

4.2.3.2 CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE CORTISOL Y DE HORMONA ADRENOCORTICOTROPA (ACTH)

La correlación positiva entre los niveles de cortisol y los de ACTH es un hallazgo biológicamente plausible y sobre el que no se desarrollaron otras evaluaciones (Figura 4.51).

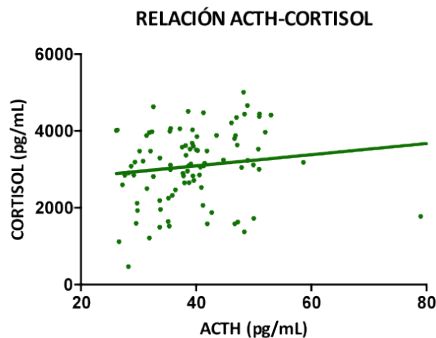


Figura 4.51. Relación entre los niveles de cortisol y de ACTH. Se muestra en línea continua la recta de regresión .

4.2.4. ESTUDIO DE REGRESIÓN MÚLTIPLE PARA LOS PARÁMETROS INFLAMATORIOS QUE DIFIEREN ENTRE LOS CASOS Y LOS CONTROLES

Con la finalidad de determinar qué parámetros inflamatorios pueden relacionarse con la presencia de depresión, se realizó un estudio de regresión. Se realizó tanto un modelo de regresión logística simple (Modelo 1) para cada parámetro como otro modelo de regresión múltiple (Modelo 2) donde se controló por la existencia de ECV previa, el IMC, los niveles de colesterol-HDL, la edad y los niveles de triglicéridos. Se presenta en la tabla la asociación con el logaritmo neperiano (\ln) de la *odds ratio* (OR) y la p de significación estadística (Tabla 19). En el texto y para los resultados seleccionados se presentará la OR y sus intervalo de confianza (IC) al 95%.

Tabla 19. ESTUDIO DE REGRESIÓN MÚLTIPLE PARA LOS PARÁMETROS QUE DIFIEREN ENTRE LOS CASOS Y LOS CONTROLES

	Modelo 1				Modelo 2				
	lnOR	EE	p	sign	lnOR	EE	p	sign	
Cortisol	0,0005	0,0002	0,0298	*	Cortisol	0,0002	0,0002	0,4073	ns
					Edad	0,0508	0,0197	0,0099	*
					ECV	1,9628	0,9637	0,0417	*
					IMC	-0,0460	0,0661	0,4864	ns
					C-HDL	-0,0753	0,0193	0,0001	*
					TG	-0,0129	0,0075	0,0853	ns
ACTH	0,0823	0,0273	0,0026	*	ACTH	0,0901	0,0334	0,0069	*
					Edad	0,0579	0,0218	0,0078	*
					ECV	2,0915	1,0529	0,0470	*
					IMC	-0,0635	0,0722	0,3794	ns
					C-HDL	-0,0937	0,0219	<0,0001	*
					TG	-0,0156	0,0080	0,0517	ns
IL-10	0,2689	0,3319	0,4179	ns	IL-10	0,0902	0,3950	0,8192	ns
					Edad	0,0490	0,0187	0,0089	*
					ECV	1,7478	0,9360	0,0619	ns
					IMC	-0,0851	0,0629	0,1762	ns
					C-HDL	-0,0795	0,0194	<0,0001	*
					TG	-0,0101	0,0071	0,1541	ns
PCR	0,0268	0,0410	0,5130	ns	PCR	-0,0150	0,0518	0,7713	ns
					Edad	0,0338	0,0151	0,0253	*
					ECV	0,0613	0,0695	0,3777	ns
					IMC	-0,0839	0,0559	0,1330	ns
					C-HDL	-0,0712	0,0160	<0,0001	*
					TG	-0,0078	0,0060	0,1919	ns
S-100B	0,0031	0,0011	0,0084	*	S-100B	0,0034	0,0014	0,0178	*
					Edad	0,0524	0,0203	0,0097	*
					ECV	1,6166	1,0103	0,1096	ns
					IMC	-0,1001	0,0671	0,1354	ns
					C-HDL	-0,0761	0,0197	<0,0001	*
					TG	-0,0093	0,0075	0,2175	ns
IDO	0,5283	0,2336	0,0237	*	IDO	0,2443	0,2971	0,4110	ns
					Edad	0,0472	0,0186	0,0113	*
					ECV	1,6804	0,9537	0,0781	ns
					IMC	-0,0805	0,0635	0,2055	ns
					C-HDL	-0,0777	0,0195	<0,0001	*
					TG	-0,0096	0,0070	0,1733	ns

Tabla 19. Estudio de regresión múltiple para los parámetros que difieren entre casos y controles. Se presenta el estudio de regresión logística simple (Modelo 1) y controlada por las variables independientes (Modelo 2), mostrando el valor del logaritmo neperiano de la odds ratio (lnOR), su error estándar (EE) y el valor p de significación estadística de la prueba. * significa diferencia estadísticamente significativa; ns significa diferencia estadísticamente no significativa. ECV: antecedentes de enfermedad cardiovascular; IMC: índice de masa corporal; C-HDL: colesterol unido a lipoproteína de alta densidad; ACTH: hormona adrenocorticotropa; IL: interleucina; PCR: proteína C reactiva; IDO: indolamina 2,3-dioxigenasa. Los datos corresponden a 59 casos y 89 controles.

4.2.4.1. ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE LOS NIVELES DE CORTISOL

El análisis de regresión lineal simple para los niveles de cortisol resultó estadísticamente significativo (lnOR: 0,0005, p: 0,0002), sugiriendo que presentar niveles elevados de cortisol se asocia a mayor probabilidad de padecer depresión. Sin embargo, en el estudio de regresión múltiple controlada por las variables independientes esta significación estadística desaparece (lnOR: 0,0002, p:0,4073) en relación con la edad (lnOR: 0,0508, p: 0,0099), la presencia de enfermedad cardiovascular previa (lnOR: 1,9628, p:0,04169) y los niveles de colesterol-HDL (lnOR: -0,0753, p: 0,0001), (basado en Tabla 19).

La asociación positiva entre la edad y los niveles de cortisol ya se había descrito en el estudio de correlaciones (Tabla 6); sin embargo, ni la relación entre la existencia de enfermedad cardiovascular previa y los niveles de cortisol (Tabla 14) ni correlación entre los niveles de colesterol-HDL y los de cortisol (Tabla 8) habían sido descritas en dicho estudio.

4.2.4.2. ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE LOS NIVELES ACTH

En el caso de la ACTH, el análisis de regresión lineal simple resultó estadísticamente significativo (lnOR: 0,0823, p: 0,0026) coincidiendo en este caso con el resultado de la regresión múltiple controlando por las variables independientes (lnOR: 0,0901, p: 0,0069), indicando de esta manera que existe asociación entre los niveles elevados de ACTH y un incremento de la probabilidad de presentar depresión (Tabla 19).

En cualquier caso se observó que, también en el caso de la ACTH, la edad (lnOR: 0,0579, p:0,0078), la presencia de ECV previa (lnOR: 2,0915, p:0,0470) y los niveles de colesterol-HDL (lnOR: -0,0937, p:<0,0001) influyen sobre las diferencias en los niveles de ACTH entre los casos y los controles (Tabla 19).

4.2.4.3. ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE LOS NIVELES DE IL-10

Se realizó análisis de regresión de los niveles de IL-10 para ver la posibilidad de predecir la asociación que existía entre el nivel de esta sustancia y las probabilidad de sufrir depresión.

En el estudio de regresión lineal simple no se encontró asociación significativa entre el aumento de IL-10 y el hecho de ser caso (lnOR: 0,2689, p: 0,4179), que tampoco resultó significativa al controlar por las variables independientes (lnOR: 0,0903, p:0,8192), lo que indica que no existe asociación entre el hecho de presentar cifras más elevadas de IL-10 y la probabilidad de padecer depresión.

Al controlar por las variables independientes descritas se describió una influencia positiva de la edad (lnOR: 0,049, p: 0,0090) y negativa de los niveles de colesterol-HDL (lnOR: -0,0795, p: <0,0001) sobre las diferencias observadas entre los casos y los controles, mientras que para el resto de variables independientes no se encontró influencia. En este caso la presencia de ECV previa no alcanza a mostrar una significación estadística positiva indicadora de influencia positiva sobre las diferencias entre casos y controles.

4.2.4.4. ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE LOS NIVELES DE PCR

El análisis de regresión lineal simple para la PCR no resultó estadísticamente significativo (lnOR: 0,0268, p: 0,5130) coincidiendo con el resultado de la regresión múltiple controlando por las variables independientes (lnOR: -0,0150 p: 0,7713), indicando que no existe asociación entre los niveles elevados de PCR y una mayor probabilidad de presentar depresión, a pesar de las diferencias entre los valores de medias y medianas anteriormente observados.

En relación con las variables independientes se observó que las diferencias entre casos y controles en los niveles de PCR se ven influidas por la edad (lnOR: -0,0338, p:0,0253) y por los niveles de colesterol-HDL (lnOR: -0,0712, p: <0,0001).

4.2.4.5. ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE LOS NIVELES DE PROTEÍNA S-100B

Para la proteína S-100B el análisis de regresión lineal simple mostró una asociación positiva estadísticamente significativa (lnOR: 0,0031, p: 0,0084) entre el hecho de padecer depresión y presentar niveles más elevados de S-100B. Esta influencia se mantuvo prácticamente intacta al incluir variables de control (lnOR: 0,0034, p: 0,0178),

indicando una asociación entre los niveles de proteína S-100B y la probabilidad de padecer depresión (Tabla 19).

Se detectó también en este análisis la influencia que tienen la edad (lnOR: 0,0524, p: 0,0097) y los niveles de colesterol-HDL (lnOR: -0,0761, p: 0,0001) sobre las diferencias observadas entre casos y controles en los niveles de S-100B.

4.2.4.6. ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE LOS NIVELES DE IDO

El análisis de regresión lineal simple para los niveles de IDO resultó estadísticamente significativo (lnOR: 0,5283, p:0,0237), sugiriendo que presentar niveles elevados de IDO se asocia a la probabilidad de padecer depresión. Sin embargo, en el estudio de regresión múltiple esta significación estadística desapareció (lnOR: 0,0002, p:0,4073) en relación con la edad (lnOR: 0,0472, p: 0,0113) y con los niveles de colesterol-HDL (lnOR: -0,0777, p: <0,0001), (Tabla 19).

4.2.4.7. REVISIÓN DE LOS ANÁLISIS DE REGRESIÓN. ESTUDIO DE REGRESIÓN MÚLTIPLE SIN CONTROLAR PARA COLESTEROL-HDL

En los análisis de regresión presentados se muestra de manera repetida la influencia de dos factores: la edad, que aparece asociada de manera positiva con el riesgo de ser caso, y los niveles de colesterol-HDL, que aparecen asociados de manera negativa con ese mismo riesgo.

Dado que la edad es un parámetro poblacional que ya de entrada era diferente entre casos y controles no resulta extraño su potencial influencia.

Sin embargo, en el segundo caso, se observa que los niveles bajos de colesterol-HDL parecen mantener una influencia casi constante (lnOR alrededor de -0,07) sobre las diferencias entre casos y controles para los diversos parámetros inflamatorios, sugiriendo que se trataría de una variable relacionada con la depresión. Dado que en algunos de los parámetros, la introducción de los niveles de colesterol-HDL llevaba a la desaparición de

las diferencias observadas entre casos y controles, se planteó la realización del análisis de regresión múltiple sin considerar esta variable como factor de corrección.

Este análisis conlleva la asunción de que las alteraciones del colesterol-HDL podrían ser inducidas por similares mecanismos a los que inducen los cambios en los parámetros inflamatorios. Es decir, el colesterol-HDL pasaría de ser variable independiente a ser considerada como una potencial variable dependiente.

Se presentan en la tabla 20, los resultados obtenidos en el análisis de regresión múltiple sin controlar para colesterol-HDL.

Tabla 20. ESTUDIO DE REGRESIÓN MÚLTIPLE PARA LOS PARÁMETROS QUE DIFIEREN ENTRE LOS CASOS Y LOS CONTROLES SIN CONTROLAR PARA COLESTEROL-HDL

	Modelo 1					Modelo 2			
	lnOR	EE	p	sign		lnOR	EE	p	sign
Cortisol	0,0005	0,0002	0,0298	*	Cortisol	0,0731	0,0462	0,1139	ns
					Edad	0,5328	0,2336	0,0225	*
					ECV	3,5732	2,5895	0,1676	ns
					IMC	0,5419	0,7467	0,4680	ns
					TG	-0,0151	0,2999	0,9970	ns
ACTH	0,0823	0,0273	0,0026	*	ACTH	0,0769	0,0275	0,0051	*
					Edad	0,0445	0,0179	0,0127	*
					ECV	0,9644	0,7390	0,1919	ns
					IMC	0,0189	0,0562	0,7368	ns
					TG	0,0014	0,0063	0,8272	ns
IL-10	0,2689	0,3319	0,4179	ns	IL-10	0,2332	0,3589	0,5158	ns
					Edad	0,0399	0,0164	0,0148	*
					ECV	0,8187	0,6664	0,2193	ns
					IMC	-0,0035	0,0516	0,9456	ns
					TG	0,0039	0,0059	0,5076	ns
PCR	0,0268	0,0410	0,5130	ns	PCR	0,0098	0,0464	0,8330	ns
					Edad	0,0297	0,0137	0,0299	*
					ECV	0,6338	0,5525	0,2524	ns
					IMC	-0,0069	0,0466	0,8828	ns
					TG	-0,0020	0,0050	0,6826	ns
S-100B	0,0031	0,0011	0,0084	*	S-100B	0,0037	0,0013	0,0052	*
					Edad	0,0438	0,0013	0,0142	*
					ECV	0,7602	0,7402	0,3044	ns
					IMC	-0,0158	0,0549	0,7732	ns
					TG	-0,0035	0,0060	0,5515	ns
IDO	0,5283	0,2336	0,0237	*	IDO	0,3720	0,2521	0,1400	ns
					Edad	0,0376	0,0164	0,0219	*
					ECV	0,7472	0,6770	0,2697	ns
					IMC	0,0025	0,0519	0,9611	ns
					TG	0,0037	0,0059	0,5367	ns

Tabla 20. Regresión múltiple para los parámetros que difieren entre los casos y los controles sin controlar para colesterol-HDL. Se presenta el estudio de regresión logística simple (modelo 1) y controlada por las variables independientes (modelo 2), mostrando el valor del logaritmo neperiano de la odds ratio (lnOR), su error estándar (EE) y el valor p de significación estadística de la prueba. * significa diferencia estadísticamente significativa; ns significa diferencia estadísticamente no significativa. ECV: antecedentes de enfermedad cardiovascular; IMC: índice de masa corporal; C-HDL: colesterol unido a lipoproteína de alta densidad; ACTH: hormona adrenocorticotropa; IL: interleucina; PCR: proteína C reactiva; IDO: indolamina 2,3-dioxigenasa. Los datos corresponden a 59 casos y 89 controles.

Para facilitar la comparación de ambos estudios, se presenta en la tabla 21 una comparativa de ambos estudios de regresión.

TABLA 21. COMPARATIVA DE LOS ANÁLISIS DE REGRESIÓN MÚLTIPLE CON Y SIN CONTROL POR COLESTEROL-HDL

Modelo 1			Modelo 2				
	p	sign		Control HDL		Sin control HDL	
				p	sign	p	sign
Cortisol	0,0298	*	Cortisol	0,4073	ns	0,1139	ns
			Edad	0,0099	*	0,0225	*
			ECV	0,0417	*	0,1676	ns
			IMC	0,4864	ns	0,4680	ns
			C-HDL	0,0001	*		
			TG	0,0853	ns	0,9970	ns
ACTH	0,0026	*	ACTH	0,0069	*	0,0051	*
			Edad	0,0078	*	0,0127	*
			ECV	0,0470	*	0,1919	ns
			IMC	0,3794	ns	0,7368	ns
			C-HDL	<0,0001	*		
			TG	0,0517	ns	0,8272	ns
IL-10	0,4179	ns	IL-10	0,8192	ns	0,5158	ns
			Edad	0,0089	*	0,0148	*
			ECV	0,0619	ns	0,2193	ns
			IMC	0,1762	ns	0,9456	ns
			C-HDL	<0,0001	*		
			TG	0,1541	ns	0,5076	ns
PCR	0,5130	ns	PCR	0,7713	ns	0,8330	ns
			Edad	0,0253	*	0,0299	*
			ECV	0,3777	ns	0,2524	ns
			IMC	0,1330	ns	0,8828	ns
			C-HDL	<0,0001	*		
			TG	0,1919	ns	0,6826	ns
S-100B	0,0084	*	S-100B	0,0178	*	0,0052	*
			Edad	0,0097	*	0,0142	*
			ECV	0,1096	ns	0,3044	ns
			IMC	0,1354	ns	0,7732	ns
			C-HDL	<0,0001	*		
			TG	0,2175	ns	0,5515	ns
IDO	0,0237	*	IDO	0,4110	ns	0,1400	ns
			Edad	0,0113	*	0,0219	*
			ECV	0,0781	ns	0,2697	ns
			IMC	0,2055	ns	0,9611	ns
			C-HDL	<0,0001	*		
			TG	0,1733	ns	0,5367	ns

Tabla 21. Comparativa de los análisis de regresión múltiples con y sin control por colesterol-HDL. Se presenta el estudio de regresión logística simple (modelo 1) y controlada por las variables independientes (modelo 2), mostrando el valor p de significación estadística de la prueba. * significa diferencia estadísticamente significativa; ns significa diferencia estadísticamente no significativa. ECV: antecedentes de enfermedad cardiovascular; IMC: índice de masa corporal; C-HDL: colesterol unido a lipoproteína de alta densidad; ACTH: hormona adrenocorticotropa; IL: interleucina; PCR: proteína C reactiva; IDO: indolamina 2,3-dioxigenasa. Los datos corresponden a 59 casos y 89 controles.

En ellas comprobamos que en este caso, los resultados son similares a los obtenidos en el modelo previo para el análisis de la IL-10, la PCR y la IDO (Tablas 19, 20, 21).

En la regresión múltiple de las diferencias de los niveles de cortisol se sigue perdiendo la significación al realizar la regresión múltiple, indicando que la elevación de los niveles de cortisol en los sujetos con depresión podría estar influida por otros factores. Además la ECV, que había resultado significativa en el modelo anterior, deja de serlo en este modelo. Se mantiene la significación para la edad en este modelo, indicando que la mayor edad del grupo de casos puede estar influyendo en las mayores cifras de cortisol (Tablas 19, 20, 21).

En el caso de la ACTH se sigue manteniendo la significación estadística en el modelo de regresión múltiple, indicando la asociación entre la elevación de la ACTH y la aparición de la depresión. Se mantiene la influencia de la edad y, como en el caso del cortisol, desaparece la influencia de la ECV previa (Tablas 19, 20, 21).

Para la proteína S100B se mantiene la significación estadística obtenida para el modelo de regresión lineal y se mantiene también la de la edad, indicando diferencias entre los casos y los controles (Tablas 19, 20, 21).

4.2.5. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS HALLAZGOS BASALES

De entre las variables previamente presentadas se decidió elegir las que habían presentado diferencias entre los grupos de casos y de controles y valorar en ellas la posibilidad de que pudieran ser utilizadas como marcador que pudieran discriminar entre ambos grupos. Dentro de esos parámetros se observaba que algunos de los intervalos de confianza para las medias en los grupos de casos y de controles no existe solapamiento, lo que sugiere que podría plantearse su posible uso como marcadores diferenciadores entre los grupos.

Con la finalidad de poder valorar el posible uso como marcador diagnóstico se decidió realizar un análisis de sensibilidad y especificidad y se dibujaron las curvas ROC (*receiver operating characteristic*) y se calculó el área bajo la curva (*area under curve*, AUC) que

permitiera valorar la posibilidad de utilizar estos parámetros a nivel clínico (DeLong y cols., 1988; Hanley y cols., 1982), (Tabla 22).

Tabla 22. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS PARÁMETROS BASALES QUE DIFERÍAN ENTRE LOS GRUPOS DE CASOS Y CONTROLES

	CASOS		CONTROLES		AUC			
	Media (DE)	IC 95%	Media (DE)	IC 95%	AUC (EE)	IC 95%	p	sign
Colesterol-HDL(mg/dL)	51 (16)	46-55	66 (17)	62-69	0,7534 (0,041)	0,6744- 0,8366	<0,0001	*
Triglicéridos (mg/dL)	95 (40)	84-105	83 (42)	74-92	0,6034 (0,047)	0,5211- 0,7076	0,0342	*
Cortisol (pg/mL)	3314 (1002)	3006- 3623	2943 (776)	2765- 3121	0,6202 (0,058)	0,6365- 0,7546	0,0291	*
ACTH (pg/mL)	43 (11)	39,5- 46,5	37 (7)	35,4- 38,7	0,6957 (0,052)	0,6018- 0,8057	0,0005	*
IL-10 (pg/mL)	0,686 (0,586)	0,508- 0,864	0,599 (0,550)	0,473- 0,724	0,6089 (0,051)	0,5073- 0,7102	0,0474	*
PCR (mg/L)	2,7 (3,1)	1,9 - 3,5	2,2 (4,6)	1,2-3,2	0,6174 (0,047)	0,5256- 0,7092	0,016	*
S-100B (pg/mL)	414 (197)	352- 475	314 (169)	275- 353	0,6781 (0,050)	0,5611- 0,7644	0,0012	*
IDO (pg/mL)	1,84 (0,95)	1,55- 2,13	1,47 (0,75)	1,29- 1,64	0,6105 (0,054)	0,5030- 0,7179	0,0448	*

Tabla 22. Media y desviación estándar de los parámetros que difieren entre casos y controles. Se presenta el área bajo la curva (AUC) junto con el error estándar (EE), el intervalo de confianza (IC) al 95% y el valor p de la curva ROC. * significa diferencia estadísticamente significativa; ns significa diferencia estadísticamente no significativa. HDL: lipoproteína de alta densidad; ACTH: hormona adrenocorticotropa; IL: interleucina; PCR: proteína C reactiva; IDO: indolamina 2,3-dioxigenasa. *

Los parámetro para los que el AUC fue mayor fueron el colesterol-HDL, la ACTH y la proteína S-100B. Se dibujaron estas curvas y la de IDO, por las características novedosas de su evaluación, para valorar la posibilidad de que pueda ser utilizado como test diagnóstico.

4.2.5.1. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS NIVELES DE COLESTEROL-HDL MEDIANTE EL ANÁLISIS DE LAS CURVAS ROC

En el caso de los niveles de colesterol-HDL se obtuvo un AUC de 0,7534 (p: <0,001; IC 95%: 0,6744-0,8366), (Tabla 17. Figura 4.52), que sería un nivel calificado como un test de exactitud media para distinguir casos de controles (Swets, 1988).

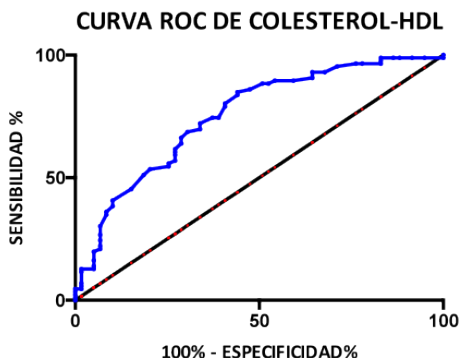


Figura 4.52. Curva ROC de colesterol-HDL. Determinación de la sensibilidad-especificidad de los niveles de colesterol-HDL a partir de los datos de la medición basal.

4.2.5.2. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS NIVELES DE ACTH MEDIANTE EL ANÁLISIS DE LAS CURVAS ROC

Para los niveles de ACTH, se obtuvo un valor de AUC de 0,6957 (p : 0,005; IC 95%: 0,6018-0,8057), (Tabla 17. Figura 4.53), valor que lo califica como un test de exactitud media (Swets, 1988)

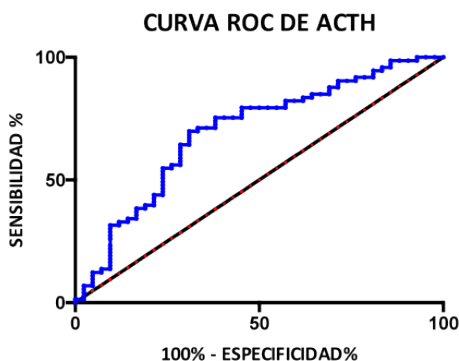


Figura 4.53. Curva ROC de ACTH. Determinación de la sensibilidad-especificidad de los niveles de ACTH a partir de los datos obtenidos en la medición basal.

4.2.5.3. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS NIVELES DE PROTEÍNA S-100B MEDIANTE EL ANÁLISIS DE LAS CURVAS ROC

En el caso de los niveles de proteína S-100B, el resultado del AUC fue 0,6781 (p: 0,0012; IC 95%: 0,5611-0,7644), (Tabla 17. Figura 4.54), que lo califica como un test de exactitud media para ser usado como diagnóstico (Swets, 1988).

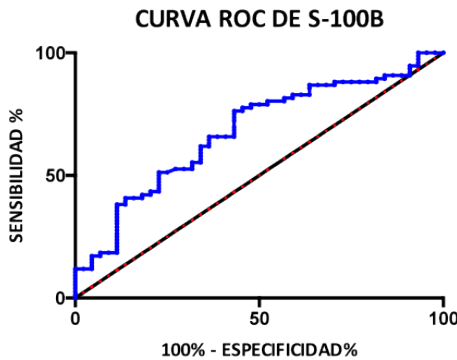


Figura 4.54. Curva ROC de proteína S-100B. Para la determinación de la sensibilidad-especificidad de los niveles de S-100B a partir de los datos obtenidos en la medición basal.

4.2.5.4. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS NIVELES DE IDO MEDIANTE EL ANÁLISIS DE LAS CURVAS ROC

Para los niveles de IDO, se obtuvo un AUC de 0,6105 (p: 0,0448; IC 95%: 0,5030-0,7179), (Tabla 17. Figura 4.55), valor que lo califica como un test de baja exactitud para ser usado como diagnóstico (Swets, 1988).

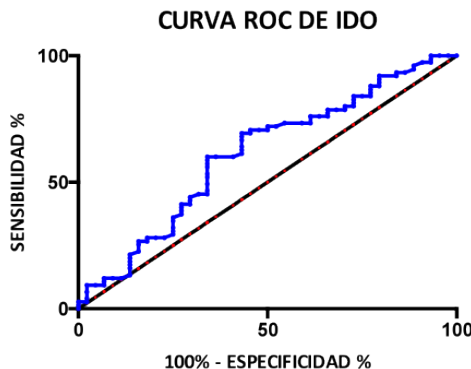


Figura 4.55. Curva ROC de IDO. Curva ROC para la determinación de la sensibilidad-especificidad de los niveles de IDO a partir de los datos obtenidos en la medición basal.

4.3. ESTUDIO LONGITUDINAL DEL GRUPO DE PACIENTES DEPRIMIDOS

4.3.1. EVOLUCIÓN LONGITUDINAL DE LA CLÍNICA DEPRESIVA

Se compararon los cambios en las puntuaciones de las escalas de valoración aplicadas (HAMD, MADRS y BDI) y se realizó un análisis estadístico con un modelo mixto de análisis de la varianza (ANOVA) de medidas repetidas (Tabla 23).

Con las tres escalas se comprobó una disminución significativa de la intensidad de la clínica.

Tabla 23. EVOLUCIÓN DE LA INTENSIDAD DE LA CLÍNICA DEPRESIVA										
	Me0 (DE)	Me3 (DE)	Me6 (DE)	Me12 (DE)	p	sign	Md0 (MAD)	Md3 (MAD)	Md6 (MAD)	Md12 (MAD)
HAMD	25 (6)	8 (6)	7 (8)	5 (5)	<0,0001	*	26 (6)	7 (6)	3 (4)	4 (4)
MADRS	32 (9)	11 (10)	8 (10)	6 (7)	<0,0001	*	33 (9)	7 (10)	4 (7)	3 (4)
BDI	30 (9)	14 (13)	11 (11)	9 (8)	<0,0001	*	29(10)	9 (12)	5 (7)	9 (10)

Tabla 23. Evolución longitudinal de la intensidad de la clínica depresiva medida con las escalas HAMD, MADRS y BDI. Se presentan las medias en el momento basal y a los 3, 6 y 12 meses y la el valor p de significación estadística para el ANOVA de 5. * significa diferencia estadísticamente significativa; ns significa diferencia estadísticamente no significativa. Se presentan asimismo las medianas en las cuatro valoraciones. Me: media; DE: desviación estándar, Md: Mediana, MAD: desviación absoluta de la mediana

4.3.1.1. ESCALA HAMD

Partiendo de una puntuación basal medida de 25 puntos, en la escala HAMD, al tercer mes se producía una disminución media de 17 puntos respecto a la puntuación basal (IC 95% de la reducción: 14-19), al sexto mes la disminución fue de 18 puntos (IC 95% de la reducción: 15-20) y al año de 20 puntos (IC 95% de la reducción: 17-22). Esta disminución resultó estadísticamente significativa (F: 28,877; p:<0,0001), (Tabla 23. Figura 4.56).

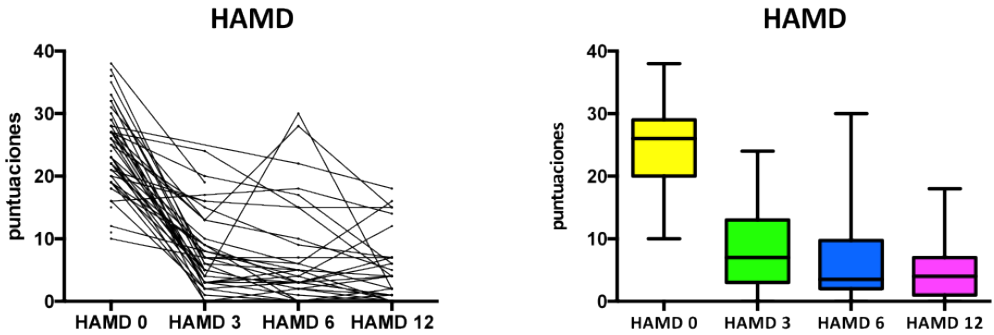


Figura 4.56. Evolución de la clínica depresiva según la escala HAM-D. Se representan a la izquierda el diagrama de líneas y a la derecha el gráfico de cajas con la mediana, el rango intercuartílico 25-75 dentro de la caja y el resto de valores en las barras.

4.3.1.2. ESCALA MADRS

Desde una puntuación basal media de 32 se observó una disminución media de la MADRS de 21 puntos a los 3 meses (IC 95% de la reducción: 18-25), de 24 puntos a los 6 meses (IC 95% de la reducción: 20-27) y de 26 puntos al año (IC 95% de la reducción: 22-30), disminución que resultó estadísticamente significativa ($F: 106,83; p: <0,0001$), (Tabla 23. Figura 4.57).

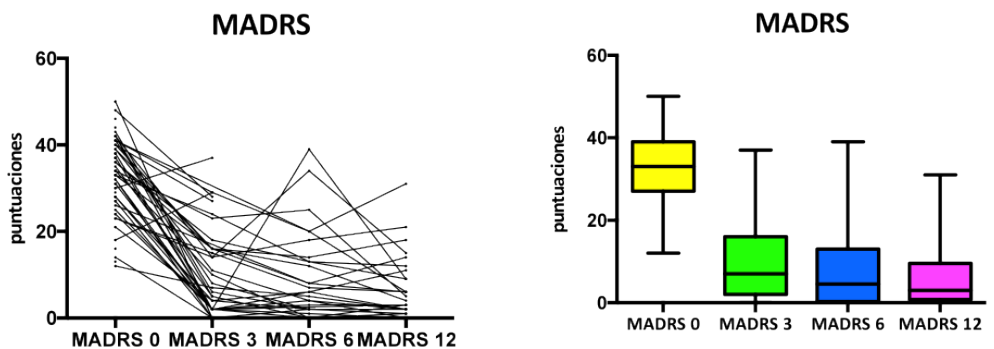


Figura 4.57. Evolución de la clínica depresiva según la escala MADRS. Se representan a la izquierda el diagrama de líneas y a la derecha el gráfico de cajas con la mediana, el rango intercuartílico 25-75 dentro de la caja y el resto de valores en las barras.

4.3.1.3. ESCALA BDI

Para la escala BDI hubo también una disminución estadísticamente significativa de la puntuación ($F: 7,84; p: <0,0001$), que disminuyó una media de 16 puntos a los 3 meses (IC 95% de la reducción: 13-20), 18 puntos a los 6 meses (IC 95% de la reducción: 14 -22) y 20 puntos al año (IC 95% de la reducción: 16 -23), (Tabla 23. Figura 4.58).

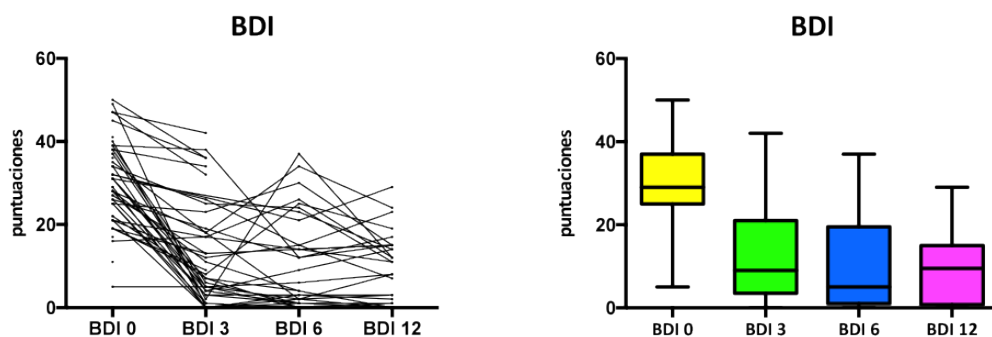


Figura 4.58. Evolución de la clínica depresiva según la escala BDI. Se representan a la izquierda el diagrama de líneas y a la derecha el gráfico de cajas con la mediana, el rango intercuartílico 25-75 dentro de la caja y el resto de valores en las barras.

4.3.2. EVOLUCIÓN LONGITUDINAL DE LOS PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS

Se estudiaron los cambios en el peso, en el IMC y en las cifras de presión arterial (PAS y PAD) utilizando también un modelo mixto de análisis de la varianza (ANOVA) de medidas repetidas, (Tabla 24).

Tabla 24. EVOLUCIÓN LONGITUDINAL DE LOS PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS

	Me0 (DE)	Me3 (DE)	Me6 (DE)	Me12 (DE)	p	sign	Md0 (MAD)	Md3 (MAD)	Md6 (MAD)	Md12 (MAD)
PESO	69 (16)	71 (17)	73 (17)	76 (20)	<0,0001	*	69 (17)	72 (23)	72 (19)	69 (19)
IMC	25,39 (4,70)	25,73 (4,98)	26,94 (4,99)	27,93 (6,04)	<0,0001	*	25,53 (4,60)	24,27 (4,74)	26,73 (5,07)	26,83 (5,16)
PAS	124 (18)	126 (19)	126 (14)	128 (17)	0,7213	ns	122 (15)	122 (18)	121 (12)	126 (19)
PAD	77 (11)	76 (10)	74 (15)	76 (11)	0,6026	ns	77 (11)	79 (8)	76 (13)	75 (10)

Tabla 24. Evolución longitudinal de los parámetros antropométricos. Se presentan las medias en el momento basal y a los 3, 6 y 12 meses y el valor p de significación estadística para el ANOVA de medidas repetidas. * significa diferencia estadísticamente significativa; ns significa diferencia estadísticamente no significativa. Se presentan asimismo las medianas en las cuatro valoraciones. Me: media; DE: desviación estándar, Md: Mediana, MAD: desviación absoluta de la mediana

4.3.2.1. PESO

En la evolución del peso se observó un incremento de 2 kg en el tercer mes (IC 95%: -0,61 - 2,92), de 4 kg en el sexto mes (IC 95%: 1,06 - 4,95) y de 7 kg al año (IC 95%: 4,01 - 7,85). Globalmente el incremento de peso resultó estadísticamente significativo (F: 13,71; p: <0,0001), (Tabla 24. Figura 4.59).

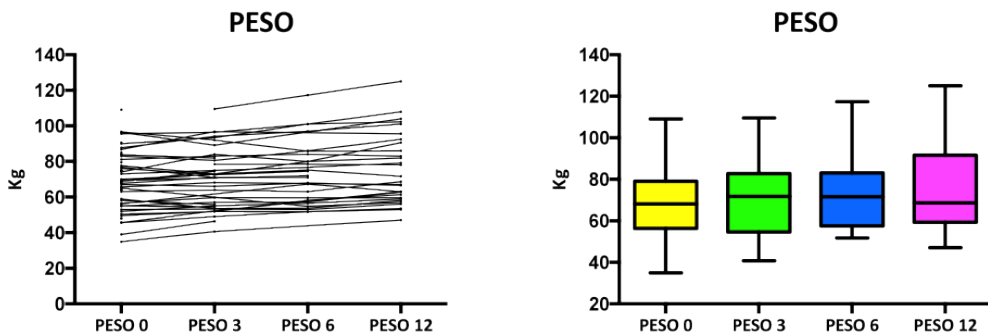


Figura 4.59. Evolución del peso a lo largo del estudio. Se representan a la izquierda el diagrama de líneas y a la derecha el gráfico de cajas con la mediana, el rango intercuartílico 25-75 dentro de la caja y el resto de valores en las barras.

4.3.2.2. ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

En el caso del IMC hubo también, de forma consecuente, un incremento significativo (F: 10,55; p: <0,0001). El incremento a los tres meses fue de 0,34 (IC 95%: -0,68 - 1,08), mientras que el incremento a los 6 meses fue de 1,55 (IC 95%: 0,11-2,07) y a los 12 meses de 2,54 (IC 95%: 1,53-3,44), (Tabla 24. Figura 4.60).

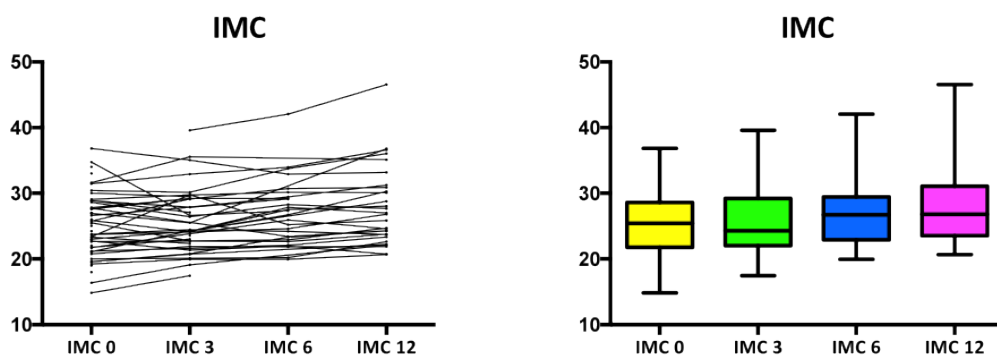


Figura 4.60. Evolución del IMC a lo largo del estudio. Se representan a la izquierda el diagrama de líneas y a la derecha el gráfico de cajas con la mediana, el rango intercuartílico 25-75 dentro de la caja y el resto de valores en las barras.

4.3.2.3. PRESIÓN ARTERIAL

No hubo cambios en las cifras de PAS (F:0,445; p: 0,7213) ni de PAD (F: 0,622; 0,6026), (Tabla 24. Figura 4.61).

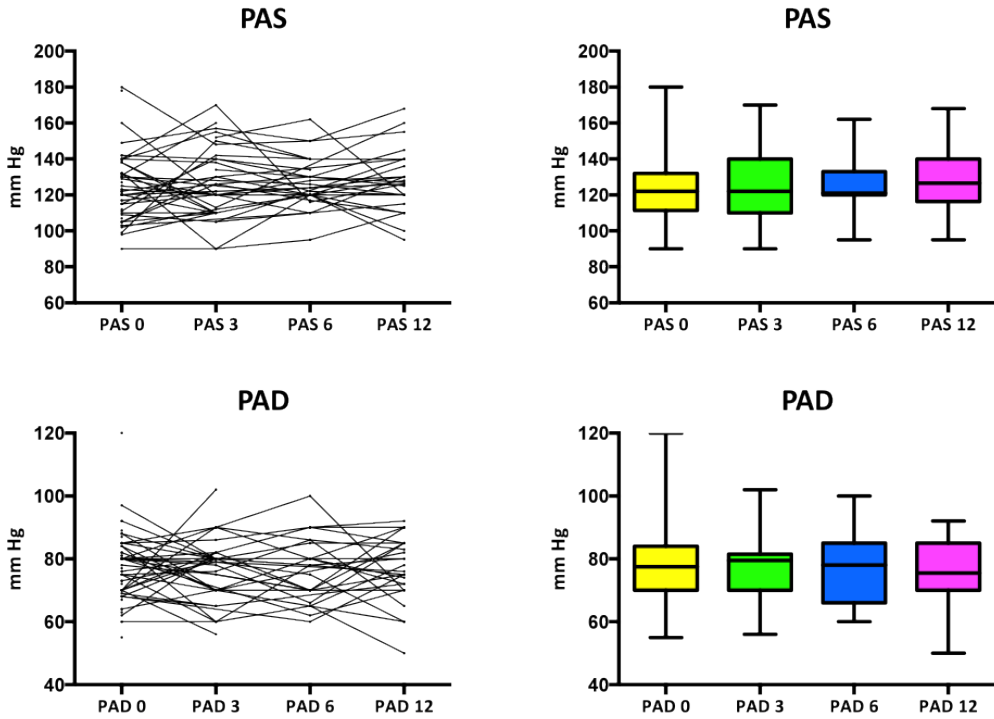


Figura 4.61. Evolución de las cifras de PAS y PAD a lo largo del estudio. Se representan a la izquierda el diagrama de líneas y a la derecha el gráfico de cajas con la mediana, el rango intercuartílico 25-75 dentro de la caja y el resto de valores en las barras.

4.3.3. EVOLUCIÓN LONGITUDINAL DE LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS

Se han comparado los niveles de los parámetros analíticos en las sucesivas determinaciones que se realizaron en el momento basal, a los 3, 6 y 12 meses, realizando un análisis mixto de medidas repetidas para valorar la existencia de cambios en dichos parámetros (Tabla 25).

Tabla 25. EVOLUCIÓN LONGITUDINAL DE LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS

	Me0 (DE)	Me3 (DE)	Me6 (DE)	Me12 (DE)	p	sign	Md0 (MAD)	Md3 (MAD)	Md6 (MAD)	Md12 (MAD)
PARÁMETROS METABÓLICOS										
Glucosa (mg/dL)	90 (12)	86 (12)	88 (10)	92 (15)	0,1917	ns	87 (7)	86 (10)	87 (8)	93 (13)
Col-total (mg/dL)	184 (35)	202 (41)	217 (45)	217 (40)	<0,0001	*	185 (28)	200 (36)	213 (44)	214 (46)
Col-HDL (mg/dL)	51 (16)	58 (17)	64 (19)	60 (20)	<0,0001	*	47 (15)	54 (15)	64 (21)	52 (15)
Triglic. (mg/dL)	95 (40)	104 (58)	107 (55)	115 (57)	0,1322	ns	88 (33)	88 (49)	90 (50)	102 (52)
EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-ADRENAL (HHA)										
Cortisol (pg/mL)	3314 (1001)	3164 (864)	3328 (838)	3487 (730)	0,4154	ns	3357 (944)	3213 (806)	3372 (543)	3512 (633)
ACTH (pg/mL)	43,03 (11,11)	40,85 (7,93)	39,43 (8,36)	40,53 (8,88)	0,3154	ns	41,32 (8,50)	40,57 (8,17)	37,61 (7,28)	37,42 (6,82)
β-endorf (pg/mL)	49,43 (34,76)	59,19 (35,23)	55,47 (29,91)	65,12 (31,88)	0,2205	ns	43,03 (21,42)	50,05 (28,67)	56,63 (37,97)	71,18 (28,11)
CITOCINAS PROINFLAMATORIAS										
IL-1α (pg/mL)	1,95 (0,70)	1,81 (0,38)	1,96 (0,39)	2,19 (0,67)	0,0304	*	1,91 (0,50)	1,78 (0,41)	1,88 (0,36)	2,04 (0,36)
IL-1β (pg/mL)	0,38 (0,32)	0,35 (0,19)	0,31 (0,14)	0,31 (0,19)	0,4422	ns	0,34 (0,17)	0,32 (0,19)	0,30 (0,13)	0,27 (0,13)
IL-6 (pg/mL)	0,63 (0,47)	0,52 (0,49)	0,47 (0,62)	0,43 (0,46)	0,1204	ns	0,46 (0,28)	0,40 (0,49)	0,38 (0,52)	0,35 (0,47)
TNF-α (pg/mL)	0,92 (0,88)	1,31 (1,69)	0,97 (1,02)	1,15 (1,21)	0,2697	ns	0,49 (0,46)	0,95 (0,59)	0,55 (0,47)	0,76 (0,43)
CITOCINAS ANTIINFLAMATORIAS										
IL-10 (pg/mL)	0,69 (0,59)	0,75 (0,93)	0,57 (0,46)	0,74 (1,11)	0,8221	ns	0,60 (0,42)	0,56 (0,25)	0,52 (0,30)	0,51 (0,22)
MARCADORES DE NEUROPLASTICIDAD										
BDNF (pg/ mL)	3772 (3612)	3707 (4145)	2655 (1738)	4104 (3919)	0,3272	ns	2226 (2221)	2640 (1936)	2092 (1632)	2356 (1524)
REACTANTES DE FASE AGUDA INFLAMATORIA										
PCR (mg/L)	2,68 (3,13)	3,02 (3,01)	3,16 (4,63)	4,24 (8,37)	0,5331	ns	1,70 (2,08)	1,90 (2,22)	1,40 (1,56)	1,60 (2,22)
MARCADORES DE LESIÓN GLIAL										
S-100B (pg/mL)	414 (197)	368 (223)	320 (143)	384 (262)	0,3209	ns	429 (162)	351 (241)	278 (109)	318 (200)
VÍA DE LAS KINURENINAS										
IDO (pg/mL)	1,84 (0,95)	1,74 (0,89)	1,79 (0,96)	1,85 (0,86)	0,7614	ns	1,82 (0,95)	1,64 (0,94)	1,73 (0,85)	1,67 (0,79)

Tabla 25. Evolución longitudinal de los parámetros analíticos. Se expresan la media y la desviación estándar, la mediana y la MAD (desviación absoluta de la mediana), y el valor de p de significación estadística del ANOVA de medidas repetidas. * significa diferencia estadísticamente significativa; ns significa diferencia estadísticamente no significativa. Me: media; DE: desviación estándar; Mn: mediana; MAD: desviación absoluta de la mediana; Col: colesterol; HDL: lipoproteína de alta densidad; Triglic.: Triglicéridos; ACTH: hormona adrenocorticotropa; β-endorf: β-endorfina; IL: interleucina; BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; PCR: proteína C reactiva; IDO: indolamina 2,3-dioxigenasa.

4.3.3.1. EVOLUCIÓN LONGITUDINAL DE LOS PARÁMETROS METABÓLICOS

4.3.3.1.1. GLUCOSA

Los cambios en los niveles de glucosa en las sucesivas valoraciones no resultaron estadísticamente significativos (F: 1,614; p: 0,1917), (Tabla 25. Figura 4.62).

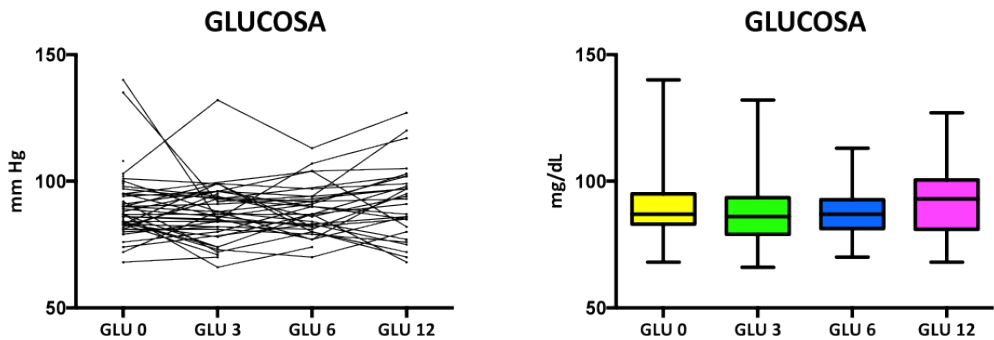


Figura 4.62. Evolución de los niveles de glucosa a lo largo del estudio. Se representan a la izquierda el diagrama de líneas y a la derecha el gráfico de cajas con la mediana, el rango intercuartílico 25-75 dentro de la caja y el resto de valores en las barras.

4.3.3.1.2. COLESTEROL TOTAL Y COLESTEROL-HDL

En los niveles de colesterol total el aumento medio de los niveles de colesterol total con respecto a los niveles basales fue de 18 mg/dL (IC 95%: 8 - 29) a los 3 meses, de 33 mg/dL a los 6 meses (IC 95%: 19 - 40) y de 33 mg/dL al año (IC 95%: 19-42). Este aumento fue estadísticamente significativo (F: 13,90; p: <0,0001), (Tabla 25. Figura 4.63).

En el caso del colesterol-HDL se observó un aumento de las cifras de 7 mg/dL a los tres meses (IC 95%: 4-12), de 13 mg/dL a los seis meses (IC 95%: 8-15) y de 9 mg/dL al año (IC 95%: 4-12). También este incremento resultó estadísticamente significativo (F: 13,8380; p: <0,0001), (Tabla 25. Figura 4.63).

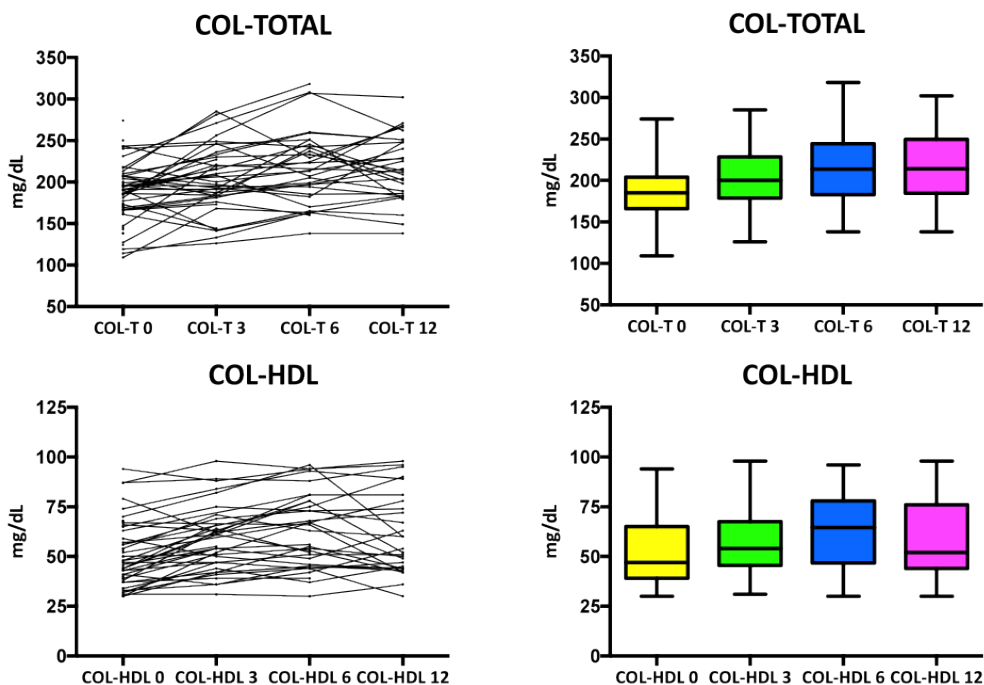


Figura 4.63. Evolución de los niveles de colesterol y colesterol-HDL a lo largo del estudio. Se representan a la izquierda el diagrama de líneas y a la derecha gráfico de cajas con la mediana, el rango intercuartílico 25-75 dentro de la caja y el resto de valores en las barras.

4.3.3.1.2. TRIGLICÉRIDOS

Los cambios en los niveles de triglicéridos en las sucesivas valoraciones no resultaron estadísticamente significativos (Tabla 25. Figura 4.64).

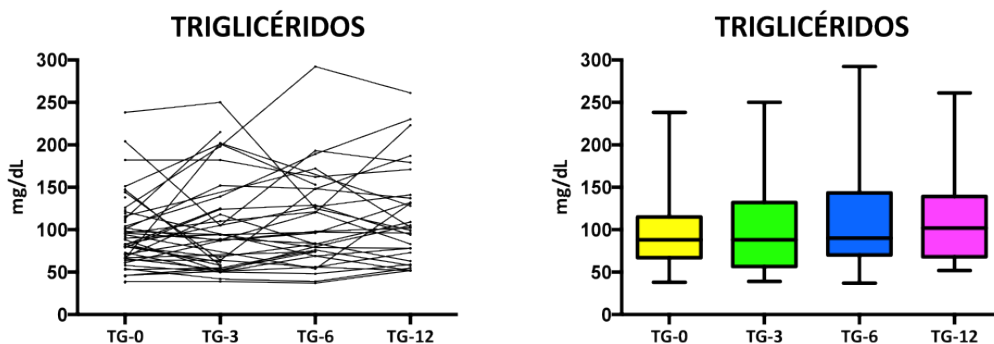


Figura 4.64. Evolución de los niveles de triglicéridos a lo largo del estudio. Se representan a la izquierda el diagrama de líneas y a la derecha el gráfico de cajas con la mediana, el rango intercuartílico 25-75 dentro de la caja y el resto de valores en las barras.

4.3.3.2. EVOLUCIÓN LONGITUDINAL DE LOS PARÁMETROS DEL EJE HHA

4.3.3.2.1. CORTISOL Y ACTH

El estudio longitudinal de los niveles de cortisol y de ACTH no mostró diferencias significativas (Tabla 25. Figura 4.65).

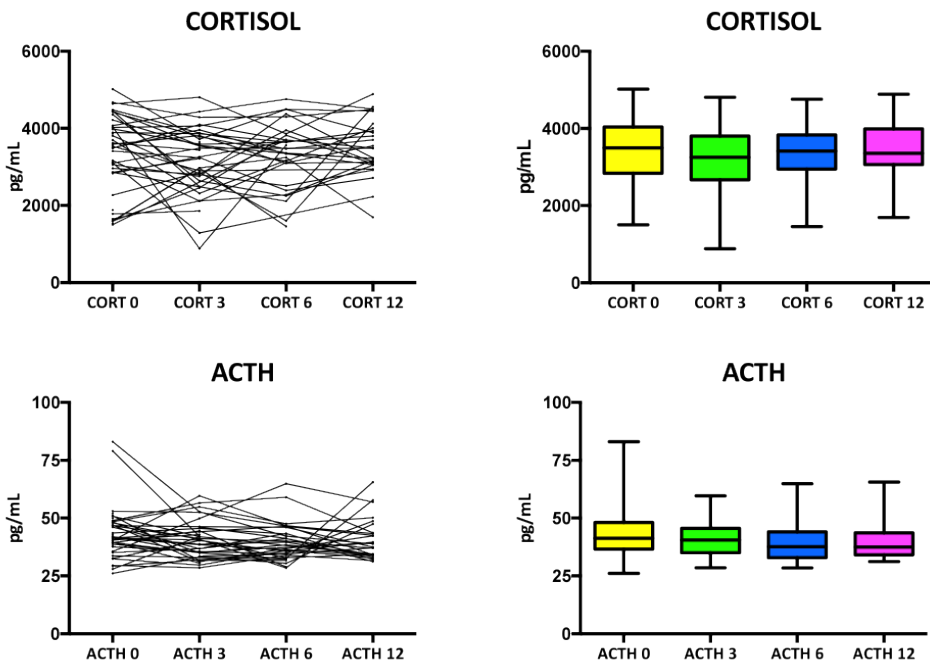


Figura 4.65. Evolución de los niveles de cortisol y ACTH a lo largo del estudio. Se representan a la izquierda el diagrama de líneas y a la derecha el gráfico de cajas con la mediana, el rango intercuartílico 25-75 dentro de la caja y el resto de valores en las barras.

4.3.3.2.2. β -ENDORFINA

No se han observado para la β -endorfina cambios que hayan resultado estadísticamente significativos en las sucesivas determinaciones (Tabla 25. Figura 4.66).

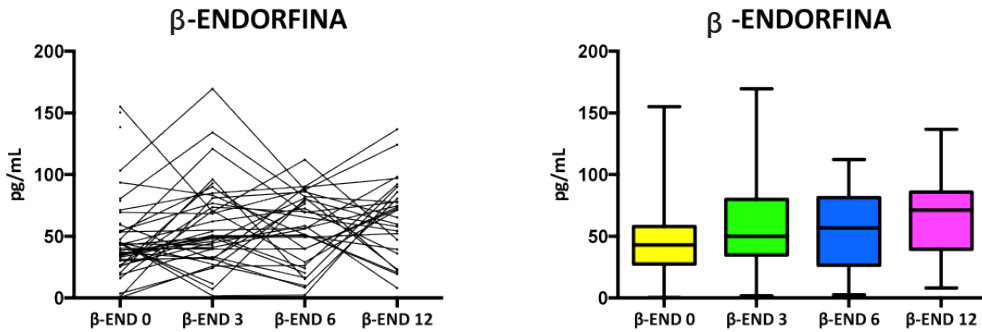


Figura 4.66. Evolución de los niveles de β -endorfina a lo largo del estudio. Se representan a la izquierda el diagrama de líneas y a la derecha el gráfico de cajas con la mediana, el rango intercuartílico 25-75 dentro de la caja y el resto de valores en las barras.

4.3.3.3. EVOLUCIÓN LONGITUDINAL DE LAS CITOCINAS PROINFLAMATORIAS

4.3.3.3.1. INTERLEUCINA 1 α

Para los niveles de IL-1 α se observaron cambios que resultaron estadísticamente significativos (F: 3,1029; p: 0,0304). A los tres meses la media de IL- α había descendido 0,14 pg/mL (IC 95%: -0,3235 – 0,0669), a los 6 meses había subido 0,01 pg/mL (IC 95%: -0,2038 – 0,2071) y al año había subido 0,24 pg/mL (IC 95%: -0,0053 – 0,4204), (Tabla 25. Figura 4.67).

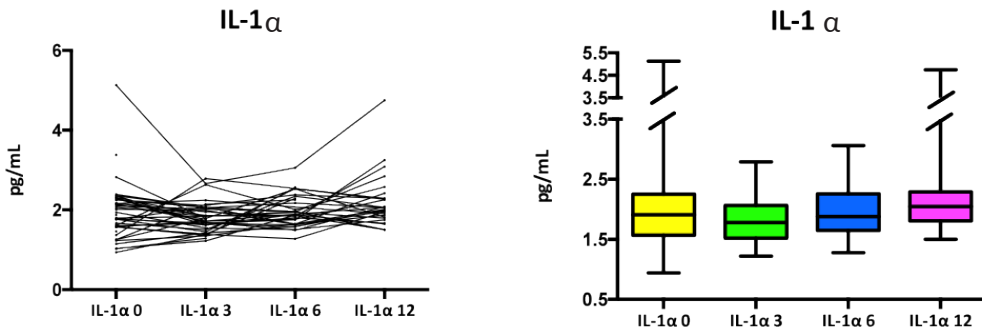


Figura 4.67. Evolución de los niveles de IL-1 α a lo largo del estudio. Se representan a la izquierda el diagrama de líneas y a la derecha el gráfico de cajas con la mediana, el rango intercuartílico 25-75 dentro de la caja y el resto de valores en las barras.

4.3.3.3.2. INTERLEUCINA 1β

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de IL-1β a los 3, 6 y 12 meses (F: 0,9045; p: 0,4422), (Tabla 25. Figura 4.68).

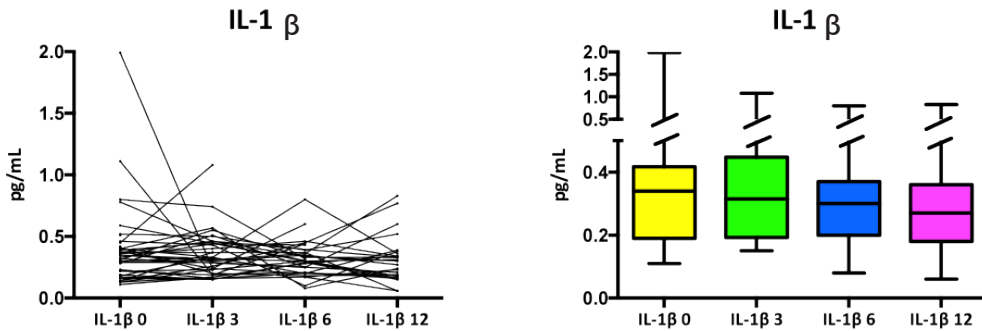


Figura 4.68. Evolución de los niveles de IL-1β a lo largo del estudio. Se representan a la izquierda el diagrama de líneas y a la derecha el gráfico de cajas con la mediana, el rango intercuartílico 25-75 dentro de la caja y el resto de valores en las barras.

4.3.3.3.3. INTERLEUCINA 6

Para los niveles de IL-6 a los tres meses la media de IL-6 había descendido 0,11 pg/mL (IC 95%: -0,28 - +0,06), a los 6 meses había bajado 0,16 pg/mL (IC 95%: -0,34 - +0,02) y al año había bajado 0,20 pg/mL (IC 95%: -0,39 - -0,03). Estos cambios no alcanzaron significación estadística (F: 1,9763; p: 0,1204), (Tabla 25. Figura 4.69)

Aunque globalmente en el ANOVA de medidas repetidas no hubo cambios estadísticamente significativos para los sucesivos niveles de IL-6, las comparaciones realizadas entre visitas muestran significación estadística en la comparación entre la visita en el mes 12 y la visita inicial (t: -2,3102; p: 0,0224), siendo posible que la gran dispersión de los datos en el mes 6, tal y como se observa en la figura 4.69, haya influido a la hora de no alcanzar significación estadística.

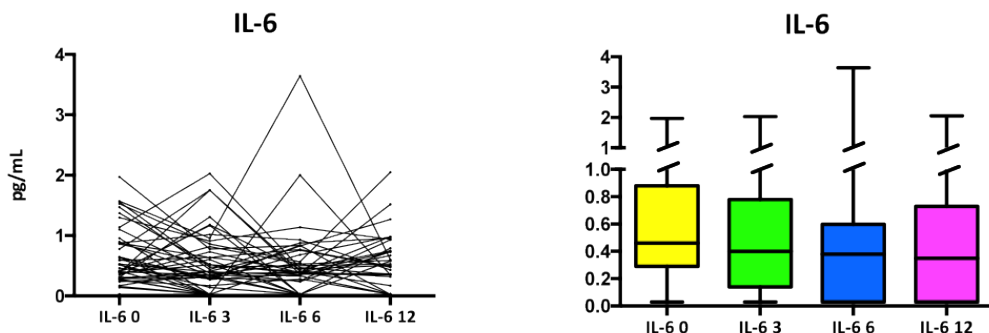


Figura 4.69. Evolución de los niveles de IL-6 a lo largo del estudio. Se representan a la izquierda el diagrama de líneas y a la derecha el gráfico de cajas con la mediana, el rango intercuartílico 25-75 dentro de la caja y el resto de valores en las barras.

4.3.3.4. FACTOR DE NECROSIS TUMORAL- α

Para los niveles de TNF- α no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las medias a los 3, 6 y 12 meses ($F: 1,3296$; $p: 0,2697$), (Tabla 25. Figura 4.70).

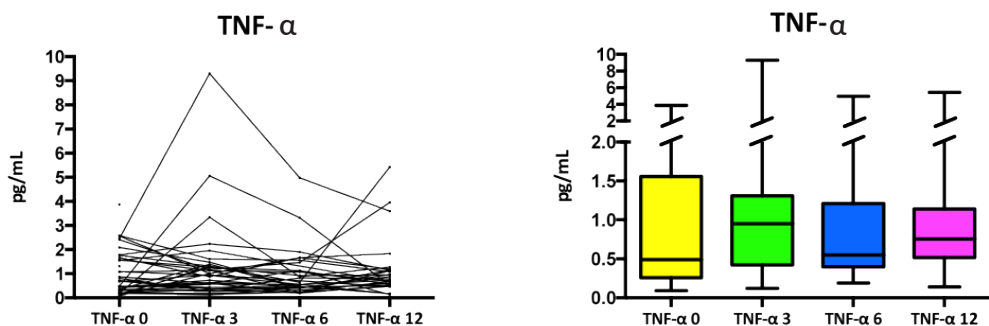


Figura 4.70. Evolución de los niveles de TNF- α a lo largo del estudio. Se representan a la izquierda el diagrama de líneas y a la derecha el gráfico de cajas con la mediana, el rango intercuartílico 25-75 dentro de la caja y el resto de valores en las barras.

4.3.3.4. EVOLUCIÓN LONGITUDINAL DE LAS CITOCINAS ANTIINFLAMATORIAS: INTERLEUCINA 10

No se detectaron tampoco diferencias significativas entre las medias de los niveles plasmáticos de IL-10 en las sucesivas determinaciones ($F: 0,3060$; $p: 0,8210$), (Tabla 25. Figura 4.71).

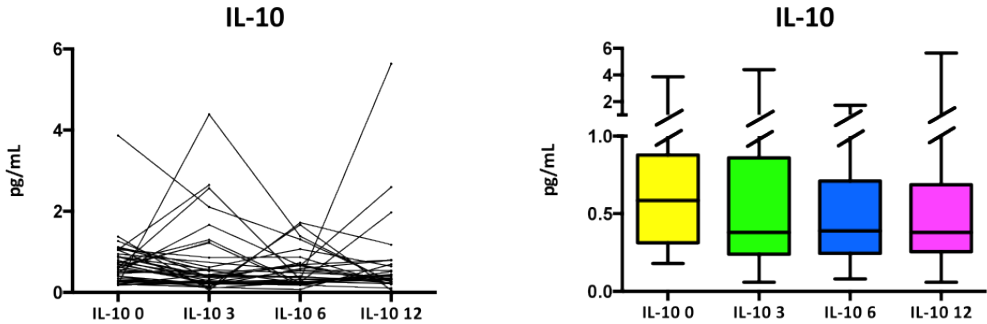


Figura 4.71. Evolución de los niveles de IL-10 a lo largo del estudio. Se representan a la izquierda el diagrama de líneas y a la derecha el gráfico de cajas con la mediana, el rango intercuartílico 25-75 dentro de la caja y el resto de valores en las barras.

4.3.3.5. EVOLUCIÓN LONGITUDINAL DE LOS MARCADORES DE NEUROPLASTICIDAD: BDNF

Las medias de los niveles plasmáticos de BDNF no mostraron diferencias significativas en las diferentes mediciones realizadas entre la determinación basal y los niveles a los 3, 6 y 12 meses (F: 1,1658; p: 0,3272), (Tabla 25. Figura 4.72).

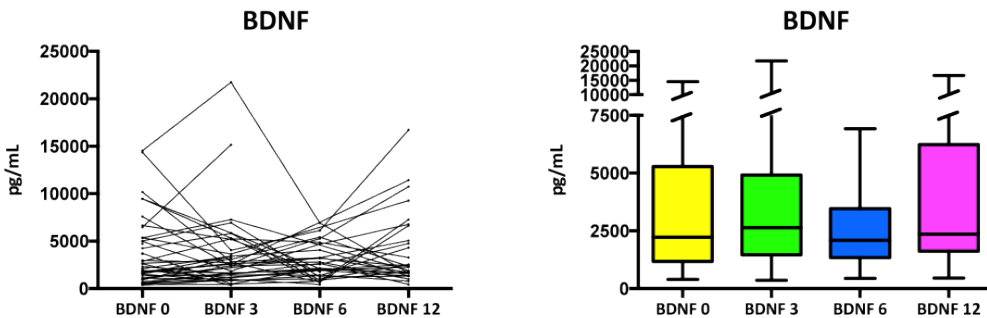


Figura 4.72. Evolución de los niveles de BDNF a lo largo del estudio. Se representan a la izquierda el diagrama de líneas y a la derecha el gráfico de cajas con la mediana, el rango intercuartílico 25-75 dentro de la caja y el resto de valores en las barras.

4.3.3.6. EVOLUCIÓN LONGITUDINAL DE LOS REACTANTES DE FASE AGUDA INFLAMATORIA: PCR.

No se hallaron diferencias significativas entre las medias de los niveles de PCR en las sucesivas determinaciones realizadas (F: 0,7362; p: 0,5331), (Tabla 25.Figura 4.73).

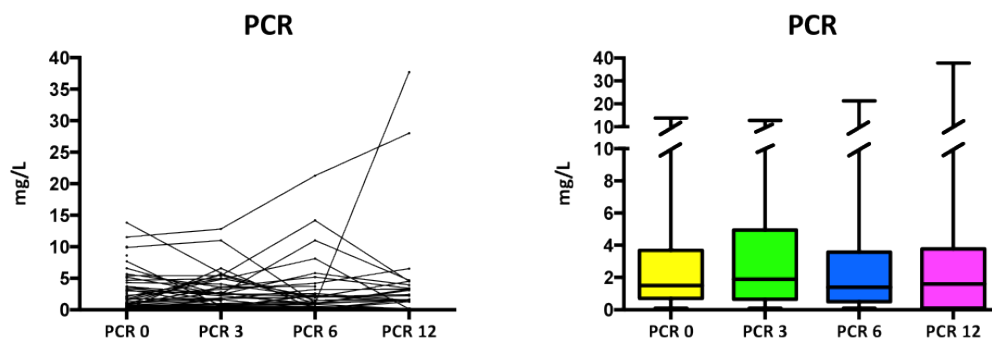


Figura 4.73. Evolución de los niveles de PCR a lo largo del estudio. Se representan a la izquierda el diagrama de líneas y a la derecha el gráfico de cajas con la mediana, el rango intercuartílico 25-75 dentro de la caja y el resto de valores en las barras.

4.3.3.7. EVOLUCIÓN LONGITUDINAL DE LOS INDICADORES DE LESIÓN GLIAL: PROTEÍNA S-100B.

En el estudio de medidas repetidas no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores sucesivos de proteína S-100B ($F: 1,1828$; $p: 0,3209$), (Tabla 25. Figura 4.74).

Sin embargo hay que reseñar que se observa una disminución progresiva con respecto al valor basal a los 6 meses y que queda cerca de la significación estadística ($t: -1,8638$; $p: 0,0657$) pero con un incremento posterior a los 12 meses que podría estar influyendo en la no significación de la prueba estadística.

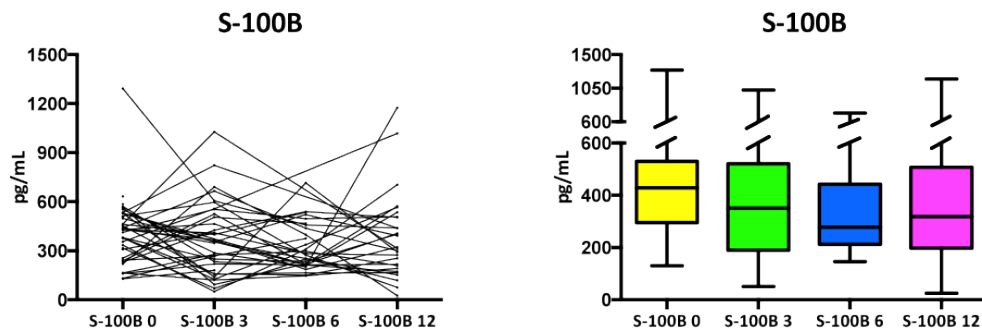


Figura 4.74. Evolución de los niveles de proteína S-100B a lo largo del estudio. Se representan a la izquierda el diagrama de líneas y a la derecha el gráfico de cajas con la mediana, el rango intercuartílico 25-75 dentro de la caja y el resto de valores en las barras.

4.3.3.8. EVOLUCIÓN LONGITUDINAL DE LOS PARÁMETROS DE LA VÍA DE LAS KINURENINAS: LA ENZIMA IDO.

En las sucesivas determinaciones realizadas no se hallaron diferencias significativas entre las medias de los niveles de IDO (F: 0,7362; p: 0,5331), (Tabla 25.Figura 4.75).

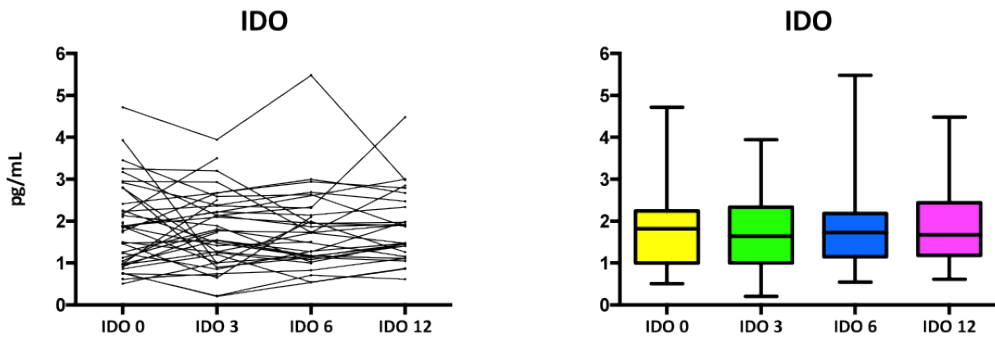


Figura 4.75. Evolución de los niveles de la enzima IDO a lo largo del estudio. Se representan a la izquierda el diagrama de líneas y a la derecha gráfico de cajas con la mediana, el rango intercuartílico 25-75 dentro de la caja y el resto de valores en las barras.

4.3.4. DIFERENCIAS EN LA EVOLUCIÓN LONGITUDINAL DE LOS PARÁMETROS ENTRE LOS PACIENTES RESPONDEDORES Y NO RESPONDEDORES.

Se ha estudiado si el hecho de ser respondedor al tratamiento antidepresivo guarda relación con la evolución de los parámetros biológicos analizados en el presente estudio. Para ello se ha distinguido entre sujetos con depresión respondedores y no respondedores, considerando respondedores al grupo de pacientes que han disminuido al menos un 50% la puntuación en las diferentes escalas en la evaluación realizada a los 3 meses. Fueron 37 pacientes los que acudieron a la valoración de los 3 meses y pudieron, por lo tanto, ser clasificados como respondedores o no respondedores. Las tasas de respondedores y no respondedores fueron diferentes según la escala utilizada (Tabla 26).

Tabla 26. TASAS DE RESPONDEDORES SEGÚN LAS DIFERENTES ESCALAS

	HAMD	MADRS	BDI
Respondedores	30	26	21
No respondedores	7	11	16
Tasa	81,1%	70,3%	56,8%

Tabla 26. Tasas de respondedores según las diferentes escalas

En cada uno de los grupos se ha estudiado la evolución longitudinal de los diferentes parámetros analíticos por medio de análisis estadístico con un modelo mixto de análisis de la varianza (ANOVA) de medidas repetidas. En la Tabla 27 se presenta la significación del ANOVA de medidas repetidas en el grupo total de pacientes y en los grupos de respondedores (frente a no respondedores) según las diferentes escalas.

Tabla 27. EVOLUCIÓN LONGITUDINAL DE LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS SEGÚN LOS PACIENTES SON RESPONDEDORES O NO RESPONDEDORES

	Todos		HAMD		MADRS		BDI	
	p	p-L	p-R	p-L	p-R	p-L	p-R	
Glucosa	0,1917	0,2345	0,4525	0,1784	0,5936	0,2350	0,8864	
Col-total	<0,0001(*)	<0,0001(*)	0,1794	<0,0001(*)	0,8775	<0,0001(*)	0,7204	
Col-HDL	<0,0001 (*)	<0,0001 (*)	0,5439	<0,0001 (*)	0,0638	<0,0001 (*)	0,7799	
Triglic.	0,1322	0,2009	0,3175	0,1498	0,3207	0,2017	0,6540	
Cortisol	0,4154	0,2409	0,2787	0,2237	0,0818	0,2404	0,3658	
ACTH	0,3154	0,2436	0,8483	0,1605	0,8836	0,2436	0,4691	
β-endorf	0,2205	0,0472(*)	0,1809	0,0500	0,7264	0,0480(*)	0,3546	
IL-1α	0,0304(*)	0,0507	0,6498	0,0478(*)	0,9197	0,0492(*)	0,1488	
IL-1β	0,4422	0,5539	0,3218	0,5301	0,8375	0,5554	0,9353	
IL-6	0,1204	0,1934	0,2715	0,2482	0,0086 (*)	0,1928	0,0131(*)	
TNF-α	0,2697	0,3059	0,3042	0,3018	0,1627	0,3059	0,3785	
IL-10	0,8221	0,8229	0,8413	0,8495	0,6352	0,8230	0,846	
BDNF	0,3272	0,2755	0,8893	0,2342	0,8115	0,2754	0,7019	
PCR	0,5331	0,5889	0,9772	0,6083	0,4915	0,5889	0,8761	
S-100B	0,3209	0,6291	0,7179	0,6147	0,4793	0,6285	0,5937	
IDO	0,7614	0,7197	0,9671	0,7027	0,7866	0,7200	0,3788	

Tabla 27. Evolución longitudinal de los parámetros analíticos según los pacientes son respondedores o no respondedores. Se presenta el valor de p de significación estadística del ANOVA de medidas repetidas para la evolución temporal (Tabla 25); p-R: significación atribuible a las diferencias entre ser respondedor frente a no respondedor; p-L: significación del ANOVA de medidas repetidas para la evolución longitudinal tras controlar el efecto de respondedor-no respondedor. Col: colesterol; HDL: lipoproteína de alta densidad; Triglic.: Triglicéridos; ACTH: hormona adrenocorticotropa; β-endorf: β-endorfina; IL: interleucina; BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; PCR: proteína C reactiva; IDO: indolamina 2,3-dioxigenasa.

4.3.4.1. EVOLUCIÓN LONGITUDINAL DE LOS NIVELES DE IL-1 α EN PACIENTES RESPONDEDORES Y NO RESPONDEDORES.

Como se ha descrito en el apartado 4.3.3., se habían observado, de forma global para todos los pacientes, cambios longitudinales en los niveles de IL-1 α que resultaron estadísticamente significativos (p: 0,0304; Tablas 25 y 27).

Al distinguir entre respondedores y no respondedores no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en ninguna de las escalas (p-R), manteniéndose la significación en los cambios longitudinales de IL-1 α al controlarse el factor respondedor (p-L) para MADRS y BDI y rozando la significación para HAMD (Tablas 27 y 27.1).

Tabla 27.1 (extraída de Tabla 27). EVOLUCIÓN LONGITUDINAL DE IL-1 α SEGÚN LOS PACIENTES SON RESPONDEDORES O NO RESPONDEDORES

	Todos	HAMD		MADRS		BDI	
	p	p-L	p-R	p-L	p-R	p-L	p-R
IL-1 α	0,0304(*)	0,0507	0,6498	0,0478(*)	0,9197	0,0492(*)	0,1488

Tabla 27.1. Evolución longitudinal de la IL-1 α según los pacientes son respondedores o no respondedores. Se presenta el valor de p de significación estadística del ANOVA de medidas repetidas para la evolución temporal para el total de los pacientes (Tabla 25); p-R: significación atribuible a las diferencias entre ser respondedor frente a no respondedor; p-L: significación del ANOVA de medidas repetidas para la evolución longitudinal de IL-1 α tras controlar el efecto de respondedor-no respondedor.

Se han descrito en la siguiente tabla las medias de los niveles de IL-1 α en los distintos grupos en el momento basal, a los 3, a los 6 y a los 12 meses (Tabla 28. Figura 4.76).

Tabla 28. DESCRIPCIÓN DE LOS NIVELES MEDIOS DE IL-1 α

	Basal	3 meses	6 meses	12 meses
	Me (DE)	Me (DE)	Me (DE)	Me (DE)
Todos	1,95 (0,70)	1,81 (0,38)	1,96 (0,39)	2,19 (0,67)
HAMD-R	1,94 (0,78)	1,82 (0,40)	1,95 (0,42)	2,21 (0,70)
HAMD-NR	1,85 (0,44)	1,79 (0,32)	2,07 (0,27)	1,88 (0,36)
MADRS-R	1,93 (0,81)	1,81 (0,39)	1,88 (0,39)	2,20 (0,74)
MADRS-NR	1,92 (0,44)	1,77 (0,37)	2,26 (0,27)	2,02 (0,29)
BDI-R	2,05 (0,85)	1,89 (0,41)	1,94 (0,40)	2,33 (0,77)
BDI-NR	1,75 (0,46)	1,70 (0,32)	2,02 (0,40)	1,88 (0,29)

Tabla 28. Descripción de los niveles medios de IL-1 α en la muestra total y en los grupos de respondedores y no respondedores según las escalas HAMD, MADRS y BDI. Se presentan la media y la desviación estándar. Me: media; DE: desviación estándar; HAMD: puntuación en la escala Hamilton; MADRS: puntuación en la escala MADRS; BDI: puntuación en la escala BDI; R: respondedores; NR: no respondedores.

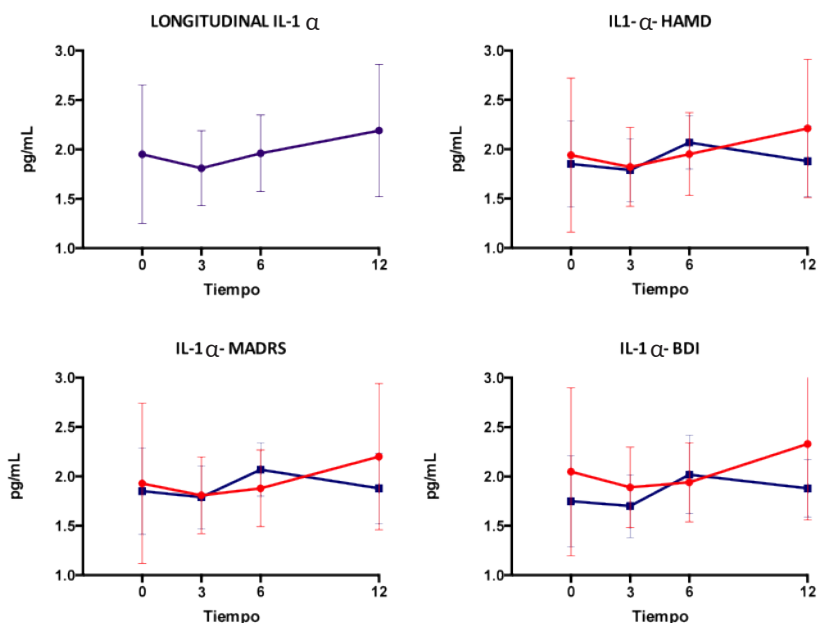


Figura 4.76. Representación gráfica de la evolución longitudinal de los niveles de IL-1 α de forma conjunta y distinguiendo entre respondedores y no respondedores según las diferentes escalas. Se representa en morado al total de pacientes, en rojo a los respondedores y en azul a los no respondedores.

4.3.4.2. EVOLUCIÓN LONGITUDINAL DE LOS NIVELES DE IL-6 EN PACIENTES RESPONDEDORES Y NO RESPONDEDORES.

En los niveles de IL-6 no se habían detectado cambios estadísticamente significativos en la evolución longitudinal del grupo de pacientes total (p : 0,1204; Tablas 25 y 27).

Al analizar por separado a los respondedores y no respondedores no se detectaron diferencias significativas entre los grupos al clasificar según la HAMD pero sí al distinguir los grupos con la escala MADRS (p : 0,0086) y con el BDI (p : 0,0131), (Tablas 27 y 27.2).

Tabla 27.2 (extraída de Tabla 27). EVOLUCIÓN LONGITUDINAL DE IL-6 SEGÚN LOS PACIENTES SON RESPONDEDORES O NO RESPONDEDORES

	Todos	HAMD		MADRS		BDI	
	p	p-L	p-R	p-L	p-R	p-L	p-R
IL-6	0,1204	0,1934	0,2715	0,2482	0,0086 (*)	0,1928	0,0131(*)

Tabla 27.2. Evolución longitudinal de IL-6 según los pacientes son respondedores o no respondedores. Se presenta el valor de p de significación estadística del ANOVA de medidas repetidas para la evolución temporal para el total de los pacientes (Tabla 25); p-R: significación atribuible a las diferencias entre ser respondedor frente a no respondedor; p-L: significación del ANOVA de medidas repetidas para la evolución longitudinal de IL-6 tras controlar el efecto de respondedor-no respondedor.

Al observar las medias de los niveles de IL-6 en los distintos grupos en el momento basal, a los 3, a los 6 y a los 12 meses (Tabla 28) parece confirmarse que los niveles de IL-6 serían diferentes entre respondedores y no respondedores, cuando la distinción entre estos se realiza mediante las escalas MADRS y BDI. En todo caso, el perfil temporal de ambos grupos fue similar, no modificándose en el seguimiento longitudinal (Tabla 29. Figura 4.77).

Dado que los grupos de respondedores y no respondedores no estaban balanceados en cuanto parámetros como el IMC, que había demostrado guardar relación con los niveles de IL-6, no se profundizó más en las posibles diferencias entre grupos.

Tabla 29. DESCRIPCIÓN DE LOS NIVELES MEDIOS DE IL-6

	Basal	3 meses	6 meses	12 meses
	Me (DE)	Me (DE)	Me (DE)	Me (DE)
Todos	0,63 (0,47)	0,52 (0,49)	0,47 (0,62)	0,43 (0,46)
HAMD-R	0,79 (0,50)	0,69 (0,48)	0,57 (0,48)	0,56 (0,48)
HAMD-NR	0,37 (0,10)	0,54 (0,43)	0,32 (0,24)	0,38 (0,46)
MADRS-R	0,87 (0,49)	0,69 (0,45)	0,62 (0,70)	0,59 (0,50)
MADRS-NR	0,33 (0,13)	0,58 (0,53)	0,31 (0,22)	0,41 (0,40)
BDI-R	0,90 (0,50)	0,73 (0,47)	0,67 (0,75)	0,56 (0,51)
BDI-NR	0,46 (0,33)	0,56 (0,48)	0,31 (0,25)	0,47 (0,43)

Tabla 29. Descripción de los niveles medios de IL-6 en la muestra total y en los grupos de respondedores y no respondedores según las escalas HAMD, MADRS y BDI. Se presentan la media y la desviación estándar. Me: media; DE: desviación estándar; HAMD: puntuación en la escala Hamilton; MADRS: puntuación en la escala MADRS; BDI: puntuación en la escala BDI; R: respondedores; NR: no respondedores.

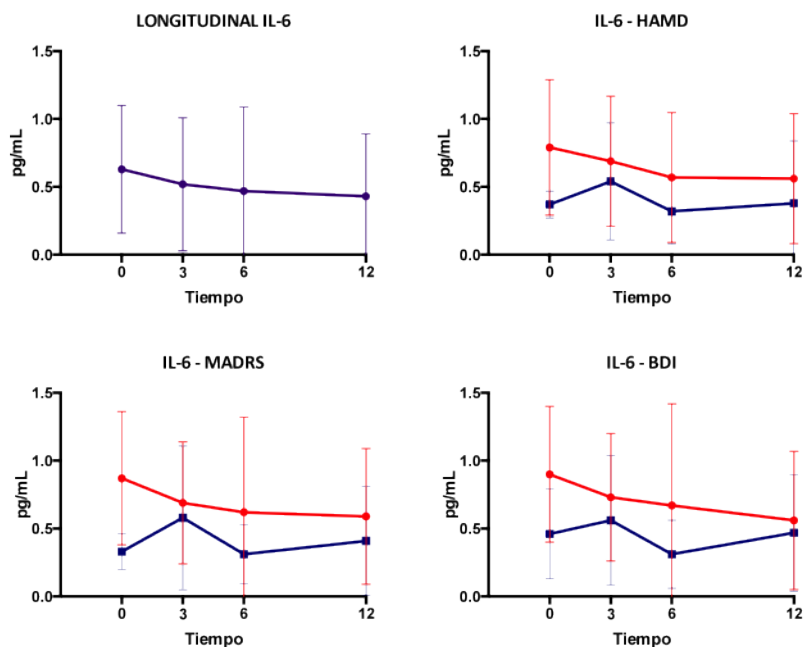


Figura 4.77. Representación gráfica de la evolución longitudinal de los niveles de IL-6 de forma conjunta y en respondedores y no respondedores según las diferentes escalas. Se representa en morado al total de pacientes, en rojo a los respondedores y en azul a los no respondedores.

4.3.4.3. EVOLUCIÓN LONGITUDINAL DE LOS NIVELES DE β -ENDORFINA EN PACIENTES RESPONDEDORES Y NO RESPONDEDORES.

Con respecto a los datos relativos a la β -endorfina, no se habían detectado cambios estadísticamente significativos en la evolución longitudinal del grupo de pacientes total (p : 0,2205; Tablas 25 y 27).

Cuando se distinguió entre los grupos de respondedores y no respondedores tampoco se encontraron diferencias entre los grupos con la HAMD (p : 0,1809), con la MADRS (p : 0,7264) ni con el BDI (p : 0,3546). Sin embargo, cuando se controló para el hecho de ser respondedor o no respondedor, sí se observó una variación significativa en la evolución longitudinal de los niveles de β -endorfina (Tablas 27 y 27.3).

Tabla 27.3 (extraída de Tabla 27). EVOLUCIÓN LONGITUDINAL DE β-ENDORFINA SEGÚN LOS PACIENTES SON RESPONDEDORES O NO RESPONDEDORES

	Todos	HAMD		MADRS		BDI	
	p	p-L	p-R	p-L	p-R	p-L	p-R
β-endorf	0,2205	0,0472(*)	0,1809	0,05	0,7264	0,0480(*)	0,3546

Tabla 27.3. Evolución longitudinal de β-endorfina según los pacientes son respondedores o no respondedores. Se presenta el valor de p de significación estadística del ANOVA de medidas repetidas para la evolución temporal para el total de los pacientes (Tabla 25); p-R: significación atribuible a las diferencias entre ser respondedor frente a no respondedor; p-L: significación del ANOVA de medidas repetidas para la evolución longitudinal de IL-6 tras controlar el efecto de respondedor-no respondedor.

Al observar las medias de los niveles de β-endorfina en los distintos grupos en el momento basal, a los 3, a los 6 y a los 12 meses parece observarse un incremento en los niveles que en los sujetos no respondedores ofrece un máximo a los 6 meses mientras que en los sujetos respondedores aparece a los 12 meses (Tabla 30. Figura 4.78). En ese sentido, llama la atención el descenso observado en los sujetos respondedores durante la evaluación a los 6 meses.

Tabla 30. DESCRIPCIÓN DE LOS NIVELES MEDIOS DE β-ENDORFINA

	Basal Me (DE)	3 meses Me (DE)	6 meses Me (DE)	12 meses Me (DE)
Todos	49,43 (34,76)	59,12 (35,23)	55,47 (29,91)	65,12 (31,88)
HAMD-R	47,45 (30,94)	63,51 (36,54)	54,58 (29,84)	66,75 (33,37)
HAMD-NR	27,65 (18,13)	41,25 (23,36)	68,59 (29,19)	49,46 (22,86)
MADRS-R	42,74 (21,47)	62,23 (38,40)	53,13 (28,01)	69,88 (33,75)
MADRS-NR	45,84 (46,42)	51,27 (25,22)	69,16 (33,80)	47,66 (21,99)
BDI-R	44,32 (22,24)	63,95 (37,70)	53,02 (30,56)	70,47 (34,43)
BDI-NR	44,83 (155,1)	72,71 (83,23)	81,25 (112,1)	77,06 (98,26)

Tabla 30. Descripción de los niveles medios de β-endorfina en la muestra total y en los grupos de respondedores y no respondedores según las escalas HAMD, MADRS y BDI. Se presentan la media y la desviación estándar. Me: media; DE: desviación estándar; HAMD: puntuación en la escala Hamilton; MADRS: puntuación en la escala MADRS; BDI: puntuación en la escala BDI; R: respondedores; NR: no respondedores.

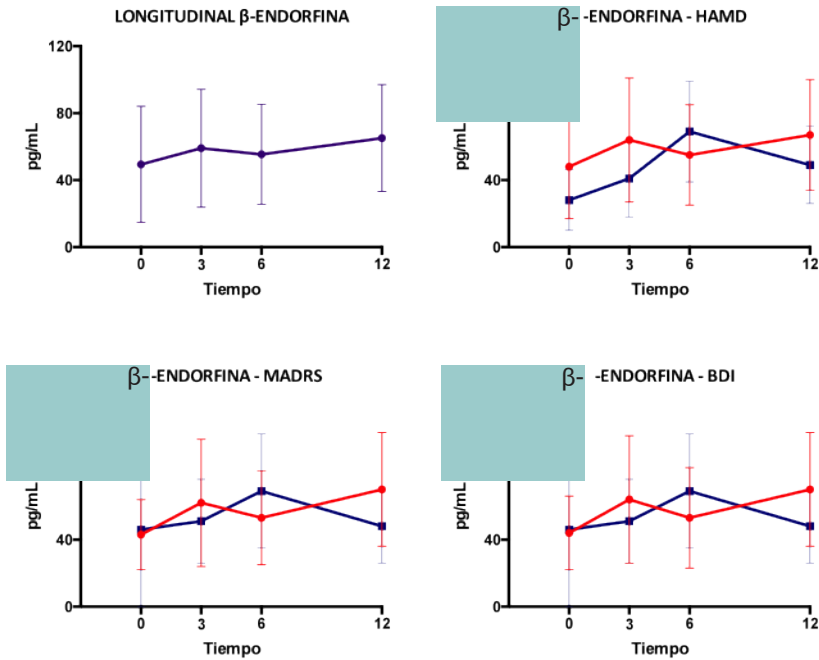


Figura 4.78. Representación gráfica de la evolución longitudinal de los niveles de β -endorfina en respondedores y no respondedores según las diferentes escalas. Se representa en morado al total de pacientes, en rojo a los respondedores y en azul a los no respondedores.

No se ha profundizado más en este aspecto al tratarse de grupos no balanceados y con un escaso número de sujetos con seguimiento completo.

5. DISCUSIÓN

A pesar de la existencia de múltiples tratamientos farmacológicos, la depresión sigue siendo una enfermedad con una alta tasa de cronificación y recurrencia y que produce un importante sufrimiento a los pacientes sobre todo cuando persiste en el largo plazo. Por todo ello en este trabajo se ha intentado valorar la existencia de posibles marcadores que ayuden a identificar posibles mecanismos fisiopatológicos que influyan en la enfermedad así como biomarcadores que contribuyan a identificar a los pacientes con depresión o a diferenciar grupos de pacientes con diferentes características como la respuesta o no respuesta a los tratamientos .

5.1. DIFERENCIAS ENTRE LOS GRUPOS DE CASOS Y DE CONTROLES

5.1.1. DIFERENCIAS ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS CASOS Y LOS CONTROLES

Los grupos de casos y controles difirieron en la edad, el tipo de convivencia, el nivel educativo y la situación laboral (Tabla 1).

Estas diferencias pueden ser explicadas por el origen de los distintos grupos. El grupo de controles era más joven al provenir en gran medida de población activa laboralmente en nuestro propio hospital, esta diferencia en la edad puede explicar también las diferencias en el tipo de convivencia, en la situación laboral de los grupos (mayor índice de trabajadores activos en los controles) y en el nivel educativo (alta proporción de estudios superiores en los trabajadores del hospital).

5.1.1.1. IMPORTANCIA DE LAS DIFERENCIAS EN LA EDAD

En la edad avanzada se producen cambios en varias de las variables determinadas en este trabajo.

Hay trabajos que describen que en la edad avanzada se produce una disminución de las cifras de colesterol-HDL (Ferrara y cols., 1997), aunque esta afirmación es negada en otros estudios que sí encuentran cambios en las cifras de colesterol total pero no en las de colesterol-HDL (Weijenberg y cols., 1996) y también es conocido que la tasa de diabetes se incrementa conforme avanza la edad (Choi y Shi, 2001). Además, la edad es un factor de riesgo para la aparición de ECV no solo por la influencia del resto de factores de riesgo vascular sino también como factor independiente (Dhingra y Vasan, 2012).

Como se va a ir comentando también a lo largo de la discusión, la edad también produce cambios en el sistema inmune. En la edad avanzada se describe una alteración del funcionamiento del sistema inmune, lo que se ha denominado “inmunosenescencia”, con una acción más débil de los mecanismos anti-oxidantes, lo que produce un incremento de ROS y RNS que induce a su vez un incremento de la actividad de los macrófagos en el proceso inflamatorio, con una sobreproducción de moléculas proinflamatorias como la IL-6, la IL-1 β o el TNF- α y también se han descrito mayores niveles en las proteínas de fase aguda como la PCR (Ballou y cols., 1996; Chung y cols., 2009; Weiskopf y cols., 2009). Se han descrito asimismo cambios en el SNC, donde se ha observado una hiperactivación de la microglía en el cerebro en la edad avanzada incluso en ausencia de enfermedad, que se puede traducir en una respuesta inmune exagerada en el SNC ante la activación inmune (Godbout y Johnson, 2006).

Por todo ello la diferencia de edad hallada entre los grupos (p : 0,0009) supone una limitación de este trabajo y es preciso tenerla siempre en cuenta en la interpretación de los resultados.

5.1.1.2. IMPORTANCIA DE LA NO EXISTENCIA DE DIFERENCIAS EN EL SEXO

En relación con el género, no se hallaron diferencias entre los dos grupos en la proporción entre hombres y mujeres, predominando en ambos grupos las mujeres (64% en el grupo de los casos y 69% en el caso de los controles), en una proporción de géneros similar a la descrita en diferentes estudios epidemiológicos acerca de la depresión. Por ejemplo, una revisión acerca de las diferencias de género en depresión publicada en 2003 describe

que en los diferentes estudios la prevalencia de depresión es superior en mujeres con una ratio que oscila entre 1.3 y 3.1 (Kuehner, 2003).

Se sabe que las hormonas sexuales tienen un efecto modulador sobre el sistema inmune y se han descrito diferencias de género en población sana, mostrando una mayor liberación de citocinas proinflamatorias como el TNF- α , la IL-1 β o la IL-6 en los hombres que en las mujeres ante la administración de LPS (Aulock y cols., 2006) y también diferencias en los patrones de respuesta ante situaciones de estrés psicológico agudo (Prather y cols., 2009). Asimismo, las diferencias se observan también en enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia, donde hay estudios que describen mayor elevación de los niveles de IL-6 en mujeres (Lee y cols., 2016). Otro parámetro en el que se han descrito diferencias entre géneros es la PCR, que es más alta en mujeres que en varones (Khera y cols., 2005).

Por todo ello, el hecho de que la proporción de hombres y mujeres en el estudio sea similar en los grupos de casos y de controles ($p: 0,722$) permite que el sexo no resulte una variable de confusión en las comparaciones de los diferentes parámetros.

5.1.2. DIFERENCIAS ANTROPOMÉTRICAS Y EN LOS ANTECEDENTES MÉDICOS ENTRE LOS CASOS Y LOS CONTROLES

5.1.2.1. DIFERENCIAS EN LOS DATOS ANTROPOMÉTRICOS

No se encontraron diferencias significativas en los datos antropométricos del grupo de casos y de los controles. Ambos grupos resultaron similares en las cifras de IMC y de presión arterial, tanto sistólica (PAS) como diastólica (PAD).

5.1.2.1.1. IMPORTANCIA DE LA NO EXISTENCIA DE DIFERENCIAS EN EL IMC ENTRE LOS GRUPOS

Están descritos en la literatura diversos cambios en los parámetros inflamatorios en relación con el IMC dado que, como se ha descrito en la introducción, la grasa periférica

y los adipocitos son una fuente importante de inflamación y de liberación de citocinas y se ha comprobado además que el IMC puede influir en los niveles de diferentes parámetros analíticos medidos en este estudio.

Por ejemplo, un metaanálisis realizado en poblaciones diferentes ha comprobado que la obesidad se asocia con una elevación de los niveles de PCR, sobre todo en mujeres y en individuos europeos y norteamericanos y que esta asociación, que aparece desde la infancia, no distingue entre sexos hasta la edad adulta (Choi y cols., 2013). Se ha descrito asimismo que tanto la IL-6 como la PCR se elevan en la obesidad, interviniendo de esa manera en el desarrollo de ECV (Van Gaal y cols., 2006) y son varios los estudios que han mostrado también la asociación entre la obesidad y las cifras más altas de PCR, IL-6 y TNF- α en individuos sanos (Panagiotakos y cols., 2005; Park y cols., 2005; Shelton y cols., 2015). Otras sustancias que también pueden correlacionar con el IMC son la proteína S-100B (Steiner y cols., 2010) y laIDO (Brandacher y cols., 2007).

Por todo lo anterior es destacable que en este trabajo el IMC sea similar en ambos grupos (p : 0,5837), por la importancia de evitar este posible factor de confusión para muchos de los parámetros analíticos estudiados.

5.1.2.2. DIFERENCIAS EN LOS ANTECEDENTES MÉDICOS

5.1.2.2.1. DIABETES

En la literatura revisada se describe una relación bidireccional entre la diabetes, sobre todo la diabetes tipo 2, y la depresión; por ejemplo, un metaanálisis publicado en 2012 describe que las tasas de depresión en pacientes con diabetes son al menos el doble de las de la población sin enfermedades crónicas (Roy y Lloyd, 2012).

Otro factor que hace pensar en una posible tasa mayor de diabetes en el grupo de casos es la diferencia de edad descrita entre los grupos comparados, que es mayor en el grupo de pacientes con depresión, ya que la edad es un factor de riesgo para la aparición de diabetes (Choi y Shi, 2001).

A pesar de todo ello, no se ha detectado que exista una diferencia estadísticamente significativa entre la tasa de diabetes del grupo de pacientes con depresión y la del grupo de controles ($p: 0,6807$), tal vez por un insuficiente tamaño de la muestra.

5.1.2.2.2. TABAQUISMO

Con respecto al tabaquismo, aunque parecía ser más prevalente en el grupo de pacientes (27% en pacientes y 18% en controles), esta diferencia no llegó a alcanzar significación estadística ($p:0,2227$), (Tabla 2. Figura 4.12).

En los estudios revisados se ha visto que el tabaquismo resulta más prevalente en los pacientes con enfermedad psiquiátrica que en la población general. Por ejemplo, un estudio publicado en 2000 acerca del tabaquismo en población con enfermedad psiquiátrica de Estados Unidos entre los años 1991 y 1992 describe que la prevalencia de tabaquismo activo en pacientes con depresión mayor y distimia está en torno al 37% mientras que en la población sin enfermedad psiquiátrica es del 22,5% (Lasser y cols., 2000); otro trabajo posterior, basado en datos de 2007 de población estadounidense y australiana, describe una tasa del 38% en pacientes con trastornos depresivos frente al 22,3% en personas sin trastorno psiquiátrico (Lawrence y cols., 2009).

Las tasas de tabaquismo halladas en este trabajo resultan menores que las de estas publicaciones, posiblemente debido a la disminución de las tasas de tabaquismo en los últimos años (Catalina Romero y cols., 2012; Cherry y Schappert, 2014) y es posible que la diferencia pudiera llegar a alcanzar significación estadística si se incrementara el tamaño de la muestra.

5.1.2.3. ACERCA DE LA MAYOR TASA DE ECV EN EL GRUPO DE CASOS

Sí se encontró una tasa más elevada de ECV en el grupo de pacientes con depresión que en los controles (Tabla 2. Figura 4.13), coincidiendo en este caso con lo descrito en la literatura (Hare y cols., 2014).

El grupo de pacientes poseía mayor tasa de ECV aunque los grupos no diferían en los principales factores de riesgo vascular como la tasa de diabetes, de colesterol total o de tabaquismo ni tampoco en el IMC (Tzoulaki y cols., 2016). Este dato apoya los trabajos

que afirman que la asociación entre depresión y ECV es independiente de la asociación entre depresión y el resto de factores de riesgo cardiovascular como el tabaquismo, la obesidad o la diabetes (Baune y cols., 2012; Nemeroff y Goldschmidt-Clermont, 2012).

5.1.3. DIFERENCIAS ENTRE LOS PARÁMETROS METABÓLICOS DE LOS CASOS Y CONTROLES

Dentro de los parámetros analíticos consideramos a los parámetros metabólicos como variables independientes, buscando valorar la posible influencia que puedan tener sobre el resto de resultados analíticos que son los que globalmente denominamos “parámetros inflamatorios” dado que, como se ha descrito en la introducción, están en relación con los posibles mecanismos inflamatorios que se ven implicados en la depresión.

Dentro de los parámetros metabólicos se han visto diferencias a tener en cuenta para el estudio en los niveles de colesterol-HDL y en los niveles de triglicéridos (Tabla 5. Figuras 4.25 y 4.26).

5.2. ESTUDIO DE LAS CORRELACIONES DE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES

Antes de continuar es preciso valorar si las diferencias existentes entre los grupos, resumidas en el apartado previo 5.1., van a tener influencia sobre los diferentes parámetros inflamatorios que se miden en este trabajo. En este sentido se consideraron como variables independientes la edad, el nivel de colesterol-HDL, el nivel de triglicéridos y la presencia de ECV previa por tratarse de las variables que difirieron entre los dos grupos y que podrían de ese modo haber influido sobre las diferencias halladas en los parámetros inflamatorios. Además, como se ha explicado previamente, también se estudió la influencia del IMC porque está descrita en la literatura una repercusión de este factor sobre los parámetros inflamatorios.

5.2.1. POSIBLE INFLUENCIA DE LA EDAD SOBRE LOS PARÁMETROS INFLAMATORIOS BASALES

En el estudio de correlaciones entre la edad y los parámetros basales se observó la existencia de correlación entre la edad y los niveles de cortisol y de IL-10 (Tabla 6).

En relación con el cortisol se observó que esta asociación con la edad ($p: 0,0038$) mostraba diferente comportamiento entre los dos grupos de sujetos dado que no existía en el grupo de controles ($p: 0,700$) pero sí en el los pacientes con depresión ($p: 0,0134$), (Tabla 7. Figura 4.39). Este hecho puede sugerir, de manera indirecta, que las diferencias observadas entre casos y controles para los niveles de cortisol no pueden explicarse exclusivamente por la mayor edad promedio de los casos y que el hecho de sufrir depresión influye en esta asociación entre el cortisol y la edad.

Con respecto a la IL-10, aunque el estudio de correlación mostraba que existía una asociación con la edad ($p: 0,0254$), al distinguir entre casos y controles no se observó esta correlación en ninguno de los grupos (p casos: $0,5654$; p controles: $0,0640$), (Tabla 7. Figura 4.40). A pesar de ello hay que observar que el grupo de los casos queda en el límite de la significación estadística, lo que podría apuntar a que los hallazgos de diferencias entre casos y controles en los niveles de IL-10 podrían estar, al menos en parte, sesgados por las diferencias en la edad.

5.2.2. POSIBLE INFLUENCIA DE LOS NIVELES DE COLESTEROL-HDL SOBRE LOS PARÁMETROS INFLAMATORIOS BASALES

En el estudio de correlación se observó asociación negativa entre el colesterol-HDL y los niveles de PCR y de IDO; es decir, que menores niveles de colesterol-HDL se asocian a elevación de la PCR y de la IDO (Tabla 8).

Al observar la asociación negativa entre los niveles de colesterol-HDL y los de PCR ($p < 0,001$) y distinguir también entre los dos grupos, la asociación entre estas variables se confirmó para los casos ($p < 0,0001$) pero no en controles ($p: 0,0839$), (Tabla 9. 4.41). Esta discrepancia entre los grupos permite pensar que, dada su ausencia en controles, el incremento de los niveles de PCR en el grupo de casos no es achacable a una relación causal inversa con los niveles de colesterol-HDL en ese grupo e indirectamente parece sugerir que se puede tratar de un hallazgo vinculado directamente al hecho de pertenecer al grupo de casos por padecer depresión.

Con respecto a la asociación del colesterol-HDL con los niveles de IDO que se observó globalmente ($p: 0,0396$) sucedió que al distinguir entre los grupos se mantuvo la asociación en los casos ($p: 0,0396$) pero no en los controles ($p: 0,2111$), (Tabla 9. Figura 4.42). Nuevamente, este dato parece sugerir que el incremento de los niveles de IDO en el grupo de casos no es achacable a una influencia directa de un menor nivel de colesterol-HDL en estos sujetos dado que no se observa correlación negativa en el grupo control.

5.2.3. POSIBLE INFLUENCIA DEL NIVEL DE TRIGLICÉRIDOS SOBRE LOS PARÁMETROS INFLAMATORIOS BASALES

Se observó en este caso una asociación entre las cifras de triglicéridos y de PCR ($p: 0,0003$), (Tabla 10) que, al distinguir entre casos y controles, se mantuvo en el grupo de los pacientes con depresión ($p < 0,0001$) pero no en los controles ($0,2865$). Este hecho sugiere que las diferencias en los niveles de triglicéridos entre casos y controles no son las responsables de las diferencias en los niveles de PCR entre ambos grupos (Tabla 11. Figura 4.43).

5.2.4. POSIBLE INFLUENCIA DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC) SOBRE LOS PARÁMETROS INFLAMATORIOS BASALES

En el estudio de correlación entre el IMC y los parámetros inflamatorios basales se alcanzó significación estadística para la asociación entre el IMC y la IL-6 así como entre el IMC y la PCR.

En el caso del IMC y la IL-6 la asociación entre estas dos variables ($p: 0,0253$), mostrada en la tabla 12, se mantuvo en el grupo de los controles ($p: 0,0176$) pero no en los casos ($p: 0,5703$), (Tabla 13). Esta asociación entre las cifras de IL-6 y el IMC puede indicar que el IMC puede estar afectando a los estudios que reflejan cambios de la IL-6 en depresión y que la IL-6 no sería tanto un marcador de depresión como un marcador de obesidad y que por este motivo en el presente estudio, donde los casos y los controles no difirieron en el IMC, no se observan diferencias en los niveles de IL-6.

En relación con la asociación entre IMC y PCR ($p: 0,0011$; Tabla 12), se observó que la asociación aparecía exclusivamente en los casos (p casos: $0,01229$, p controles: $0,0854$). Esto sugiere que el hecho de que los niveles de PCR aparezcan elevados en los casos no se debe a una relación inducida por cambios en los valores del IMC y coincide con datos de estudios previos en los que, al controlar por el IMC también se observaba una elevación de PCR en sujetos con depresión (Howren y cols., 2009).

5.2.5. POSIBLE INFLUENCIA DE LA PRESENCIA DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR SOBRE LOS PARÁMETROS INFLAMATORIOS BASALES

De entre los parámetros inflamatorios, el único que se asoció con la ECV previa fue el nivel de IL-6 ($p: 0,0005$), (Tabla 14). Se obtuvo significación estadística para la interacción entre el hecho tener o no antecedentes de ECV y el de ser caso o control ($p: 0,0191$), (Figura 4.47). Esto podría sugerir que las diferencias de IL-6 entre los pacientes con y sin ECV previa están influidas por el hecho de sufrir depresión u otras condiciones que aparezcan asociadas a la misma en este estudio.

5.3. ESTUDIO DE LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS EN LA DEPRESIÓN

5.3.1. LOS PARÁMETROS METABÓLICOS EN LA DEPRESIÓN

5.3.1.1. GLUCOSA

No existieron diferencias entre los grupos de casos y controles en los niveles de glucosa (Tabla 5. Figura 4.23), algo que es compatible con la no aparición de diferencias entre las tasas previas de diabetes entre los grupos (Tabla 2. Figura 4.11). Estos datos contrastan con los recogidos en la literatura que muestran una relación bidireccional entre la depresión y la diabetes, como un metaanálisis de 2008 que describe un incremento del 15% del riesgo de depresión en los pacientes con diabetes y un aumento del 60% en el riesgo de aparición de diabetes en los pacientes con depresión (Mezuk y cols., 2008; Roy y Lloyd, 2012).

A pesar de que se establece en el presente trabajo la existencia de una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de glucosa y la edad, una asociación ya descrita previamente en diferentes trabajos (Baenay cols., 2005; Chen y cols, 2012), y de que la edad es mayor en el grupo de casos, es llamativo que no se hayan detectado niveles diferentes de glucosa entre los grupos. Una posible explicación para este hallazgo es que esta elevación de la glucosa con la edad no se produzca directamente por efecto de la edad sino por mediación de otros factores como el IMC, factor con el que también se observa la existencia de correlación aunque en este trabajo es similar en los dos grupos y que a su vez se ha visto asociado a intolerancia a la glucosa (García-Estevéz y cols., 2004).

5.3.1.2. COLESTEROL TOTAL

Tampoco se observaron diferencias entre los valores de colesterol total entre casos y controles (Tabla 5. Figura 4.24). Y ello, a pesar de que se observó una correlación entre

la edad más elevada y las cifras de colesterol (Tabla 6) y de que la edad en el grupo de casos fue significativamente más alta que la de los controles (Tabla 1. Figura 4.1).

Este dato contrasta con los datos de la literatura donde, desde principios de los años 90, los estudios epidemiológicos describían que los niveles bajos de colesterol se asociaban con mayores tasas de mortalidad externa, incluyendo muertes por suicidio, homicidio, accidentes y otras causas no naturales (Lindberg y cols., 1992; Muldoon y cols., 1990), y se llegó a proponer que el colesterol bajo, en combinación con una alteración del TSD, sería un posible biomarcador de la conducta suicida (Coryell y Schlessler, 2007). En relación con esto también se describió la correlación entre los niveles bajos de colesterol y la depresión, un importante factor de riesgo para el suicidio (Maes y cols., 1997; Morgan y cols., 1993; Partonen y cols., 1999). Como mecanismo se ha propuesto una alteración en la fluidez de la membrana de la neurona y la consiguiente alteración de la transmisión serotoninérgica (You y cols., 2013).

Otro dato a favor de una posible relación entre la disminución del colesterol total y la aparición de depresión es la relación descrita entre el tratamiento con estatinas y la sintomatología depresiva. Las estatinas son fármacos que se utilizan fundamentalmente para disminuir los niveles séricos de colesterol y en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad arterial coronaria y que también han mostrado beneficios en otras enfermedades como la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, los ictus, la degeneración macular o la osteoporosis. Conforme su utilización se fue extendiendo se empezó a plantear la posibilidad de que produjeran la aparición de efectos adversos psiquiátricos y varios estudios describieron una asociación entre el uso de estatinas y la aparición de depresión. Sin embargo, varios metaanálisis publicados en los últimos años han descartado este efecto pro-depresivo de las estatinas y han descrito, por el contrario, un efecto antidepressivo en estos fármacos (O'Neil y cols., 2012; Parsaik y cols., 2014).

A pesar de ello en el presente trabajo no se hallaron diferencias entre los niveles de colesterol total entre los dos grupos en la determinación basal (Tabla 5. Figura 4.24). Sin embargo en el estudio de la evolución longitudinal de las cifras de colesterol se detectó un incremento en las cifras del mismo que resultó estadísticamente significativo ($p < 0,0001$), (Tabla 25. Figura 4.63), sin que se observaran diferencias en este incremento al distinguir entre respondedores y no respondedores (Tabla 25).

5.3.1.3. COLESTEROL-HDL

Por el contrario, sí se encontraron diferencias en los niveles de colesterol-HDL, que resultaron más bajos en los pacientes con depresión que en los controles sanos (Tabla 5. Figura 4.25), de forma coincidente con lo descrito en diferentes trabajos publicados (Almeida y cols., 2014; Dunbar y cols., 2008; Muhtz y cols., 2009).

Dado que en el estudio de correlaciones no se detectó influencia de la edad sobre los niveles de colesterol-HDL (Tabla 6), se descarta que esta diferencia pueda ser atribuida a la diferencia de edad entre los grupos.

En el estudio de correlaciones sí que apareció una asociación negativa del colesterol-HDL con el IMC y, con respecto a los parámetros inflamatorios, una asociación negativa entre el colesterol-HDL y los niveles de PCR y de IDO; es decir, que los niveles más bajos de colesterol-HDL se asociaron a un incremento del IMC y una elevación de la PCR y de la IDO (Tablas 8 y 12).

En la asociación entre el colesterol-HDL y el IMC ($p: <0,0001$) se asume que la relación entre estos parámetros es algo ya conocido desde tiempo atrás (Kannel y cols., 1979), del mismo modo que la asociación del IMC con los niveles de glucosa o de triglicéridos, por lo que no se profundiza en esta vía.

Al revisar la asociación negativa entre los niveles de colesterol-HDL y los de PCR en la muestra total ($p: <0,001$) hay que decir que esta asociación ya está descrita en otras poblaciones como las afectadas por el síndrome metabólico (Fröhlich y cols., 2000), el tabaquismo (Gómez de Terreros y cols., 2008) o la apnea obstructiva del sueño (Tan y cols., 2006). El trabajo acerca del síndrome metabólico no distingue frente a controles; sin embargo, tanto en el trabajo de la apnea del sueño como en el del tabaquismo, la asociación entre la elevación de la PCR y un menor nivel de colesterol-HDL aparece tanto en los casos como en los controles, lo que sugiere en estos estudios que el incremento de la PCR podría estar mediado por los valores bajos de colesterol-HDL o por un factor externo que resultara común a los dos. En los resultados de nuestro trabajo, por el contrario, cuando se distinguieron los grupos de pacientes y de controles, se observó que la asociación entre estas dos variables se confirmaba en el grupo de los casos ($p:$

<0,0001) pero no en controles (p: 0,0839), (Tabla 9. Figura 4.41); esta discrepancia entre ambos grupos permite pensar que, dada su ausencia en controles, el incremento de los niveles de PCR en los casos no es achacable a una relación causal inversa con los niveles de colesterol-HDL en ese grupo e, indirectamente, parece sugerir que el incremento de PCR y la disminución del colesterol-HDL son dos fenómenos que se vinculan al hecho de presentar depresión.

Con respecto a la asociación del colesterol-HDL con los niveles de IDO que se observó globalmente (p: 0,0396) resultó también que, al distinguir entre los grupos, se mantuvo la asociación en los casos (p: 0,0396) pero no en los controles (p: 0,2111), (Tabla 9. Figura 4.42). Nuevamente, este dato parece sugerir que el incremento de los niveles de IDO en el grupo de casos no es achacable a una influencia directa de un menor nivel de colesterol-HDL en estos sujetos dado que no se observa correlación negativa en el grupo control, sino que hace pensar que el incremento de IDO y también la disminución del colesterol-HDL se asocian a la presencia de depresión.

Otro dato observado es que los niveles de colesterol-HDL resultaron más bajos en los individuos con antecedentes de ECV que en aquellos sin ECV (p: 0,0019), (Tabla 14); dato que coincide con la asociación que ha sido descrita en diversos estudios que se realizaron en la segunda mitad del siglo XX sobre extensas poblaciones (Gordon y cols., 1989). Al separar a los casos de los controles para ver la influencia que tiene la ECV en cada uno de los grupos sobre los niveles de colesterol-HDL se observó, como se puede ver en la figura 4.46, que tanto la existencia de ECV previa (p: 0,0474) como el hecho de ser caso (p: 0,0061) influyeron sobre las cifras de colesterol-HDL, de manera que el colesterol-HDL fue más elevado en el grupo de controles sin ECV previa, sin que el análisis de la interacción resultara estadísticamente significativo. Este dato nos indicaría que tanto el hecho padecer ECV como de sufrir depresión tienen relación con los niveles bajos de colesterol-HDL (Figura 4.46).

Lo más llamativo del análisis del papel del colesterol-HDL en la depresión se halló en el estudio de regresión de los parámetros inflamatorios (Tabla 19), intentando determinar cuáles de ellos podrían relacionarse con la presencia de depresión. Se realizó el estudio para el cortisol, la ACTH, la IL-10, la PCR, la proteína S-100B y la IDO tanto en un modelo de regresión logística simple como en otro modelo de regresión múltiple y

resulta llamativo que, para todos los parámetros inflamatorios estudiados, el colesterol-HDL resultó muy significativo ($p: \leq 0,0001$) y con aproximadamente el mismo valor absoluto de la magnitud del efecto para todos los parámetros ($\ln OR \approx -0,08$; $OR \approx 0,92$), sugiriendo que el colesterol-HDL podría tratarse de un factor que se asocia directamente a la presencia de depresión y que resultaría ser, según este trabajo, un parámetro inflamatorio más.

De todo lo anterior se va desprendiendo que los niveles de colesterol-HDL estudiados en este trabajo parecen tener relación con la presencia de depresión, por lo que se ha planteado la posibilidad de utilizar este parámetro como un posible biomarcador de depresión. En el análisis de sensibilidad y especificidad resultó ser el mejor de los marcadores posibles de este trabajo, por ser el de mayor AUC, resultando un test de exactitud media (AUC: 0,7534, $p: < 0,0001$), (Tabla 20. Figura 4.52).

Acerca de la posible relación entre la depresión y las cifras de colesterol-HDL hay que decir que se ha revisado mucho este tema en relación con el estudio de la denominada “depresión vascular”, un término propuesto para describir una depresión que aparece por vez primera en la vejez y que se relaciona con patología de tipo cerebrovascular (Alexopoulos y cols., 1997). En relación con esta hipótesis se han hecho múltiples estudios acerca de los factores de riesgo vascular en ancianos, encontrando que la disminución del colesterol-HDL en plasma es la alteración más consistentemente asociada a este tipo de depresión y relacionándose la aparición de depresión de inicio tardío con una menor cifra en los niveles de colesterol-HDL y con ECV preexistente (Kim y cols., 2006). Un trabajo realizado en Australia y publicado en 2014 con el seguimiento de varones ancianos a lo largo de 5 años ha comprobado que la probabilidad de sufrir depresión en esta población se incrementa con el descenso de los niveles de HDL en la población, sobre todo en aquellos con antecedentes de depresión (Almeida y cols., 2014). Estos datos son coincidentes con los resultados obtenidos en el presente estudio sobre la depresión en general, no limitada a la vejez.

Podría hipotetizarse que la depresión puede causar pérdida de apetito y que la menor ingesta calórica y la consiguiente pérdida de peso podrían producir una menor concentración plasmática de colesterol, incluida una disminución de la concentración de colesterol-HDL (Sullivan y cols., 1999). Sin embargo, el hecho de que el peso y el IMC

sean similares en ambos grupos descarta que la diferencia en los niveles de colesterol-HDL sea atribuible a este hecho (Tabla 2). Además, alguno de los trabajos revisados ha distinguido los pacientes con depresión entre los que tienen disminución del apetito y los que no tienen, sin encontrar diferencias en sus niveles de colesterol-HDL (Lehto y cols., 2008).

Se describe también en la literatura que en la edad avanzada se produce un incremento en la prevalencia del síndrome metabólico y, concretamente, una disminución de las cifras de colesterol-HDL (Ferrara y cols., 1997). Esta afirmación es negada en otros estudios que no encuentran cambios en dichas cifras (Weijenberg y cols., 1996). En el presente trabajo, aunque sí se vio que había una asociación entre la edad y los niveles globales de colesterol, no se observó asociación entre la edad y los niveles de colesterol-HDL (Tabla 6), lo que va en contra de la explicación de que la disminución de los niveles de colesterol-HDL en el grupo de casos tenga que ver con una mayor edad de los mismos.

Las limitaciones de los estudio descritos hasta ahora es que están realizados exclusivamente en ancianos. Para hablar de poblaciones más jóvenes se pueden utilizar los estudios que se han realizado sobre síndrome metabólico y depresión. Numerosos trabajos han estudiado la relación entre ambas enfermedades en pacientes jóvenes (Kinder y cols., 2004), de edad media (Akbaraly y cols., 2009) y en pacientes de edad avanzada (Akbaraly y cols., 2011). Globalmente, un metaanálisis ha confirmado una relación bidireccional entre el síndrome metabólico y la depresión: tanto una mayor aparición de síndrome metabólico en pacientes con depresión previa como de aparición de depresión en pacientes con síndrome metabólico previo (Pan y cols., 2012).

Dentro de estos trabajos acerca del síndrome metabólico varios estudios han intentado identificar qué componente del mismo (niveles bajos de colesterol-HDL, hiperglucemia, hipertrigliceridemia o HTA) se asocia a la depresión y son varios los que han encontrado que los bajos niveles de colesterol-HDL se asocian con la presencia de depresión (Akbaraly y cols., 2009; Nyboe y cols., 2016), de una manera similar a los resultados obtenidos en nuestro trabajo.

También en relación con los niveles de colesterol-HDL y depresión se ha descrito que hay asociación entre las cifras más bajas de este parámetro y los cuadros depresivos

de mayor duración (Lehto y cols., 2008; Vogelzangs y cols., 2014). Concretamente un estudio que distingue a los pacientes entre aquellos con un sintomatología depresiva de duración superior e inferior a 3 años ha descrito que por cada descenso de 0.5 mmol/L (equivalente a 18 mg/dL) en las cifras de colesterol-HDL se dobla la posibilidad de pertenecer al grupo de larga duración (Lehto y cols., 2010). En el presente trabajo no se ha estudiado esta asociación por el número escaso de pacientes con depresión de larga duración.

Acerca del mecanismo que subyace a la disminución de los niveles de colesterol-HDL y a la aparición de depresión una de las hipótesis que se ha planteado es la existencia de una predisposición genética. Por ejemplo, un estudio que ha comparado a un grupo de familiares de primer grado de pacientes con depresión y otro grupo de controles sanos muestra que los primeros sujetos, que son sanos pero con mayor riesgo de desarrollar trastornos afectivos, tienen menores niveles de colesterol-HDL que los controles y sugiere que el colesterol-HDL sea un marcador de rasgo para estas enfermedades (Sobczak y cols., 2004).

Otro mecanismo que podría explicar la alteración de las cifras de lípidos en la depresión es la administración de tratamiento farmacológico. De hecho, dado que el 90% (Figura 4.22) de los pacientes incluidos en el estudio estaban ya en tratamiento antidepresivo, podría plantearse que esta alteración del perfil lipídico en la depresión puede deberse a la toma de tratamiento psicofarmacológico. Se ha descrito que tanto los fármacos antidepresivos como otras familias de psicofármacos frecuentemente utilizadas en el tratamiento de la depresión, como los antipsicóticos o los estabilizadores del ánimo, han mostrado tener efecto sobre el peso y podrían de esta manera influir sobre el perfil metabólico (Dent y cols., 2012). Sin embargo hay trabajos que descartan que estos cambios sean debidos al tratamiento farmacológico (Pyykkönen y cols., 2012) e incluso que describen una mejoría del perfil metabólico con el tratamiento farmacológico eficaz de la depresión (Hummel y cols., 2011). Este mismo efecto metabólico se ha comprobado con el tratamiento eficaz con TEC, con una correlación entre la disminución de la sintomatología depresiva y el incremento de las cifras de colesterol-HDL, apoyando que la elevación de este parámetro está relacionado con la mejoría clínica y no con el tratamiento farmacológico (Aksay y cols., 2016). En nuestro trabajo no se alcanzó un

número suficiente de pacientes sin tratar como para poder comparar pero es reseñable que, aunque el 90% de los pacientes ya estaban recibiendo tratamiento en el momento basal, el colesterol-HDL se incrementó en el estudio longitudinal, coincidiendo con la mejoría clínica. De hecho, según el análisis longitudinal de los datos existió un incremento en las cifras de colesterol-HDL que alcanzó significación estadística ($p: <0,0001$).

De esta manera el colesterol-HDL resulta ser el único parámetro analítico que difirió en los análisis basales entre casos y controles y que en el estudio longitudinal mostró un cambio que resultó estadísticamente significativo ($p: <0,0001$). Todo ello que le convierte en un posible biomarcador de estado para la depresión que podría ser utilizado para apoyar el diagnóstico y para valorar la evolución y el pronóstico de la enfermedad. Además del análisis de sensibilidad y especificidad realizado se desprende que el nivel de colesterol-HDL resulta ser el mejor predictor de depresión de los estudiados en el presente trabajo.

5.3.1.4. TRIGLICÉRIDOS

Se observó en el estudio que los pacientes con depresión presentaban niveles más altos de triglicéridos que el grupo de controles. Este hallazgo concuerda con los datos obtenidos en la revisión de la literatura (Vancampfort y cols., 2013).

En cualquier caso, se comprobó que había una asociación entre las cifras de triglicéridos y la edad (Tabla 6) por lo que al menos parte del mayor nivel de triglicéridos en el grupo de los casos puede estar relacionada con la mayor edad de este grupo. También puede explicarse una parte del incremento de los triglicéridos por las menores cifras de colesterol-HDL de los casos (Tabla 10), comentadas previamente. Con respecto a la posible asociación con la presencia de ECV previa se ha halló correlación entre la existencia de ECV y las cifras de triglicéridos, algo esperable ya que se trata de un factor de riesgo ya conocido para esta enfermedad (Miller y cols., 2011).

En los estudios de correlación con los parámetros inflamatorios se encontró que existía asociación entre las cifras de altas de triglicéridos y de PCR ($p: 0,0003$, Tabla 10). Esta asociación se comprobó en los casos pero no en los controles (Tabla 11. Figura 4.43), lo que sugiere que las diferencias en los niveles PCR no se deben a las diferencias

en el nivel de triglicéridos entre los grupos de casos y controles sino al hecho de pertenecer o no al grupo de casos. Este dato se confirma asimismo en el estudio de regresión en el que se vio que los niveles de triglicéridos no tenían influencia sobre las diferencias halladas en los parámetros inflamatorios que diferían entre los casos y los controles (Tablas 19 y 20).

Con respecto a la evolución longitudinal no se observaron cambios en los niveles de triglicéridos en las sucesivas valoraciones ni de forma global (Tabla 25. Figura 4.64) ni tampoco cuando se distinguió entre respondedores y no respondedores (Tabla 25).

5.3.2. LOS PARÁMETROS INFLAMATORIOS EN LA DEPRESIÓN

5.3.2.1. PARÁMETROS DEL EJE HHA EN LA DEPRESIÓN

5.3.2.1.1. CORTISOL Y ACTH

En el caso de los parámetros del eje HHA tanto los niveles de cortisol como de ACTH fueron mayores en el grupo de pacientes con depresión que en los controles (Tabla 5. Figuras 4.27 y 4.28), confirmando los datos acerca de la disfunción de dicho eje descrita hace más de 50 años y presentada en la introducción de esta Tesis. Un metaanálisis que revisa la relación entre la depresión y el eje HHA muestra estas mismas elevaciones en los niveles de cortisol y ACTH (Stetler y Miller, 2011) mientras que, por el contrario, otro metaanálisis que revisa estos datos en pacientes mayores de 60 años encuentra elevación del cortisol en los pacientes con depresión pero no en los niveles de ACTH (Murri y cols., 2014).

Se observó la existencia de una correlación entre la edad y los niveles de cortisol (Tabla 6) que, al distinguir entre casos y controles, apareció exclusivamente en el grupo de casos (Tabla 7), sugiriendo de esta manera que las diferencias entre casos y controles para los niveles de cortisol no se explican exclusivamente por la mayor edad de los casos sino también por el hecho de presentar la enfermedad, algo que está ampliamente descrito en la literatura (Gillespie y Nemeroff, 2005). En el estudio de regresión, sin embargo,

no queda clara esta asociación directa entre el nivel de cortisol y la depresión porque, aunque el modelo de regresión logística simple siguió siendo significativo ($p: 0,0298$) y sugiere que presentar niveles elevados de cortisol se asocia a una mayor probabilidad de padecer depresión, esta asociación desapareció al controlar por las variables independientes en el modelo de regresión múltiple, indicando que la asociación entre el cortisol y la presencia de depresión no depende directamente de la elevación de los niveles de cortisol sino que podría vincularse a factores que contribuyan a modificar el riesgo de ECV, a los niveles de colesterol-HDL y también a la edad (Tabla 19).

Con respecto a la relación entre el hipercortisolismo y la ECV ya está descrito en diferentes trabajos que el incremento de los niveles de cortisol o la no supresión del TSD están asociados con un incremento de la mortalidad por ECV (Jokinen y Nordström, 2009; Nemeroff y Goldschmidt-Clermont, 2012; Rosmond y Bjorntorp, 2000) y también está descrita la asociación entre el hipercortisolismo, las cifras bajas de colesterol-HDL y la depresión (Vogelzang y cols., 2007).

Por último, al revisar la relación entre el cortisol y los parámetros inflamatorios se observó una correlación entre los niveles de cortisol y los de la enzima IDO ($p: 0,0120$; Tabla 17). En la literatura está descrita una asociación en paciente con depresión entre la administración exógena de corticoides y la disminución de la disponibilidad de triptófano (Maes y cols., 1990), que podría estar mediada por una activación de la vía de las kinureninas. En nuestro trabajo, al distinguir entre casos y controles se observa que la correlación aparece solo en el grupo de casos pero no en los controles (Tabla 18) lo que indicaría que la asociación entre los niveles de cortisol y los de IDO tendría más que ver con el hecho de padecer la enfermedad que ser una influencia directa de los niveles elevados de cortisol.

En el caso de la ACTH no se observó la existencia de correlación con la edad, algo contrario a lo descrito en un metaanálisis que revisa los niveles de ACTH en depresión (Stetler y Miller, 2011) en el que sí se observan mayores niveles de ACTH en pacientes mayores. Tanto el análisis de regresión logística simple ($p: 0,0026$) como la regresión múltiple ($p: 0,0069$) resultaron estadísticamente significativos (Tabla 19) indicando que la elevación de los niveles de ACTH se relacionan con una mayor probabilidad de padecer depresión. El modelo de regresión múltiple nos indica que, aunque la edad,

la presencia de ECV previa y los niveles de colesterol-HDL influyen sobre la ACTH, la elevación de la ACTH puede predecir una mayor probabilidad de padecer depresión. Por lo tanto la ACTH resulta ser mucho mejor indicador de la hiperactividad del eje HHA en depresión y tendría más valor que el cortisol como biomarcador de depresión.

En el análisis de sensibilidad y especificidad para la ACTH se calculó un AUC de 0,6957 ($p: 0,0005$), que supondría calificarlo como un test de exactitud media para la detección de depresión (Swets, 1988), (Tabla 20. Figura 4.53), por detrás del nivel de colesterol-HDL.

En el estudio longitudinal ni el cortisol ni la ACTH mostraron cambios en las determinaciones sucesivas realizadas (Tabla 25. Figura 4.65). La mayor parte de los trabajos revisados en la literatura sí describen cambios en la función del eje HHA con el tratamiento, observándose en general la reversión de dichas alteraciones. La mayoría de estos trabajos muestran una tendencia a la normalización del cortisol tras el TSD con el tratamiento (Linkowski y cols., 1987; Nikisch y cols., 2005; Pariante, 2006) y otros una disminución de los niveles plasmáticos (Jazayeri y cols., 2010). Hay, por el contrario, un estudio que mide cortisol salivar y que muestra que, de forma coincidente con los resultados de nuestro trabajo, tras el tratamiento y la recuperación persiste la hiperactividad del eje HHA (Bhagwagar y cols., 2003, 2005). Tampoco se hallaron diferencias en la evolución longitudinal entre los grupos de respondedores y no respondedores; en la revisión realizada hay trabajos que apuntan estos mismos resultados (Jazayeri y cols., 2010) mientras que otros muestran una normalización de las alteraciones del eje HHA en los pacientes respondedores al tratamiento (Nikisch y cols., 2005). Los datos obtenidos en esta Tesis sugieren que los niveles elevados del cortisol y de la ACTH en depresión no se normalizan con el tratamiento y la mejoría y no serían, por tanto, marcadores de estado sino marcadores de rasgo de los pacientes con esta enfermedad.

5.3.2.1.2. β -ENDORFINA

La β -endorfina es un péptido que actúa como hormona y como neurotransmisor opiáceo endógeno. Se produce principalmente en la adenohipófisis, igual que la ACTH, y actúa principalmente como moderador del dolor, reduciendo la transmisión y eficacia

de los estímulos sensoriales. Sus receptores (μ) están ubicados a lo largo del SNC y del sistema nervioso periférico. Se sintetiza a partir del precursor proopiomelanocortina (POMC), que es asimismo la molécula a partir de la que se origina la ACTH. Se han descrito cambios circadianos en la producción de la β -endorfina similares a los que se describen para el cortisol y su producción también es suprimida por la administración de dexametasona e inducida por estímulos como el CRF, el ejercicio físico o el estrés (Petraglia y cols., 1983; Taylory cols., 1983; Vale y cols., 1978).

Al revisar la literatura acerca de la β -endorfina y la depresión se ve que esta relación ha sido menos estudiada que los cambios en el cortisol y la ACTH y los datos de los diferentes estudios son muy heterogéneos en cuanto a los cambios de los niveles de β -endorfina o al grado de supresión con dexametasona, con lo que el rol de la β -endorfina en depresión sigue estando poco claro (Hegadoren y cols., 2009). En este trabajo, al comparar entre los casos y los controles no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de β -endorfina entre los casos y los controles (Tabla 5. Figura 4.28) y tampoco se encontró correlación significativa con las cifras de cortisol (Tabla 17).

En el estudio de la evolución longitudinal no se detectaron cambios estadísticamente significativos en el estudio de seguimiento del grupo de pacientes total y tampoco al distinguir entre respondedores y no respondedores (Tablas 23 y 25).

Sin embargo, sí se observaron variaciones de los niveles de β -endorfina a lo largo del periodo del estudio cuando se controló para el hecho de ser respondedor o no respondedor (Tablas 25 y 25.3). Al comparar las medias de los niveles de β -endorfina en los distintos grupos en el momento basal, a los 3, a los 6 y a los 12 meses se observó gráficamente un incremento en los niveles que en los sujetos no respondedores ofrecía un máximo a los 6 meses mientras que en los sujetos respondedores aparecía a los 12 meses (Tabla 30. Figura 4.77). Este incremento resultó estadísticamente significativo a los 3 meses para los respondedores, pero no para el grupo total, tanto si usamos la HAMD (p : 0,0264), la MADRS (p : 0,0250) como el BDI (p : 0,0263). Este dato coincide con un trabajo publicado en 2012 que describe que los niveles de β -endorfina se incrementan en sangre periférica con respecto al nivel basal al inicio de tratamiento en pacientes con respuesta al tratamiento (Kubryak y cols., 2012), aunque hay que aclarar que en dicho trabajo todos los pacientes mejoraron y no puede por tanto distinguirse

si este efecto está ausente en los no respondedores como sí parece deducirse de los datos de nuestro estudio. Si este dato fuera confirmado podría plantearse el posible uso de del nivel de β -endorfina como un marcador predictor de la respuesta al tratamiento; en cualquier caso no podemos tal conclusión de este trabajo por tratarse de grupos no balanceados y con escaso número de sujetos.

5.3.2.2. CITOCINAS PROINFLAMATORIAS EN LA DEPRESIÓN

5.3.2.2.1. INTERLEUCINA 1- α

La IL-1 α es una de las subunidades de la IL-1. Como la subunidad 1 β , tiene una función activadora de los linfocitos T y B y de las células endoteliales, tiene función pirogénica, induce la formación de proteínas de fase aguda y también tiene una función hematopoyética (Kronfol, 2000).

En la medición basal de los parámetros analíticos no se encontraron diferencias en los niveles de IL 1- α entre los casos y los controles (p : 0,7287), (Tabla 5. Figura 4.30). Resulta difícil comparar estos datos con los de la literatura porque el nivel de la IL-1 α en depresión ha sido mucho menos estudiado que el de la IL-1 β y los metaanálisis o revisiones que estudian las citocinas proinflamatorias en la depresión no incluyen a esta subunidad de la IL-1 (Dowlati y cols., 2010; Mills y cols., 2013). Tampoco los metaanálisis en otras patologías psiquiátricas como el trastorno bipolar (Modabbernia y cols., 2013), la esquizofrenia (Miller y cols., 2011; Tourjman y cols., 2013), los primeros episodios psicóticos (Upthegrove y cols., 2014) o el trastorno por estrés postraumático (Passos y cols., 2015) incluyen a la IL-1 α . Fuera de los trastornos psiquiátricos, sí que se han revisado los niveles de IL-1 α en un metaanálisis en epilepsia, hallando elevación en el tejido cerebral pero no en el plasma (de Vries y cols., 2016). En un estudio más pequeño que compara pacientes con suicidio consumado frente a pacientes con intentos de suicidio y que sí incluye la determinación de IL-1 α no se han hallado diferencias en sus niveles (Isung y cols., 2012). Estos hallazgos negativos posiblemente están en relación con que la IL 1- α no suele aparecer apenas en los fluidos biológicos sino que queda a nivel intracelular o en la superficie de las células mononucleares y cuando es liberada

tras una lisis celular es rápidamente eliminada por proteasas extracelulares (Chaskiel y Konsman, 2008).

A pesar de que no se hallaron diferentes niveles de IL-1 α en el momento basal, sí que se describieron cambios en la evolución longitudinal (p : 0,0304), (Tabla 25. Figura 4.66), con un aumento estadísticamente significativo al año que indicaría la existencia de una situación proinflamatoria en ese momento. Tampoco aparecen en la literatura revisada datos acerca de un incremento de la actividad inflamatoria cuando mejora la clínica.

5.3.2.2.2. INTERLEUCINA 1 β

En este estudio no se encontraron diferencias entre los grupos de casos y de controles para los niveles de la IL-1 β en la determinación basal (Tabla 5. Figura 4.31).

Acerca del papel de esta citocina en la depresión existen diferentes publicaciones que describen elevación de sus niveles en los pacientes con depresión. En un trabajo de 1993 se describe que los pacientes con depresión mayor tienen un nivel más alto de IL-1 β que los controles mientras que los pacientes con depresión menor tienen un nivel intermedio de la misma y se muestra además la existencia de correlación entre la IL-1 β y los niveles de cortisol tras el TSD, sugiriendo que la activación inmune puede intervenir en la activación del HHA (Maes y cols., 1993). Otro estudio, realizado en pacientes con distimia, halla asimismo mayores niveles de IL-1 β en los pacientes que en los controles sanos (Anisman y cols., 1999). También se han descrito datos similares en un grupo de niños con depresión o con distimia (Brambilla y cols., 2004) y en un trabajo con pacientes de edad avanzada que describe niveles de IL-1 β un 70% superiores a los de los controles y además una correlación entre las cifras de IL-1 β y la severidad de la depresión medida, entre otras, por medio de la escala MADRS (Thomas y cols., 2005). Otro estudio que compara depresión mayor primaria y depresión postviral con controles encuentra que ambos grupos de pacientes con depresión presentan cifras de IL-1 β más altas que los controles (Owen y cols., 2001) y también en un trabajo reciente se describe elevación de IL-1 β en pacientes con depresión sin tratar (Dahl y cols., 2014). Sin embargo no todos los trabajos confirman dichos datos: hay trabajos que no encuentran diferencias en las cifras de IL-1 β entre casos y controles (Huang y Lee, 2007; Kagaya y cols., 2001; Yang y cols., 2007) e incluso alguno que encuentran cifras más altas de IL-1 β en los controles

(Hernandez y cols., 2013; Hernández y cols., 2008). Cuando se revisan los metaanálisis los resultados nos dicen que globalmente los niveles de IL-1 β no difieren entre los casos y los controles y describen además que, de los estudios incluidos, aquellos en los que se observa elevación de IL-1 β son los referidos a pacientes de mayor edad y los de peor calidad metodológica. Añaden en cualquier caso que las concentraciones de IL-1 β en sangre son muy bajas por lo que es difícil medirla utilizando métodos convencionales (Dowlati y cols., 2010; Haapakoski y cols., 2015). Otro factor que se debe tener en cuenta es que la mayor parte de los pacientes estaban siendo tratados en el momento de la valoración y que se ha descrito que los pacientes en tratamiento con antidepresivos tipo ISRS tienen menores niveles de IL-1 β , lo que podría estar enmascarando el resultado (Hannestad y cols., 2011).

Con respecto a la evolución longitudinal de los niveles de IL-1 β no se han hallado diferencias estadísticamente significativas en las determinaciones sucesivas (Tabla 25. Figura 4.68). En la literatura revisada encontramos trabajos que no muestran cambios en los niveles a pesar de la mejoría clínica tras tratamiento antidepresivo (Anisman y cols., 1999; Dahl y cols., 2014; Piletz y cols., 2009). A pesar de estos ejemplos que coinciden con nuestro trabajo en no encontrar cambios en los niveles de IL-1 β , un metaanálisis de 2011 que incluye 6 estudios y 115 individuos describe una disminución de la IL-1 β en la evolución favorable con tratamiento farmacológico (Hannestad y cols., 2011); en este metaanálisis la mayor parte de pacientes estaba tratado con ISRS por lo que no se pudo discriminar entre diferentes tipos de tratamientos. Recientemente una revisión describe efecto sobre la IL-1 β tanto de los ISRS como de otros antidepresivos como los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (*IRSN*), los tricíclicos o la agomelatina (Eyre y cols., 2016) y, por contra, un metaanálisis que no muestra globalmente una disminución significativa de los niveles de IL-1 β con el tratamiento, sí que la muestra al revisar los estudios que tratan a los pacientes con ISRS mientras que no se observa con el tratamiento con *IRSN* (Więdołcha y cols., 2018). Los niveles de IL-1 β también se han observado más bajos en los pacientes tratados con bupropion a los que se les asocia celecoxib y que mejoran de esta manera en la clínica depresiva, lo que apoyaría el papel de la inflamación en la etiopatogenia de la depresión (Maciel y cols., 2013).

Por último añadir que hay trabajos que describen *in vitro* que las partículas de colesterol-HDL disminuyen la liberación de IL-1 β por inhibición de los monocitos produciendo un efecto antiinflamatorio. En nuestros datos no se ha observado que exista correlación entre estos valores (Tabla 8) ni tampoco en la evolución longitudinal aparecen cambios en la IL-1 β a pesar de que sí se produce un incremento de las cifras de colesterol-HDL (Gruaz y cols., 2010; Hyka y cols., 2001), (Tabla 25).

5.3.2.2.3. INTERLEUCINA 6

En este estudio no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de casos y de controles en los niveles basales de IL-6 (Tabla 5. Figura 4.32). Este dato va en contra de muchos de los estudios revisados, incluidos los trabajos de metaanálisis que confirman una elevación de los niveles de IL-6 en pacientes deprimidos con respecto a los controles (Dowlati y cols., 2010; Hiles y cols., 2012; Howren y cols., 2009; Kohler y cols., 2017; Liu y cols., 2012).

Hay que recordar en cualquier caso que la elevación de la IL-6 se ha relacionado asimismo con factores como la edad avanzada, el tabaquismo, la obesidad, la escasa actividad física o el consumo de grasas (O'Connor y cols., 2009). Concretamente se observó en los resultados que el IMC muestra en este estudio una correlación con las cifras de IL-6 (Tabla 14) que, al distinguir entre los grupos de casos y de controles, resulta ser estadísticamente significativa en el grupo de controles y no en el de casos (Tabla 15). Este dato concuerda con trabajos que nos muestran que al menos un 30% de la IL-6 circulante se sintetiza en el tejido adiposo (Mohamed-Ali y cols., 1998) y nos indica que la IL-6 no sería tanto un marcador de depresión como un marcador de obesidad, lo que muestra que es necesario controlar este factor en los estudios que miden los marcadores inflamatorios ya que pueden artefactar los resultados y que hay que tomar los datos con reservas si este factor no se controla.

Se constató además que existe una asociación entre los niveles de IL-6 y los antecedentes de ECV en la muestra total (p : 0,0048; Tabla 16) que, al realizar el estudio por medio de un ANOVA de dos vías distinguiendo entre casos y controles, muestra que los pacientes con depresión y antecedentes de ECV tienen elevados los niveles de IL-6 pero no los controles con estos antecedentes (Figura 4.47). Este dato podría sugerir que las

diferencias de IL-6 entre los pacientes con y sin ECV previa están influidos por el hecho de sufrir depresión u otras condiciones que aparezcan asociadas a la misma (Haapakoski y cols., 2015); aunque en cualquier caso debemos tomar el dato con prudencia al no haberse encontrado diferencias entre casos y controles de forma global.

Tampoco se observaron variaciones estadísticamente significativas en el seguimiento longitudinal de la IL-6 (Tabla 25); a pesar de ello, sí que los niveles de IL-6 a los 12 meses resultaron significativamente más bajos que en la medición basal ($p: 0,0224$) y es posible que la gran dispersión de datos que se observa en la figura 4.69 justifique la no significación global. Señalar además que esta posible disminución de la IL-6 se produce en una evolución en la que el IMC se incrementa de forma significativa (Tabla 22. Figura 4.60), siendo el IMC una variable que se ha relacionado con el incremento de IL-6, como se ha descrito previamente. En los metaanálisis que miden los cambios en las cifras de IL-6 sí que se ha descrito disminución de los niveles de IL-6, sobre todo cuando el tratamiento se realiza con ISRS (Hannestad y cols., 2011; Więdołcha y cols., 2018), indicando que en depresión la IL-6 podría proponerse como un marcador de estado, de forma similar a lo que se ha propuesto para la esquizofrenia (Miller y cols., 2011).

Al describir la evolución de los niveles de IL-6 diferenciando entre pacientes respondedores y no respondedores no se hallaron diferencias si se clasifican en un grupo o en otro según la HAMD, pero sí al hacerlo según la respuesta a la escala MADRS ($p: 0,0086$) o al BDI ($p: 0,0131$), (Tabla 25), observando que los niveles de IL-6 disminuían más en los pacientes respondedores que en los no respondedores (Tabla 28). No podemos profundizar en estos datos porque se desconoce si estos grupos están balanceados en parámetros como el IMC que pueden influir en la IL-6, pero en la literatura revisada sí se han encontrado datos acerca de una mayor disminución de los niveles de IL-6 en pacientes respondedores con depresión (Lanquillon y cols., 2000; Yoshimura y cols., 2013) y también en pacientes respondedores en otras enfermedades no psiquiátricas como el cáncer de pulmón (Wojciechowska-Lacka y cols., 1996) o la artritis reumatoide (Knudsen y cols., 2009).

5.3.2.2.4. FACTOR DE NECROSIS TUMORAL α

No se hallaron diferencias entre las medianas de TNF- α del grupo de casos y de los controles ($p: 0,5797$), (Tabla 5. Figura 4.33). A este respecto hay diferentes trabajos de

metaanálisis con resultados contrapuestos, ya que algunos no hallan diferencias en los niveles de TNF- α entre los pacientes con depresión y los controles sanos (Haapakoski y cols., 2015) mientras que otros metaanálisis sí han descrito niveles de TNF- α más altos en los casos (Dowlati y cols., 2010; Köhler y cols., 2017).

No se detectó asociación de los niveles de TNF- α con ninguna de las variables independientes que diferían entre los grupos como la edad, el colesterol-HDL, los triglicéridos, el IMC o con los antecedentes de ECV (Tablas 6, 8, 10, 14 y 16). A pesar de que se describe en la literatura que el TNF- α , entre otros mecanismos, actúa produciendo una inhibición de la neurogénesis (Kim y cols., 2016; Monje y cols., 2003), induciendo la activación de laIDO y de la glía (Haroon y cols., 2012), y también contribuyendo a la hiperactividad del eje HHA (Hayley y cols., 2005; Pace y cols., 2007), no se ha descrito en este estudio asociación entre los niveles de TNF- α y las cifras de BDNF, IDO, S-100B o cortisol (Tabla 17).

Por último tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre las medias de TNF- α a los 3, 6 y 12 meses (p : 0,2697), (Tabla 25. Figura 4.69), sin diferencias entre los respondedores y los no respondedores (Tabla 25). En los trabajos revisados hay algunos que describen elevaciones de los niveles de TNF- α en el tiempo con el tratamiento antidepressivo a pesar de no detectar diferencias basales (Kagaya y cols., 2001), otros que describen descenso de los mismos en los pacientes tratados (Tugluy y cols., 2003) o al menos en el grupo de respondedores (Lanquillon y cols., 2000) y otros que no detectan cambios (Kim y cols., 2007); también un trabajo que describe niveles basales más elevados de TNF- α en los pacientes respondedores (Schmidt y cols., 2016) y, globalmente, dos trabajos de metaanálisis concluyen que los tratamientos antidepressivos no producen variación en los niveles de TNF- α (Hannestady cols., 2011; Więdołcha y cols., 2018).

5.3.2.3. CITOCINAS ANTIINFLAMATORIAS: LA INTERLEUCINA 10 (IL-10)

En la determinación basal de IL-10 se observó una diferencia que resultó estadísticamente significativa entre los casos y los controles (p : 0,0465), indicando que los casos tenían unos valores más altos de IL-10 que los controles (Tabla 5. Figura 4.34).

En la literatura se encuentran algunos trabajos que describen asimismo una elevación de la IL-10 en pacientes con depresión (Hernández y cols., 2008; Simon y cols., 2008), incluso un trabajo que propone que, dentro de una situación de activación inmune como el tratamiento del cáncer de mama con IL-2, es precisamente el incremento de la IL-10 el marcador que predice la aparición precoz de sintomatología depresiva (Capuron y cols., 2001). Por contra, otros trabajos no encuentran diferencias (Hocaoglu y cols., 2012) o encuentran niveles más bajos de IL-10 en los pacientes con clínica depresiva (Ko y cols., 2010). Varios estudios de metaanálisis realizados no habían encontrado diferencias en esta sustancia entre pacientes con depresión y controles sanos (Dowlati y cols., 2010; Hiles y cols., 2012). Un metaanálisis publicado recientemente, que revisa 17 estudios, describe que los pacientes con depresión tienen niveles de IL-10 más altos que los controles sanos aunque aclara que estos niveles no están elevados en los estudios de pacientes libres de tratamiento mientras que se hallan mayores cifras en los estudios en los que los pacientes están recibiendo antidepresivos (Kohler 2017), algo que también podría justificar la elevación de la IL-10 nuestro trabajo ya que, como se ha comentado, el 90% de los pacientes estaban recibiendo antidepresivos en el momento de la evaluación basal. Por último, el más reciente estudio de metaanálisis publicado también ha descrito niveles de IL-10 elevados en los pacientes con depresión con respecto a los controles sanos (Więdołcha y cols., 2018).

Hay que tener en cuenta que en los análisis realizados posteriormente se comprobó que existía correlación entre las cifras de IL-10 y la edad ($p: 0,0254$), lo que indica que los sujetos de mayor edad tienden a presentar cifras más altas de IL-10 (Tabla 6) y hace pensar que en la muestra estudiada, en la que la edad de los casos es más elevada que la de los controles (Tabla 1), el incremento de la IL-10 de los casos puede ser debida precisamente a este factor. Al distinguir entre el grupo de casos y los controles no se obtuvo significación estadística en ninguno de los grupos, aunque hay que reseñar el grupo de los casos queda en el límite de dicha significación ($p: 0,0640$), lo que puede sugerir que las diferencias entre casos y controles en los niveles de IL-10 podrían estar, al menos en parte, sesgados por las diferencias en la edad (Tabla 7. Figura 4.40). Además, el análisis de regresión apoya también esta idea ya que los dos modelos indicaron que no existía asociación entre la elevación de los niveles de IL-10 y la depresión sino que las mayores cifras de IL-10 en los pacientes se deben a las diferencias en la edad

($p: 0,0089$) y también a un menor nivel de colesterol-HDL ($p: <0,0001$), (Tabla 19). Esta relación inversa entre la IL-10 y el colesterol-HDL no se había detectado en el estudio de correlaciones (Tabla 8) y en la literatura revisada se encuentran datos opuestos a estos resultados, por ejemplo un estudio que muestra una asociación entre las cifras elevadas de IL-10 y mayores niveles de colesterol-HDL en pacientes ancianos (Exel y cols., 2002) y otro que estudia esta correlación en la enfermedad coronaria y encuentra una asociación positiva entre la elevación de IL-10 y la de las cifras de colesterol-HDL en pacientes con infarto agudo de miocardio (Tziakas y cols., 2003).

La asociación entre la edad avanzada y la elevación de la IL-10 ya ha sido descrita previamente; por ejemplo, en estudios con ratones se observa que la administración de LPS produce mayor elevación de IL-10 en los individuos más viejos (Henry y cols., 2009) y en estudios que comparan cultivos de leucocitos polimorfonucleares humanos se ve que los obtenidos de individuos ancianos producen mayores niveles de IL-10 que los obtenidos de individuos jóvenes (Castle y cols., 1999). Otra posible explicación para la elevación de la IL-10 en nuestro estudio es que la mayor parte de los pacientes estaban recibiendo tratamiento y se ha visto en estudios *in vitro* que los antidepresivos pueden inhibir la producción de citocinas proinflamatorias inducida por LPS al mismo tiempo que elevan las citocinas antiinflamatorias, como la IL-10 (Kenis y Maes, 2002).

No se detectaron tampoco diferencias significativas entre las medias de los niveles plasmáticos de IL-10 en las sucesivas determinaciones ($F: 0,3060$; $p: 0,8210$), (Tabla 25. Figura 4.70), de forma opuesta a lo descrito en un metaanálisis de publicación reciente que halla una disminución de las cifras de IL-10 con el tratamiento antidepresivo (Więdołcha y cols., 2018), ni tampoco se observó una evolución diferente en las cifras de IL-10 en los grupos de respondedores y no respondedores (Tabla 25), de forma coincidente con datos de la literatura que no encuentran niveles distintos de IL-10 en respondedores o no respondedores a ISRS (O'Brien y cols., 2007), aunque recientemente se ha publicado un trabajo que describe niveles basales más elevados de TNF- α en los pacientes respondedores (Schmidt y cols., 2016).

5.3.2.4. MARCADORES DE NEUROPLASTICIDAD: EL BDNF

En este trabajo no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles en los niveles de BDNF al inicio del estudio (Tabla 5. Figura 4.35).

Este dato va en contra de los resultados hallados en los diferentes metaanálisis que reúnen los múltiples trabajos publicados acerca del BDNF y la depresión. Por ejemplo, un metaanálisis publicado en 2015 concluye que existe una disminución de las cifras de BDNF en el episodio agudo de depresión (Polyakova y cols., 2015); en relación con este metaanálisis habría que decir que nuestro trabajo no podría ser comparado ya que este metaanálisis excluye a los trabajos en los que los pacientes recibían tratamiento y este puede ser un factor que esté afectando a los niveles de BDNF de los pacientes del presente trabajo. Sin embargo otro metaanálisis que incluye también a pacientes con depresión en tratamiento llega también a la misma conclusión, hallando niveles de BDNF más bajos en los pacientes que en los controles sanos (Molendijk y cols., 2011). Factores que se han relacionado con variaciones del BDNF plasmático son la edad y el IMC, que disminuyen sus niveles (Lommatzsch y cols., 2005). En nuestro estudio el IMC no tiene que influir en este caso al no haber diferencias entre los grupos y la diferencia de edad debería, en todo caso, haber disminuido aún más las cifras de los casos y además el estudio de correlación tampoco detectó la existencia de asociación entre los niveles de BDNF y la edad (Tabla 6) o el IMC (Tabla 12).

A pesar de no haber diferencias en los niveles basales de BDNF resultó estadísticamente significativa la correlación con la puntuación en la HAMD pero no con la MADRS o el BDI (Tabla 16), indicando que los paciente que puntúan como más graves con esta escala tienen niveles más altos de BDNF. Este dato va en contra de la hipótesis de la neuroplasticidad y no concuerda con datos de la literatura que, en todo caso, encuentran correlación negativa entre la severidad y los niveles de BDNF (Karege y cols., 2005; Polyakova y cols., 2015).

En relación con la evolución longitudinal tampoco se observaron diferencias significativas en las sucesivas determinaciones de BDNF de forma global (Tabla 25. Figura 4.71) ni tampoco distinguiendo a los respondedores de los no respondedores (Tabla 25), en contra de los hallazgos del metaanálisis de Polyakova que describe que, tras hallar cifras

más bajas de BDNF basales en los individuos con depresión, estas cifras suben en los respondedores pero no en los no respondedores (Polyakova y cols., 2015).

En resumen, aunque el BDNF es una de las moléculas más frecuentemente propuesta como biomarcador en depresión, los datos de este trabajo no apoyan dicha propuesta.

5.3.2.5. REACTANTES DE FASE AGUDA INFLAMATORIA: LA PCR

En este trabajo se hallaron niveles de PCR significativamente más altos en el grupo de pacientes con depresión que en los controles sanos ($p: 0,0153$), lo que indica la existencia de un estado inflamatorio a nivel sistémico en los pacientes con esta enfermedad (Tabla 5. Figura 4.36).

En la literatura revisada se describen que factores como el sexo femenino o el IMC podrían asociarse a un mayor nivel de PCR. Con respecto al sexo, se han descrito niveles más elevados de PCR en mujeres de cualquier edad (Wener y cols., 2000) y sobre todo en relación con la obesidad (Choi y cols., 2013; Park y cols., 2005), pero la proporción de sexos es en nuestro trabajo similar en ambos grupos, por lo que este factor no justificaría la diferencia hallada. En cuanto al IMC, aunque no ha habido tampoco diferencias entre los grupos de casos y de controles (Tablas 1 y 2), sí se ha observado una correlación entre el IMC y la cifra de PCR (Tabla 12) y al distinguir entre casos y controles resultó significativa exclusivamente en el grupo de los casos (Tabla 13). Este dato sugiere que el hecho de que los niveles de PCR aparezca en elevados en los casos no se debe a una relación inducida por cambios en los valores del IMC sino por el hecho de sufrir depresión y coincide con datos de estudios previos en los que, al controlar por el IMC, también se observa una elevación de PCR en sujetos con depresión (Ladwig y cols., 2003) pero en todo caso, no debe obviarse que en la relación entre el IMC y los niveles de PCR estuvo próxima a los límites de la significación estadística en el grupo de controles, sugiriendo que la obesidad podría incrementar los niveles de PCR, algo que también ha sido descrito en la literatura (Park y cols., 2005).

Otro factor que podría contribuir a explicar las diferencias entre los grupos es la toma de antidepresivos; por ejemplo, un trabajo que estudia sintomatología depresiva en pacientes esquizofrénicos estables muestra que aquellos pacientes que están en

tratamiento con antidepresivos tienen los niveles de PCR más altos que quienes no los toman (Fond y cols., 2016) y en nuestro trabajo el 90% de los pacientes incluidos en el estudio estaban tomando tratamiento en el momento de la determinación basal (Figura 4.22), sin que haya un número suficiente de pacientes para poder diferenciar pacientes tratados de no tratados.

También se describe en diferentes trabajos que los individuos de mayor edad presentan cifras más altas de PCR (Roubenoff y cols., 1998) por lo que hay que valorar la posibilidad de que las cifras más altas del grupo de pacientes se deban a la mayor edad de este grupo y no al hecho de padecer depresión. Aunque en el estudio de correlaciones realizado no detectó que en este trabajo exista correlación entre la edad y la PCR (Tabla 6), el análisis de regresión sí que relacionó las diferencias en la PCR con la edad (Tablas 19 y 20).

Dicho análisis de regresión describió asimismo que las variaciones de la PCR se vinculan a las cifras más bajas de colesterol-HDL en el grupo de casos (Tablas 19 y 20). Sí se había detectado en el estudio la existencia de correlación negativa estadísticamente significativa entre la PCR y los niveles de colesterol-HDL (Tabla 8), una correlación que resultó significativa en los casos pero no en los controles (Tabla 9. Figura 4.41) y que permite pensar que esta asociación entre los niveles de PCR y colesterol-HDL podría tratarse de un hallazgo vinculado directamente al hecho de pertenecer al grupo de casos. El análisis para la PCR no resultó significativo ni en el estudio de regresión logística simple ni en el de regresión múltiple, indicando que no existe asociación directa entre los niveles elevados de PCR y la probabilidad de presentar depresión cuando se corrige por una serie de factores y confirmando que la elevación de PCR encontrada en los pacientes está en relación con los niveles bajos de colesterol-HDL que tiene el grupo de pacientes, además de con su mayor edad (Tabla 19).

En cualquier caso, el haber obtenido una PCR más elevada en el grupo de los casos concuerda con los datos hallados en varios metaanálisis revisados acerca de la depresión (Haapakoski y cols., 2015; Howren y cols., 2009; Valkanova y cols., 2013; Wium-Andersen y cols., 2014). Este hallazgo no es específico de la depresión sino que también está descrito en otras enfermedades psiquiátricas como el trastorno bipolar (Jacoby y cols., 2016) o la esquizofrenia (Miller y cols., 2014) y también en otras enfermedades que afectan al SNC como los accidentes cerebrovasculares o el deterioro cognitivo (Kuo y

cols., 2005). Otras enfermedades sistémicas con las que se ha relacionado también este hallazgo son el cáncer, la cardiopatía isquémica o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Wium-Andersen y cols., 2014).

Con respecto a la evolución longitudinal de las cifras de PCR no se han encontrado en este trabajo cambios estadísticamente significativos en el estudio de seguimiento (Tabla 25. Figura 4.72) y al distinguir entre respondedores y no respondedores tampoco se ha observado una evolución de la PCR diferente entre los grupos (Tabla 25).

La no disminución de la PCR en el estudio longitudinal podría ser explicada por el hecho de que la mayor parte de los pacientes incluidos en el estudio estaban siendo previamente tratados con antidepresivos. Hay estudios que realizan la determinación basal sin que el paciente esté tomando antidepresivos y muestran que tras el inicio del tratamiento con antidepresivos de diferentes familias se produce una disminución en los niveles de PCR que es independiente del efecto antidepresivo, apareciendo tanto en pacientes respondedores como no respondedores (Chavda y cols., 2011; Lanquillon y cols., 2000). Por este motivo los niveles iniciales en nuestro estudio, aun siendo más altos que los de los controles, podrían estar ya menguados por el efecto antiinflamatorio del tratamiento. Otra posibilidad para explicar la no disminución de los niveles de PCR a lo largo del estudio es que el incremento observado en el IMC (Tabla 22. Figura 4.59) pudiera producir a su vez un incremento en la cifra de PCR que atenúe el posible descenso inducido por los antidepresivos (J. Choi y cols., 2013; Park y cols., 2005). Por otra parte, de forma concordante con los resultados de este estudio, dos metaanálisis recientes describen que los niveles de PCR que resultan elevados en la determinación basal no se modifican con el tratamiento (Strawbridge y cols., 2015; Więdołcha y cols., 2018) y otro trabajo también recientemente publicado muestra que los niveles elevados de PCR se relacionan con la existencia de síntomas depresivos 5 años después (Zalli y cols., 2016), datos que apoyan la idea de que la PCR sería un marcador de rasgo en la depresión. Se ha descrito asimismo la PCR como marcador de rasgo de los intentos de suicidio (Courtet y cols., 2015) algo que, aunque no ha sido controlado en este estudio, podría estar condicionando los resultados de nuestro trabajo ya que los intentos autolíticos son motivo frecuente de ingreso hospitalario de los pacientes con depresión.

5.3.2.6. MARCADORES DE LESIÓN GLIAL: LA PROTEÍNA S-100B

Se han estudiado también los niveles de proteína S-100B, una molécula que se localiza en las células de la glía, fundamentalmente en astrocitos y oligodendrocitos pero no en la microglía. La proteína S-100B es sintetizada primariamente en el cerebro por los pies de los astrocitos y es rápidamente liberada a la sangre cuando hay una destrucción de la BHE. Es fundamentalmente un marcador de lesión astrocitaria capaz de inducir una activación de la microglía cuando se elevan sus niveles y que se ha propuesto como biomarcador para la depresión. Esta proteína también es producida en células como los miocitos o los adipocitos aunque en mucha menor cantidad y se ha comprobado que sus niveles en plasma apenas están influidos por las fuentes extra cerebrales (Marchi y cols., 2004; Pham y cols., 2010)

En este trabajo los pacientes con depresión presentaron un nivel de S-100B superior al de los controles ($p: 0,00353$). En la literatura se ha descrito esta diferencia entre los pacientes con depresión y los controles sanos, lo que apoya la teoría que describe la depresión como una patología glial, y se ha calculado que un punto de corte en torno a los 350 pg/dL permitiría utilizar este marcador como indicativo de daño cerebral, un nivel que coincide con los datos de nuestro trabajo, donde la mediana de los casos es 4294 pg/dL (MAD: 162) frente a 287 pg/dL (MAD: 168) de los controles (Marchi y cols., 2003; Schroeter cols., 2013). En cualquier caso la elevación de la proteína S-100B no es un hallazgo específico para la depresión dentro de los trastornos psiquiátricos ya que dicha elevación también se ha descrito en esquizofrenia y, en menor medida, en el trastorno bipolar (Schroeter y Steiner, 2009).

Se ha correlacionado en diferentes trabajos los niveles de S-100B con el IMC en sujetos sanos ya que, como se ha dicho, el tejido adiposo es una fuente de esta proteína (Steiner y cols., 2010). Sin embargo, otro trabajo ha comprobado que en pacientes las fuentes extracerebrales no modifican significativamente los niveles de proteína S-100B (Pham y cols., 2010). Nuestro trabajo no se detectó correlación significativa entre el IMC y la S-100B (Tabla 14) y, en cualquier caso, las cifras similares de IMC entre los dos grupos (Tabla 2. Figura 4.9) hacen que no pueda justificarse la elevación en el grupo de los casos por este motivo.

Hay algún trabajo que ha relacionado los niveles de S-100B más altos con una mayor severidad de la depresión medida a través del BDI (Pearlman y cols., 2014); esta asociación, como se describe en la sección 4.2.2.7, no se detectó en el presente trabajo. Además de con la intensidad, también se ha relacionado el incremento de la S-100B con el tipo de sintomatología, describiéndose los mayores niveles de proteína S-100B en la depresión melancólica, algo que no se ha controlado en este estudio (Rothermundt y cols., 2001). También se ha descrito una elevación de la proteína S-100B en pacientes con riesgo suicida, independientemente del diagnóstico, algo que puede estar influyendo también en el resultado ya que, como se ha comentado, el riesgo suicida es un motivo frecuente de ingreso psiquiátrico aunque no ha sido controlado en el trabajo actual (Falcone y cols., 2010).

Otra variable con la que se ha relacionado a la proteína S-100B es la edad. En un trabajo de metaanálisis se han relacionado los cambios en la proteína S-100B con la edad de los sujetos, mostrando cifras más altas de S-100B en los individuos con depresión de mayor edad que en los jóvenes, aunque en todo caso por encima de los valores de los controles (Schroeter y cols., 2014). En nuestro trabajo no se ha halló correlación estadísticamente significativa entre la edad y la S-100B (Tabla 6) y el análisis de regresión, aunque mostraba una relación de los niveles de esta proteína tanto con la edad como con el colesterol-HDL, sí indicó que existía asociación entre los niveles de proteína S-100B y la probabilidad de padecer depresión (Tabla 19).

Con lo anterior y teniendo en cuenta el análisis de sensibilidad y especificidad (Tabla 20), se puede plantear el uso de la proteína S-100B como un marcador de depresión, aunque con un nivel de “regular” (AUC: 0,6781), (Swets, 1988).

Al valorar la evolución longitudinal de los niveles de S-100B aunque, como se ha señalado en el capítulo de resultados, sí se observó en el estudio de seguimiento que parecía haber una disminución en las cifras de los 6 primeros meses que quedaba cerca de la significación estadística (p : 0,0657), aunque no se alcanzaron globalmente diferencias significativas (Tabla 25. Figura 4.73), sin distinción entre respondedores y no respondedores (Tabla 25). En la literatura revisada sí que se describe un descenso en sus niveles con el tratamiento antidepressivo eficaz y la existencia de correlación entre los cambios de S-100B y la mejoría clínica (Schroeter, y cols., 2008; Schroeter y cols., 2013).

5.3.2.7. MARCADORES DE LA VIA DE LAS KINURENINAS: LA ENZIMA IDO

La IDO se ha propuesto como el mecanismo que relacionaría el sistema inmune con el sistema de neurotransmisión. Como se ha descrito en la introducción, el estado inflamatorio induciría a través de las citocinas proinflamatorias la activación de la IDO. Esta activación de la IDO causaría por una parte la depleción de triptófano y la consecuente disminución de la síntesis de serotonina y por otra el incremento de los metabolitos neurotóxicos que se generados en vía de las kinureninas, dos alteraciones que se suponen subyacentes a la depresión (Sublette y Postolache, 2012).

En la comparación de los valores de IDO de los dos grupos se observó que el grupo de pacientes con depresión tenía unos valores de IDO más alto que el grupo de los controles ($p: 0,0448$), (Tabla 5. Figura 4.38), algo que apoya la teoría descrita.

A la hora de comparar nuestros resultados con la literatura existen pocos estudios con los que hacerlo ya que la mayoría de los trabajos publicados hasta el momento acerca de la IDO han medido la “expresión de la IDO” por medio de la determinación de los niveles de mRNA o la denominada “actividad de la IDO” medida a través de los niveles de triptófano (TRP), de los niveles de sus catabolitos como el ácido kinurénico (KYN) y el ácido quinolínico (QUIN) o de las ratios entre ellos como KIN/TRP o KYN/ QUIN (Christmas y cols., 2011; Elovainio y cols., 2012; Réus y cols., 2015).

Acerca de la implicación de la IDO en la depresión los estudios animales describen cómo a través de la activación de la IDO, medida por medio de mRNA, se induce la aparición de conductas depresivas en ratones (Fu y cols., 2010) y que estas conductas no aparecen si se bloquea la IDO (O'Connor y cols., 2009); en un trabajo que mide tanto la expresión de la IDO como sus niveles plasmáticos en ratas se halla elevación de los niveles de IDO en ratas con anhedonia por estrés social crónico (Kim y cols., 2012). En humanos se han descrito alteraciones en el metabolismo del triptófano en diferentes enfermedades como infecciones, ECV, traumatismos múltiples, sepsis, enfermedades autoinmunes, cáncer o en diferentes enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple o la esclerosis lateral amiotrófica, así como en enfermedades psiquiátricas (Strasser y cols.,

2017). Dentro de las enfermedades psiquiátricas en las que se ha descrito la afectación del metabolismo del triptófano están la esquizofrenia o los episodios de manía, aunque donde más se ha estudiado esta vía es en la depresión (Myint y Kim, 2014).

En la depresión mayor se ha visto una afectación de la vías de las kinureninas, con una disminución de la ratio KIN/QUIN (Myint y cols., 2007; Savitz y cols., 2015). También en estudios post-mortem se ha visto que en los pacientes con depresión, comparados con controles, se detecta una mayor cantidad de ácido quinolínico en la microglía de zonas relacionadas previamente con la alteración del humor como el córtex prefrontal o el córtex cingulado medio (Steiner y cols., 2011). Se ha relacionado también la activación de esta vía de las kinureninas con cambios en el volumen de diferentes zonas cerebrales como la amígdala, el hipocampo o el estriado, así como en el grosor de la corteza prefrontal medial (Savitz, Dantzer y cols., 2015; Savitz, Drevets, Smith y cols., 2015). En cualquier caso, no todos los estudios confirman estos resultados y hay también estudios en los que no se ha confirmado la relación entre la depresión y la activación de la vía de las kinureninas; por ejemplo, un estudio publicado en 2015 no detecta diferentes niveles de triptófano o de sus catabolitos entre un grupo de enfermos con depresión y otro de controles y otro trabajo de reciente publicación tampoco halla diferencias en los niveles de triptófano, kinureninas ni en la ratio entre ambos al distinguir entre pacientes con episodio único de depresión, pacientes con depresión recurrente y controles (Dahl y cols., 2015; Sorgdrager y cols., 2017). En los trabajos en que, igual que en el nuestro, se ha medido directamente la IDO aparece también una elevación significativa de la enzima IDO en depresión en una muestra que solo incluye mujeres (Zoga y cols., 2014) y en un estudio con pacientes que padecen dolor y depresión (Kim y cols., 2012).

Por otra parte hay trabajos que describen que, dentro de los pacientes con depresión, esta activación de la vía de las kinureninas aparece en aquellos pacientes con conductas suicidas y no en el resto. Por ejemplo, Sublette y sus colaboradores describen mayores niveles de kinureninas en los pacientes con intentos de suicidio que en los que no habían tenido dichos antecedentes, sin detectar disminución de los niveles de triptófano, con un incremento de la ratio KYN/TRP en los pacientes con intentos de suicidio (Sublette y cols., 2011). Con respecto a nuestro trabajo, como ya se ha comentado, no se ha controlado en este estudio el factor suicidio aunque que es frecuentemente un motivo

de ingreso hospitalario de los pacientes con depresión y que podría estar en relación con el incremento hallado en los niveles de IDO.

Hay también algún estudio que describe la ratio KYN/TRP como predictor de depresión pero solamente en mujeres (Elovainio y cols., 2012). Esta asociación entre el sexo femenino y la relación con la IDO ya se había descrito también en factores de riesgo de aterosclerosis como el grosor de la íntima-media o IMT (Pertovaara y cols., 2007). En este trabajo, el hecho de que distribución de sexos sea similar en los casos y en los controles (Tabla 1. Figura 4.2) hace que no se puedan atribuir al género las diferencias entre los grupos.

Otros posibles factores de confusión descritos para el incremento de la IDO son la edad, el IMC y el tabaquismo. Con respecto a la mayor actividad de la IDO en la obesidad (Brandacher y cols., 2007) hay que decir que dado que se ha comprobado que el IMC resultó ser similar en ambos grupos (Tabla 2. Figura 4.9), que no se encontró correlación entre el IMC y la IDO (Tabla 12) y que el estudio de regresión no halló influencia del IMC en la IDO (Tabla 19), se descarta influencia del IMC sobre la IDO en nuestro trabajo. En el caso del tabaquismo se ha descrito que la actividad de la IDO está disminuida en fumadores (Pertovaara y cols., 2006); en este trabajo no se ha distinguido los niveles de IDO en fumadores y no fumadores pero, dado que la tasa de fumadores resulta similar en los pacientes con depresión y en los controles (Tabla 2. Figura 4.12), no sería esperable que este dato afectara a los resultados. Por último, con respecto a la edad, en la literatura se describe que hay un incremento de la actividad de la IDO en edades avanzadas (Frick y cols., 2004; Pertovaara y cols., 2006) y en el presente trabajo, aunque no hubo correlación significativa entre la edad y los niveles de IDO (Tabla 6), sí que se comprobó en el análisis de regresión que la edad es un factor que contribuye a la diferencia entre los niveles de IDO de los casos y los controles (Tabla 19).

En el análisis de los resultados observó una correlación negativa entre las cifras de colesterol-HDL y las de IDO (Tabla 8), correlación que apareció exclusivamente en el grupo de casos (Tabla 9. Figura 4.41), sugiriendo que esta asociación tiene que ver con la presencia de la enfermedad.

Al revisar el estudio de regresión logística, aunque la regresión simple permite pensar que los niveles elevados de IDO pueden predecir la aparición de depresión, se comprueba en la regresión múltiple que son precisamente los cambios en la edad y en el colesterol-HDL los que justifican esta relación entre el incremento en los niveles de IDO y la aparición de depresión (Tabla 19).

En la evolución longitudinal de los niveles de IDO no se detectaron diferencias significativas entre las sucesivas determinaciones (Tabla 25. Figura 4.74) y tampoco se encontraron diferencias al distinguir entre los pacientes respondedores y no respondedores (Tabla 25). Este dato contrasta con un trabajo que también mide los niveles plasmáticos de IDO, en este caso en mujeres deprimidas, que describe que el tratamiento con antidepressivos disminuye los niveles de IDO (Zoga y cols., 2014). Otros trabajos postulan, de acuerdo con nuestros resultados, que las anomalías en la vía de las kinureninas de los pacientes con depresión son persistentes en el tiempo (Savitz y cols., 2015).

Por último remarcar la importancia de que el presente trabajo mida directamente el nivel de IDO en plasma y muestre una elevación en pacientes con depresión. El hecho de medir directamente el nivel de IDO distingue a nuestro trabajo de la mayor parte de los trabajos previos que miden los metabolitos de la vía de las kinureninas, ya que dichos metabolitos pueden depender tanto de la actividad de la IDO como de la actividad de la TDO, la otra enzima que interviene en la degradación del triptófano. La IDO es incrementada por medio de citocinas proinflamatorias y la TDO por un estado de hipercortisolemia (Badawy, 2013; Salter y Pogson, 1985), ambas situaciones descritas en depresión como se ha comentado previamente en este trabajo. Hay publicaciones recientes que han propuesto que sería la TDO y no la IDO el mecanismo mediador de la alteración del metabolismo del triptófano en la depresión (Sorgdrager y cols., 2017) y, frente a todo ello, nuestro trabajo confirmaría la existencia de una hiperactivación de la vía de las kinureninas mediada por el incremento de la enzima IDO.

5.4. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR, FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y DEPRESIÓN

De los resultados obtenidos y comentados en este trabajo se deduce que los dos factores que justifican la mayor parte de las alteraciones analíticas observadas en el grupo de pacientes son la existencia de ECV previa y los niveles bajos de colesterol-HDL.

5.4.1. EL PAPEL DEL COLESTEROL-HDL EN LA DEPRESIÓN

5.4.1.1. CLASIFICACIÓN Y COMPOSICIÓN DE LAS LIPOPROTEÍNAS

Las lipoproteínas son grandes complejos macromoleculares integrados por lípidos y proteínas que transportan lípidos poco solubles por los líquidos corporales. Desempeñan una función esencial en la absorción del colesterol, los ácidos grasos de cadena larga y las vitaminas liposolubles de los alimentos, en su transporte desde el hígado a los tejidos periféricos y en el transporte de colesterol desde estos últimos tejidos hasta el hígado y el intestino.

Las lipoproteínas tienen un centro de lípidos hidrófobos rodeado por una capa de lípidos hidrófilos y proteínas (denominadas apolipoproteínas) que interactúan con los lípidos corporales. Las lipoproteínas plasmáticas se dividen en cinco clases principales según su densidad relativa: quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, *very-low-density lipoproteins*), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL, *intermediate-density lipoproteins*), lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low-density lipoproteins*) y lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high-density lipoproteins*). Los quilomicrones y las VLDL transportan los triglicéridos desde el intestino y el hígado, respectivamente, hasta los tejidos periféricos. La metabolización de las VLDL origina las IDL y las LDL, que transportan la mayoría del colesterol plasmático a los tejidos extrahepáticos. Las HDL movilizan el colesterol de los tejidos periféricos hacia el hígado, donde se elimina en forma de colesterol libre o sales biliares, proceso conocido como transporte reverso de colesterol.

El transporte reverso de colesterol es la función más conocida de la HDL. Todas las células nucleadas sintetizan colesterol, pero solamente los hepatocitos y los enterocitos pueden excretarlo de manera eficaz del organismo, sea por la bilis o al interior del intestino. Dado que el colesterol no puede ser degradado por el organismo, el transporte reverso de colesterol que se realiza a través de las HDL es la única vía conocida de eliminación de colesterol de nuestro organismo.

5.4.1.2. POSIBLES VÍAS FISIOPATOLÓGICAS QUE RELACIONAN EL COLESTEROL-HDL Y LA DEPRESIÓN

Pero además de esta función, las HDL tienen función antioxidante y antitrombótica y, a partir de trabajos realizados fundamentalmente en la arteriosclerosis que es una enfermedad con componente inflamatorio, se conoce que las partículas HDL poseen además importantes propiedades antiinflamatorias (Barter y cols., 2004; Karathanasis y cols., 2017; Rye y Barter, 2008; Säeman y cols., 2010).

El efecto antitrombótico de las HDL se produce a través de la inhibición de la agregación plaquetaria, ya comentada también en el apartado referente a la ECV, que producen al promover la síntesis de prostaciclina a través del aumento de la expresión de la COX-2, mientras que el efecto antioxidante se debe a distintas proteínas que forman parte de ellas como la apolipoproteína A (la apolipoproteína propia de las HDL) o la paraoxonasa (Barter y cols., 2004; Karathanasis y cols., 2017; Murphy y cols., 2008; Rye y Barter, 2008)

Por otra parte las HDL poseen asimismo una capacidad que se podría denominar “antiinfecciosa” ya que son capaces de actuar sobre el LPS, un importante promotor de la inflamación en la infección bacteriana, que es secuestrado y neutralizado por las HDL, disminuyendo de esta manera su capacidad de inducir la respuesta proinflamatoria en los macrófagos además de favorecer su aclaramiento (Karathanasis y cols., 2017).

El resto de las propiedades antiinflamatorias de las HDL se producen a través de diferentes vías. Por ejemplo, las partículas HDL y concretamente la apolipoproteína A inhiben la expresión de moléculas de adhesión que las citocinas inducen en los monocitos, disminuyen la respuesta de los monocitos a las citocinas proinflamatorias y disminuyen la liberación de citocinas como el TNF- α , la IL-6, la IL-1 β o la IL-10 de

los monocitos activados, inhiben al factor de transcripción proinflamatorio NF- κ B así como la producción de ROS produciendo de esta manera dicho efecto antiinflamatorio (Marsche y cols., 2013; Säeman y cols., 2010).

En consecuencia, el hecho de hallar unos niveles más bajos de HDL-colesterol tal y como se objetivó en los resultados de nuestro trabajo, favorecería la existencia de un estado proinflamatorio en los pacientes que, como se ha descrito, se resuelve de forma paralela a la resolución del cuadro. Esta misma asociación entre los valores bajos de colesterol HDL y la patología inflamatoria se ha descrito también en otras enfermedades como la sepsis o el cáncer, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso, el síndrome de Sjogren, la espondilitis anquilopoyética la artritis psoriásica, la esclerosis múltiple o la enfermedad inflamatoria intestinal (Norata y cols., 2012).

5.4.2. LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y LA DEPRESIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son un conjunto de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos que tienen una elevada prevalencia y que suponen la principal causa de defunción en todo el mundo. Dentro del grupo de enfermedades cardiovasculares se incluyen la cardiopatía coronaria, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad vascular periférica, la insuficiencia cardíaca, la cardiopatía reumática, las cardiopatías congénitas, las miocardiopatías y la hipertensión arterial (Organización Mundial de la Salud, 2016).

Ya en el año 1937 se describió una mayor mortalidad en los pacientes con depresión grave que en la población general y que este exceso de mortalidad se debía fundamentalmente a la enfermedad cardiovascular (Malzberg, 1937). En las últimas décadas muchos estudios, aunque no todos, han mostrado una asociación entre ECV y depresión, describiendo muchos de ellos un incremento en el riesgo de desarrollar enfermedad arterial coronaria y en la mortalidad coronaria en pacientes con depresión y que la depresión es muy prevalente en pacientes con ECV y supone además un predictor de mal pronóstico para estos pacientes (Nemeroff y Goldschmidt-Clermont, 2012).

5.4.2.1. POSIBLES VÍAS FISIOPATOLÓGICAS QUE RELACIONAN LA ECV Y LA DEPRESIÓN

Por una parte, el aumento del riesgo de trastornos médicos graves en los pacientes con depresión podría atribuirse a los factores del estilo de vida, como el aumento del consumo de tabaco, la escasa actividad física o la mala adherencia a los regímenes médicos prescritos (Whooley y cols., 2008), aunque algunos estudios han encontrado que el estilo de vida no justifica totalmente dicho incremento de la mortalidad (Janszky y cols., 2007; Nabi y cols., 2011).

También la inflamación puede estar implicada en esta relación entre depresión y ECV. Como se ha descrito previamente en la introducción, la inflamación participa de la etiopatogenia de diversas enfermedades crónicas, entre las que se incluye a la ECV. Diferentes factores como el colesterol-LDL, el tabaquismo o la HTA producen un daño en las arterias que desencadena una inflamación arterial hacia la que se atraen células procedentes de la médula ósea para la reparación de la pared arterial y que se traduce en una elevación de las cifras de PCR. Si este proceso de reparación no es posible o se realiza de forma incompleta, se produce una reacción inflamatoria persistente que puede producir mayor lesión de la pared y mantener el proceso de inflamación crónica de bajo grado que también se ha descrito en la depresión (Nemeroff y Goldschmidt-Clermont, 2012). En relación con la inflamación, también el estrés oxidativo puede intervenir en la asociación depresión-ECV; se ha visto que el daño oxidativo a los lípidos es un mecanismo en la patogénesis de la arteriosclerosis y en varios estudios se ha demostrado que distintos marcadores del daño oxidativo a los lípidos están elevados en los pacientes con depresión si se los compara con controles sanos (Maes y cols., 2010; Nemeroff y Goldschmidt-Clermont, 2012; Yager y cols., 2010).

Otro factor que puede intervenir en esta relación son las alteraciones de la agregación plaquetaria. Por una parte las plaquetas también intervienen en el proceso de reparación de la pared arterial y, si ésta no se logra, las plaquetas intervienen en el reclutamiento de células monocitarias que al activarse se transforman en macrófagos y contribuyen en la creación de placas de ateroma y pueden prolongar la situación inflamatoria. También se han descrito un incremento de la activación plaquetaria en los pacientes con depresión que pueden favorecer una mayor tendencia a la ECV de estos pacientes.

Este incremento de la activación plaquetaria está mediado por un incremento de los receptores noradrenérgicos α -2, que también se ha comprobado en la depresión (García-Sevilla y cols., 1981). La resolución de la depresión disminuye la activación de las plaquetas y se ha demostrado asimismo que diferentes fármacos antidepresivos tiene propiedades a este nivel, disminuyendo la activación plaquetaria y disminuyendo el riesgo de formación de trombos en pacientes con depresión tratados (García-Sevilla y cols., 1990; Lopez-Vilchez y cols., 2014; Nemeroff y Goldschmidt-Clermont, 2012).

La hiperactividad del eje HHA, cuya relación con la depresión se ha tratado a lo largo de esta Tesis, también ha sido propuesta como uno de los mecanismos que puede mediar en la relación entre depresión y ECV ya que se ha visto que el incremento de los niveles de cortisol o la no supresión del TSD también se asocian con un incremento de la mortalidad por ECV (Jokinen y Nordström, 2009; Nemeroff y Goldschmidt-Clermont, 2012; Rosmond y Bjorntorp, 2000). Otra alteración neuroendocrina que se ha postulado como mediadora de la relación depresión-ECV es el hipotiroidismo, una patología prevalente en depresión y que se asocia con mortalidad cardiovascular, aunque este mecanismo mediador ha sido poco estudiado (Dayan y Panicker, 2013; Rodondi y cols., 2005).

También hay que tener en cuenta la variabilidad de la frecuencia cardíaca (*heart rate variability*, HRV) a la hora de relacionar la ECV y la depresión. La HRV se refiere a los cambios o variaciones que existen en el tiempo entre 2 latidos y está relacionada con la influencia del sistema nervioso autónomo sobre el nodo sinusal, indicando los aumentos de la HRV un predominio del sistema nervioso parasimpático mientras que una reducción de la HRV está relacionada con el predominio del sistema nervioso simpático. En el campo de la Cardiología está bien establecido que una disminución de la HRV o unos niveles bajos de la misma suponen un marcador de riesgo de muerte por causa cardíaca de diferente etiología: arrítmica, vascular o hemodinámica. Se ha relacionado también la disminución de la HRV con la depresión y, aunque algunos autores han relacionado este hecho con la toma de antidepresivos, se ha comprobado que la HRV sí está disminuida en los pacientes con depresión, que esta disminución es mayor en los casos más graves y que no hay cambios en la HRV a pesar del tratamiento antidepresivo (Kemp y cols., 2010).

Otra posibilidad de relación entre ambas patologías son los factores genéticos ya que tanto en la ECV como en la depresión se ha descrito la existencia de un componente genético. Estudios de gemelos han mostrado factores comunes en ambas enfermedades como alteraciones de los lípidos plasmáticos o en la HRV (López-León y cols., 2010; Su y cols., 2010); otros estudio ha visto que determinado genotipo del BDNF puede predisponer a la depresión y a la ECV en mujeres (Bozzini y cols., 2009). También se ha visto, en relación con las alteraciones plaquetarias previamente descritas, que la presencia de un polimorfismo de nucleótido único (SNP) localizado en el gen del factor von Willebrand, que interviene en la patogénesis de la arteriosclerosis reclutando plaquetas, se asocia con la severidad de la depresión y que otros SNPs previamente identificados con la función endotelial, la inflamación o la agregación plaquetaria también se han asociado con la depresión (López-León y cols., 2010; McCaffery y cols., 2009). Asimismo la asociación entre depresión y ECV podría estar mediada por cambios epigenéticos como muestra un trabajo que relaciona cómo las experiencias adversas en la infancia, ya descritas en la introducción de esta Tesis en relación con la inflamación y la depresión, se asocian con el desarrollo posterior de ECV (Dong y cols., 2004).

Por último, añadir un último factor de los estudiados en este trabajo en relación con la depresión y que también se ha descrito en la etiopatogenia de la ECV: la vía de las kinureninas, ya comentada en esta Tesis. Se ha descrito que la actividad de laIDO tiene una correlación positiva con el grosor de la íntima-media de la carótida (*Intima-media thickness*, IMT), un marcador precoz de la arteriosclerosis, en ambos sexos y también una correlación negativa con el HDL y positiva con los triglicéridos en el caso de las mujeres (Pertovaara y cols., 2007) y se ha demostrado además que la elevación de marcadores inflamatorios y de las vías de las kinureninas se relaciona con un incremento de la mortalidad por enfermedades crónicas, sobre todo con la ECV (Zuo y cols., 2016).

5.4.3. POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS

De lo comentado en la introducción de esta Tesis se deducen las nuevas posibilidades terapéuticas que plantea la teoría inflamatoria de la depresión. Se han propuesto como posibles tratamientos fármacos antiinflamatorios como los inhibidores de la ciclooxigenasa o los antagonistas del receptor de TNF- α , la minociclina, los ácidos grasos

omega-3..., así como modificaciones del estilo de vida como la práctica de ejercicio físico, la disminución de la obesidad, el abandono del hábito tabáquico, cambios dietéticos o modificaciones de la microbiota intestinal

Además de todo ello, a partir de los resultados de este trabajo podría también plantearse el estudio del posible beneficio antidepressivo de intervenciones dirigidas a elevar las cifras de colesterol-HDL o a otras estrategias preventivas o terapéuticas para la ECV.

Este intento de elevación de las cifras de colesterol-HDL ha sido estudiado desde el campo de la arteriosclerosis. Una de las vías para conseguir el incremento de HDL consiste en incrementar la síntesis de apolipoproteína-A y HDL. En este sentido se han utilizado fármacos como los PPAR o agonistas de los receptores activados por peroxisomas (fibratos), la niacina o las estatinas y también la administración exógena de apolipoproteína-A y de HDL para subir los niveles de colesterol-HDL. Otra posible vía para obtener este efecto consiste en inhibir el catabolismo de las HDL a través de la inhibición de la enzima CEPT (*cholesteryl ester transfer protein*), que es la glicoproteína que intercambia los ésteres de colesterol de las HDL por los triglicéridos de los quilomicrones y las VLDL (Badimón e Ibáñez, 2010; Garimella y cols., 2016; Obregón y cols., 2011).

En cualquier caso hay que precisar que para el caso de la aterosclerosis se conoce que, aunque los bajos niveles de colesterol-HDL suponen un marcador de riesgo, no se ha demostrado que la elevación de los mismos tenga eficacia en el tratamiento de la enfermedad (Royo-Bordonada y cols., 2016). Concretamente un artículo reciente describe cómo las partículas HDL, aunque ejercen efectos antiinflamatorios en distintos tipos celulares, pueden también producir un efecto proinflamatorio sobre los macrófagos, cuya activación puede disminuir la eliminación de la placa de ateroma; esto podría explicar al menos en parte el porqué del fracaso de las estrategias de elevación del colesterol-HDL en la ECV (van der Vorst y cols., 2017). También se ha descrito que resulta más importante para su papel protector el número de partículas HDL que la cantidad total de colesterol-HDL y también la composición proteica de las mismas (Marsche y cols., 2013). En depresión sí se ha descrito en dos metaanálisis un efecto de los fármacos hipolipemiantes, concretamente de las estatinas, sobre la sintomatología depresiva (O'Neil y cols., 2012; Parsaik y cols., 2014), aunque este efecto puede no

tener que ver con la capacidad de elevar el colesterol-HDL sino con otros efectos de las estatinas (Mazón-Ramos, 2015) y sería necesario realizar los estudios específicos en depresión para comprobar la eficacia de estas estrategias sobre esta enfermedad.

Hay que añadir que otros fármacos que también se han propuesto para incrementar los niveles de colesterol HDL son sido precisamente fármacos que poseen mecanismos de tipo antiinflamatorio como el AAS, el etanercept, el metrotexato o la metformina, algunos de ellos ya descritos en este apartado y en la introducción de la Tesis (Iqbal y cols., 2017).

Por último, insistir en que para incrementar los valores de colesterol-HDL son también eficaces estrategias no farmacológicas como el ejercicio físico, el abandono del hábito tabáquico y de la ingesta de alcohol o los cambios dietéticos (Ashen y Blumenthal, 2005) que, además de a través del incremento del colesterol-HDL, podrían a su vez podrían ejercer su efecto también por medio del resto de los mecanismos inflamatorios previamente descritos.

6. CONCLUSIONES

Como resumen de los resultados del presente estudio pueden establecerse las siguientes conclusiones:

1. Los pacientes con episodio depresivo comparados con un grupo control presentan hiperactividad del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal expresado a través de una elevación de los niveles plasmáticos de cortisol y ACTH, sin mostrar diferencias en los niveles de β -endorfina.
2. Los pacientes con episodio depresivo presentan niveles plasmáticos más reducidos de colesterol-HDL que los sujetos control, cursando esta alteración de manera independiente a otros indicadores metabólicos como los valores de colesterol total, triglicéridos, glucemia e índice de masa corporal (IMC).
3. Los indicadores de actividad inflamatoria proteína C reactiva (PCR), proteína S-100B y enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) están elevados en el plasma de los pacientes con episodio depresivo. Otros indicadores inflamatorios como las citocinas IL-1 α , IL-6, TNF- α y de neuroplasticidad como el factor BDNF no presentan alteraciones plasmáticas en estos pacientes.
4. Existe una relación entre el IMC, la presencia de enfermedad cardiovascular previa y los niveles de IL-6, lo que sugiere la necesidad de controlar los factores de riesgo cardiovascular cuando se analizan las alteraciones de los niveles de esta citocina en los pacientes con depresión.
5. Las elevaciones de PCR e IDO en plasma de pacientes con depresión guardan relación con el descenso de los valores de colesterol-HDL, sugiriendo que los cambios de este factor metabólico pueden ser indicativos de un exceso de actividad inflamatoria.
6. No se observa asociación entre el grado de afectación clínica evaluado a través de las puntuaciones en las escalas Hamilton, Montgomery-Åsberg y Beck con los parámetros inflamatorios o del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal.
7. Los parámetros que mejor predicen la presencia de depresión son la existencia de enfermedad cardiovascular previa, los niveles de colesterol-HDL, los niveles de ACTH y los niveles de proteína S-100B.

8. En el seguimiento longitudinal a 12 meses, la elevación de los niveles plasmáticos de cortisol, ACTH, PCR, S-100B e IDO no sufre modificaciones a pesar de la respuesta clínica de los pacientes al tratamiento antidepresivo.
9. En el seguimiento longitudinal a 12 meses, la disminución de los niveles plasmáticos de colesterol-HDL tiende a desaparecer en paralelo a la respuesta clínica de los pacientes al tratamiento antidepresivo.
10. No se han hallado diferencias entre pacientes respondedores y no respondedores en la evaluación longitudinal de los parámetros plasmáticos de actividad del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, de los indicadores de inflamación ni de los marcadores de neuroplasticidad.
11. De manera general, el exceso de actividad inflamatoria en plasma de pacientes con depresión parece mantenerse elevado independientemente del grado de respuesta clínica.
12. De manera general, algunas alteraciones del metabolismo parecen conllevar un mayor nivel de actividad inflamatoria en plasma y parecen asociarse, de manera directa o indirecta, a la presencia de depresión.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2014). *Basic Immunology. Functions and Disorders of the Immune System*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences.
- Abbasi, S.-H., Hosseini, F., Modabbernia, A., Ashrafi, M., & Akhondzadeh, S. (2012). Effect of celecoxib add-on treatment on symptoms and serum IL-6 concentrations in patients with major depressive disorder: randomized double-blind placebo-controlled study. *Journal of Affective Disorders*, 141(2), 308–14. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2012.03.033>
- Aguglia, A., Salvi, V., Maina, G., Rossetto, I., & Aguglia, E. (2011). Fibromyalgia syndrome and depressive symptoms: comorbidity and clinical correlates. *Journal of Affective Disorders*, 128(3), 262–6. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2010.07.004>
- Akbaraly, T. N., Ancelin, M. L., Jausseint, I., Ritchie, C., Barberger-Gateau, P., Dufouil, C., ... Ritchie, K. (2011). Metabolic syndrome and onset of depressive symptoms in the elderly: Findings from the Three-City Study. *Diabetes Care*, 34(4), 904–909. <http://doi.org/10.2337/dc10-1644>
- Akbaraly, T. N., M., K., Brunner, E. J., Marmot, M. G., Singh-Manoux, A., & Ferrie, J. E. (2009). Association between metabolic syndrome and depressive symptoms in middle-aged adults. *Diabetes Care*, 32(3), 499–504. <http://doi.org/10.2337/dc08-1358>.
- Aksay, S. S., Bumb, J. M., Janke, C., Biemann, R., Borucki, K., Lederbogen, F., ... Kranaster, L. (2016). Serum lipid profile changes after successful treatment with electroconvulsive therapy in major depression: A prospective pilot trial. *Journal of Affective Disorders*, 189, 85–88. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.037>
- Alexopoulos, G. S., Meyers, B. S., Young, R. C., Campbell, S., Silbersweig, D., & Charlson, M. (1997). "Vascular Depression" Hypothesis. *Archives of General Psychiatry*, 54(10), 915–922. <http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Almeida, O. P., Yeap, B. B., Hankey, G. J., Golledge, J., & Flicker, L. (2014). HDL cholesterol and the risk of depression over 5 years. *Molecular Psychiatry*, 19(6), 637. <http://doi.org/10.1038/mp.2013.113>
- Altieri, S. C., Singh, Y. S., Sibille, E., & Andrews, A. M. (2012). Serotonergic Pathways in Depression. In F. López-Muñoz & C. Álamo (Eds.), *Neurobiology of Depression* (pp. 143–170). CRC Press. Taylor & Francis Group.
- Alvarez Ariza, M., Atienza Merino, G., Avila González, M. J., & Góonzález García, A. (2014). *Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto*. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de evaluación de tecnologías sanitarias de Galicia (avalía-t).
- Ambrée, O., Bergink, V., Grosse, L., Alferink, J., Drexhage, H. A., Rothermundt, M., ... Birkenhäger, T. K. (2016). S100B Serum Levels Predict Treatment Response in Patients with Melancholic Depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(3). <http://doi.org/10.1093/ijnp/pyv103>
- American Psychiatric Association. (2002). *DSM-IV-TR: Manual de diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Texto revisado. Barcelona: Masson.

- American Psychiatric Association. (2014). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5).
- Amor, S., Peferoen, L. A. N., Vogel, D. Y. S., Breur, M., van der Valk, P., Baker, D., & van Noort, J. M. (2014). Inflammation in neurodegenerative diseases - an update. *Immunology*, 142(2), 151–166. <http://doi.org/10.1111/imm.12233>
- Anisman, H., Merali, Z., & Hayley, S. (2008). Neurotransmitter, peptide and cytokine processes in relation to depressive disorder: Comorbidity between depression and neurodegenerative disorders. *Progress in Neurobiology*, 85(1), 1–74. <http://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2008.01.004>
- Anisman, H., Ravindran, A. V., Griffiths, J., & Merali, Z. (1999). Interleukin-1 β production in dysthymia before and after pharmacotherapy. *Biological Psychiatry*, 46(12), 1649–1655. [http://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00211-5](http://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00211-5)
- Antonioli, M., Rybka, J., & Carvalho, L. A. (2012). Neuroimmune endocrine effects of antidepressants. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 8, 65–83. <http://doi.org/10.2147/NDT.S16409>
- Arana, G. W. (1985). The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry: commentary and review. *Archives of General Psychiatry*, 42(12), 1193–1204. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.1985.01790350067012>
- Arborelius, L., Owens, M. J., Plotsky, P. M., & Nemeroff, C. B. (1999). The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *Journal of Endocrinology*, 160(1), 1–12. <http://doi.org/10.1677/joe.0.1600001>
- Arolt, V., Peters, M., Erfurth, A., Wiesmann, M., Missler, U., Rudolf, S., ... Rothermundt, M. (2003). S100B and response to treatment in major depression: a pilot study. *European Neuropsychopharmacology*, 13(4), 235–239. [http://doi.org/10.1016/S0924-977X\(03\)00016-6](http://doi.org/10.1016/S0924-977X(03)00016-6)
- Arvidsson, E., Viguerie, N., Andersson, I., Verdich, C., Langin, D., & Arner, P. (2004). Effects of different hypocaloric diets on protein secretion from adipose tissue of obese women. *Diabetes*, 53(8), 1966–1971. <http://doi.org/10.2337/diabetes.53.8.1966>
- Ashen, M. D., & Blumenthal, R. S. (2005). Clinical practice. Low HDL cholesterol levels. *The New England Journal of Medicine*, 353(12), 1252–1260. <http://doi.org/10.1056/nejmcp044370>
- Aulock, S. Von, Deininger, S., Draing, C., Gueinzus, K., Dehus, O., & Hermann, C. (2006). Gender difference in cytokine secretion on immune stimulation with LPS and LTA. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 26(12), 887–892. <http://doi.org/10.1089/jir.2006.26.887>
- Badawy, A. A. (2013). Tryptophan: the key to boosting brain serotonin synthesis in depressive illness. *Journal of Psychopharmacology*, 27(10), 878–93. <http://doi.org/10.1177/0269881113499209>

- Badimón, J. J., & Ibáñez, B. (2010). Incremento de las HDL como arma terapéutica en la aterotrombosis. *Revista Española de Cardiología*, 63(3), 323–333. [http://doi.org/10.1016/S0300-8932\(10\)70091-9](http://doi.org/10.1016/S0300-8932(10)70091-9)
- Baena Díez, J. M., Del Val García, J. L., Tomàs Pelegrina, J., Martínez Martínez, J. L., Martín Peñacoba, R., González Tejón, I., ... Oller Colom, M. (2005). Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo en atención primaria. *Revista Española de Cardiología*, 58(4), 367–373. <http://doi.org/10.1157/13073893>
- Ballou, S., Lozanski, G., Hodder, S. A. L., Rzewnicki, D., Mion, L., Sipe, J., ... Kushner, I. R. V. (1996). Quantitative and qualitative alterations of acute-phase proteins in healthy elderly persons. *Age and Ageing*, 25(3), 224–230.
- Barnes, J., Mondelli, V., & Pariante, C. M. (2017). Genetic Contributions of Inflammation to Depression. *Neuropsychopharmacology*, 42, 81–98. <http://doi.org/10.1038/npp.2016.169>
- Barter, P. J., Nicholls, S., Rye, K. A., Anantharamaiah, G. M., Navab, M., & Fogelman, A. M. (2004). Antiinflammatory properties of HDL. *Circulation Research*, 95(8), 764–772. <http://doi.org/10.1161/01.RES.0000146094.59640.13>
- Baumeister, D., Akhtar, R., Ciufolini, S., Pariante, C. M., & Mondelli, V. (2016). Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α . *Molecular Psychiatry*, 21(5), 642–649. <http://doi.org/10.1038/mp.2015.67>
- Baune, B. T., Stuart, M., Gilmour, A., Wersching, H., Heindel, W., Arolt, V., & Berger, K. (2012). The relationship between subtypes of depression and cardiovascular disease: a systematic review of biological models. *Translational Psychiatry*, 2(3), e92. <http://doi.org/10.1038/tp.2012.18>
- Bay-Richter, C., Linderholm, K. R., Lim, C. K., Samuelsson, M., Träskman-Bendz, L., Guillemin, G. J., ... Brundin, L. (2015). A role for inflammatory metabolites as modulators of the glutamate N-methyl-D-aspartate receptor in depression and suicidality. *Brain, Behavior, and Immunity*, 43, 110–117. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.07.012>
- Bayramgürler, D., Karson, A., Özer, C., & Utkan, T. (2013). Effects of long-term etanercept treatment on anxiety- and depression-like neurobehaviors in rats. *Physiology & Behavior*, 119, 145–148. <http://doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.06.010>
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). Beck Depression Inventory-II. *San Antonio*, 78(2), 490–8.
- Beck, A. T., Ward, C., & Mendelson, M. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4(6), 561–571.
- Belmaker, R. H., & Agam, G. (2008). Major depressive disorder. *The New England Journal of Medicine*, 358(1), 55–68. <http://doi.org/10.1056/NEJMra073096>

Benros, M. E., Waltoft, B. L., Nordentoft, M., Ostergaard, S. D., Eaton, W. W., Krogh, J., & Mortensen, P. B. (2013). Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for mood disorders: a nationwide study. *JAMA Psychiatry*, 70(8), 812–20. <http://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1111>

Berk, M., Williams, L. J., Jacka, F. N., O'Neil, A., Pasco, J. a, Moylan, S., ... Maes, M. (2013). So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Medicine*, 11(1), 200. <http://doi.org/10.1186/1741-7015-11-200>

Berkenbosch, F., van Oers, J., del Rey, A., Tilders, F., & Besedovsky, H. (1987). Corticotropin-releasing factor-producing neurons in the rat activated by interleukin-1. *Science*, 238(4826), 524–526. <http://doi.org/10.1126/science.2443979>

Bhagwagar, Z., Hafizi, S., & Cowen, P. J. (2003). Increase in concentration of waking salivary cortisol in recovered patients with depression. *American Journal of Psychiatry*, 160(10), 1890–1891. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.10.1890>

Bhagwagar, Z., Hafizi, S., & Cowen, P. J. (2005). Increased salivary cortisol after waking in depression. *Psychopharmacology*, 182(1), 54–57. <http://doi.org/10.1007/s00213-005-0062-z>

Bloch, M. H., & Hannestad, J. (2012). Omega-3 fatty acids for the treatment of depression: systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 17(12), 1272–82. <http://doi.org/10.1038/mp.2011.100>

Bobes, J., Bulbena, A., Luque, A., Dal-Ré, R., Ballesteros, J., Ibarra, N., & Grupo de Validación en Español de Escalas Psicométricas (GVEEP), y el. (2003). Evaluación psicométrica comparativa de las versiones en español de 6, 17 y 21 ítems de la Escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión. *Medicina Clínica*, 120(18), 693–700. <http://doi.org/10.1157/13047695>

Bobes, J., G-Portilla, M. P., Bascarán, M. T., Sáiz, P. A., & Bousoño, M. (2004). Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica (3a ed). Barcelona: Ars Medica.

Booij, L., Van der Does, A., & Riedel, W. (2003). Monoamine depletion in psychiatric and healthy populations: review. *Molecular Psychiatry*, 8(12), 951–73. <http://doi.org/10.1038/sj.mp.4001423>

Bozzini, S., Gambelli, P., Boiocchi, C., Schirinzi, S., Falcone, R., Buzzi, P., ... Falcone, C. (2009). Coronary artery disease and depression: Possible role of brain-derived neurotrophic factor and serotonin transporter gene polymorphisms. *International Journal of Molecular Medicine*, 24(6), 813–818. <http://doi.org/10.3892/ijmm>

Brambilla, F., Monteleone, P., & Maj, M. (2004). Interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α in children with major depressive disorder or dysthymia. *Journal of Affective Disorders*, 78(3), 273–277. [http://doi.org/10.1016/S0165-0327\(02\)00315-4](http://doi.org/10.1016/S0165-0327(02)00315-4)

- Brandacher, G., Hoeller, E., Fuchs, D., & Weiss, H. G. (2007). Chronic Immune Activation Underlies Morbid Obesity: Is IDO A Key Player? *Current Drug Metabolism*, 8(3), 289–295. <http://doi.org/10.2174/138920007780362590>
- Brunoni, A. R., Lopes, M., & Fregni, F. (2008). A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(8), 1169. <http://doi.org/10.1017/S1461145708009309>
- Bufalino, C., Hepgul, N., Aguglia, E., & Pariante, C. M. (2013). The role of immune genes in the association between depression and inflammation: A review of recent clinical studies. *Brain, Behavior, and Immunity*, 31, 31–47. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.04.009>
- Calabrese, F., Rossetti, A. C., Racagni, G., Gass, P., Riva, M. A., & Molteni, R. (2014). Brain-derived neurotrophic factor: a bridge between inflammation and neuroplasticity. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 8, 430. <http://doi.org/10.3389/fncel.2014.00430>
- Capuron, L., Lasselin, J., & Castanon, N. (2017). Role of Adiposity-Driven Inflammation in Depressive Morbidity. *Neuropsychopharmacology*, 42, 115–128. <http://doi.org/10.1038/npp.2016.123>
- Capuron, L., Ravaud, A., Gualde, N., Bosmans, E., Dantzer, R., Maes, M., & Neveu, P. J. (2001). Association between immune activation and early depressive symptoms in cancer patients treated with interleukin-2-based therapy. *Psychoneuroendocrinology*, 26(8), 797–808. [http://doi.org/10.1016/S0306-4530\(01\)00030-0](http://doi.org/10.1016/S0306-4530(01)00030-0)
- Carpenter, W. T., & Bunney, W. E. (1971). Adrenal Cortical Activity in Depressive Illness. *American Journal of Psychiatry*, 128(1), 31–40.
- Carroll, B. J. (1982). Clinical applications of the dexamethasone suppression test for endogenous depression. *Pharmacopsychiatry*, 15(1), 19–25. <http://doi.org/10.1055/s-2007-1019504>
- Carroll, B. J., Curtis, G. C., Davies, B. M., Mendels, J., & Sugeran, A. A. (1976). Urinary free cortisol excretion in depression. *Psychological Medicine*, 6(1), 43–50. <http://doi.org/10.1017/S0033291700007480>
- Carroll, B. J., Martin, F. I., & Davies, B. (1968). Resistance to suppression by dexamethasone of plasma 11-O.H.C.S. levels in severe depressive illness. *British Medical Journal*, 3(5613), 285–287.
- Carson, M. J., Doose, J. M., Melchior, B., Schmid, C. D., & Ploix, C. C. (2006). CNS immune privilege: hiding in plain sight. *Immunological Reviews*, 213, 48–65. <http://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2006.00441.x>
- Castle, S. C., Uyemura, K., Crawford, W., Wong, W., Klaustermeyer, W. B., & Makinodan, T. (1999). Age-related impaired proliferation of peripheral blood mononuclear cells is associated with an increase in both IL-10 and IL-12. *Experimental Gerontology*, 34(2), 243–252. [http://doi.org/10.1016/S0531-5565\(98\)00064-3](http://doi.org/10.1016/S0531-5565(98)00064-3)

- Castrén, E., Vöikar, V., & Rantamäki, T. (2007). Role of neurotrophic factors in depression. *Current Opinion in Pharmacology*, 7(1), 18–21. <http://doi.org/10.1016/j.coph.2006.08.009>
- Catalina Romero, C., Sainz Gutiérrez, J. C., Quevedo Aguado, L., Cortés Arcas, M. V., Pinto Blázquez, J. A., Gelpi Méndez, J. A., ... González Quintela, A. (2012). Prevalencia de consumo de tabaco en población trabajadora tras la entrada en vigor de la Ley 42/2010. *Revista Española de Salud Pública*, 86(2), 177–188.
- Charney, D. S. (1998). Monoamine dysfunction and the pathophysiology and treatment of depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 59 Suppl 1, 11–4.
- Chaskiel, A., & Konsman, J. A. N. P. (2008). Brain Interleukin-1 β Expression and Action in the Absence of Neuropathology. In C. Phelps & E. Korneva (Eds.), *Cytokines and the Brain* (1st editio, pp. 55–77). Elsevier B.V.
- Chavda, N., Kantharia, N. D., & Jaykaran. (2011). Effects of fluoxetine and escitalopram on C-reactive protein in patients of depression. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*, 2(1), 11–6. <http://doi.org/10.4103/0976-500X.77091>
- Chen, B., Dowlatshahi, D., MacQueen, G. M., Wang, J. F., & Young, L. T. (2001). Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biological Psychiatry*, 50(4), 260–265. [http://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01083-6](http://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01083-6)
- Chen, L., Magliano, D. J., & Zimmet, P. Z. (2012). The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(4), 228–36. <http://doi.org/10.1038/nrendo.2011.183>
- Chen, M. C., Hamilton, J. P., & Gotlib, I. H. (2010). Decreased hippocampal volume in healthy girls at risk of depression. *Archives of General Psychiatry*, 67(3), 270–276. <http://doi.org/10.1016/j.ypsy.2010.09.016>
- Cherry, D. K., & Schappert, S. M. (2014). Percentage of mental health-related primary care office visits, by age group - National Ambulatory Medical Care Survey, United States, 2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 64(47), 1118.
- Choi, B. C. K., & Shi, F. (2001). Risk factors for diabetes mellitus by age and sex: Results of the National Population Health Survey. *Diabetologia*, 44(10), 1221–1231. <http://doi.org/10.1007/s001250100648>
- Choi, J., Joseph, L., & Pilote, L. (2013). Obesity and C-reactive protein in various populations: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 14(3), 232–244. <http://doi.org/10.1111/obr.12003>
- Christmas, D. M., Potokar, J. P., & Davies, S. J. C. (2011). A biological pathway linking inflammation and depression: Activation of indoleamine 2,3-dioxygenase. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 7(1), 431–439. <http://doi.org/10.2147/NDT.S17573>

- Chung, H. Y., Cesari, M., Anton, S., Marzetti, E., Giovannini, S., Seo, A. Y., ... Leeuwenburgh, C. (2009). Molecular inflammation: Underpinnings of aging and age-related diseases. *Ageing Research Reviews*, 8(1), 18–30. <http://doi.org/10.1016/j.arr.2008.07.002>
- Clark, L. D., Quarton, G. C., Cobb, S., & Bauer, W. (1953). Further Observations on Mental Disturbances Associated with Cortisone and ACTH Therapy. *New England Journal of Medicine*, 249(5), 178–183. <http://doi.org/10.1056/NEJM195307302490502>
- Cleghorn, R. A. (1953). Psychologic changes in Addison's Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 13(10), 1291–1293. <http://doi.org/10.1210/jcem-13-10-1291>
- Cohen, S., Janicki-Deverts, D., & Miller, G. E. (2007). Psychological stress and disease. *JAMA*, 298(14), 1685–1687. <http://doi.org/10.1001/jama.298.14.1685>
- Cole, J., Costafreda, S. G., McGuffin, P., & Fu, C. H. Y. (2011). Hippocampal atrophy in first episode depression: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Journal of Affective Disorders*, 134(1–3), 483–487. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2011.05.057>
- Coppen, A. (1967). The Biochemistry of Affective Disorders. *The British Journal of Psychiatry*, 113(504), 1237–1264. <http://doi.org/10.1192/bjp.113.504.1237>
- Coryell, W., & Schlessler, M. (2007). Combined biological tests for suicide prediction. *Psychiatry Research*, 150(2), 187–191. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.01.021>
- Courtet, P., Jaussent, I., Genty, C., Dupuy, A. M., Guillaume, S., Ducasse, D., & Olié, E. (2015). Increased CRP levels may be a trait marker of suicidal attempt. *European Neuropsychopharmacology*, 25(10), 1824–1831. <http://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.05.003>
- Dahl, J., Andreassen, O. A., Verkerk, R., Malt, U. F., Sandvik, L., Brundin, L., & Ormstad, H. (2015). Ongoing episode of major depressive disorder is not associated with elevated plasma levels of kynurenine pathway markers. *Psychoneuroendocrinology*, 56, 12–22. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.02.011>
- Dahl, J., Ormstad, H., Aass, H. C. D., Malt, U. F., Bendz, L. T., Sandvik, L., ... Andreassen, O. a. (2014). The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery. *Psychoneuroendocrinology*, 45, 77–86. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.03.019>
- Dalmau, J., Gleichman, A. J., Hughes, E. G., Rossi, J. E., Peng, X., Lai, M., ... Lynch, D. R. (2008). Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurology*, 7(12), 1091–8. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70224-2](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70224-2)
- Danese, A., Pariante, C. M., Caspi, A., Taylor, A., & Poulton, R. (2007). Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(4), 1319–1324. <http://doi.org/10.1073/pnas.0610362104>

- Dantzer, R., & Kelley, K. W. (2007). Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain, Behavior, and Immunity*, 21(2), 153–160. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.09.006>
- Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(1), 46–56. <http://doi.org/10.1038/nrn2297>
- Dantzer, R., O'Connor, J. C., Lawson, M. A., & Kelley, K. W. (2011). Inflammation-associated depression: From serotonin to kynurenine. *Psychoneuroendocrinology*, 36(3), 426–436. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.09.012>
- Dash, S., Clarke, G., Berk, M., & Jacka, F. N. (2015). The gut microbiome and diet in psychiatry: focus on depression. *Current Opinion in Psychiatry*, 28(1), 1–6. <http://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000117>
- Dauden, E., Griffiths, C. E. M., Ortonne, J. P., Kragballe, K., Molta, C. T., Robertson, D., ... Boggs, R. (2009). Improvements in patient-reported outcomes in moderate-to-severe psoriasis patients receiving continuous or paused etanercept treatment over 54 weeks: The CRYSTEL study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 23(12), 1374–1382. <http://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03321.x>
- Dayan, C. M., & Panicker, V. (2013). Hypothyroidism and depression. *European Thyroid Journal*, 2(3), 168–79. <http://doi.org/10.1159/000353777>
- Dean, O. M., Data-Franco, J., Giorlando, F., & Berk, M. (2012). Minocycline: Therapeutic potential in psychiatry. *CNS Drugs*, 26(5), 391–401. <http://doi.org/10.2165/11632000-000000000-00000>
- de Vries, E. E., van den Munckhof, B., Braun, K. P. J., van Royen-Kerkhof, A., de Jager, W., & Jansen, F. E. (2016). Inflammatory mediators in human epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 63, 177–190. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.02.007>
- Delgado, P. L., Charney, D. S., Price, L. H., Aghajanian, G. K., Landis, H., & Heninger, G. R. (1990). Serotonin Function and the Mechanism of Antidepressant Action. *Archives of General Psychiatry*, 47, 411–418. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.1990.01810170011002>
- Delgado, P. L., Miller, H., Salomon, R., Licinio, J., Heninger, G., Gelenberg, A., & Charney, D. (1993). Monoamines and the mechanism of antidepressant action: effects of catecholamine depletion on mood of patients treated with antidepressants. *Psychopharmacology Bulletin*, 29(3), 389–396.
- Delgado, P. L., Price, L., Miller, H., RM, S., Licinio, J., Krystal, J., ... Charney, D. (1991). Rapid Serotonin Depletion as a Provocative Challenge Test for Patients With Major Depression - Relevance to Antidepressant Action and the Neurobiology of Depression. *Psychopharmacology Bulletin*, 27(3), 321–330.
- DeLong, E. R., DeLong, D. M., & Clarke-Pearson, D. L. (1988). Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*, 44(3), 837–845.

- Delves, P. J., & Roitt, I. M. (2000). The Immune System. First of Two Parts. *The New England Journal of Medicine*, October, 37–50. <http://doi.org/10.1056/NEJM200007063430107>
- Dent, R., Blackmore, A., Peterson, J., Habib, R., Kay, G. P., Gervais, A., ... Wells, G. (2012). Changes in body weight and psychotropic drugs: A systematic synthesis of the literature. *PLoS ONE*, 7(6). <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0036889>
- Dhingra, R., & Vasan, R. S. (2012). Age as a Cardiovascular Risk Factor. *Medical Clinics of North America*, 96(1), 87–91. <http://doi.org/10.1016/j.mcna.2011.11.003>
- Dong, M., Giles, W. H., Felitti, V. J., Dube, S. R., Williams, J. E., Chapman, D. P., & Anda, R. F. (2004). Insights into causal pathways for ischemic heart disease: Adverse childhood experiences study. *Circulation*, 110(13), 1761–1766. <http://doi.org/10.1161/01.CIR.0000143074.54995.7F>
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., & Lanctôt, K. L. (2010). A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biological Psychiatry*, 67(5), 446–457. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>
- Duman, R. S. (2004). Depression: A case of neuronal life and death? *Biological Psychiatry*, 56(3), 140–145. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.02.033>
- Dunbar, J. A., Reddy, P., Davis-Lameloise, N., Philpot, B., Laatikainen, T., Kilkkinen, A., ... Janus, E. D. (2008). Depression : An Important Comorbidity. *Diabetes Care*, 31(12). <http://doi.org/10.2337/dc08-0175>.
- Dwivedi, Y., Rizavi, H. S., Conley, R. R., Roberts, R. C., Tamminga, C. A., & Pandey, G. N. (2003). Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. *Archives of General Psychiatry*, 60(8), 804–15. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.60.8.804>
- Egede, L. E. (2007). Major depression in individuals with chronic medical disorders: prevalence, correlates and association with health resource utilization, lost productivity and functional disability. *General Hospital Psychiatry*, 29(5), 409–416. <http://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2007.06.002>
- Elovainio, M., Hurme, M., Jokela, M., Pulkki-Raback, L., Kivimaki, M., Hintsanen, M., ... Keltikangas-Jarvinen, L. (2012). Indoleamine 2,3-Dioxygenase Activation and Depressive Symptoms: Results From the Young Finns Study. *Psychosomatic Medicine*, 74(7), 675–681. <http://doi.org/10.1097/PSY.0b013e318266d0f5>
- Emeny, R., Lacruz, M. E., Baumert, J., Zierer, A., von Eisenhart Rothe, A., Autenrieth, C., ... Ladwig, K. H. (2012). Job strain associated CRP is mediated by leisure time physical activity: Results from the MONICA/KORA study. *Brain, Behavior, and Immunity*, 26(7), 1077–1084. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.07.004>
- Engelberg, H. (1992). Low serum cholesterol and suicide. *Lancet*, 339(8795), 727–729. [http://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)90609-7](http://doi.org/10.1016/0140-6736(92)90609-7)

Erhardt, S., Lim, C., Linderholm, K., Janelidze, S., Lindqvist, D., Samuelsson, M., ... Brundin, L. (2013). Connecting inflammation with glutamate agonism in suicidality. *Neuropsychopharmacology*, 38(5), 743–752. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1038/npp.2012.248>

Eriksson, P., Perfilieva, E., Björk-Eriksson, T., Alborn, A., Nordborg, C., Peterson, D., & Gage, F. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine*, 4(11), 1313–1317. <http://doi.org/10.1038/3305>

Espinós Pérez, D., López Buenadicha, A., & Calvo Manuel, E. (2004). Bases farmacológicas y tratamiento de la inflamación. *Monografías de La Real Academia de Farmacia*, 237–286.

Eyre, H. A., Lavretsky, H., Kartika, J., Qassim, A., & Baune, B. T. (2016). Modulatory Effects of Antidepressant Classes on the Innate and Adaptive Immune System in Depression. *Pharmacopsychiatry*, 49, 85–96.

Faith, M. S., Butryn, M., Wadden, T., Fabricatore, A., Nguyen, A. M., & Heymsfield, S. B. (2011). Evidence for prospective associations among depression and obesity in population-based studies. *Obesity Reviews*, 12(501), 438–453. <http://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2010.00843.x>

Falcone, T., Fazio, V., Lee, C., Simon, B., Franco, K., Marchi, N., & Janigro, D. (2010). Serum S100B: a potential biomarker for suicidality in adolescents? *PloS ONE*, 5(6), e11089. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0011089>

Fava, M., & Davidson, K. G. (1996). Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatric Clinics of North America*. [http://doi.org/10.1016/S0193-953X\(05\)70283-5](http://doi.org/10.1016/S0193-953X(05)70283-5)

Feldman, S. R., Gottlieb, A. B., Bala, M., Wu, Y., Eisenberg, D., Guzzo, C., ... Menter, A. (2008). Infliximab improves health-related quality of life in the presence of comorbidities among patients with moderate-to-severe psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 159(3), 704–710. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08727.x>

Felger, J. C., Alagbe, O., Hu, F., Mook, D., Freeman, A. A., Sanchez, M. M., ... Miller, A. H. (2007). Effects of interferon-alpha on rhesus monkeys: a nonhuman primate model of cytokine-induced depression. *Biological Psychiatry*, 62(11), 1324–33. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.026>

Ferrara, A., Barrett-Connor, E., & Shan, J. (1997). Total, LDL, and HDL cholesterol decrease with age in older men and women. *Circulation*, 96(1), 37–43.

Fond, G., Godin, O., Brunel, L., Aouizerate, B., Berna, F., Bulzacka, E., ... Zinetti-Bertschy, A. (2016). Peripheral sub-inflammation is associated with antidepressant consumption in schizophrenia. Results from the multi-center FACE-SZ data set. *Journal of Affective Disorders*, 191, 209–215. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2015.11.017>

- Frick, B., Schroecksnadel, K., Neurauter, G., Leblhuber, F., & Fuchs, D. (2004). Increasing production of homocysteine and neopterin and degradation of tryptophan with older age. *Clinical Biochemistry*, 37, 684–687. <http://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2004.02.007>
- Fröhlich, M., Imhof, A., Hutchinson, W. L., Berg, G., Pepys, M. B., Boeing, H., ... Koenig, W. (2000). Association Between C-Reactive Protein and Features of the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*, 23(12).
- Fu, X., Zunich, S. M., O'Connor, J. C., Kavelaars, A., Dantzer, R., & Kelley, K. W. (2010). Central administration of lipopolysaccharide induces depressive-like behavior in vivo and activates brain indoleamine 2,3 dioxygenase in murine organotypic hippocampal slice cultures. *Journal of Neuroinflammation*, 7(1), 43. <http://doi.org/10.1186/1742-2094-7-43>
- García-Bueno, B., Caso, J. R., & Leza, J. C. (2008). Stress as a neuroinflammatory condition in brain: Damaging and protective mechanisms. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(6), 1136–1151. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.04.001>
- García-Estevez, D. A., Araujo-Vilar, D., Saavedra-Gonzalez, A., Fiestras-Janeiro, G., & Cabezas-Cerrato, J. (2004). Analysis of the relationship between body mass index, insulin resistance, and beta-cell function: a cross-sectional study using the minimal model. *Metabolism*, 53(11), 1462–1466. <http://doi.org/10.1016/j.metabol.2004.06.014>
- García-Sevilla, J. A., Padró, D., Giralt, M. T., Guimon, J., & Areso, P. (1990). α 2-Adrenoceptor-Mediated Inhibition of Platelet Adenylate Cyclase and Induction of Aggregation in Major Depression. *Archives of General Psychiatry*, 47(2), 125. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.1990.01810140025005>
- García-Sevilla, J. A., Zis, A. P., Hollingsworth, P. J., Greden, J. F., & B, S. C. (1981). Platelet α 2-Adrenergic Receptors in Major Depressive Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 38(12), 1327. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.1981.01780370029003>
- García Barreno, P. (2008). Inflamación. *Revista Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas Y Naturales*, 102(1), 91–160.
- García Mejjide, J. A., & Gómez-Reino Carnota, J. J. (2000). Fisiopatología de la ciclooxigenasa-1 y ciclooxigenasa-2. *Revista Española de Reumatología*, 27(1), 33–35.
- Garimella, S., V Seshayamma, Rao, H. J., Kumar, S., Kumar, U., & Saheb, S. H. (2016). Effect of Metformin on Lipid profile of type II Diabetes. *International Journal of Integrative Medical Sciences*, 3(11), 449–453. <http://doi.org/10.16965/ijims.2016.155>
- Ghaffar, A., Griffiths, H. R., Devitt, A., Lip, G. Y. H., & Shantsila, E. (2013). Monocytes in coronary artery disease and atherosclerosis: Where are we now? *Journal of the American College of Cardiology*, 62(17), 1541–1551. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.043>

- Gibbons, J. L., & McHugh, P. R. (1962). Plasma cortisol in depressive illness. *Journal of Psychiatric Research*, 1, 162–171. [http://doi.org/10.1016/0022-3956\(62\)90006-7](http://doi.org/10.1016/0022-3956(62)90006-7)
- Gillespie, C. F., & Nemeroff, C. B. (2005). Hypercortisolemia and depression. *Psychosomatic Medicine*, 67 Suppl 1(17), S26–S28. <http://doi.org/10.1097/01.psy.0000163456.22154.d2>
- Godbout, J. P., & Johnson, R. W. (2006). Age and Neuroinflammation: A Lifetime of Psychoneuroimmune Consequences. *Neurologic Clinics*, 224, 521–538. <http://doi.org/10.1016/j.jac.2009.02.007>
- Gómez de Terreros, F., Caro de Miguel, C., Gutiérrez Ortega, C., Montenegro, P., Medina Font, J., & Ariñez, C. (2008). Descripción del valor y relación de la proteína C reactiva y los lípidos según historia del tabaquismo. *Revista De Patología Respiratoria*, 11(3), 112–115.
- Gordon, D. J., Probstfield, J. L., Garrison, R. J., Neaton, J. D., Castelli, W. P., Knoke, J. D., ... Tyroler, H. A. (1989). High-Density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Disease Four Prospective American Studies. *Circulation*, 79(1), 8–15. <http://doi.org/10.1161/01.CIR.79.1.8>
- Graff, L. A., Walker, J. R., & Bernstein, C. N. (2009). Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: a review of comorbidity and management. *Inflammatory Bowel Diseases*, 15(7), 1105–18. <http://doi.org/10.1002/ibd.20873>
- Greenberg, P. E., Fournier, A.-A., Sisitsky, T., Pike, C. T., & Kessler, R. C. (2015). The Economic Burden of Adults With Major Depressive Disorder in the United States (2005 and 2010). *The Journal of Clinical Psychiatry*, 2010(February), 155–162. <http://doi.org/10.4088/JCP.14m09298>
- Groves, J. O. (2007). Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression? *Molecular Psychiatry*, 12(12), 1079–1088. <http://doi.org/10.1038/sj.mp.4002075>
- Gruaz, L., Delucinge-Vivier, C., Descombes, P., Dayer, J.-M., & Burger, D. (2010). Blockade of T Cell Contact-Activation of Human Monocytes by High-Density Lipoproteins Reveals a New Pattern of Cytokine and Inflammatory Genes. *PLoS ONE*, 5(2), 1–10. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0009418>
- Guillemin, G. J., Kerr, S. J., Smythe, G. A., Smith, D. G., Kapoor, V., Armati, P. J., ... Brew, B. J. (2001). Kynurenine pathway metabolism in human astrocytes: A paradox for neuronal protection. *Journal of Neurochemistry*, 78(4), 842–853. <http://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00498.x>
- Gumnick, J. F., & Nemeroff, C. B. (2000). Problems with currently available antidepressants. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 61 Suppl 1, 5–15.
- Haapakoski, R., Ebmeier, K. P., Alenius, H., & Kivimäki, M. (2015). Innate and adaptive immunity in the development of depression: An update on current knowledge and technological advances. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 66, 63–72. <http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.11.012>

- Haapakoski, R., Mathieu, J., Ebmeier, K. P., Alenius, H., & Kivimäki, M. (2015). Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, 49, 206–215. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.06.001>
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology*, 56–62.
- Hamilton, M. (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness. *The British Journal of Social and Clinical Psychology*, 6(4), 278–296. <http://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1967.tb00530.x>
- Hanley, J., & McNeil, B. (1982). The Meaning and Use of the Area under a Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve. *Radiology*, 143, 29–36. <http://doi.org/10.1148/radiology.143.1.7063747>
- Hannestad, J., DellaGioia, N., & Bloch, M. (2011). The Effect of Antidepressant Medication Treatment on Serum Levels of Inflammatory Cytokines: A Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology*, 36(12), 2452–2459. <http://doi.org/10.1038/npp.2011.132>
- Hare, D. L., Toukhsati, S. R., Johansson, P., & Jaarsma, T. (2014). Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *European Heart Journal*, 35(21), 1365–72. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/eh462>
- Haroon, E., Miller, A. H., & Sanacora, G. (2017). Inflammation, Glutamate and Glia: A Trio of Trouble in Mood Disorders. *Neuropsychopharmacology*, 42, 193–215. <http://doi.org/10.1038/npp.2016.199>
- Haroon, E., Raison, C. L., & Miller, A. H. (2012). Psychoneuroimmunology Meets Neuropsychopharmacology: Translational Implications of the Impact of Inflammation on Behavior. *Neuropsychopharmacology*, 37(1), 137–162. <http://doi.org/10.1038/npp.2011.205>
- Hashmi, A. M., Aftab, M. A., Mazhar, N., Umair, M., & Butt, Z. (2013). The fiery landscape of depression: A review of the inflammatory hypothesis. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 29(3), 877–884.
- Hayley, S., Poulter, M. O., Merali, Z., & Anisman, H. (2005). The pathogenesis of clinical depression: stressor- and cytokine-induced alterations of neuroplasticity. *Neuroscience*, 135(3), 659–78. <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.03.051>
- Hegadoren, K. M., O'Donnell, T., Lanius, R., Coupland, N. J., & Lacaze-Masmonteil, N. (2009). The role of β -endorphin in the pathophysiology of major depression. *Neuropeptides*, 43(5), 341–353. <http://doi.org/10.1016/j.npep.2009.06.004>
- Heninger, G. R., Delgado, P. L., & Charney, D. S. (1996). The revised monoamine theory of depression: a modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. *Pharmacopsychiatry*, 29(1), 2–11. <http://doi.org/10.1055/s-2007-979535>

Henry, C. J., Huang, Y., Wynne, A. M., & Godbout, J. P. (2009). Peripheral lipopolysaccharide (LPS) challenge promotes microglial hyperactivity in aged mice that is associated with exaggerated induction of both pro-inflammatory IL-1 β and anti-inflammatory IL-10 cytokines. *Brain, Behavior, and Immunity*, 23(3), 309–317. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2008.09.002>

Hernández, M. E., Mendieta, D., Martínez-Fong, D., Loria, F., Moreno, J., Estrada, I., ... Pavón, L. (2008). Variations in circulating cytokine levels during 52 week course of treatment with SSRI for major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 18, 917–924. <http://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.08.001>

Hernandez, M. E., Mendieta, D., Pérez-Tapia, M., Bojalil, R., Estrada-Garcia, I., Estrada-Parra, S., & Pavón, L. (2013). Effect of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Immunomodulator on Cytokines Levels : An Alternative Therapy for Patients with Major Depressive Disorder. *Clinical and Developmental Immunology*, 2013, Article ID 267871, 11 pages.

Hibbeln, J. R. (1998). Fish consumption and major depression. *Lancet*, 351(9110), 1213. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)79168-6](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)79168-6)

Hiles, S. A., Baker, A. L., de Malmanche, T., & Attia, J. (2012). A meta-analysis of differences in IL-6 and IL-10 between people with and without depression: Exploring the causes of heterogeneity. *Brain, Behavior, and Immunity*, 26(7), 1180–1188. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.06.001>

Hocaoglu, C., Kural, B., Aliyazicioglu, R., Deger, O., & Cengiz, S. (2012). IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ , TNF- α and its relationship with lipid parameters in patients with major depression. *Metabolic Brain Disease*, 425–430. <http://doi.org/10.1007/s11011-012-9323-9>

Horikawa, H., Kato, T. A., Mizoguchi, Y., Monji, A., Seki, Y., Ohkuri, T., ... Kanba, S. (2010). Inhibitory effects of SSRIs on IFN- γ induced microglial activation through the regulation of intracellular calcium. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34(7), 1306–1316. <http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.07.015>

Howren, M. B., Lamkin, D. M., & Suls, J. (2009). Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, 71(2), 171–186. <http://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181907c1b>

Huang, T.-L., & Lee, C.-T. (2007). T-helper 1 / T-helper 2 cytokine imbalance and clinical phenotypes of acute-phase major depression. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 61, 415–420. <http://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2007.01686.x>

Huffman, J. C., Celano, C. M., Beach, S. R., Motiwala, S. R., & Januzzi, J. L. (2013). Depression and Cardiac Disease : Epidemiology , Mechanisms , and Diagnosis. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*, 2013. <http://doi.org/10.1155/2013/695925>

- Hummel, J., Westphal, S., Weber-Hamann, B., Gilles, M., Lederbogen, F., Angermeier, T., ... Kopf, D. (2011). Serum lipoproteins improve after successful pharmacologic antidepressant treatment: a randomized open-label prospective trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(7), 885–91. <http://doi.org/10.4088/JCP.09m05853blu>
- Hwang, J., Zheng, L. T., Ock, J., Lee, M. G., Kim, S. H., Lee, H. W., ... Suk, K. (2008). Inhibition of glial inflammatory activation and neurotoxicity by tricyclic antidepressants. *Neuropharmacology*, 55(5), 826–834. <http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.06.045>
- Hyka, N., Dayer, J.-M., Modoux, C., Kohno, T., Edwards III, C. K., Roux-Lombard, P., & Burger, D. (2001). Apolipoprotein A-I inhibits the production of interleukin-1b and tumor necrosis factor- α by blocking contact-mediated activation of monocytes by T lymphocytes. *Blood*, 97(8), 2381–2390. <http://doi.org/10.1182/blood.V97.8.2381>
- Iqbal, F., Baker, W. S., Khan, M. I., Thukuntla, S., McKinney, K. H., Abate, N., & Tuvdendorj, D. (2017). Current and future therapies for addressing the effects of inflammation on HDL cholesterol metabolism. *British Journal of Pharmacology*, 1–21. <http://doi.org/10.1111/bph.13743>
- Isung, J., Mobarrez, F., Nordström, P., Asberg, M., & Jokinen, J. (2012). Low plasma vascular endothelial growth factor (VEGF) associated with completed suicide. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 13(6), 468–73. <http://doi.org/10.3109/15622975.2011.624549>
- Jacoby, A. S., Munkholm, K., Vinberg, M., Pedersen, B. K., & Kessing, L. V. (2016). Cytokines, brain-derived neurotrophic factor and C-reactive protein in bipolar disorder - Results from a prospective study. *Journal of Affective Disorders*, 197, 167–174. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.040>
- Janszky, I., Ahlbom, A., Hallqvist, J., & Ahnve, S. (2007). Hospitalization for Depression Is Associated with an Increased Risk for Myocardial Infarction Not Explained By Lifestyle, Lipids, Coagulation, and Inflammation: The SHEEP Study. *Biological Psychiatry*, 62(1), 25–32. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.08.039>
- Jazayeri, S., Keshavarz, S. A., Tehrani-Doost, M., Djalali, M., Hosseini, M., Amini, H., ... Djazayeri, A. (2010). Effects of eicosapentaenoic acid and fluoxetine on plasma cortisol, serum interleukin-1 β and interleukin-6 concentrations in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Research*, 178(1), 112–115. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.04.013>
- Jiang, C., & Salton, S. R. (2013). The role of neurotrophins in major depressive disorder. *Translational Neuroscience*, 4(1), 46–58. <http://doi.org/10.2478/s13380-013-0103-8>
- Jokinen, J., & Nordström, P. (2009). HPA axis hyperactivity and cardiovascular mortality in mood disorder inpatients. *Journal of Affective Disorders*, 116(1–2), 88–92. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2008.10.025>
- Juruena, M. F., Cleare, A. J., Papadopoulos, A. S., Poon, L., Lightman, S. L., & Pariante, C. M. (2006). Different responses to dexamethasone and prednisolone in the same depressed patients. *Psychopharmacology*, 189(2), 225–235. <http://doi.org/10.1007/s00213-006-0555-4>

- Kagaya, A., Kugaya, A., Takebayashi, M., Fukue-Saeki, M., Saeki, T., Yamawaki, S., & Uchitomi, Y. (2001). Plasma Concentrations of Interleukin-1 β , Interleukin-6, Soluble Interleukin-2 Receptor and Tumor Necrosis Factor α of Depressed Patients in Japan. *Neuropsychobiology*, 43(2), 59–62.
- Kannel, W. B., Gordon, T., & Castelli, W. P. (1979). Obesity, lipids, and glucose intolerance. The Framingham study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 32(6), 1238–1245.
- Kapoor, A., Dunn, E., Kostaki, A., Andrews, M. H., & Matthews, S. G. (2006). Fetal programming of hypothalamo-pituitary-adrenal function: Prenatal stress and glucocorticoids. *Journal of Physiology*, 572(1), 31–44. <http://doi.org/10.1016/j.poly.2005.06.060>
- Karathanasis, S. K., Freeman, L. A., Gordon, S. M., & Remaley, A. T. (2017). The Changing Face of HDL and the Best Way to Measure It. *Clinical Chemistry*, 63(1), 196–210. <http://doi.org/10.1373/clinchem.2016.257725>
- Karege, F., Bondolfi, G., Gervasoni, N., Schwald, M., Aubry, J. M., & Bertschy, G. (2005). Low Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biological Psychiatry*, 57(9), 1068–1072. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.008>
- Karson, A., Demirtaş, T., Bayramgürler, D., Balci, F., & Utkan, T. (2013). Chronic administration of infliximab (TNF- α inhibitor) decreases depression and anxiety-like behaviour in rat model of chronic mild stress. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 112(5), 335–40. <http://doi.org/10.1111/bcpt.12037>
- Kaster, M. P., Gadotti, V. M., Calixto, J. B., Santos, A. R. S., & Rodrigues, A. L. S. (2012). Depressive-like behavior induced by tumor necrosis factor- α in mice. *Neuropharmacology*, 62(1), 419–426. <http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.08.018>
- Katon, W. J. (2003). Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biological Psychiatry*, 54(3), 216–226. [http://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00273-7](http://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00273-7)
- Kekow, J., Moots, R., Emery, P., Durez, P., Koenig, A., Singh, A., ... Sato, R. (2010). Patient-reported outcomes improve with etanercept plus methotrexate in active early rheumatoid arthritis and the improvement is strongly associated with remission: the COMET trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(1), 222–225. <http://doi.org/10.1136/ard.2008.102509>
- Kemp, A. H., Quintana, D. S., Gray, M. A., Felmingham, K. L., Brown, K., & Gatt, J. M. (2010). Impact of Depression and Antidepressant Treatment on Heart Rate Variability: A Review and Meta-Analysis. *Biological Psychiatry*, 67(11), 1067–1074. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.12.012>

- Kempermann, G., & Kronenberg, G. (2003). Depressed new neurons - Adult hippocampal neurogenesis and a cellular plasticity hypothesis of major depression. *Biological Psychiatry*, 54(5), 499–503. [http://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00319-6](http://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00319-6)
- Kenis, G., & Maes, M. (2002). Effects of antidepressants on the production of cytokines. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 5(4), 401–412. <http://doi.org/10.1017/S1461145702003164> [doi] rS1461145702003164 [pii]
- Kettenmann, H., Hanisch, U., Noda, M., & Verkhratsky, A. (2011). Physiology of Microglia. *Physiological Reviews*, 91(2), 461–553. <http://doi.org/10.1152/physrev.00011.2010>.
- Khera, A., McGuire, D. K., Murphy, S. A., Stanek, H. G., Das, S. R., Vongpatanasin, W., ... De Lemos, J. A. (2005). Race and gender differences in C-reactive protein levels. *Journal of the American College of Cardiology*, 46(3), 464–469. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.04.051>
- Kiecolt-Glaser, J. K., Gouin, J.-P., Weng, N.-P., Malarkey, W. B., Beversdorf, D. Q., & Glaser, R. (2011). Childhood adversity heightens the impact of later-life caregiving stress on telomere length and inflammation. *Psychosomatic Medicine*, 73(1), 16–22. <http://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31820573b6>
- Kim, H., Chen, L., Lim, G., Sung, B., Wang, S., & McCabe, M. F. (2012). Brain indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to the comorbidity of pain and depression. *The Journal of Clinical Investigation*, 122(8), 2940–2954. <http://doi.org/10.1172/JCI61884DS1>
- Kim, J.-M., Stewart, R., Kim, S.-W., Yang, S.-J., Shin, I.-S., & Yoon, J.-S. (2006). Vascular risk factors and incident late-life depression in a Korean population. *British Journal of Psychiatry*, 189, 26–31.
- Kim, Y.-K., Na, K.-S., Myint, A.-M., & Leonard, B. E. (2016). The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 64, 277–284. <http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.06.008>
- Kim, Y. K., Na, K. S., Shin, K. H., Jung, H. Y., Choi, S. H., & Kim, J. B. (2007). Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 31(5), 1044–1053. <http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.03.004>
- Kinder, L. S., Carnethon, M. R., Palaniappan, L. P., King, A. C., & Fortmann, S. P. (2004). Depression and the Metabolic Syndrome in Young Adults: Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosomatic Medicine*, 66(3), 316–322. <http://doi.org/10.1097/01.psy.0000124755.91880.f4>
- Knudsen, L. S., Hetland, M. L., Johansen, J. S., Skjødt, H., Peters, N. D., Colic, A., ... Ostergaard, M. (2009). Changes in plasma IL-6, plasma VEGF and serum YKL-40 during Treatment with Etanercept and Methotrexate or Etanercept alone in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Therapy. *Biomarker Insights*, 4, 91–95.

- Ko, G. J., Kim, M. G., Yu, Y. M., Jo, S.-K., Cho, W. Y., & Kim, H. K. (2010). Association between depression symptoms with inflammation and cardiovascular risk factors in patients undergoing peritoneal dialysis. *Nephron Clinical Practice*, 116(1), c29–c35. <http://doi.org/10.1159/000314548>
- Köhler, C. A., Freitas, T. H., Maes, M., de Andrade, N. Q., Liu, C. S., Fernandes, B. S., ... Carvalho, A. F. (2017). Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Jan, 1–15. <http://doi.org/10.1111/acps.12698>
- Köhler, O., Benros, M. E., Nordentoft, M., Farkouh, M. E., Iyengar, R. L., Mors, O., & Krogh, J. (2014). Effect of Anti-inflammatory Treatment on Depression, Depressive Symptoms, and Adverse Effects. *JAMA Psychiatry*, 71(12), 1381. <http://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1611>
- Kraepelin, E. (1890). Ueber Psychosen nach Influenza. *Deutsche Medicinische Wochenschrift*, 16(11), 209–211.
- Kreutzberg, G. W. (1996). Microglia: A sensor for pathological events in the CNS. *Trends in Neurosciences*, 19(8), 312–318. [http://doi.org/10.1016/0166-2236\(96\)10049-7](http://doi.org/10.1016/0166-2236(96)10049-7)
- Krishnan, R., Cella, D., Leonardi, C., Papp, K., Gottlieb, A. B., Dunn, M., ... Jahreis, A. (2007). Effects of etanercept therapy on fatigue and symptoms of depression in subjects treated for moderate to severe plaque psoriasis for up to 96 weeks. *British Journal of Dermatology*, 157(6), 1275–1277. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08205.x>
- Kronfol, Z. (2000). Cytokines and the Brain: Implications for Clinical Psychiatry. *American Journal of Psychiatry*, 157(5), 683–694. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.5.683>
- Kubera, M., Obuchowicz, E., Goehler, L., Brzeszcz, J., & Maes, M. (2011). In animal models, psychosocial stress-induced (neuro)inflammation, apoptosis and reduced neurogenesis are associated to the onset of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(3), 744–759. <http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.08.026>
- Kubryak, O. V., Umriukhin, A. E., Emeljanova, I. N., Antipova, O. S., Guseva, A. L., Pertsov, S. S., & Sudakov, S. K. (2012). Increased β -endorphin level in blood plasma as an indicator of positive response to depression treatment. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 153(5), 758–760. <http://doi.org/10.1007/s10517-012-1819-0>
- Kuehner, C. (2003). Gender differences in unipolar depression: An update of epidemiological findings and possible explanations. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 163–174. <http://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2003.00204.x>
- Kuo, H.-K., Yen, C.-J., Chang, C.-H., Kuo, C.-K., Chen, J.-H., & Sorond, F. (2005). Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurology*, 4(6), 371–80. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70099-5](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70099-5)

- Kupfer, D. J. (1991). Long-term treatment of depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*. US: Physicians Postgraduate Press.
- Kupfer, D. J. (1999). Long-term treatment of depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 52 Suppl, 28–34.
- Kurd, S. K., Troxel, A. B., Crits-Christoph, P., & Gelfand, J. M. (2010). The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Archives of Dermatology*, 146(8), 891–5. <http://doi.org/10.1001/archdermatol.2010.186>
- Labonte, B., Yerko, V., Gross, J., Mechawar, N., Meaney, M. J., Szyf, M., & Turecki, G. (2012). Differential Glucocorticoid Receptor Exon 1B, 1C, and 1H Expression and Methylation in Suicide Completers with a History of Childhood Abuse. *Biological Psychiatry*, 72(1), 41–48. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.01.034>
- Ladwig, K. H., Marten-Mittag, B., Löwel, H., Döring, A., & Koenig, W. (2003). Influence of depressive mood on the association of CRP and obesity in 3205 middle aged healthy men. *Brain, Behavior, and Immunity*, 17(4), 268–275. [http://doi.org/10.1016/S0889-1591\(03\)00056-4](http://doi.org/10.1016/S0889-1591(03)00056-4)
- Lanquillon, S., Krieg, J.-C., Bening-Abu-Shach, U., & Vedder, H. (2000). Cytokine Production and Treatment Response in Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 22(99), 370–379. [http://doi.org/10.1016/S0893-133X\(99\)00134-7](http://doi.org/10.1016/S0893-133X(99)00134-7)
- Lapin, I. P., & Oxenkrug, G. F. (1969). Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect. *Lancet*, 293(7586), 132–136. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(69\)91140-4](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(69)91140-4)
- Lasser, K., Boyd, J. W., Woolhandler, S., Himmelstein, D. U., McCormick, D., & Bor, D. H. (2000). Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *Journal of the American Medical Association*, 284(20), 2606–2610. <http://doi.org/10.1001/jama.284.20.2606>
- Lawrence, D., Mitrou, F., & Zubrick, S. R. (2009). Smoking and mental illness: Results from population surveys in Australia and the United States. *BMC Public Health*, 9, 285. <http://doi.org/10.1186/1471-2458-9-285>
- Lee, A. L., Ogle, W. O., & Sapolsky, R. M. (2002). Stress and depression: possible links to neuron death in the hippocampus. *Bipolar Disorders*, 4(2), 117–128. <http://doi.org/10.1034/j.1399-5618.2002.01144.x>
- Lee, B. H., & Kim, Y. K. (2010). The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment. *Psychiatry Investigation*, 7(4), 231–235. <http://doi.org/10.4306/pi.2010.7.4.231>
- Lee, E. E., Hong, S., Martin, A. S., Eyler, L. T., & Jeste, D. V. (2016). Inflammation in Schizophrenia: Cytokine Levels and Their Relationships to Demographic and Clinical Variables. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. <http://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.09.009>

Lehto, S. M., Hintikka, J., Niskanen, L., Tolmunen, T., Koivumaa-Honkanen, H., Honkalampi, K., & Viinamäki, H. (2008). Low HDL cholesterol associates with major depression in a sample with a 7-year history of depressive symptoms. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(6), 1557–1561. <http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.05.021>

Lehto, S. M., Niskanen, L., Tolmunen, T., Hintikka, J., Viinamäki, H., Heiskanen, T., ... Koivumaa-Honkanen, H. (2010). Low serum HDL-cholesterol levels are associated with long symptom duration in patients with major depressive disorder. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 64(3), 279–283. <http://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2010.02079.x>

Leonard, B., & Maes, M. (2012). Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36(2), 764–785. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.12.005>

Levine, J., Cholestoy, A., & Zimmerman, J. (1996). Possible antidepressant effect of minocycline. *American Journal of Psychiatry*. <http://doi.org/10.1176/ajp.153.4.582b>

Lichtenstein, G., Bala, M., Han, C., DeWoody, K., & Schaible, T. (2002). Infliximab improves quality of life in patients with Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 8(4), 237–243. <http://doi.org/10.1097/00054725-200207000-00001>

Lindberg, G., Råstam, L., Gullberg, B., & Eklund, G. A. (1992). Low serum cholesterol concentration and short term mortality from injuries in men and women. *British Medical Journal*, 305(6848), 277–279. <http://doi.org/10.1136/bmj.305.6848.277>

Linkowski, P., Mendlewicz, J., Kerkhofs, M., Leclercq, R., Golstein, J., Brasseur, M., ... Cauter, E. Van. (1987). 24-Hour profiles of adrenocorticotropin, cortisol, and growth hormone in major depressive illness: Effect of antidepressant treatment. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 65(1), 141–152. <http://doi.org/10.1210/jcem-65-1-141>

Liu, D., Diorio, J., Tannenbaum, B., Caldji, C., Francis, D. D., Freedman, A., ... Meaney, M. J. (1997). Maternal Care, Hippocampal Glucocorticoid Receptors, and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Responses to Stress. *Science*, 277(5332), 1659–1662. <http://doi.org/10.1126/science.277.5332.1659>

Liu, D., Wang, Z., Liu, S., Wang, F., Zhao, S., & Hao, A. (2011). Anti-inflammatory effects of fluoxetine in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated microglial cells. *Neuropharmacology*, 61(4), 592–599. <http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.04.033>

Liu, Y., Ho, R. C.-M., & Mak, A. (2012). Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: A meta-analysis and meta-regression. *Journal of Affective Disorders*, 139(3), 230–239. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2011.08.003>

- Lobo, A., Chamorro, L., Luque, A., Dal-ré, R., Badia, X., Baró, E., ... Gveep, P. (2002). Validación de las versiones en español de la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale y la Hamilton Anxiety Rating Scale para la evaluación de la depresión y de la ansiedad. *Medicina Clínica*, 118(13), 493–499.
- Lommatzsch, M., Zingler, D., Schuhbaeck, K., Schloetcke, K., Zingler, C., Schuff-Werner, P., & Virchow, J. C. (2005). The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiology of Aging*, 26(1), 115–123. <http://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.03.002>
- Lopez-Garcia, E., Schulze, M. B., Fung, T. T., Meigs, J. B., Rifai, N., Manson, J. E., & Hu, F. B. (2004). Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *American Journal of Clinical Nutrition*, 80(4), 1029–1035. <http://doi.org/80/4/1029> [pii]
- López-León, S., Aulchenko, Y. S., Tiemeier, H., Oostra, B. A., van Duijn, C. M., & Janssens, A. C. J. W. (2010). Shared genetic factors in the co-occurrence of symptoms of depression and cardiovascular risk factors. *Journal of Affective Disorders*, 122(3), 247–252. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2009.07.008>
- López-Muñoz, F., & Alamo, C. (2009). Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. *Current Pharmaceutical Design*, 15(14), 1563–1586.
- Lopez-Vilchez, I., Serra-Millas, M., Navarro, V., Rosa Hernandez, M., Villalta, J., Diaz-Ricart, M., ... Galan, A. M. (2014). Prothrombotic platelet phenotype in major depression: Downregulation by antidepressant treatment. *Journal of Affective Disorders*, 159, 39–45. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2014.02.022>
- Lorenzetti, V., Allen, N. B., Fornito, A., & Yücel, M. (2009). Structural brain abnormalities in major depressive disorder: A selective review of recent MRI studies. *Journal of Affective Disorders*, 117(1–2), 1–17. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2008.11.021>
- Luppino, F. S., de Wit, L. M., Bouvy, P. F., Stijnen, T., Cuijpers, P., Penninx, B. W. J. H., & Zitman, F. G. (2010). Overweight, Obesity, and Depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Archives of General Psychiatry*, 67(3), 220–229.
- Maciel, I. S., Silva, R. B. M., Morrone, F. B., Calixto, J. B., & Campos, M. M. (2013). Synergistic Effects of Celecoxib and Bupropion in a Model of Chronic Inflammation-Related Depression in Mice. *PLoS ONE*, 8(9), 1–15. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0077227>
- Maes, M. (1993). A review on the acute phase response in major depression. *Reviews in the Neurosciences*, 4(4), 407–416.
- Maes, M., Berk, M., Goehler, L., Song, C., Anderson, G., Gafęcki, P., & Leonard, B. (2012). Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways. *BMC Medicine*, 10(66), 1–19. <http://doi.org/10.1186/1741-7015-10-66>
- Maes, M., Bosmans, E., Meltzer, H. Y., Scharpé, S., & Suy, E. (1993). Interleukin-1 β : A Putative Mediator of HPA Axis Hyperactivity in Major Depression? *American Journal of Psychiatry*, (August), 1189–1193.

Maes, M., Jacobs, M. P., Suy, E., Vandewoude, M., Minner, B., & Raus, J. (1990). Effects of dexamethasone on the availability of l-tryptophan and on the insulin and FFA concentrations in unipolar depressed patients. *Biological Psychiatry*, 27(8), 854–862. [http://doi.org/10.1016/0006-3223\(90\)90466-F](http://doi.org/10.1016/0006-3223(90)90466-F)

Maes, M., Kubera, M., Leunis, J.-C., & Berk, M. (2012). Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. *Journal of Affective Disorders*, 141(1), 55–62. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2012.02.023>

Maes, M., Kubera, M., & Leunis, J. C. (2008). The gut-brain barrier in major depression: intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. *Neuroendocrinology Letters*, 29(1), 117–124. <http://doi.org/NEL290108A12> [pii]

Maes, M., Mihaylova, I., Kubera, M., Uytterhoeven, M., Vrydags, N., & Bosmans, E. (2010). Increased plasma peroxides and serum oxidized low density lipoprotein antibodies in major depression: Markers that further explain the higher incidence of neurodegeneration and coronary artery disease. *Journal of Affective Disorders*, 125(1–3), 287–294. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2009.12.014>

Maes, M., Smith, R., Christophe, A., Vandoolaeghe, E., van Gastel, A., Neels, H., ... Meltzer, H. Y. (1997). Lower serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in major depression and in depressed men with serious suicidal attempts: relationship with immune-inflammatory markers. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 95(3), 212–221. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1997.tb09622.x>

Maes, M., Song, C., Lin, A., De Jongh, R., van Gastel, A., Kenis, G., ... Smith, R. S. (1998). The effects of psychological stress on humans: increased production of pro-inflammatory cytokines and Th1-like response in stress-induced anxiety. *Cytokine*, 10(4), 313–318. <http://doi.org/10.1006/cyto.1997.0290>

Malzberg, B. (1937). Mortality among patients with involution melancholia. *American Journal of Psychiatry*, 93(5), 1231–1238. <http://doi.org/10.1176/ajp.93.5.1231>

Marchi, N., Cavaglia, M., Fazio, V., Bhudia, S., Hallene, K., & Janigro, D. (2004). Peripheral markers of blood-brain barrier damage. *Clinica Chimica Acta*, 342(1–2), 1–12. <http://doi.org/10.1016/j.cccn.2003.12.008>

Marchi, N., Rasmussen, P., Kapural, M., Fazio, V., Kight, K., Mayberg, M. R., ... Janigro, D. (2003). Peripheral markers of brain damage and blood-brain barrier dysfunction. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 21(3–4), 109–21. <http://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.08.021>. Secreted

Marcus, M., Yasamy, M. T., van Ommeren, M., & Chisholm, D. (2012). Depression: A global public health concern. *WHO Department of Mental Health and Substance Abuse*, 1, 1–8.

Marsche, G., Saemann, M. D., Heinemann, A., & Holzer, M. (2013). Inflammation alters HDL composition and function: Implications for HDL-raising therapies. *Pharmacology and Therapeutics*, 137(3), 341–351. <http://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.001>

- Martín-Hernández, D., Caso, J. R., Bris, Á. G., Maus, S. R., Madrigal, J. L. M., García-Bueno, B., ... Leza, J. C. (2016). Bacterial translocation affects intracellular neuroinflammatory pathways in a depression-like model in rats. *Neuropharmacology*, 103(2016), 122–133. <http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.12.003>
- Matcham, F., Rayner, L., Steer, S., & Hotopf, M. (2013). The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*, 52(12), 2136–48. <http://doi.org/10.1093/rheumatology/ket169>
- Mathers, C. D., & Loncar, D. (2006). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine*, 3(11), 2011–2030. <http://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442>
- Mayer, J. L., Klumpers, L., Maslam, S., de Kloet, E. R., Joëls, M., & Lucassen, P. J. (2006). Brief treatment with the glucocorticoid receptor antagonist mifepristone normalises the corticosterone-induced reduction of adult hippocampal neurogenesis. *Journal of Neuroendocrinology*, 18(8), 629–631. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2006.01455.x>
- Mazón-Ramos, P. (2015). Del concepto de estatinas de alta potencia a los efectos extralipídicos de las estatinas. *Revista Española de Cardiología Suplementos*, 15(A), 22–27. [http://doi.org/10.1016/S1131-3587\(15\)70121-4](http://doi.org/10.1016/S1131-3587(15)70121-4)
- McCaffery, J. M., Duan, Q. L., Frasure-Smith, N., Barhdadi, A., Lespérance, F., Thérioux, P., ... Dubé, M. P. (2009). Genetic predictors of depressive symptoms in cardiac patients. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 150(3), 381–388. <http://doi.org/10.1002/ajmg.b.30824>
- McGowan, P. O., Sasaki, A., D'Alessio, A. C., Dymov, S., Labonté, B., Szyf, M., ... Meaney, M. J. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience*, 12(3), 342–348. <http://doi.org/10.1038/nn.2270>
- McNally, L., Bhagwagar, Z., & Hannestad, J. (2008). Inflammation, glutamate, and glia in depression: a literature review. *CNS Spectrums*, 13(6), 501–510.
- Meana, J. J. (1990). Neurobioquímica de la depresión: una revisión de las alteraciones en los sistemas de neurotransmisión. *Rev. Psiquiatría Fac. Med. Barna*, 17(7), 321–337.
- Meana, J. J., Callado, L. F., & García-Sevilla, J. A. (2012). Noradrenergic System in Depression. In F. López-Muñoz & C. Álamo (Eds.), *Neurobiology of Depression* (pp. 171–183). CRC Press. Taylor & Francis Group.
- Mendlewicz, J., Kriwin, P., Oswald, P., Souery, D., Alboni, S., & Brunello, N. (2006). Shortened onset of action of antidepressants in major depression using acetylsalicylic acid augmentation: a pilot open-label study. *International Clinical Psychopharmacology*, 21(4).
- Mendoza, J. M., & Mendoza, M. V. (2003). Infliximab y Etanercept hoy. *Inf Ter Sist Nac Salud*, 27(6), 168–174.

- Mezuk, B., Eaton, W. W., Albrecht, S., & Golden, S. H. (2008). Depression and type 2 diabetes over the lifespan: A meta-analysis. *Diabetes Care*, 31(12), 2383–2390. <http://doi.org/10.2337/dc08-0985>
- Miller, A. H., Maletic, V., & Raison, C. L. (2009). Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biological Psychiatry*, 65(9), 732–741. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.11.029>
- Miller, A. H., & Timmie, W. P. (2009). Mechanisms of Cytokine-Induced Behavioral Changes: Psychoneuroimmunology at the Translational Interface Norman Cousins Lecture. *Brain, Behavior and Immunity*, 23(2), 149–158. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2008.08.006>.Mechanisms
- Miller, B. J., Buckley, P., Seabolt, W., Mellor, A., & Kirkpatrick, B. (2011). Meta-Analysis of Cytokine Alterations in Schizophrenia: Clinical Status and Antipsychotic Effects. *Biological Psychiatry*, 70(7), 663–671. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.04.013>
- Miller, B. J., Culpepper, N., & Rapaport, M. H. (2014). C-Reactive Protein Levels in Schizophrenia. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*, 7(4), 223–230. <http://doi.org/10.3371/CSRP.MICU.020813>
- Miller, G. E., & Cole, S. W. (2012). Clustering of Depression and Inflammation in Adolescents Previously Exposed to Childhood Adversity. *Biological Psychiatry*, 72(1), 34–40. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.02.034>
- Miller, G. E., Freedland, K. E., Carney, R. M., Stetler, C. a., & Banks, W. a. (2003). Pathways linking depression, adiposity, and inflammatory markers in healthy young adults. *Brain, Behavior and Immunity*, 17(4), 276–285. [http://doi.org/10.1016/S0889-1591\(03\)00057-6](http://doi.org/10.1016/S0889-1591(03)00057-6)
- Miller, M., Stone, N. J., Ballantyne, C., Bittner, V., Criqui, M. H., Ginsberg, H. N., ... Pennathur, S. (2011). Triglycerides and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 123(20), 2292–2333. <http://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182160726>
- Mills, N. T., Scott, J. G., Wray, N. R., Cohen-Woods, S., & Baune, B. T. (2013). Research review: The role of cytokines in depression in adolescents: A systematic review. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 54(8), 816–835. <http://doi.org/10.1111/jcpp.12080>
- Ming, G., & Song, H. (2005). Adult Neurogenesis in the Mammalian Central Nervous System. *Annual Review of Neuroscience*, 28(1), 223–250. <http://doi.org/10.1146/annurev.neuro.28.051804.101459>
- Minihane, A. M., Vinoy, S., Russell, W. R., Baka, A., Roche, H. M., Tuohy, K. M., ... Calder, P. C. (2015). Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *British Journal of Nutrition*, 114(7), 999–1012. <http://doi.org/10.1017/S0007114515002093>
- Modabbernia, A., Taslimi, S., Brietzke, E., & Ashrafi, M. (2013). Cytokine alterations in bipolar disorder: A meta-analysis of 30 studies. *Biological Psychiatry*, 74(1), 15–25. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.007>

- Mohamed-Ali, V., Pinkney, J. H., Coppack, S. W., Hoffmeister, D., Pallua, N., Mohamed-Ali, V., ... Scott, J. (1998). Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *International Journal of Obesity*, 22(12), 1145–58. <http://doi.org/10.1309/Imfsbpuoa19mh5bv>
- Molendijk, M. L., Bus, B. A. A., Spinhoven, P., Penninx, B. W. J. H., Kenis, G., Prickaerts, J., ... Elzinga, B. M. (2011). Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state–trait issues, clinical features and pharmacological treatment. *Molecular Psychiatry*, 16(11), 1088–1095. <http://doi.org/10.1038/mp.2010.98>
- Molina-Hernández, M., Téllez-Alcántara, N. P., Pérez-García, J., Olivera-Lopez, J. I., & Jaramillo-Jaimes, M. T. (2008). Desipramine or glutamate antagonists synergized the antidepressant-like actions of intra-nucleus accumbens infusions of minocycline in male Wistar rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(7), 1660–1666. <http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.06.010>
- Mondelli, V., Cattaneo, A., Murri, M. B., Papadopoulos, A. S., & Aitchison, K. J. (2011). Stress and inflammation reduce BDNF expression in first- episode psychosis : a pathway to smaller hippocampal volume. *Journal of Clinical Psychiatry*, 72(12), 1677–1684. <http://doi.org/10.4088/JCP.10m06745.Stress>
- Monje, M., Hidoki, T., & Palmer, T. D. (2003). Inflammatory Blockade Restores Adult Hippocampal Neurogenesis. *Science*, 302(5651), 1760–1765. <http://doi.org/10.1126/science.1088417>
- Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British Journal of Psychiatry*, 134(4), 382–389. <http://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>
- Moreau, M., André, C., O'Connor, J. C., Dumich, S. A., Woods, J. A., Kelley, K. W., ... Castanon, N. (2008). Inoculation of Bacillus Calmette-Guerin to mice induces an acute episode of sickness behavior followed by chronic depressive-like behavior. *Brain, Behavior, and Immunity*, 22(7), 1087–1095. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2008.04.001>
- Morgan, R. E., Palinkas, L. A., Barrett-Connor, E. L., & Wingard, D. L. (1993). Plasma cholesterol and depressive symptoms in older men. *Lancet*, 341(8837), 75–79. [http://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)92556-9](http://doi.org/10.1016/0140-6736(93)92556-9)
- Moussavi, S., Chatterji, S., Verdes, E., Tandon, A., Patel, V., & Ustun, B. (2007). Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet*, 370(9590), 851–858. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61415-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61415-9)
- Muhtz, C., Zyriax, B. C., Klähn, T., Windler, E., & Otte, C. (2009). Depressive symptoms and metabolic risk: Effects of cortisol and gender. *Psychoneuroendocrinology*, 34(7), 1004–1011. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.01.016>
- Muldoon, M. F., Manuck, S. B., & Matthews, K. A. (1990). Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *BMJ: British Medical Journal*, 301(6747), 309–314.

- Müller, N., Schwarz, M. J., Dehning, S., Douhe, A., Cerovecki, A., Goldstein-Müller, B., ... Riedel, M. (2006). The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Molecular Psychiatry*, 11(7), 680–684. <http://doi.org/10.1038/sj.mp.4001805>
- Murphy, A. J., Woollard, K. J., Hoang, A., Mukhamedova, N., Stirzaker, R. A., McCormick, S. P. A., ... Chin-Dusting, J. (2008). High-density lipoprotein reduces the human monocyte inflammatory response. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 28(11), 2071–2077. <http://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.168690>
- Murri, M. B., Pariante, C., Mondelli, V., Masotti, M., Atti, A. R., Mellacqua, Z., ... Amore, M. (2014). HPA axis and aging in depression: Systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 41, 46–62. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.12.004>
- Myint, A.-M., & Kim, Y.-K. (2014). Network beyond IDO in psychiatric disorders: Revisiting neurodegeneration hypothesis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 48, 304–313. <http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.08.008>
- Myint, A.-M., Schwarz, M. J., & Müller, N. (2012). The role of the kynurenine metabolism in major depression. *Journal of Neural Transmission*, 119(2), 245–51. <http://doi.org/10.1007/s00702-011-0741-3>
- Myint, A. M., Kim, Y. K., Verkerk, R., Scharpé, S., Steinbusch, H., & Leonard, B. (2007). Kynurenine pathway in major depression: Evidence of impaired neuroprotection. *Journal of Affective Disorders*, 98(1–2), 143–151. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2006.07.013>
- Nabi, H., Kivimaki, M., Empana, J.-P., Sabia, S., Britton, A., Marmot, M. G., ... Singh-Manoux, A. (2011). Combined effects of depressive symptoms and resting heart rate on mortality: the Whitehall II prospective cohort study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(9), 1199–1206. <http://doi.org/10.4088/JCP.09m05901blu>
- Nelson, J. ., & Davis, J. M. (1997). DST studies in psychotic depression: A meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 154(11), 1497–1503. <http://doi.org/10.1176/ajp.154.11.1497>
- Nemeroff, C. B., & Goldschmidt-Clermont, P. J. (2012). Heartache and heartbreak—the link between depression and cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*, 9(9), 526–539. <http://doi.org/10.1038/nrcardio.2012.91>
- Nemeroff, C. B., Krishnan, K. R., Reed, D., Leder, R., Beam, C., & Dunnick, N. R. (1992). Adrenal gland enlargement in major depression. A computed tomographic study. *Archives of General Psychiatry*, 49(5), 384–387. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820050048008>
- Nestler, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J., & Monteggia, L. M. (2002). Neurobiology of Depression. *Neuron*, 34(1), 13–25. [http://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00653-0](http://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00653-0)

- Nikisch, G., Mathé, A. A., Czernik, A., Thiele, J., Bohner, J., Eap, C. B., ... Baumann, P. (2005). Long-term citalopram administration reduces responsiveness of HPA axis in patients with major depression: Relationship with S-citalopram concentrations in plasma and cerebrospinal fluid (CSF) and clinical response. *Psychopharmacology*, 181(4), 751–760. <http://doi.org/10.1007/s00213-005-0034-3>
- Norata, G. D., Pirillo, A., Ammirati, E., & Catapano, A. L. (2012). Emerging role of high density lipoproteins as a player in the immune system. *Atherosclerosis*. <http://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.045>
- Nunes, S. O. V., Vargas, H. O., Brum, J., Prado, E., Vargas, M. M., de Castro, M. R. P., ... Berk, M. (2012). A comparison of inflammatory markers in depressed and nondepressed smokers. *Nicotine and Tobacco Research*, 14(5), 540–6. <http://doi.org/10.1093/ntr/ntr247>
- Nyboe, L., Vestergaard, C. H., Lund, H., Møller, M. K., & Videbech, P. (2016). Metabolic syndrome in first-time hospitalized patients with depression: A 1-year follow-up study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 133(3), 241–248. <http://doi.org/10.1111/acps.12470>
- O'Brien, S. M., Scully, P., Fitzgerald, P., Scott, L. V., & Dinan, T. G. (2007). Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy. *Journal of Psychiatric Research*, 41(3–4), 326–331. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.05.013>
- O'Connor, J. C., Lawson, M. A., André, C., Moreau, M., Lestage, J., Castanon, N., ... Dantzer, R. (2009). Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. *Molecular Psychiatry*, 14(5), 511–22. <http://doi.org/10.1038/sj.mp.4002148>
- O'Connor, M.-F., Bower, J. E., Cho, H. J., Creswell, J. D., Dimitrov, S., Hamby, M. E., ... Irwin, M. R. (2009). To assess, to control, to exclude: Effects of biobehavioral factors on circulating inflammatory markers. *Brain, Behavior, and Immunity*, 23(7), 887–897. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.04.005>
- O'Neil, A., Sanna, L., Redlich, C., Sanderson, K., Jacka, F., Williams, L. J., ... Berk, M. (2012). The impact of statins on psychological wellbeing: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*, 10(1), 154. <http://doi.org/10.1186/1741-7015-10-154>
- O'Neil, A., Williams, E. D., Stevenson, C. E., Oldenburg, B., Berk, M., & Sanderson, K. (2012). Co-morbid cardiovascular disease and depression: Sequence of disease onset is linked to mental but not physical self-rated health. Results: From a cross-sectional, population-based study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 47(7), 1145–1151. <http://doi.org/10.1007/s00127-011-0421-5>
- Obregón, O., Gestne, A., Lares, M., Castro, J., Stulin, I., Martínez, J., ... Aponte, A. (2011). Efectos tempranos de las estatinas: Inflamación y oxidación. *Clínica E Investigacion En Arteriosclerosis*, 23(6), 269–274. <http://doi.org/10.1016/j.arteri.2011.06.006>
- Obuchowicz, E., Prymus, A., Bielecka, A. M., Drzyzga, Ł., Paul-Samojedny, M., Kot, M., & Daniel, W. A. (2016). Desipramine administered chronically inhibits lipopolysaccharide-stimulated production of IL-1 β in the brain and plasma of rats. *Cytokine*, 80, 26–34. <http://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.10.012>

Olesen, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Wittchen, H. U., & Jørgensen, B. (2012). The economic cost of brain disorders in Europe. *European Journal of Neurology*, 19(1), 155–162. <http://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03590.x>

Organización Mundial de la Salud. (2016). ¿Qué son las enfermedades cardiovasculares? Retrieved November 30, 2016, from http://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/es/

Organización Mundial de la Salud. (2017). Depresión y otros trastornos mentales comunes. Estimaciones sanitarias mundiales.

Owen, B., Eccleston, D., Ferrier, I., & Young, A. (2001). Raised levels of plasma interleukin-1beta in major and postviral depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 103(3), 226–228. <http://doi.org/acp162> [pii]

Owens, M. J., & Nemeroff, C. B. (1993). The role of corticotropin-releasing factor in the pathophysiology of affective and anxiety disorders: laboratory and clinical. In *Ciba Found Symp* (Vol. 172, pp. 296–316).

Pace, T. W. W., Hu, F., & Miller, A. H. (2007). Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: Relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain, Behavior, and Immunity*, 21(1), 9–19. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.08.009>

Pan, A., Keum, N., Okereke, O. I., Sun, Q., Kivimaki, M., Rubin, R. R., & Hu, F. B. (2012). Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care*, 35(5), 1171–1180. <http://doi.org/10.2337/dc11-2055>

Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Yannakoulia, M., Chrysohoou, C., & Stefanadis, C. (2005). The implication of obesity and central fat on markers of chronic inflammation: The ATTICA study. *Atherosclerosis*, 183(2), 308–315. <http://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.03.010>

Pariante, C. M. (2006). The glucocorticoid receptor: part of the solution or part of the problem? *Journal of Psychopharmacology*, 20(4), 79–84. <http://doi.org/10.1177/1359786806066063>

Pariante, C. M. (2017). Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation. *European Neuropsychopharmacology*, 554–559. <http://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.04.001>

Park, H. S., Park, J. Y., & Yu, R. (2005). Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF- α and IL-6. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 69(1), 29–35. <http://doi.org/10.1016/j.diabres.2004.11.007>

Park, S., Joo, Y. H., McIntyre, R. S., & Kim, B. (2014). Metabolic Syndrome and Elevated C-Reactive Protein Levels in Elderly Patients With Newly Diagnosed Depression. *Psychosomatics*, 55(6), 640–649. <http://doi.org/10.1016/j.psych.2013.12.010>

- Parsaik, A. K., Singh, B., Hassan Murad, M., Singh, K., Mascarenhas, S. S., Williams, M. D., ... Rummans, T. A. (2014). Statins use and risk of depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 160, 62–67. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2013.11.026>
- Partonen, T., Haukka, J., Virtamo, J., Taylor, P. R., & Lonnqvist, J. (1999). Association of low serum total cholesterol with major depression and suicide. *The British Journal of Psychiatry*, 175(3), 259–262. <http://doi.org/10.1192/bjp.175.3.259>
- Passos, I. C., Vasconcelos-Moreno, M. P., Costa, L. G., Kunz, M., Brietzke, E., Quevedo, J., ... Kauer-Sant'Anna, M. (2015). Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Lancet Psychiatry*, 2(11), 1002–1012. [http://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00309-0](http://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00309-0)
- Patten, S. B., Williams, J. V. a., Lavorato, D. H., Modgill, G., Jetté, N., & Eliasziw, M. (2008). Major depression as a risk factor for chronic disease incidence: longitudinal analyses in a general population cohort. *General Hospital Psychiatry*, 30(5), 407–413. <http://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2008.05.001>
- Pearlman, D. M., Brown, J. R., MacKenzie, T. a., Hernandez, F., & Najjar, S. (2014). Blood Levels of S-100 Calcium-Binding Protein B, High-Sensitivity C-Reactive Protein, and Interleukin-6 for Changes in Depressive Symptom Severity after Coronary Artery Bypass Grafting: Prospective Cohort Nested within a Randomized, Controlled Trial. *PLoS ONE*, 9(10), e111110. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0111110>
- Pérez de Heredia, F., Gómez-Martínez, S., & Marcos, A. (2012). Obesity, inflammation and the immune system. *Proceedings of the Nutrition Society*, 71(2), 332–338. <http://doi.org/10.1017/S0029665112000092>
- Pertovaara, M., Heliövaara, M., Raitala, A., Oja, S., Knekt, P., & Hurme, M. (2006). The activity of the immunoregulatory enzyme indoleamine 2,3-dioxygenase is decreased in smokers. *Clinical and Experimental Immunology*, 145(3), 469–73. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2006.03166.x>
- Pertovaara, M., Raitala, A., Juonala, M., Lehtimäki, T., Huhtala, H., Oja, S., ... Hurme, M. (2007). Indoleamine 2,3-dioxygenase enzyme activity correlates with risk factors for atherosclerosis: The cardiovascular risk in young finns study. *Clinical and Experimental Immunology*, 148, 106–111. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2007.03325.x>
- Petersen, A. M. W., & Pedersen, B. K. (2005). The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of Applied Physiology*, 98(4), 1154–1162. <http://doi.org/10.1152/jappphysiol.00164.2004>
- Petraglia, F., Facchinetti, F., Parrini, D., Micieli, G., De Luca, S., & Genazzani, A. R. (1983). Simultaneous Circadian Variations of Plasma ACTH, Beta-Lipotropin, Beta-Endorphin and Cortisol. *Hormone Research*, 17, 147–152.
- Pham, N., Fazio, V., Cucullo, L., Teng, Q., Biberthaler, P., Bazarian, J. J., & Janigro, D. (2010). Extracranial sources of S100B do not affect serum levels. *PLoS ONE*, 5(9), 1–9. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0012691>

- Piletz, J. E., Halaris, A., Iqbal, O., Hoppensteadt, D., Fareed, J., Zhu, H. E., ... Devane, C. L. (2009). Pro-inflammatory biomarkers in depression: Treatment with venlafaxine. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 10, 313–323. <http://doi.org/10.3109/15622970802573246>
- Polyakova, M., Stuke, K., Schuemberg, K., Mueller, K., Schoenkecht, P., & Schroeter, M. L. (2015). BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: A systematic & quantitative meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 174, 432–440. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2014.11.044>
- Prather, A. A., Carroll, J. E., Fury, J. M., McDade, K. K., Ross, D., & Marsland, A. L. (2009). Gender differences in stimulated cytokine production following acute psychological stress. *Brain, Behavior, and Immunity*, 23(5), 622–628. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2008.11.004>
- Pyykkönen, A.-J., Räikkönen, K., Tuomi, T., Eriksson, J. G., Groop, L., & Isomaa, B. (2012). Association between depressive symptoms and metabolic syndrome is not explained by antidepressant medication: results from the PPP-Botnia Study. *Annals of Medicine*, 44(3), 279–88. <http://doi.org/10.3109/07853890.2010.543921>
- Raison, C. L., Borisov, A. S., Majer, M., Drake, D. F., Pagnoni, G., Woolwine, B. J., ... Miller, A. H. (2009). Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferon-alpha: relationship to monoamines and depression. *Biological Psychiatry*, 65(4), 296–303. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.08.010>
- Raison, C. L., Capuron, L., & Miller, A. H. (2006). Cytokines sing the blues: Inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology*, 27(1), 24–31. <http://doi.org/10.1016/j.it.2005.11.006>
- Raison, C. L., Rutherford, R. E., Woolwine, B. J., Shuo, C., Schettler, P., Drake, D. F., ... Miller, A. H. (2013). A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry*, 70(1), 31–41. <http://doi.org/10.1001/2013.jamapsychiatry.4>
- Rajkowska, G., & Miguel-Hidalgo, J. J. (2007). Gliogenesis and glial pathology in depression. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 6(3), 219–33. <http://doi.org/10.2174/187152707780619326>
- Raju, T. N. (1998). The Nobel Chronicles. *Lancet*, 352(9122), 155. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)85073-3](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)85073-3)
- Rao, U., Chen, L. A., Bidesi, A. S., Shad, M. U., Thomas, M. A., & Hammen, C. L. (2010). Hippocampal Changes Associated with Early-Life Adversity and Vulnerability to Depression. *Biological Psychiatry*, 67(4), 357–364. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.10.017>
- Rapaport, M. H., Nierenberg, A. A., Schettler, P. J., Kinkead, B., Cardoos, A., Walker, R., & Mischoulon, D. (2016). Inflammation as a predictive biomarker for response to omega-3 fatty acids in major depressive disorder: a proof-of-concept study. *Molecular Psychiatry*, 21(January), 1–9. <http://doi.org/10.1038/mp.2015.22>

- Réus, G. Z., Jansen, K., Titus, S., Carvalho, A. F., Gabbay, V., & Quevedo, J. (2015). Kynurenine pathway dysfunction in the pathophysiology and treatment of depression: Evidences from animal and human studies. *Journal of Psychiatric Research*. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.05.007>
- Rodondi, N., Newman, A., Vittinghoff, E., de Rekeneire, N., Satterfield, S., Harris, T., & Bauer, D. (2005). Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Heart Failure, Other Cardiovascular Events, and Death. *Archives of Internal Medicine*, 165(21), 2460–2466.
- Rodríguez Carranza, R. (2014). Farmacología de la inflamación y de las alergias. In *Guía de farmacología y terapéutica* (pp. 77–83).
- Rosenblat, J. D., Cha, D. S., Mansur, R. B., & McIntyre, R. S. (2014). Inflamed moods: A review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 53, 23–34. <http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.01.013>
- Rosmond, R., & Bjorntorp, P. (2000). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity as a predictor of cardiovascular disease, type 2 diabetes and stroke. *Journal of Internal Medicine*, 247(2), 188–197. <http://doi.org/jim603> [pii]
- Rothermundt, M., Arolt, V., Wiesmann, M., Missler, U., Peters, M., Rudolf, S., & Kirchner, H. (2001). S-100B is increased in melancholic but not in non-melancholic major depression. *Journal of Affective Disorders*, 66(1), 89–93. [http://doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00321-9](http://doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00321-9)
- Roubenoff, R., Harris, T. B., Abad, L. W., Wilson, P. W. F., Dallal, G. E., & Dinarello, C. A. (1998). Monocyte Cytokine Production in an Elderly Population: Effect of Age and Inflammation. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 53A(1), M20–M26. <http://doi.org/10.1093/gerona/53A.1.M20>
- Roy, T., & Lloyd, C. E. (2012). Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 142 Suppl, S8-21. [http://doi.org/10.1016/S0165-0327\(12\)70004-6](http://doi.org/10.1016/S0165-0327(12)70004-6)
- Royo-Bordonada, M. Á., Armario, P., Lobos Bejarano, J. M., Pedro-Botet, J., Villar Alvarez, F., Elosua, R., ... Campos, P. (2016). Adaptación española de las guías europeas de 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Revista Española de Salud Pública*, 90, 1–24.
- Ruhé, H. G., Mason, N. S., & Schene, A. H. (2007). Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Molecular Psychiatry*, 12(4), 331–59. <http://doi.org/10.1038/sj.mp.4001949>
- Rush, A. J. (2000). *Handbook of Psychiatric Measures*. (American Psychiatric Association, Ed.) (2nd ed.). Washington DC.
- Rye, K. A., & Barter, P. J. (2008). Antiinflammatory actions of HDL. A new insight. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 28(11), 1890–1891. <http://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.173575>

- Sachar, E. J., Hellman, L., Fukushima, D. K., & Gallagher, T. F. (1970). Cortisol Production in Depressive Illness. *Archives of General Psychiatry*, 23, 289–298. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.1972.01750200041009>
- Säeman, M. D., Poglitsch, M., Kopecky, C., Haidinger, M., Ho, W. H., & Weichhart, T. (2010). The versatility of HDL : a crucial anti-inflammatory regulator. *European Journal of Clinical Investigation*, 40(12), 1131–1143. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02361.x>
- Salter, M., & Pogson, C. I. (1985). The role of tryptophan 2,3-dioxygenase in the hormonal control of tryptophan metabolism in isolated rat liver cells. Effects of glucocorticoids and experimental diabetes. *Biochemical Journal*, 229(2), 499–504.
- Salvador-Carulla, L., Bendeck, M., Fernández, A., Alberti, C., Sabes-Figuera, R., Molina, C., & Knapp, M. (2011). Costs of depression in Catalonia (Spain). *Journal of Affective Disorders*, 132(1–2), 130–138. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2011.02.019>
- Sánchez-Villegas, A., Delgado-Rodríguez, M., Alonso, A., Schlatter, J., Lahortiga, F., Serra Majem, L., & Martínez-González, M. A. (2009). Association of the Mediterranean Dietary Pattern With the Incidence of Depression. *Archives of General Psychiatry*, 66(10), 1090–1098.
- Sánchez-Villegas, A., Toledo, E., de Irala, J., Ruiz-Canela, M., Pla-Vidal, J., & Martínez-González, M. a. (2012). Fast-food and commercial baked goods consumption and the risk of depression. *Public Health Nutrition*, 15(3), 424–432. <http://doi.org/10.1017/S1368980011001856>
- Sandiego, C. M., Gallezot, J.-D., Pittman, B., Nabulsi, N., Lim, K., Lin, S.-F., ... Cosgrove, K. P. (2015). Imaging robust microglial activation after lipopolysaccharide administration in humans with PET. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(40), 12468–12473. <http://doi.org/10.1073/pnas.1511003112>
- Sanz, J., García-Vera, M. P., Espinosa, R., Fortún, M., & Vázquez, C. (2005). Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck-II (BDI-II): 3. Propiedades psicométricas en pacientes con trastornos psicológicos. *Clínica Y Salud*, 16(2), 121–142.
- Sapolsky, R. M. (2000a). Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Archives of General Psychiatry*, 57(10), 925–935. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.57.10.925>
- Sapolsky, R. M. (2000b). The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: A primer on neuron death. *Biological Psychiatry*, 48(8), 755–765. [http://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00971-9](http://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00971-9)
- Savitz, J., Dantzer, R., Meier, T. B., Wurfel, B. E., Victor, T. A., McIntosh, S. A., ... Drevets, W. C. (2015). Activation of the kynurenine pathway is associated with striatal volume in major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 62, 54–58. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.07.609>

- Savitz, J., Drevets, W. C., Smith, C. M., Victor, T. A., Wurfel, B. E., Bellgowan, P. S., ... Dantzer, R. (2015). Putative Neuroprotective and Neurotoxic Kynurenine Pathway Metabolites Are Associated with Hippocampal and Amygdalar Volumes in Subjects with Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 40(2), 463–471. <http://doi.org/10.1038/npp.2014.194>
- Savitz, J., Drevets, W. C., Wurfel, B. E., Ford, B. N., Bellgowan, P. S. F., Victor, T. A., ... Dantzer, R. (2015). Reduction of kynurenic acid to quinolinic acid ratio in both the depressed and remitted phases of major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, 46, 55–59. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.02.007>
- Savitz, J., Preskorn, S., Teague, T. K., Drevets, D., Yates, W., & Drevets, W. (2012). Minocycline and aspirin in the treatment of bipolar depression: A protocol for a proof-of-concept, randomised, doubleblind, placebo-controlled, 232 clinical trial1381. *BMJ Open*, 2(1). <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000643>
- Schildkraut, J. J. (1965). The Hypothesis of Supporting of Affective Disorders: Evidence. *American Journal of Psychiatry*, 122(5), 509–522.
- Schmaal, L., Veltman, D. J., van Erp, T. G. M., Sämann, P. G., Frodl, T., Jahanshad, N., ... Hibar, D. P. (2015). Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Molecular Psychiatry*, (October 2014), 1–7. <http://doi.org/10.1038/mp.2015.69>
- Schmidt, F. M., Kirkby, K. C., & Himmerich, H. (2014). The TNF-alpha inhibitor etanercept as monotherapy in treatment-resistant depression - Report of two cases. *Psychiatria Danubina*, 26(3), 288–290.
- Schmidt, F. M., Schröder, T., Kirkby, K. C., Sander, C., Suslow, T., Holdt, L. M., ... Himmerich, H. (2016). Pro- and anti-inflammatory cytokines, but not CRP, are inversely correlated with severity and symptoms of major depression. *Psychiatry Research*, 239, 85–91. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.02.052>
- Schmidt, H. D., Shelton, R. C., & Duman, R. S. (2011). Functional Biomarkers of Depression: Diagnosis, Treatment, and Pathophysiology. *Neuropsychopharmacology*, 36(12), 2375–2394. <http://doi.org/10.1038/npp.2011.151>
- Schoepf, D., Uppal, H., Potluri, R., Chandran, S., & Heun, R. (2014). Comorbidity and its relevance on general hospital based mortality in major depressive disorder: A naturalistic 12-year follow-up in general hospital admissions. *Journal of Psychiatric Research*, 52(1), 28–35. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.01.010>
- Schroeter, M. L., Abdul-Khaliq, H., Krebs, M., Diefenbacher, A., & Blasig, I. E. (2008). Serum markers support disease-specific glial pathology in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 111(2–3), 271–280. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2008.03.005>
- Schroeter, M. L., Sacher, J., Steiner, J., Schoenknecht, P., & Mueller, K. (2013). Serum S100B represents a new biomarker for mood disorders. *Current Drug Targets*, 14(11), 1237–48. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.2174/13894501113149990014>

- Schroeter, M. L., & Steiner, J. (2009). Elevated serum levels of the glial marker protein S100B are not specific for schizophrenia or mood disorders. *Molecular Psychiatry*, 14(3), 235–237. <http://doi.org/10.1038/mp.2008.85>
- Schroeter, M. L., Steiner, J., Schönknecht, P., & Mueller, K. (2014). Further evidence for a role of S100B in mood disorders: a human gene expression mega-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, 53, 84–6. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.02.021>
- Seruga, B., Zhang, H., Bernstein, L. J., & Tannock, I. F. (2008). Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer. *Nature Reviews Cancer*, 8(11), 887–899. <http://doi.org/10.1038/nrc2507>
- Setiawan, E., Wilson, A. a, Mizrahi, R., Rusjan, P. M., Miler, L., Rajkowska, G., ... Meyer, J. H. (2015). Role of Translocator Protein Density, a Marker of Neuroinflammation, in the Brain During Major Depressive Episodes. *JAMA Psychiatry*, 72(3), 1–8. <http://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2427>
- Shelton, R. C., Falola, M., Li, L., Zajecka, J., Fava, M., & Papakostas, G. I. (2015). The pro-inflammatory profile of depressed patients is (partly) related to obesity. *Journal of Psychiatric Research*, 70, 91–97. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.09.001>
- Simon, N. M., McNamara, K., Chow, C. W., Maser, R. S., Papakostas, G. I., Pollack, M. H., ... Wong, K. K. (2008). A detailed examination of cytokine abnormalities in Major Depressive Disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 18(3), 230–233. <http://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2007.06.004>
- Slavich, G. M., & Irwin, M. R. (2014). From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychological Bulletin*, 140(3), 774–815. <http://doi.org/10.1037/a0035302>
- Slavich, G. M., O'Donovan, A., Epel, E. S., & Kemeny, M. E. (2010). Black sheep get the blues: A psychobiological model of social rejection and depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(1), 39–45. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.01.003>
- Smith, R. S. (1991). The macrophage theory of depression. *Medical Hypotheses*, 35(4), 298–306. [http://doi.org/10.1016/0306-9877\(91\)90272-Z](http://doi.org/10.1016/0306-9877(91)90272-Z)
- Sobczak, S., Honig, A., Christophe, A., Maes, M., Helsdingen, R. W. C., De Vriese, S. A., & Riedel, W. J. (2004). Lower high-density lipoprotein cholesterol and increased omega-6 polyunsaturated fatty acids in first-degree relatives of bipolar patients. *Psychological Medicine*, 34(1), 103–112. <http://doi.org/10.1017/S0033291703001090>
- Song, C., Merali, Z., & Anisman, H. (1999). Variations of nucleus accumbens dopamine and serotonin following systemic interleukin-1, interleukin-2 or interleukin-6 treatment. *Neuroscience*, 88(3), 823–836. [http://doi.org/10.1016/S0306-4522\(98\)00271-1](http://doi.org/10.1016/S0306-4522(98)00271-1)

- Sorci, G., Bianchi, R., Riuzy, F., Tubaro, C., Arcuri, C., Giambanco, I., & Donato, R. (2010). S100B protein, a damage-associated molecular pattern protein in the brain and heart, and beyond. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*, 2010. <http://doi.org/10.1155/2010/656481>
- Sorgdrager, F. J. H., Doornbos, B., Penninx, B. W. J. H., Jonge, P. De, & Kema, I. P. (2017). The association between the hypothalamic pituitary adrenal axis and tryptophan metabolism in persons with recurrent major depressive disorder and healthy controls. *Journal of Affective Disorders*, 222(June), 32–39. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2017.06.052>
- Spillane, J. D. (1951). Nervous and mental disorders in Cushing's Syndrome. *Brain*, 74(1), 72–94. <http://doi.org/10.1093/brain/74.1.72>
- Stahl, S. M. (2008). *Stahl's Essential Psychopharmacology*. (C. U. Press, Ed.)Cambridge University Press (3rd ed.).
- Starkman, M. N., Gebarski, S. S., Berent, S., & Schteingart, D. E. (1992). Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biological Psychiatry*, 32(9), 756–765. [http://doi.org/10.1016/0006-3223\(92\)90079-F](http://doi.org/10.1016/0006-3223(92)90079-F)
- Steiner, J., Schiltz, K., Walter, M., Wunderlich, M. T., Keilhoff, G., Brisch, R., ... Westphal, S. (2010). S100B serum levels are closely correlated with body mass index: An important caveat in neuropsychiatric research. *Psychoneuroendocrinology*, 35(2), 321–324. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.07.012>
- Steiner, J., Walter, M., Gos, T., Guillemin, G. J., Bernstein, H.-G., Sarnyai, Z., ... Myint, A.-M. (2011). Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus: evidence for an immune-modulated glutamatergic neurotransmission? *Journal of Neuroinflammation*, 8, 94. <http://doi.org/10.1186/1742-2094-8-94>
- Stetler, C., & Miller, G. E. (2011). Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosomatic Medicine*, 73(2), 114–126. <http://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31820ad12b>
- Strasser, B., Becker, K., Fuchs, D., & Gostner, J. M. (2017, January). Kynurenine pathway metabolism and immune activation: Peripheral measurements in psychiatric and co-morbid conditions. *Neuropharmacology*. <http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.02.030>
- Strawbridge, R., Arnone, D., Danese, A., Papadopoulos, A., Herane Vives, A., & Cleare, A. J. (2015). Inflammation and clinical response to treatment in depression: A meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*, 25(10), 1532–43. <http://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.06.007>
- Su, S., Lampert, R., Lee, F., Bremner, J. D., Snieder, H., Jones, L., ... Vaccarino, V. (2010). Common genes contribute to depressive symptoms and heart rate variability: the Twins Heart Study. *Twin Research and Human Genetics*, 13(1), 1–9. <http://doi.org/10.1375/twin.13.1.1>

Sublette, M. E., Galfalvy, H. C., Fuchs, D., Lapidus, M., Grunebaum, M. F., Oquendo, M. A., ... Postolache, T. T. (2011). Plasma kynurenine levels are elevated in suicide attempters with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, 25(6), 1272–1278. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.05.002>

Sublette, M. E., & Postolache, T. T. (2012). Neuroinflammation and Depression: The Role of Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) as a Molecular Pathway. *Psychosomatic Medicine*, 74(7), 668–672. <http://doi.org/10.1097/PSY.0b013e318268de9f>

Sullivan, D. H., Sun, S., & Walls, R. C. (1999). Protein-Energy Undernutrition Among Elderly Hospitalized Patients: A Prospective Study. *JAMA*, 281(21), 2013–2019.

Swets, J. A. (1988). Measuring the Accuracy of Diagnostic Systems. *Science*, 240(4857), 1285–1293. <http://doi.org/10.1126/science.3287615>

Tafet, G. E., & Nemeroff, C. B. (2015). The Links Between Stress and Depression: Psychoneuroendocrinological, Genetic, and Environmental Interactions. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *appi.neuropsych*. <http://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.15030053>

Tajima-Pozo, K., & Montes-Montero, A. (2013). Aportaciones de los tests de supresión de cortisol al conocimiento de los trastornos psiquiátricos: revisión narrativa de la literatura. *Endocrinología Y Nutrición*, 60(7), 396–403. <http://doi.org/10.1016/j.endonu.2012.09.003>

Tan, K. C. B., Chow, W. S., Lam, J. C. M., Lam, B., Wong, W. K., Tam, S., & Ip, M. S. M. (2006). HDL dysfunction in obstructive sleep apnea. *Atherosclerosis*, 184(2), 377–382. <http://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.04.024>

Taylor, T., Dluhy, R. G., & Williams, G. H. (1983). Beta-Endorphin Suppresses Adrenocorticotropin and Cortisol Levels in Normal Human Subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 57(3), 592–596.

Teixeira de Lemos, E., Pinto, R., Oliveira, J., Garrido, P., Sereno, J., Mascarenhas-Melo, F., ... Reis, F. (2011). Differential effects of acute (extenuating) and chronic (training) exercise on inflammation and oxidative stress status in an animal model of type 2 diabetes mellitus. *Mediators of Inflammation*, 2011, 253061. <http://doi.org/10.1155/2011/253061>

Thomas, A. J., Davis, S., Morris, C., Jackson, E., Harrison, R., & O'Brien, J. T. (2005). Increase in Interleukin-1 β in Late-Life Depression. *American Journal of Psychiatry*, 162(1), 175–177.

Tourjman, V., Kouassi, É., Koué, M. È., Rocchetti, M., Fortin-Fournier, S., Fusar-Poli, P., & Potvin, S. (2013). Antipsychotics' effects on blood levels of cytokines in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 151(1–3), 43–47. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2013.10.011>

Tuglu, C., Kara, S. H., Caliyurt, O., Vardar, E., & Abay, E. (2003). Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology*, 170(4), 429–433. <http://doi.org/10.1007/s00213-003-1566-z>

- Tyring, S., Gottlieb, A., Papp, K., Gordon, K., Leonardi, C., Wang, A., ... Krishnan, R. (2006). Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: Double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet*, 367(9504), 29–35. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67763-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67763-X)
- Tziakas, D. N., Chalikias, G. K., Hatzinikolaou, H. I., Parissis, J. T., Papadopoulos, E. D., Trypsianis, G. A., ... Hatseras, D. I. (2003). Anti-inflammatory cytokine profile in acute coronary syndromes: Behavior of interleukin-10 in association with serum metalloproteinases and proinflammatory cytokines. *International Journal of Cardiology*, 92(2–3), 169–175. [http://doi.org/10.1016/S0167-5273\(03\)00084-6](http://doi.org/10.1016/S0167-5273(03)00084-6)
- Tzoulaki, I., Elliott, P., Kontis, V., & Ezzati, M. (2016). Worldwide Exposures to Cardiovascular Risk Factors and Associated Health Effects: Current Knowledge and Data Gaps. *Circulation*, 133(23), 2314–2333. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.008718>
- Udina, M., Castellví, P., Moreno-España, J., Navinés, R., Valdés, M., Forn, X., ... Martín-Santos, R. (2012, August 1). Interferon-Induced Depression in Chronic Hepatitis C. *The Journal of Clinical Psychiatry*. <http://doi.org/10.4088/JCP.12r07694>
- Udina, M., Hidalgo, D., Navinés, R., Forn, X., Solà, R., Farré, M., ... Martín-Santos, R. (2014). Prophylactic Antidepressant Treatment of Interferon-Induced Depression in Chronic Hepatitis C. *The Journal of Clinical Psychiatry*, (October), e1113–e1121. <http://doi.org/10.4088/JCP.13r08800>
- Upthegrove, R., Manzanera-Teson, N., & Barnes, N. M. (2014). Cytokine function in medication-naive first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 155(1–3), 101–108. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2014.03.005>
- Vale, W., Rivier, C., Yang, L., & Minick, S. (1978). Effects of Purified Hypothalamic Corticotropin-Releasing Factor and Other Substances on the Secretion of Adrenocorticotropin and β -Endorphin-Like Immunoactivities in Vitro. *Endocrinology*, 103(5), 1910–1915.
- Valkanova, V., Ebmeier, K. P., & Allan, C. L. (2013). CRP, IL-6 and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of Affective Disorders*, 150(3), 736–744. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2013.06.004>
- van der Vorst, E. P. C., Theodorou, K., Wu, Y., Hoeksema, M. A., Goossens, P., Bursill, C. A., ... Donners, M. M. P. C. (2016). High-Density Lipoproteins Exert Pro-inflammatory Effects on Macrophages via Passive Cholesterol Depletion and PKC-NF- κ B/STAT1-IRF1 Signaling. *Cell Metabolism*, 25(1), 1–11. <http://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.10.013>
- van Exel, E., Gussekloo, J., de Craen, A. J. M., Frölich, M., Bootsma-van der Wiel, A., & Westendorp, R. G. J. (2002). Low Production Capacity of Interleukin-10 Associates With the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 51(April). <http://doi.org/10.2337/diabetes.51.4.1088>
- van Gaal, L. F., Mertens, I. L., & De Block, C. E. (2006). Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*, 444(7121), 875–80. <http://doi.org/10.1038/nature05487>

Vancampfort, D., Correll, C. U., Wampers, M., Sienaert, P., Mitchell, a J., De Herdt, A., ... De Hert, M. (2013). Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalences and moderating variables. *Psychological Medicine*, 1-12. <http://doi.org/10.1017/S0033291713002778>

Vives Puiggròs, J., Gallart, T., Algarra Lopez de Diego, I., Blanca Gomez, M., Fresno Escudero, M., Garrido Torres-Puchol, F., ... Vivanco Martínez, F. (2012). Inmunología. In Farreras, Rozman - *Medicina Interna* (17th ed.). Barcelona: Elsevier España.

Vogelzangs, N., Beekman, A. T., van Reedt Dortland, A. K., Schoevers, R. a, Giltay, E. J., de Jonge, P., & Penninx, B. W. (2014). Inflammatory and metabolic dysregulation and the 2-year course of depressive disorders in antidepressant users. *Neuropsychopharmacology*, 39(7), 1624-34. <http://doi.org/10.1038/npp.2014.9>

Vogelzangs, N., Suthers, K., Ferrucci, L., Simonsick, E. M., Ble, A., Schragger, M., ... Penninx, B. W. (2007). Hypercortisolemic depression is associated with the metabolic syndrome in late-life. *Psychoneuroendocrinology*, 32(2), 151-159. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2006.11.009>

Vries, H. E. de, Kuiper, J., Boer, A. G. de, Berkel, T. J. C. Van, & Breimer, D. D. (1997). The Blood-Brain Barrier in Neuroinflammatory Diseases. *Pharmacological Reviews*, 49(2), 143-156.

Walker, J., Hansen, C. H., Martin, P., Symeonides, S., Ramessur, R., Murray, G., & Sharpe, M. (2014). Prevalence, associations, and adequacy of treatment of major depression in patients with cancer: a cross-sectional analysis of routinely collected clinical data. *Lancet Psychiatry*, 1(5), 343-350. [http://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)70313-X](http://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)70313-X)

Walker, J., Holm Hansen, C., Martin, P., Sawhney, a., Thekkumpurath, P., Beale, C., ... Sharpe, M. (2013). Prevalence of depression in adults with cancer: A systematic review. *Annals of Oncology*, 24(4), 895-900. <http://doi.org/10.1093/annonc/mds575>

Walker, J. R., Graff, L. a, Dutz, J. P., & Bernstein, C. N. (2011). Psychiatric disorders in patients with immune-mediated inflammatory diseases: Prevalence, association with disease activity, and overall patient well-being. *Journal of Rheumatology*, 38(SUPPL. 88), 31-35. <http://doi.org/10.3899/jrheum.110900>

Wang, Y., Cui, X.-L., Liu, Y.-F., Gao, F., Wei, D., Li, X.-W., ... Jiang, W. (2011). LPS inhibits the effects of fluoxetine on depression-like behavior and hippocampal neurogenesis in rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(8), 1831-1835. <http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.07.004>

Weijnenberg, M. P., Feskens, E. J. M., & Kromhout, D. (1996). Age-related changes in total and high-density-lipoprotein cholesterol in elderly Dutch men. *American Journal of Public Health*, 86(6), 798-803. <http://doi.org/10.2105/AJPH.86.6.798>

Weiskopf, D., Weinberger, B., & Grubeck-Loebenstein, B. (2009). The aging of the immune system. *Transplant International*, 22(11), 1041-1050. <http://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2009.00927.x>

- Wener, M. H., Daum, P. R., & McQuillan, G. M. (2000). The influence of age, sex, and race on the upper reference limit of serum C-reactive protein concentration. *The Journal of Rheumatology*, 27(10), 2351–2359.
- Whooley, M. A., de Jonge, P., Vittinghoff, E., Otte, C., Moos, R., Carney, R. M., ... Browner, W. S. (2008). Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *JAMA*, 300(20), 2379–88. <http://doi.org/10.1001/jama.2008.711>
- Więdołcha, M., Marcinowicz, P., Krupa, R., Janoska-Jaździk, M., Janus, M., Dębowska, W., ... Szulc, A. (2018). Effect of antidepressant treatment on peripheral inflammation markers – A meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 80, 217–226. <http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.04.026>
- Willner, P. (2005). Chronic mild stress (CMS) revisited: Consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology*, 52(2), 90–110. <http://doi.org/10.1159/000087097>
- Willner, P., Towell, A., Sampson, D., Sophokleous, S., & Muscat, R. (1987). Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant. *Psychopharmacology*, 93(3), 358–364. <http://doi.org/10.1007/BF00187257>
- Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B., ... Steinhausen, H. C. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*, 21(9), 655–679. <http://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.07.018>
- Wium-Andersen, M. K., Ørsted, D. D., & Nordestgaard, B. G. (2014). Elevated C-Reactive Protein, Depression, Somatic Diseases, and All-Cause Mortality: A Mendelian Randomization Study. *Biological Psychiatry*, 76(3), 249–257. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.10.009>
- Wohleb, E. S., & Godbout, J. P. (2013). Basic Aspects of the Immunology of Neuroinflammation. In *Inflammation in Psychiatry* (Vol. 28, pp. 1–19). <http://doi.org/10.1159/000343964>
- Wojciechowska-Lacka, A., Matecka-Nowak, M., Adamiak, E., Lacki, J. K., & Cerkaska-Gluszak, B. (1996). Serum levels of interleukin-10 and interleukin-6 in patients with lung cancer. *Neoplasma*, 43(3), 155–158.
- World Health Organization. (2017). Depression and other common mental disorders: global health estimates. World Health Organization, 1–24. <http://doi.org/CC BY-NC-SA 3.0 IGO>
- Xu, G., Mahajan, S., Roy, I., & Yong, K.-T. (2013). Theranostic quantum dots for crossing blood-brain barrier in vitro and providing therapy of HIV-associated encephalopathy. *Frontiers in Pharmacology*, 4, 140. <http://doi.org/10.3389/fphar.2013.00140>
- Yager, S., Forlenza, M. J., & Miller, G. E. (2010). Depression and oxidative damage to lipids. *Psychoneuroendocrinology*, 35(9), 1356–1362. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.03.010>

- Yanbaeva, D. G. (2007). Systemic Effects of Smoking. *Chest Journal*, 131(5), 1557. <http://doi.org/10.1378/chest.06-2179>
- Yang, K., Xie, G., Zhang, Z., Wang, C., Li, W., Zhou, W., & Tang, Y. (2007). Levels of Serum Interleukin (IL)-6, IL-1 β , Tumour Necrosis Factor- α and Leptin and Their Correlation in Depression. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 41(3), 266–273. <http://doi.org/10.1080/00048670601057759>
- Yirmiya, R. (1996). Endotoxin produces a depressive-like episode in rats. *Brain Research*, 711(1–2), 163–174. [http://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)01415-2](http://doi.org/10.1016/0006-8993(95)01415-2)
- Yirmiya, R., Rimmerman, N., & Reshef, R. (2015). Depression as a Microglial Disease. *Trends in Neurosciences*, 38(10), 637–658. <http://doi.org/10.1016/j.tins.2015.08.001>
- Yoshimura, R., Hori, H., Ikenouchi-Sugita, A., Umene-Nako, W., Katsuki, A., Atake, K., & Nakamura, J. (2013). Plasma levels of interleukin-6 and selective serotonin reuptake inhibitor response in patients with major depressive disorder. *Human Psychopharmacology*, 55(9), 391–393. <http://doi.org/10.1002/hup.2333>
- You, H., Lu, W., Zhao, S., Hu, Z., & Zhang, J. (2013). The relationship between statins and depression: a review of the literature. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 14(11), 1467–1476. <http://doi.org/10.1517/14656566.2013.834630>
- You, Z., Luo, C., Zhang, W., Chen, Y., He, J., Zhao, Q., ... Wu, Y. (2011). Pro- and anti-inflammatory cytokines expression in rat's brain and spleen exposed to chronic mild stress: Involvement in depression. *Behavioural Brain Research*, 225(1), 135–141. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.07.006>
- Young, E. A., Lopez, J. F., Murphy-Weinberg, V., Watson, S. J., & Akil, H. (2003). Mineralocorticoid receptor function in major depression. *Archives of General Psychiatry*, 60(1), 24–28. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.60.1.24>
- Zalli, A., Jovanova, O., Hoogendijk, W. J. G., Tiemeier, H., & Carvalho, L. A. (2016). Low-grade inflammation predicts persistence of depressive symptoms. *Psychopharmacology*, 233(9), 1669–1678. <http://doi.org/10.1007/s00213-015-3919-9>
- Zhang, X., Li, J., Sha, W., & Bu, R. (2015). Neurotrophic Factors and Major Depressive Disorder. In Y.-K. Kim (Ed.), *Major Depressive Disorder-Cognitive and Neurobiological Mechanisms*. InTech. <http://doi.org/10.5772/58711>
- Zoga, M., Oulis, P., Chatzipanagiotou, S., Masdrakis, V. G., Pliatsika, P., Boufidou, F., ... Papageorgiou, C. (2014). Indoleamine 2, 3-dioxygenase and Immune Changes Under Antidepressive Treatment in Major Depression in Females. *In Vivo*, 638, 633–638.
- Zunszain, P. A., Anacker, C., Cattaneo, A., Choudhury, S., Musaelyan, K., Myint, A. M., ... Pariante, C. M. (2012). Interleukin-1 β : A New Regulator of the Kynurenine Pathway Affecting Human Hippocampal Neurogenesis. *Neuropsychopharmacology*, 37(4), 939–949. <http://doi.org/10.1038/npp.2011.277>

Zuo, H., Ueland, P. M., Ulvik, A., Eussen, S. J. P. M., Vollset, S. E., Nygård, O., ... Tell, G. S. (2016). Plasma Biomarkers of Inflammation, the Kynurenine Pathway, and Risks of All-Cause, Cancer, and Cardiovascular Disease Mortality: The Hordaland Health Study. *American Journal of Epidemiology*, 183(4), 249–258. <http://doi.org/10.1093/aje/kwv242>

8. ANEXOS



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL ÁREA SANITARIA DE GIPUZKOA

D. JOSÉ IGNACIO EMPARANZA KNÖRR, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Área Sanitaria de Gipuzkoa,

CERTIFICA

Que este Comité Ético de Investigación Clínica del Área Sanitaria de Gipuzkoa ha recibido el siguiente Proyecto de Investigación:

“El papel de las citokinas en la fisiopatología de la Depresión. Un estudio multicéntrico”

Dicho Proyecto ha sido evaluado en la reunión que este CEIC ha mantenido en el día de la fecha, resultando aprobado, según consta en acta nº 9/2010

Lo que firmo en San Sebastián, a 20 de Octubre de 2010

Fdo.: Jose Ignacio Emparanza

Presidente del CEIC del
Hospital Donostia

INFORMACIÓN ACERCA DEL ESTUDIO

Título de la investigación: PAPEL DE LAS CITOCINAS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN. UN ESTUDIO DIAGNÓSTICO ESTUDIO MULTICÉNTRICO

Investigador Principal: Dr. Imanol Querejeta Ayerdi.

Investigador: Dr.

Servicio de Psiquiatría.

Lugar y fecha de realización:

PROPÓSITO DEL ESTUDIO:

Determinar la validez de marcadores biológicos de la inflamación para predecir la evolución y la respuesta a los tratamientos farmacológico de pacientes diagnosticados de Trastorno depresivo mayor, Trastorno depresivo mayor recurrente, Trastorno distímico y Trastorno depresivo no especificado.

Hasta la fecha contábamos con tratamientos antidepresivos efectivos y seguros pero no conocíamos el tiempo de durante el cual había que mantener estos tratamientos sin interrupción para asegurar que no había recaídas en los síntomas. Hoy parece que estamos más cerca de saberlo mediante la determinación de unos marcadores que se detectan en la sangre de pacientes con cualquiera de los diagnósticos de depresión. Estas determinaciones nos permitirán saber con más certeza el tiempo de duración de un tratamiento y, en caso de que no fuese conveniente interrumpirlo, poderlo explicar de forma sólida.

Lo que le pedimos es su colaboración en esta investigación, y para ello debemos realizar una serie de pruebas físicas y psicológicas, que en ningún momento suponen riesgo para su salud. La investigación no incluye al utilización de ningún fármaco nuevo por lo que los tratamientos que se le apliquen serán los tratamientos convencionales que se utilizan hoy en día para abordar al enfermedad depresiva

EXPLICACIÓN DEL ESTUDIO:

A los pacientes que cumplan criterios para participar en este estudio y quieran colaborar en el desarrollo del mismo, se les realizará una evaluación que tiene las siguientes partes: 1) Entrevista clínica. Permite determinar al médico los síntomas del paciente. 2) El equipo de

enfermería realizará una extracción de sangre para enviarla al laboratorio y determinar las cantidades de marcadores que queremos estudiar. 3) Los psicólogos aplicarán tres pruebas para valorar la gravedad de los síntomas de la enfermedad. 4) A los pacientes se les hará un electrocardiograma, se les medirá la Tensión arterial, se les pesará y se les tallará.

El tiempo que estimamos emplear en la valoración es de 90 minutos y se repetirá a los 3, 6 y 12 meses de iniciado el estudio.

CONFIDENCIALIDAD:

No va a resultar posible identificar los nombres, ni cualquier otro dato que pueda llevar a la identificación de los pacientes que participen en el estudio y su anonimato estará garantizado por la ley (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal).

RIESGOS Y BENEFICIOS:

No hay ningún riesgo asociado a este estudio y no se procederá a ensayar otros tratamientos que los que se utilizan de forma convencional en el abordaje de la enfermedad depresiva. Lo que esperamos es saber, con bases científicas, es si la enfermedad presenta características que la convierten en crónica y que, por lo tanto, requieren de un tratamiento ininterrumpido para reducir el riesgo de volver a enfermar. Participar en el estudio no tiene coste para el paciente, ni tampoco podrá obtener ningún beneficio económico por su colaboración en el estudio.

DERECHO AL ABANDONO DEL ESTUDIO:

La participación es totalmente voluntaria y el paciente tiene derecho a abandonar el estudio en cualquier momento sin que ello suponga perjuicio alguno para él.

CONSENTIMIENTO INFORMADO (CASO)

D./Dña.....con D.N.I.....

Por el presente documento ACEPTO participar en el estudio:

EL PAPEL DE LAS CITOCINAS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN. UN ESTUDIO DIAGNÓSTICO ESTUDIO MULTICÉNTRICO.

También AUTORIZO a los profesionales encargados de este estudio a tomar muestras de sangre, a practicarme un electrocardiograma y a medir mi peso, mi talla y mi tensión arterial tantas veces como esté establecido en el estudio o se considere necesario para mi seguridad. En cualquier caso, podré revocar mi autorización sin ninguna consecuencia y en cualquier momento.

Los centros y profesionales participantes se comprometen al uso de los datos con fines exclusivamente científicos, clínico-asistenciales y docentes, garantizando todas las medidas de confidencialidad aplicables según la legislación vigente.

Nombre y apellidos del paciente (escritos de su puño y letra)

Nombre y apellidos del representante legal y grado de parentesco (escritos de su puño y letra)

- He leído y entendido esta hoja de consentimiento informado.
- Se me ha explicado con detalle la información de esta hoja de consentimiento informado y he podido preguntar cuantas dudas me han surgido durante la lectura de la misma.

Firma del Investigador

Firma del paciente, y/o representante legal

En a, de de

Nota: Se harán tres copias del consentimiento informado: una será para el investigador, otra para la historia clínica del paciente y la última para el paciente o sus familiares.

CONSENTIMIENTO INFORMADO (CONTROL)

D./Dña.....con D.N.I.....

Por el presente documento ACEPTO participar en el estudio titulado:

EL PAPEL DE LAS CITOCINAS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN. UN ESTUDIO DIAGNÓSTICO ESTUDIO MULTICÉNTRICO.

También AUTORIZO a los profesionales encargados de este estudio a tomar muestras de sangre, a practicarme un electrocardiograma y a medir mi peso, mi talla y mi tensión arterial tantas veces como esté establecido en el estudio o se considere necesario para mi seguridad. En cualquier caso, podré revocar mi autorización sin ninguna consecuencia y en cualquier momento.

Los centros y profesionales participantes se comprometen al uso de los datos con fines exclusivamente científicos, clínico-asistenciales y docentes, garantizando todas las medidas de confidencialidad aplicables según la legislación vigente.

Nombre y apellidos del participante (escritos de su puño y letra)

- He leído y entendido esta hoja de consentimiento informado.
- Se me ha explicado con detalle la información de esta hoja de consentimiento informado y he podido preguntar cuantas dudas me han surgido durante la lectura de la misma.

Firma del Investigador

Firma del participante

En a,de.....de.....

Nota: Se harán dos copias del consentimiento informado: una será para el investigador y otra para el participante.

8.4. ANEXO 4. CUADERNILLOS DE RECOGIDA DE DATOS

8.4.1. ANEXO 4.1. CUADERNILLO DE RECOGIDA DE DATOS DE LOS CASOS

Fecha:	
---------------	--

VISITA BASAL CASO :

Nº de paciente	
-----------------------	--

Nº de identificación	
-----------------------------	--

DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

EDAD: _____ años

FECHA DE NACIMIENTO: ___/___/___

SEXO:

1. Mujer
2. Varón

RAZA:

1. Caucasiano
2. Negro Africano
3. Negro Caribeño
4. Árabe
5. Hispano
6. Otros, especificar: _____

ESTADO CIVIL:

1. Soltero
2. Casado
3. Separado/Divorciado
4. Viudo
5. Otros, *especificar è* _____

TIPO DE CONVIVENCIA:

1. Solo/a
2. Con Pareja
3. Con esposo/a
4. Con hijos
5. Familia de origen (padre, madre, ambos)
6. Asistida
7. Otros, (especificar) _____

NIVEL EDUCACIONAL:

1. Superiores completos
2. Secundarios (ESO o equivalente) completos
3. Primarios (Primario o equivalente) completos
4. Primarios incompletos
5. Sin estudios / analfabeto-a

Nº de años estudiados: _____ años

SITUACIÓN PROFESIONAL ACTUAL :

1. Ama de casa
2. Trabajador activo
3. Paro con subsidio
4. Paro sin subsidio
5. Incapacidad transitoria
6. Incapacidad total/gran invalidez
7. Pensionista jubilado
8. Nunca ha tenido trabajo remunerado
9. Otros_____

DATOS DE LA ENFERMEDAD

SITUACIÓN: Ambulatorio Hospitalizado

Tiempo de presencia de síntomas depresivos: _____ semanas.

Edad de inicio: _____ años

Estado de la enfermedad: Agudo (menos 2 años) Crónico (2 años o más)

Diagnostico:

1. Trastorno depresivo mayor
2. Trastorno depresivo mayor recidivante
3. Trastorno distímico
4. Trastorno depresivo no especificado

Otros diagnósticos psiquiátricos:

ENFERMEDADES MÉDICAS CONCOMITANTES:

¿Tiene el paciente Diabetes? o No o Sí,

¿Es fumador? o No o Sí (nº de cigarrillos: _____)

¿Tiene el paciente Enfermedad Cardiovascular? o No o Sí,

TRATAMIENTO PSICOFARMACOLÓGICO PREVIO:

¿Había recibido el paciente algún tratamiento psicofarmacológico previo?

o No o Sí, especificar:

Psicofármaco	Dosis media (mg/día)	Duración (semanas)
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

TRATAMIENTO PSICOFARMACOLÓGICO ACTUAL :

Medicación Dosis (mg/día)

_____	_____
_____	_____
_____	_____

TEC : Sí NO

PACIENTE RESISTENTE A TRATAMIENTO ANTIDEPRESIVO

NO

SI

DATOS ANTROPOMÉTRICOS Y BIOQUÍMICOS

- Peso (kg)	
- Talla (cm)	
- IMC	
- TA sistólica	
- TA diastólica	
- ECG	Normal Alterado (especificar)
ANALÍTICA	Hora de extracción:
- IL-1 α	
- IL-1 β	
- IL-6	
- TNF- α	
- IL-10	
- Proteína S100B	
- Cortisol	
- ACTH	
- BDNF	
- β - Endorfina	
- <i>IDO</i>	
- Glucosa	
- Colesterol total	
- Colesterol HDL	
- Triglicéridos	
- PCR	

EVALUACIÓN PSICOMÉTRICA DEL ESTUDIO:

1. Escala de Hamilton para la Depresión (Hamilton Depresión Rating Scale, HDRS).

Escala heteroaplicada de 17 ítems.

Normas de interpretación de las puntuaciones (APA 2000):

- 🍏 0-7: Ausencia de depresión.
- 🍏 8-13: Leve
- 🍏 14-18: Depresión moderada
- 🍏 19-22: Depresión grave.
- 🍏 > 23: Depresión muy grave.

HDRS	
Puntuación total	

2. Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS).

Escala heteroaplicada de 10 ítems.

Normas de interpretación de las puntuaciones:

- 🍏 0-6: Ausencia de depresión.
- 🍏 7-19: Depresión leve.
- 🍏 20-34: Depresión moderada.
- 🍏 >35: Depresión grave.

MADRS	
Puntuación total	

3. Inventario de Depresión de Beck (Beck Depression Inventory, BDI).

Escala autoaplicada de 21 ítems.

Normas de interpretación de las puntuaciones (APA 2000):

- 🍏 0-9: Ausencia de depresión.
- 🍏 10-16: Depresión leve.
- 🍏 17-29: Depresión moderada.
- 🍏 ≥ 30: Depresión grave.

BDI	
Puntuación total	

Fecha:	
---------------	--

VISITA REVISIÓN (meses)

Nº de paciente	
-----------------------	--

Nº de identificación	
-----------------------------	--

TRATAMIENTO PSICOFARMACOLÓGICO PREVIO:

¿Había recibido el paciente algún tratamiento psicofarmacológico previo?

o No o Sí, especificar:

Psicofármaco	Dosis media (mg/día)	Duración (semanas)
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

TRATAMIENTO PSICOFARMACOLÓGICO ACTUAL :

Medicación	Dosis (mg/día)
_____	_____
_____	_____
_____	_____

TEC :

- Sí
- NO

PACIENTE RESISTENTE A TRATAMIENTO ANTIDEPRESIVO

- NO
- SI

DATOS ANTROPOMÉTRICOS Y BIOQUÍMICOS

- Peso (kg)	
- Talla (cm)	
- IMC	
- TA sistólica	
- TA diastólica	
- ECG	Normal Alterado (especificar)
ANALÍTICA	Hora de extracción:
- IL-1 α	
- IL-1 β	
- IL-6	
- TNF- α	
- IL-10	
- Proteína S100B	
- Cortisol	
- ACTH	
- BDNF	
- β - Endorfina	
- <i>IDO</i>	
- Glucosa	
- Colesterol total	
- Colesterol HDL	
- Triglicéridos	
- PCR	

EVALUACIÓN PSICOMÉTRICA DEL ESTUDIO:

1. Escala de Hamilton para la Depresión (Hamilton Depresión Rating Scale, HDRS).

Escala heteroaplicada de 17 ítems.

Normas de interpretación de las puntuaciones (APA 2000):

- 🍏 0-7: Ausencia de depresión.
- 🍏 8-13: Leve
- 🍏 14-18: Depresión moderada
- 🍏 19-22: Depresión grave.
- 🍏 > 23: Depresión muy grave.

HDRS	
Puntuación total	

2. Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS).

Escala heteroaplicada de 10 ítems.

Normas de interpretación de las puntuaciones:

- 🍏 0-6: Ausencia de depresión.
- 🍏 7-19: Depresión leve.
- 🍏 20-34: Depresión moderada.
- 🍏 ≥35: Depresión grave.

MADRS	
Puntuación total	

3. Inventario de Depresión de Beck (Beck Depression Inventory, BDI).

Escala autoaplicada de 21 ítems.

Normas de interpretación de las puntuaciones (APA 2000):

- 🍏 0-9: Ausencia de depresión.
- 🍏 10-16: Depresión leve.
- 🍏 17-29: Depresión moderada.
- 🍏 ≥ 30: Depresión grave.

BDI	
Puntuación total	

Fecha:

--

VISITA CONTROL :

Nº de paciente	
-----------------------	--

Nº de identificación	
-----------------------------	--

DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

EDAD: _____ años

FECHA DE NACIMIENTO: ___/___/___

SEXO:

1. Mujer
2. Varón

RAZA:

1. Caucasiano
2. Negro Africano
3. Negro Caribeño
4. Arabe
5. Hispano
6. Otros, especificar: _____

ESTADO CIVIL:

1. Soltero
2. Casado
3. Separado/Divorciado
4. Viudo
5. Otros, *especificar:* _____

TIPO DE CONVIVENCIA:

1. Solo/a
2. Con Pareja
3. Con esposo/a
4. Con hijos
5. Familia de origen (padre, madre, ambos)
6. Asistida
7. Otros, *especificar:* _____

NIVEL EDUCACIONAL:

1. Superiores completos
2. Secundarios (ESO o equivalente) completos
3. Primarios (Primario o equivalente) completos
4. Primarios incompletos
5. Sin estudios / analfabeto-a

Nº de años estudiados: _____ años

SITUACIÓN PROFESIONAL ACTUAL :

1. Ama de casa
2. Trabajador activo
3. Paro con subsidio
4. Paro sin subsidio
5. Incapacidad transitoria
6. Incapacidad total/gran invalidez
7. Pensionista jubilado
8. Nunca ha tenido trabajo remunerado
9. Otros_____

ENFERMEDADES MÉDICAS CONCOMITANTES:

¿Tiene Diabetes? o No o Sí,

¿Es fumador? o No o Sí (nº de cigarrillos: _____)

¿Tiene el Enfermedad Cardiovascular? o No o Sí,

TRATAMIENTO PSICOFARMACOLÓGICO PREVIO:

¿Había recibido el paciente algún tratamiento psicofarmacológico previo?
o No o Sí, especificar:

Psicofármaco	Dosis media (mg/día)	Duración (semanas)
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

TRATAMIENTO PSICOFARMACOLÓGICO ACTUAL:

Medicación	Dosis (mg/día)
_____	_____
_____	_____
_____	_____

DATOS ANTROPOMÉTRICOS Y BIOQUÍMICOS

- Peso (kg)	
- Talla (cm)	
- IMC	
- TA sistólica	
- TA diastólica	
- ECG	Normal Alterado (especificar)
ANALÍTICA	Hora de extracción:
- <i>IL-1 alpha</i>	
- <i>IL-1 beta</i>	
- IL-6	
- TNF- α	
- IL-10	
- Proteina S100B	
- <i>Cortisol</i>	
- <i>ACTH</i>	
- <i>BDNF</i>	
- <i>B-endorphin</i>	
- <i>IDO</i>	
- Glucosa	
- Colesterol total	
- Colesterol HDL	
- Triglicéridos	
- PCR	

eman ta zabal zazu



Universidad Euskal Herriko
del País Vasco Unibertsitatea

Marcadores inflamatorios en depresión

SILVIA AROSTEGUI URANGA

2018