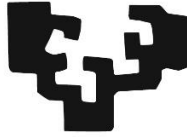


eman ta zabal zazu



Universidad Euskal Herriko  
del País Vasco Unibertsitatea

Universidad del País Vasco (UPV/EHU)  
Facultad de Medicina y Enfermería  
Departamento de Neurociencias

Tesis Doctoral

---

**REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS EN MODELOS  
ANIMALES PARA LA INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL DE  
PATOLOGÍAS PSIQUIÁTRICAS**

---

June Corcuera Tejada

Director: Francisco Javier Ballesteros Rodríguez

Programa de doctorado de Neurociencias

2021



*A mi familia*



## AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer a todas las personas que me han ayudado a realizar este trabajo:

En primer lugar, me gustaría agradecer a mi director de tesis, Javi Ballesteros la oportunidad de poder realizar este trabajo con el y el apoyo brindado a lo largo de toda la tesis.

Al departamento de psiquiatría y psicología de la UPV/EHU; Biki, Naiara, Sonia, Aran, Isa, Agur, Bego y Joserra, por las largas charlas y los consejos, que me han ayudado mucho. ¡Muchas gracias!

Como no, a la Kuadrixe, María, Nora, June, Laura, Alex, Iraia, Sara, Amaia, Iraide y Natalia, por haber estado siempre ahí apoyándome y dándome fuerzas, gracias por esos sábados que me han ayudado tanto a desconectar. ¡Gracias por estar ahí!

Y, por último, a mis padres y mi hermano, por el apoyo incondicional que me han dado durante toda la vida.

¡Muchas gracias a todos!



## ÍNDICE GENERAL

<b>RESUMEN</b> .....	<b>1</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>3</b>
<b>1. La depresión</b> .....	<b>4</b>
<b>2. Teorías de la fisiopatología de la depresión</b> .....	<b>5</b>
2.1. Hipótesis monoaminérgica de la depresión.....	5
2.2. Hipótesis de la neurogénesis.....	6
2.3. Hipótesis inflamatoria de la depresión.....	8
<b>3. El sistema inmune: citoquinas e inflamación</b> .....	<b>8</b>
3.1. El sistema innato.....	9
3.2. Las citoquinas.....	10
<b>4. Inflamación y depresión</b> .....	<b>11</b>
4.1. Neuroinflamación.....	11
4.2. Regulación de la inflamación.....	12
4.2.1. Regulación genómica de la inflamación.....	12
4.2.2. Regulación central de la inflamación.....	13
<b>5. Modelos animales</b> .....	<b>16</b>
5.1. Validez de los modelos animales de depresión.....	16
5.2. Modelos basados en exposición al estrés.....	19
5.2.1. Modelos de estrés crónico.....	19
5.2.2. Modelos de estrés agudo.....	22
5.3. Modelos de manipulación quirúrgica.....	23
5.4. Modelos farmacológicos.....	24

<b>6. Limitaciones de los modelos animales.....</b>	<b>25</b>
6.1. Ventajas y desventajas de los modelos animales de depresión.....	28
<b>7. Resumen de la evidencia.....</b>	<b>30</b>
7.1. Revisiones sistemáticas en la experimentación animal.....	30
7.2. Meta-análisis en experimentación animal.....	32
7.3. Problemas asociados a la traslacionalidad.....	35
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>37</b>
<b>METODOLOGÍA.....</b>	<b>39</b>
<b>1. Metodología utilizada en la experimentación básica.....</b>	<b>40</b>
1.1. Estrategia de búsqueda.....	40
1.2. Elegibilidad de los estudios (criterios de inclusión/exclusión) .....	40
1.3. Intervenciones y resultados a valorar .....	41
1.3.1. Modelos y resultados primarios.....	41
1.3.2. Modelos y resultados secundarios.....	41
1.4. Calidad metodológica de los estudios y de los resultados combinados.....	42
1.5. Extracción y análisis de datos.....	44
1.6. Síntesis y descripción de los resultados.....	45
1.6.1. Obtención del tamaño del efecto .....	45
1.6.2. Combinación de efectos.....	45
1.6.3. Heterogeneidad y análisis de influencia.....	45
1.6.4. Sesgo de publicación.....	46
1.7. Software.....	46
<b>2. Metodología empleada en la experimentación clínica.....</b>	<b>47</b>
2.1. Estrategia de búsqueda.....	47



2.2. Criterios de inclusión/exclusión.....	47
2.2.1. Comparaciones de interés.....	47
2.3. Intervenciones y resultados a valorar.....	48
2.3.1. Modelos y resultados primarios.....	48
2.3.2. Modelos y resultados secundarios.....	48
2.4. Estrategia de búsqueda para la identificación de revisiones.....	48
2.5. Identificación de estudios para la revisión rápida.....	49
2.6. Extracción y análisis de datos.....	49
2.7. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión rápida y de la calidad de los resultados de la revisión.....	49
2.8. Síntesis y descripción de los resultados.....	51
2.8.1. Extracción de efectos.....	51
2.8.2. Combinación de efectos.....	52
2.8.3. Heterogeneidad de los efectos entre estudios.....	52
2.8.4. Análisis de subgrupos.....	52
2.8.5. Sesgo de publicación o de pequeños estudios.....	53
2.9. Software.....	53
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>55</b>
<b>1. Modelos animales de depresión inducida por estrés.....</b>	<b>56</b>
1.1. Diagrama de flujo.....	56
1.2. Características de los estudios para la evaluación de la eficacia de los antiinflamatorios en modelos animales de depresión inducida por estrés.....	57
1.3. Calidad metodológica.....	58

1.4. Evaluación de la eficacia de los antiinflamatorios en modelos animales de depresión inducida por estrés.....	60
1.4.1. Test de natación forzada.....	60
1.4.2. Prueba de preferencia a sacarosa.....	61
1.4.3. Prueba del laberinto de Morris.....	62
1.4.4. Prueba del laberinto elevado.....	62
1.4.5. Caja oscura/clara.....	63
1.4.6. Prueba de campo abierto.....	63
1.4.7. Actividad locomotora.....	63
<b>2. Modelos animales de depresión basados en la administración de agentes inflamatorios.....</b>	<b>67</b>
2.1. Diagrama de flujo.....	67
2.2. Características de los estudios para la evaluación de la eficacia de los antiinflamatorios en modelos animales de depresión inducidos por la administración de agentes inflamatorios.....	67
2.3. Calidad metodológica.....	68
2.4. Evaluación de la eficacia de los antiinflamatorios en modelos animales de depresión inducidos por la administración de agentes inflamatorios.....	70
2.4.1. Test de natación forzada.....	70
2.4.2. Prueba de preferencia a sacarosa.....	71
2.4.3. Test de suspensión de cola.....	71
<b>3. Análisis de las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos en depresión.....</b>	<b>75</b>
3.1. Diagrama de flujo.....	75
3.2. Revisión de revisiones.....	76

3.3. Características de los estudios para la evaluación de la eficacia de los antiinflamatorios en pacientes con depresión.....	79
3.4. Calidad metodológica.....	80
3.5. Resultados de la revisión rápida.....	81
3.5.1. Resultado primario: disminución en la puntuación en las escalas de depresión.....	81
3.5.2. Resultado secundario: incremento de la proporción de la respuesta clínica.....	83
3.5.3. Resultado secundario: incremento en la proporción de la remisión clínica.....	86
3.5.4. Resultado secundario: abandonos del estudio por cualquier causa.....	87
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>91</b>
<b>1. Modelos animales de depresión inducida por estrés.....</b>	<b>92</b>
<b>2. Modelos animales basados en la administración de agentes inflamatorios.....</b>	<b>93</b>
<b>3. Limitaciones de los modelos animales de depresión.....</b>	<b>93</b>
<b>4. Clínica.....</b>	<b>95</b>
<b>5. Limitaciones en clínica.....</b>	<b>95</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>99</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>100</b>



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Resumen del circuito hipotálamo-pituitario-adrenal en condiciones de estrés crónico.....	15
<b>Figura 2.</b> Diagrama de flujo de estudios de eficacia de antiinflamatorios en modelos animales de depresión.....	56
<b>Figura 3.</b> “Forest plot” del metaanálisis de los estudios que analizaron la eficacia de los antiinflamatorios en el modelo de depresión inducidos por estrés.....	64
<b>Figura 4.</b> “Forest plot” del metaanálisis de los estudios que analizaron la eficacia de los antiinflamatorios en el modelo inflamatorio de depresión.....	72
<b>Figura 5.</b> Diagrama de flujo del proceso de búsqueda y selección de los estudios a analizar de la revisión de revisiones de ensayos clínicos en pacientes deprimidos cuyo tratamiento haya sido la administración de antiinflamatorios.....	75
<b>Figura 6.</b> “Forest plot” de las revisiones sistemáticas de la eficacia de la administración de antiinflamatorios en pacientes con depresión seleccionadas para la revisión de revisiones.....	77
<b>Figura 7.</b> “Forest plot” del metaanálisis de la disminución de la puntuación en las escalas de depresión de los estudios que analizaron la eficacia de la administración de antiinflamatorios en pacientes con depresión, teniendo en cuenta el grado de depresión diagnosticado.....	82
<b>Figura 8.</b> “Forest plot” del metaanálisis de la disminución de la puntuación en las escalas de depresión de los estudios que analizaron la eficacia de la administración de antiinflamatorios en pacientes con depresión, teniendo en cuenta las características de la administración del tratamiento.....	83
<b>Figura 9.</b> “Forest plot” del metaanálisis del incremento en la proporción de la respuesta clínica de los estudios que analizaron la eficacia de la administración de antiinflamatorios en pacientes con depresión, teniendo en cuenta el grado de depresión diagnosticado.....	85

- Figura 10.** “Forest plot” del metaanálisis del incremento en la proporción de la respuesta clínica de los estudios que analizaron la eficacia de la administración de antiinflamatorios en pacientes con depresión, teniendo en cuenta las características de la administración del tratamiento.....85
- Figura 11.** “Forest plot” del metaanálisis del incremento en la proporción de la remisión clínica de los estudios que analizaron la eficacia de la administración de antiinflamatorios en pacientes con depresión, teniendo en cuenta el grado de depresión diagnosticado.....86
- Figura 12.** “Forest plot” del metaanálisis del incremento en la proporción de la remisión clínica de los estudios que analizaron la eficacia de la administración de antiinflamatorios en pacientes con depresión, teniendo en cuenta las características de la administración del tratamiento.....87
- Figura 13.** “Forest plot” del análisis de abandonos por cualquier causa de los estudios de pacientes con depresión a los que se les administró bien antiinflamatorios no esteroideos o bien placebo.....88

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Resumen de los diferentes tipos de validez definidos por <a href="#">Willer 1984</a> y los criterios que definen cada uno de los tipos.....	18
<b>Tabla 2.</b> Tipos de modelos animales de depresión más utilizados en la actualidad.....	25
<b>Tabla 3.</b> Modelado de síntomas de depresión mayor en ratones.....	27
<b>Tabla 4.</b> Diferentes dimensiones que permiten evaluar el comportamiento similar a la depresión en roedores.....	28
<b>Tabla 5.</b> Ventajas/desventajas de los distintos modelos animales de depresión.....	29
<b>Tabla 6.</b> Resumen de las intervenciones y resultados a valorar, tanto primarios como secundarios, en los modelos animales de depresión.....	42
<b>Tabla 7.</b> Tipos de sesgos establecidos para evaluar la calidad metodológica de cada uno de los estudios seleccionados para valorar la eficacia de los antiinflamatorios en modelos animales de depresión.....	44
<b>Tabla 8.</b> Tipos de sesgos utilizados para evaluar la calidad metodológica de cada uno de los estudios seleccionados para el análisis de la eficacia de antiinflamatorios en pacientes con depresión.....	50
<b>Tabla 9.</b> Ensayos aceptados clasificados en los diferentes resultados utilizados para evaluar la eficacia de los antiinflamatorios en modelos animales de depresión inducidos por estrés.....	58
<b>Tabla 10A.</b> Riesgo de sesgo global encontrado en los estudios de modelos animales de depresión basados en estrés .....	59
<b>Tabla 10B.</b> Riesgo de sesgo encontrado en cada uno de los estudios de modelos animales de depresión basados en estrés.....	59
<b>Tabla 11.</b> GRADE de los estudios de modelos animales de depresión inducidos por estrés.....	65

<b>Tabla 12.</b> Estudios aceptados clasificados en los diferentes test utilizados para evaluar la eficacia de los antiinflamatorios en modelos animales de depresión inducidos por agentes inflamatorios.....	68
<b>Tabla 13A.</b> Riesgo de sesgo global encontrado en nuestros estudios en modelos animales inducidos por la administración de agentes inflamatorios.....	69
<b>Tabla 13B.</b> Riesgo de sesgo encontrado en cada uno de los estudios en modelos animales inducidos por la administración de agentes inflamatorios .....	69
<b>Tabla 14.</b> GRADE de los estudios de modelos animales de depresión inducidos por administración de agentes inflamatorios.....	73
<b>Tabla 15.</b> Resumen de las revisiones sistemáticas de la eficacia de los agentes antiinflamatorios para el tratamiento de la depresión.....	76
<b>Tabla 16.</b> Matriz de los ensayos clínicos identificados que investigan el tratamiento antiinflamatorios en pacientes con depresión o síntomas depresivos incluidos en cada una de las revisiones sistemáticas analizadas.....	78
<b>Tabla 17.</b> Resumen de los ensayos clínicos incluidos que evalúan la eficacia de los antiinflamatorios en pacientes depresión extraídos de las revisiones sistemáticas seleccionadas en la revisión de revisiones.....	79
<b>Tabla18A.</b> Riesgo de sesgo global encontrado en los ensayos clínicos de pacientes con depresión.....	80
<b>Tabla 18B.</b> Riesgo de sesgo encontrado en cada uno de los ensayos clínicos de pacientes con depresión .....	81
<b>Tabla 19.</b> GRADE de los ensayos clínicos basados en la administración de antiinflamatorios no esteroideos a pacientes con depresión.....	88



## ÍNDICE DE ANEXOS

<b>ANEXO I.</b> Algoritmo de búsqueda en modelos animales de depresión.....	122
<b>ANEXO II.</b> Algoritmo de búsqueda para la revisión de revisiones en clínica.....	125
<b>ANEXO III.</b> Análisis de la concordancia entre GetData Graph Digitizer y Web.plot digitizer.....	126
<b>ANEXO IV.</b> Estudios excluidos en modelos animales de depresión.....	127
<b>ANEXO V.</b> Calidad metodológica de cada estudio en modelos animales de depresión inducida por estrés.....	131
<b>ANEXO VI.</b> Calidad metodológica de estudios en modelos animales de depresión inducida por la administración de agentes inflamatorios.....	133
<b>ANEXO VII.</b> Revisiones sistemáticas excluidas basadas en la administración de antiinflamatorios en pacientes con depresión.....	135
<b>ANEXO VIII.</b> Calidad metodológica de los ensayos clínicos extraídos que estudian la eficacia de la administración de antiinflamatorios en pacientes con depresión.....	136



## LISTA DE ABREVIATURAS

**5-HT:** serotonina/5-hidroxitriptamina

**Ach:** acetilcolina

**ACTH:** hormona adrenocorticotrópica

**AD:** antidepresivo

**ADN:** ácido desoxirribonucleico

**AI:** antiinflamatorio

**AINE:** antiinflamatorio no esteroideo

**ARN:** ácido ribonucleico

**CDSR:** Cochrane Database of Systematic Reviews

**CIE:** Clasificación internacional de las enfermedades

**CMS:** estrés leve crónico (chronic mild stress)

**CRH:** hormona liberadora de corticotropina (corticotropin releasing hormone)

**dACC:** corteza cingulada anterior dorsal (anterior cingulate dorsal cortex)

**DM:** diferencia de medias

**DME:** diferencia de medias estandarizada

**DLB:** caja oscura/clara (dark/light box)

**DR:** diferencia absoluta de riesgo

**DS:** desviación estándar

**DSM:** manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (diagnostic and statistical manual of mental disorders)

**dVRS:** espacios dilatados de Virchow-Robin (dilatated Virchow-Robin spaces)

**EA:** efectos aleatorios

**EF:** efecto fijo

**EMPT:** test del laberinto elevado (elevated plus maze test)

**FST:** test de natación forzada (forced swimming test)

**GC:** glucocorticoide

**HDRS:** escala de depresión de Hamilton (Hamilton depression rating scale)

**HPA:** hipotálamo-pituitario-adrenal

**IC:** intervalo de confianza

**IL:** interleucina

**IL-1:** interleucina-1

**IL-1 $\beta$ :** interleucina-1 $\beta$

**IL-6:** interleucina-6

**INF:** interferón

**INF- $\gamma$ :** interferón  $\gamma$

**LA:** actividad locomotora (locomotor activity)

**LPS:** lipopolisacárido

**MA:** meta-análisis

**MMT:** prueba del laberinto de Morris (Morris maze test)

**NE:** noradrenalina/norepinefrina

**NF- $\kappa\beta$ :** Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa y de células  $\beta$  activadas

**OFT:** prueba de campo abierto (open field test)

**OMS:** organización mundial de la salud

**OR:** odds ratio

**PAMP:** patrones moleculares altamente conservados asociados a patógenos

**RR:** riesgo relativo

**RS:** revisión sistemática

**SNC:** sistema nervioso central

**SNS:** sistema nervioso simpático

**SPT:** test de preferencia a sacarosa (sucrose preference test)

**SYRCLE:** systematic review center for laboratory animal experimentation

**TDM:** trastorno depresivo mayor

**TNF:** Factor de necrosis tumoral (tumor necrosis factor)

**TNF- $\alpha$ :** Factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ )

**TST:** test de suspensión de cola (tail suspension test)



# RESUMEN

El trabajo se centra en el estudio de la eficacia de antiinflamatorios en modelos animales de depresión como acercamiento a la investigación traslacional en su posible aplicación como intervención terapéutica en depresión. Se ha realizado una revisión sistemática y meta-análisis de toda la evidencia disponible, para poder esclarecer la hipótesis que defiende el papel decisivo de la inflamación en el desarrollo de la depresión como causa de una exposición crónica a estresores sociales. Se ha evaluado la posible eficacia de antiinflamatorios en los diferentes modelos animales de depresión para poder entender mejor, aspectos de su fisiopatología. Este trabajo es relevante ya que la depresión es una de las enfermedades más comunes del mundo, siendo la cuarta causa principal de discapacidad. Los enfoques terapéuticos actuales no son del todo eficaces ya que, muchos de los individuos que la padecen nunca reciben diagnóstico o tratamiento, y sólo el 30-35% de los adultos logran la remisión. A raíz de esto, la probabilidad de recurrencia después de 10 años es del 67% y después de 15 años es del 85%. Es posible, que la revisión de la eficacia de antiinflamatorios en modelos animales de depresión sirva para potenciar la investigación traslacional y aporte información relevante sobre los problemas metodológicos relacionados con revisiones sistemáticas de la eficacia de intervenciones en modelos animales de enfermedades.



# INTRODUCCIÓN

## 1. LA DEPRESIÓN

La depresión es una de las enfermedades más comunes del mundo, con una estimación de más de 264 millones de personas afectadas. En el peor de los casos, la depresión puede llevar al suicidio. Cerca de 800 000 personas mueren por suicidio cada año. El suicidio es la segunda causa principal de muerte entre las personas de 15 a 29 años (Organización mundial de la salud (OMS, 2020)).

Esta enfermedad afecta predominantemente a las mujeres, con una prevalencia de un 21,3% de las mujeres frente al 12,9% de los hombres (Derry et al., 2015; Kessler et al., 2009).

El manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM) define el trastorno depresivo mayor (TDM) como una enfermedad que cursa con síntomas que incluyen estado de ánimo depresivo persistente o irritabilidad, disminución del interés o placer en la mayoría de las actividades, cambios en el apetito, sueño y actividad, fatiga o pérdida de energía, sentimientos de culpa e inutilidad, disminución de la capacidad de pensar y concentrarse, y el suicidio (Dantzer & Walker, 2014).

El limitado conocimiento sobre la fisiopatología del TDM sigue siendo un obstáculo importante para el desarrollo de terapias preventivas y curativas eficaces (Dantzer & Walker, 2014). Uno de los mayores problemas de la depresión es que muchos de los individuos que la padecen nunca reciben diagnóstico o tratamiento (Eaton et al., 2008), y sólo entre el 30-35% de los adultos logran la remisión utilizando los enfoques terapéuticos actuales, dejando más de dos tercios de la carga de la enfermedad intacta. A raíz de esto, la probabilidad de recurrencia después de 10 años es del 67% y después de 15 años es del 85% (Mueller et al., 1999; Solomon et al., 2000). Es, pues, una enfermedad crónica y recurrente.

A lo largo de los años se han ido teorizando diferentes posibles hipótesis que permitan explicar la fisiopatología de la TDM, con el fin, de poder desarrollar fármacos eficaces. Entre las hipótesis que más importancia han tenido a lo largo de los años, nos encontramos: (1) la hipótesis monoaminérgica de la depresión; (2) la hipótesis de la neurogénesis; y (3) la hipótesis inflamatoria de la depresión.

## 2. TEORIAS DE LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

### 2.1. Hipótesis monoaminérgica de la depresión

La hipótesis monoaminérgica surge en los años 50 del pasado siglo con el descubrimiento de los primeros fármacos antidepresivos (ADs), la imipramina (AD tricíclico) y la isoniazida (inhibidor de la enzima monoamino-oxidasa), de forma casual, el primero, al intentar explicar sus posibles efectos antihistamínicos, mientras que el segundo mientras se estudiaba su efecto antituberculoso (Moncrieff, 2008). Aunque al principio se desconocía el mecanismo de acción de ambos fármacos, más adelante se descubrió que la imipramina bloqueaba la recaptación de las monoaminas serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) y noradrenalina (o norepinefrina, NE), mientras que la isoniacida bloqueaba el metabolismo tanto de la 5-HT como de la NE mediante la inhibición de la monoamino-oxidasa (Coppen, 1967; Lacasse & Leo, 2005; Sharp, 2012).

De estos primeros descubrimientos surge 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) (Schildkraut, 1965). Se hipotetizó razonablemente que los fármacos actuaban aumentando la disponibilidad de 5-HT o NE, o ambos, y que la depresión era causada por una deficiencia de monoaminas (Mulinari, 2012).

En la década de 1990, surge una segunda generación de antidepresivos: inhibidores selectivos de la recaptación de monoaminas. Estos fármacos tienen menos efectos secundarios que los de la primera generación, ya que actúan específicamente sobre las monoaminas. Estos inhibidores selectivos de la recaptación de monoaminas se dividieron en cuatro grandes grupos dependiendo de la diana a la cual van dirigidos (Hillhouse & Porter, 2015; Stahl, 1998):

- ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT (por ejemplo, fluoxetina).
- ISRD: Inhibidores selectivos de la recaptación de dopamina (por ejemplo, amineptina).
- ISRN: Inhibidores selectivos de la recaptación de NE (por ejemplo, reboxetina).

- Inhibidores duales: Inhibidores de la recaptación de 5-HT y NE (IRSN) y los inhibidores de la recuperación de dopamina y NE (IRDN) (por ejemplo, venlafaxina).

En la hipótesis de las monoaminas, la deficiencia funcional de estos neurotransmisores ocurre a través de los efectos degradantes de las monoaminoxidasas en la hendidura sináptica (Brigitta, 2002; Jesulola et al., 2018). Esto se ve respaldado por los hallazgos experimentales del aumento de la actividad de la enzima monoaminoxidasa en personas deprimidas (Brigitta, 2002). Las acciones continuas de estos sistemas enzimáticos resultan en una reducción significativa en la disponibilidad de aminas biogénicas, lo que resulta en la disminución de la neurotransmisión observada en la depresión (Stahl, 1998; Jesulola et al., 2018). Esta hipótesis es la base para la administración de inhibidores de la monoaminoxidasa como medicamentos ADs en el tratamiento de las enfermedades depresivas, con el objetivo de restablecer los niveles bajos de neurotransmisores de monoaminas (Coppen, 1967; Sharp, 2012).

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que muchos de los cambios importantes de monoaminas detectados en la depresión persisten con la recuperación clínica, lo que sugiere que los cambios son un marcador de vulnerabilidad a la depresión en lugar de impulsar los síntomas depresivos. Por tanto, aunque los fármacos ADs entran rápidamente en el cerebro y bloquean la recaptación o el metabolismo de monoaminas, se requiere un ciclo de tratamiento de varias semanas para la respuesta AD completa (Sharp, 2012).

## 2.2. Hipótesis de la neurogénesis

La neurogénesis, el proceso de generación de nuevas neuronas, continúa en el cerebro adulto de la mayoría de mamíferos incluido el de los humanos (Gage et al., 1998), en regiones que se identificaron como neurogénicas.

La neurogénesis persiste gracias a la existencia de células madre/progenitoras neurales, responsables de la generación de nuevas neuronas. Se encuentran localizadas en dos regiones concretas del cerebro adulto: la zona subventricular que reviste los ventrículos laterales y la zona subgranular del giro dentado del hipocampo, que es una estructura cerebral esencial para la formación de nuevas memorias y el control de las emociones

(Christie et al., 2002). De hecho, se ha demostrado que la neurogénesis hipocampal adulta es importante para la formación de la memoria, el aprendizaje espacial, la separación de patrones, y el condicionamiento del miedo y la ansiedad (Snyder et al., 2011).

Poco después de que se demostrara la existencia de la neurogénesis en el hipocampo adulto de humanos, se teorizó que los déficits basales en la neurogénesis del hipocampo podían ser la base de los síntomas de los trastornos psiquiátricos, particularmente la depresión (Gage et al., 1998; Kempermann, 2002; Mahar et al., 2014).

Esta teoría, tiene su base en los hallazgos que indican que en pacientes deprimidos se observa una disminución del volumen del hipocampo y un aumento de la neurogénesis tras la administración de medicamentos y terapias ADs (Lange & Irle, 2004; Micheli et al., 2018). Además, estos descubrimientos se ven respaldados por estudios que indican una disminución tanto del número de células granulares, como del volumen de la capa de estas células granulares en el giro dentado anterior y medio de pacientes deprimidos no medicados en comparación con los controles (Mahar et al., 2014).

Sin embargo, existen otros estudios que han puesto en duda si la disminución de la neurogénesis subyace a la depresión. Se pone en duda si la ablación de la neurogénesis en animales es suficiente para inducir un fenotipo depresivo (Perera et al., 2007; Snyder et al., 2011). Es más, no se ha demostrado que los pacientes deprimidos hayan reducido significativamente la neurogénesis del hipocampo, aunque las células granulares y el volumen de la capa de células granulares se reducen, dejando en duda la hipótesis neurogénica de la depresión (Boldrini et al., 2012; Petrik et al., 2012).

En consecuencia, ha surgido una hipótesis más respaldada: que la neurogénesis del hipocampo adulto está implicada en la respuesta mediadora a los tratamientos ADs. Esto se ve respaldado por estudios que muestran que aumentos en la neurogénesis del hipocampo están asociados con efectos ADs, ya que se demuestra que los tratamientos ADs revierten la latencia del desarrollo de nuevas neuronas, pues aumentan la neurogénesis del hipocampo (Mahar et al., 2014).

### 2.3. Hipótesis inflamatoria de la depresión

La hipótesis inflamatoria de la depresión indica que el estrés crónico puede iniciar procesos cognitivos y posiblemente biológicos que aumentan el riesgo de desarrollar el TMD (Anisman, 2002A; Irwin & Cole, 2011; Slavich et al., 2010). Eventos estresantes en las primeras etapas de la vida son los mejores predictores de depresión posterior (Slavich & Irwin, 2014). Mientras que un gran número de investigaciones han examinado los procesos cognitivos que pueden mediar el vínculo entre el estrés y la depresión, se sabe relativamente poco sobre los procesos biológicos que están influenciados por el estrés, y que, junto con los procesos cognitivos y afectivos, puede conducir a la depresión (Azzinnari et al., 2014; Berk et al., 2013; Dhabhar, 2009; Slavich & Cole, 2013).

Una de las posibilidades señaladas es la participación del sistema inmune en el desarrollo de la depresión (Dhabhar et al, 2012; Edwards et al., 2006; Gibney & Derxhage, 2013). En concreto, se especula que los aumentos de la inflamación iniciados por eventos estresantes en la vida, pueden provocar a su vez cambios profundos en el comportamiento, que incluyen el inicio de síntomas depresivos como el estado de ánimo triste, anhedonia, fatiga, retraso psicomotor y retraimiento socio-conductual (Haapakoski et al., 2015; Leff-Gelman et al., 2016; Slavich & Irwin, 2014). Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que las condiciones sociales externas, e incluso las meras percepciones de estas condiciones, pueden regular procesos moleculares que inician cambios biológicos y conductuales que aumentan el riesgo de depresión (Irwin & Cole, 2011; Khairova et al., 2009; Slavich & Cole, 2013).

Para empezar, se explicará brevemente en qué consiste el sistema inmune innato y el papel que juegan las citoquinas en este, para luego centrarnos en los posibles mecanismos por los cuales la inflamación, el estrés y la depresión puedan estar ligados.

### 3. EL SISTEMA INMUNE: CITOQUINAS E INFLAMACIÓN

El sistema inmunológico es crítico para la salud y el bienestar humano. Ayuda a coordinar la respuesta del cuerpo a las lesiones físicas y las infecciones que, si no se trataran, podrían causar enfermedad o muerte (Slavich & Irwin, 2014). El sistema

inmunológico está formado por dos ramas interconectadas: la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa.

La inmunidad innata es la más antigua de estas ramas y se encuentra en todos los organismos metazoos (Medzhitov, 2007). Las células del sistema inmune innato usan receptores invariables para detectar y señalar la ocurrencia de la infección microbiana (Barton et al., 2008; Medzhitov, 2007; Takeda et al., 2003). Estas señales cumplen dos funciones principales: el inicio de una cascada inflamatoria que ayuda a contener la infección y la activación de la respuesta inmune adaptativa, la segunda rama del sistema inmunológico (Barton et al., 2008; Medzhitov et al., 2007).

En contraste con la inmunidad innata, que es inespecífica y no confiere protección duradera al huésped, la inmunidad adaptativa implica la proliferación de linfocitos que intentan neutralizar o eliminar microbios basados en una memoria inmunológica, de haber respondido a un patógeno específico en el pasado. Mientras que la respuesta inmune innata es rápida y ocurre durante minutos u horas, la respuesta inmune adaptativa tarda días para desarrollarse completamente (Barton et al., 2008; Slavich & Irwin, 2014).

### **3.1. El sistema innato**

El reconocimiento inmune innato (también conocido como reconocimiento de patrones) se basa en la detección de estructuras moleculares que son exclusivas de los microorganismos (Medzhitov, 2007). Este reconocimiento se realiza mediante los receptores de reconocimiento de patrones, que detectan patrones moleculares altamente conservados asociados a patógenos (PAMPs), lo que da al sistema la capacidad de detectar y responder a una amplia gama de diversidad microbiana, como, por ejemplo, componentes bacterianos y fúngicos de la pared celular y ácidos nucleicos virales (Gibney & Derxhage, 2013; Iwasaki & Medzhitov, 2015; Skabytska et al., 2016).

La activación inicial del sistema inmune innato se denomina respuesta de fase aguda e implica un aumento de la actividad inflamatoria que puede ocurrir localmente, en el sitio de lesión o infección de tejido, y sistemáticamente (Slavich & Irwin, 2014). Esta respuesta se activa cuando los receptores de las células inmunes innatas reconocen los PAMPs. Un PAMP típico es el lipopolisacárido (LPS), una endotoxina que es el

componente principal de la membrana externa de bacterias Gram-negativas (Barton et al., 2008; Hoffman et al., 1999).

Los receptores de reconocimiento de patrones juegan un papel crítico en el desencadenamiento de la inflamación tras el reconocimiento de los PAMPs. Una de las familias mejor caracterizadas de estos receptores son los receptores tipo toll, que se encuentran en los macrófagos, los neutrófilos y las células dendríticas (Iwasaki & Medzhitov, 2015; Takeda et al., 2003). Cuando se activan estos receptores tipo toll, se inicia una cascada de señalización conservada que da lugar a la activación de dos factores de transcripción intracelulares principales: Factores reguladores del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras *kappa* y de las células B activadas (NF- $\kappa$ B) e interferón (IFN). Estos factores de transcripción, a su vez impulsan la expresión de los genes proinflamatorios de respuesta inmune como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina-1 (IL-1) que producen pequeñas moléculas de proteínas llamadas citoquinas, los principales efectores de la respuesta inflamatoria (Curfs et al., 1997; Karin, 2006; van Delft et al., 2015).

### **3.2. Las Citoquinas**

Las citoquinas son proteínas pleiotrópicas de bajo peso molecular que funcionan principalmente como mensajeros químicos. Son los mediadores de la comunicación entre células inmunitarias y con la matriz extracelular, su secreción es necesaria tanto para mantener la homeostasis en el sistema inmunológico como para inducir una respuesta inmune apropiada (Khairova et al., 2009). Estos factores solubles son uno de los elementos más conservados de la inmunidad innata de los vertebrados (Gibney & Derxhage, 2013; Romo et al., 2016). Las citoquinas se subdividen en diferentes clases de acuerdo con sus regiones de codificación genómica, receptores diana, vías de señalización asociadas y funciones biológicas; estas clases incluyen IFN, interleucinas (ILs), factores de necrosis tumoral (TNF) y factores de crecimiento transformantes (Ma et al., 2002). Las citoquinas, además de coordinar la comunicación entre células, pueden alterar los procesos neuroquímicos y neuroendocrinos, esto tiene amplios efectos sobre la fisiología y el comportamiento (Curfs et al., 1997; Gibney & Derxhage, 2013).



Las citoquinas se liberan principalmente de células inmunitarias tales como monocitos, macrófagos y linfocitos, además de microglía y astrocitos; se activan durante situaciones en las que se producen inflamación, infección y/o alteraciones inmunológicas y funcionan de una manera similar a los neurotransmisores y hormonas en la medida en que median respuestas fisiológicas, se basan en interacciones receptor-ligando y tienen efectos autocrinos, paracrinos y endocrinos (Kim et al., 2016; Slavich & Irwin, 2014). Entre las citoquinas que coordinan las funciones celulares relacionadas con la inflamación, las que aumentan o regulan la inflamación se denominan proinflamatorias, mientras que aquellas que disminuyen la inflamación son llamadas antiinflamatorias (AIs) (Kim et al., 2016; Schiepers et al., 2005).

La interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), la interleucina-6 (IL-6) y TNF- $\alpha$  están entre las citoquinas proinflamatorias más investigadas, mientras que la interleucina-4 y la interleucina -10 son citoquinas AIs bien conocidas (Kim et al., 2016). Estudios recientes apoyan la idea de que las citoquinas proinflamatorias tienen un papel crucial en la fisiopatología de enfermedades psiquiátricas como la depresión (Azzinnari et al., 2014; Fuertig et al., 2015; Miller et al., 2009). Las citoquinas generalmente se mantienen a niveles bajos en condiciones fisiológicas, sin embargo, cuando el microambiente en el SNC se altera por lesiones tales como traumatismo, infección o ataque isquémico, las citoquinas son activadas por las células gliales (Anisman et al., 2002A; Kim et al., 2016; Slavich & Irwin, 2014). En condiciones patológicas, los niveles de citoquinas aumentan 100 veces con respecto a condiciones normales o fisiológicas (Kim et al., 2016).

## 4. INFLAMACIÓN Y DEPRESIÓN

### 4.1. Neuroinflamación

Aunque son de gran tamaño, se ha visto que las citoquinas pueden atravesar la barrera hematoencefálica del cerebro mediante distintas vías: (a) Las citoquinas no pueden atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica mediante transporte pasivo, por lo que, se aprovechan de zonas en las que la barrera sea más débil, en los órganos circumventriculares, para entrar en el SNC. (b) Las citoquinas periféricas pueden comunicarse con el cerebro uniéndose al endotelio vascular, esto facilita la liberación de segundos mensajeros y la inducción de la actividad de las citoquinas locales. (c)

Transporte activo a través de la barrera hematoencefálica (Anisman et al., 2002A; Khairova et al., 2009; Miller & O'Callaghan, 2005; Schiepers et al., 2005).

El sistema nervioso periférico juega un papel importante en la neuroinflamación. A lo largo del cuerpo se encuentran los nervios aferentes que pueden ser estimulados por citoquinas proinflamatorias periféricas (Anisman et al., 2002B). De hecho, esta estimulación nerviosa por parte de las citoquinas proinflamatorias periféricas es la que induce la liberación de citoquinas proinflamatorias a nivel del SNC. Estas interacciones son las que permiten la comunicación bidireccional entre la actividad de las citoquinas periféricas y el cerebro. Específicamente, el cerebro puede modular la actividad inflamatoria de todo el cuerpo, y el sistema nervioso periférico puede inducir cambios en el cerebro mediante las citoquinas, utilizando los mecanismos neuronales descritos con anterioridad (Anisman et al., 2002A; Dantzer et al., 2008; Irwin y Cole, 2011)

## **4.2. Regulación de la inflamación**

### **4.2.1. Regulación genómica de la inflamación**

La respuesta inflamatoria es regulada más proximalmente por los procesos intracelulares que se producen a nivel del genoma. Sin embargo, la vía específica involucrada depende del tipo de amenaza a la que está expuesta una persona (Slavich & Irwin, 2014).

Los patógenos extracelulares, como las bacterias, inducen la activación de una cascada de señalización proinflamatoria caracterizada por la expresión de genes tales como IL-1B, IL-6 y TNF- $\alpha$ , como consecuencia de la activación de los factores de transcripción NF- $\kappa$ B y la proteína activadora-1. Los patógenos intracelulares, como los virus, desencadenan una cascada de señalización distinta que implica la inducción de genes de IFN a través de factores de transcripción tales como factores reguladores del INF (Irwin & Cole, 2011).

Independientemente de la vía específica que se activa, los aumentos de la actividad inflamatoria se producen cuando las señales extracelulares hacen que los factores de transcripción se trasladen desde el citoplasma de una célula inmune hasta el núcleo de la célula, donde activan los genes de respuesta inmune que conducen a la producción

de citoquinas inflamatorias que median la inflamación sistémica (Irwin & Cole 2011; Medzhitov, 2007; Slavich & Irwin, 2014).

#### 4.2.2. Regulación central de la inflamación

La actividad inflamatoria también se regula más distalmente por procesos que ocurren en el cerebro. En respuesta a la percepción de un ambiente amenazante (por ejemplo, la aparición de un predador), el SNC envía señales de adaptación que inducen cambios en la función fisiológica (por ejemplo, lucha o huida) (Irwin & Cole 2011). Estas señales dan al sistema inmune innato la capacidad de preparar el cuerpo para heridas o lesiones físicas antes de un asalto que podría conducir a una infección relacionada con patógenos (Dhabhar, 2009; Slavich & Irwin, 2014).

Dos vías fisiológicas son responsables de convertir la adversidad socioambiental en amplios programas de transcripción proinflamatorios. La primera vía implica la liberación de moléculas neuroefectoras (como la NE) de los nervios del sistema nervioso simpático (SNS), y la segunda de glucocorticoides del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) (McEwen, 2007; Ramirez et al., 2015).

**Sistema nervioso simpático** - La primera vía efectora que regula la inflamación sistémica es el SNS. Las fibras neurales del SNS distribuyen el neurotransmisor NE en todos los órganos linfoides primarios y secundarios, la vasculatura y los tejidos perivasculares y la mayoría de los órganos viscerales y las estructuras musculo-esqueléticas (Nance & Sanders, 2007).

Una vez liberada, la NE modula la transcripción del gen de la respuesta inmune a través de la estimulación de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, que se asocian con la cascada de señalización que implica Proteína  $G\alpha$ , adenilil ciclasa, adenosín monofosfato cíclico y proteína quinasa A, aunque también se ha implicado la señalización  $\alpha$ -adrenérgica (Huang et al., 2012; Irwin & Cole, 2011; Miller et al., 2009). Esta cascada de señalización adrenérgica suprime la transcripción de genes IFN de tipo I antivirales y regula positivamente la transcripción de los genes IL-1, TNF- $\alpha$  e IL-6 de respuesta inmunitaria proinflamatoria, lo que conduce a un aumento de la actividad inflamatoria sistémica (Irwin & Cole, 2011; Slavich & Irwin, 2014).

**Eje hipotálamo-pituitario-adrenal** - La segunda vía efectora implica el eje HPA. En condiciones normales, la activación del eje HPA suprime la transcripción de los genes de respuesta inmune tanto proinflamatorios como antivirales estimulando la liberación de una de las sustancias AIS más potentes del cuerpo, el glucocorticoide (GC) cortisol, de la corteza suprarrenal (Dhabhar, 2009; Miller et al., 2009; Slavich & Irwin, 2014).

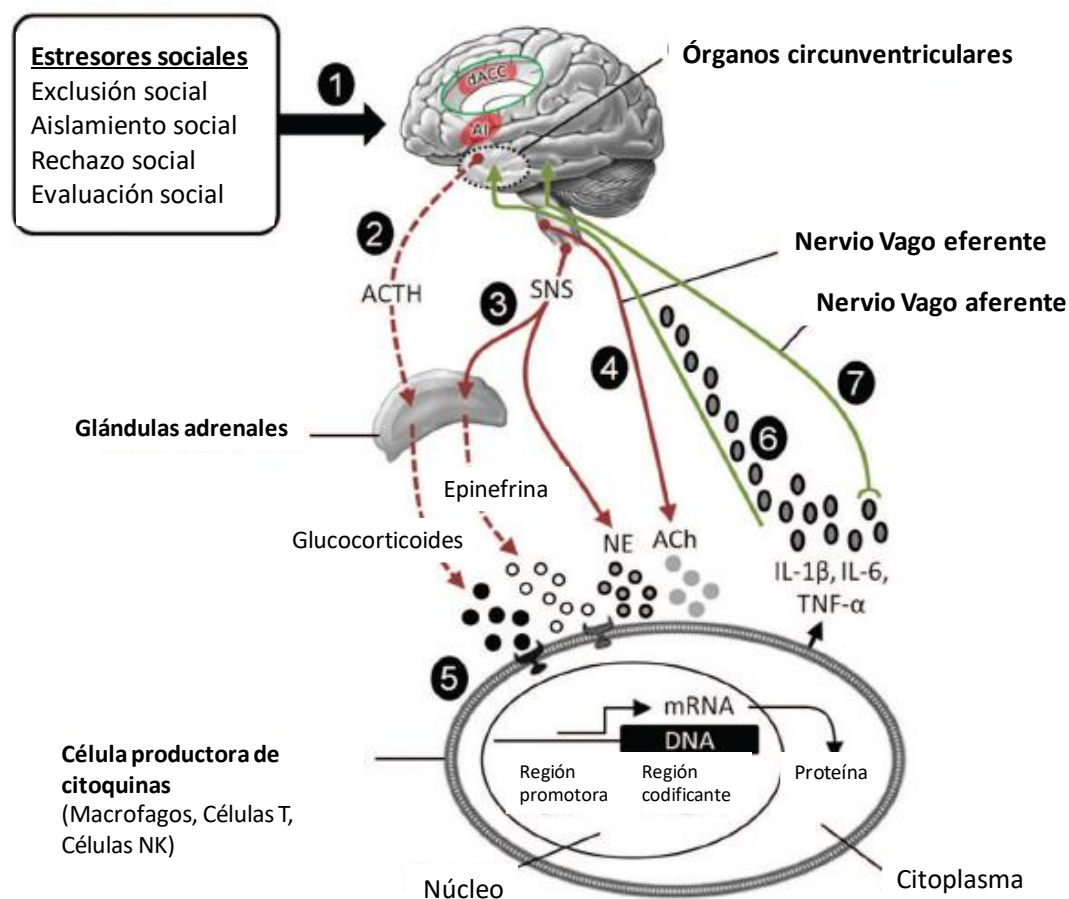
El hipotálamo secreta hormona liberadora de corticotropina, que estimula la glándula pituitaria para sintetizar y secretar hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Debido a que la ACTH estimula la glándula suprarrenal para sintetizar y secretar cortisol, los niveles de cortisol periférico y central aumentan (Kim et al., 2016; McEwen, 2007; Rhen & Cidlowski, 2005) (**Figura 1**). Estos efectos inhibitorios sobre la expresión génica proinflamatoria ocurren (1) bien debido a la unión del receptor de GCs a secuencias promotoras de genes, (2) bien por la activación del receptor de GCs que puede conducir a la inducción transcripcional de ciertos genes AIS que inhiben la función del factor de transcripción proinflamatorio NF- $\kappa$ B y bloquean la cascada inflamatoria iniciada por este factor de transcripción, o (3) bien gracias a que factores de transcripción proinflamatorios tales como NF- $\kappa$ B y la proteína activadora 1 pueden antagonizar la transcripción de genes mediante interacciones proteína-proteína (Irwin & Cole, 2011; Rhen & Cidlowski, 2005).

Estos mecanismos son críticos para asegurar que los niveles de actividad inflamatoria son adecuadamente elevados, pero no exceden concentraciones que serían peligrosas para el organismo. De hecho, este mecanismo es reconocido como el mecanismo fisiológico más fundamental para la protección contra las enfermedades que implican inflamación excesiva (Pace et al., 2006; Rhen & Cidlowski, 2005; Slavich & Irwin, 2014).

Al contrario de lo que hemos visto anteriormente, existen otras circunstancias en las que esta vía tiene una función contraria a la vista. El proceso subyacente a este fenómeno se denomina resistencia a los GCs, o insensibilidad a los GCs, y ocurre cuando las células inmunes se vuelven menos sensibles a los efectos AIS de los GCs para compensar su secreción persistente (McEwen, 2007; Miller et al., 2009; Pace et al., 2006). Aunque las razones de la resistencia a los GCs no están claras, una posibilidad es que el fenómeno existe porque permite que el cortisol y las citoquinas pro-inflamatorias

aumenten en concierto entre sí, cuando tal dinámica fuera adaptativa (Miller et al., 2009; Slavich & Irwin, 2014). Este aumento puede deberse a la exposición a una amenaza social-ambiental crónica, o bien debido a condiciones de estrés agudo que indican una mayor amenaza social o la posibilidad de peligro físico. En tales situaciones, el cortisol proporciona al organismo la energía metabólica que necesita para responder a amenazas (Slavich & Irwin, 2014).

Una vez que las señales de citoquinas llegan al cerebro, tienen la capacidad de influir en la síntesis, liberación y recaptación de neurotransmisores relacionados con el estado de ánimo, incluyendo las monoaminas (Schiepers et al., 2005). Existe una rica literatura animal que demuestra que la administración de citoquinas o inductores de citoquinas puede afectar profundamente el metabolismo de la 5-HT, NE y dopamina (Anisman, 2002A; Liu et al., 2016; Miller et al., 2009).



**Figura 1.** (1) Las experiencias socio-ambientales que indican posible amenaza social (por ejemplo, evaluación social, rechazo, aislamiento o exclusión) están representadas neuronalmente,

especialmente en sistemas cerebrales que procesan experiencias de dolor social y físico (la ínsula anterior (AI) y la corteza cingulada anterior dorsal (dACC)). Estas regiones se proyectan a áreas cerebrales de nivel inferior (por ejemplo, hipotálamo) que tienen la capacidad de iniciar y modular la actividad inflamatoria a través de tres vías que implican **(2)** el eje hipotálamo-pituitario- adrenal (HPA), **(3)** el sistema nervioso simpático (SNS), y **(4)** el nervio vago eferente. **(5)** La activación de estas vías conduce a la producción de glucocorticoides (GC), epinefrina, noradrenalina (NE) y acetilcolina (ACh), que interactúan con receptores de células productoras de citoquinas. Mientras que los GC y la hormona adrenocorticotropa (ACTH) tienen efectos Als, la epinefrina y NE activan los factores de transcripción intracelulares (por ejemplo, NK- $\kappa$ B y la proteína activadora 1) que se unen a secuencias de ácido desoxirribonucleico (ADN) para regular la expresión génica inflamatoria. Cuando esto ocurre y se expresan los genes de respuesta inmune, el ADN se transcribe en ácido ribonucleico (ARN) y luego se traduce en proteína. El cambio resultante en la función celular conduce a la producción de citoquinas proinflamatorias **(6)** (por ejemplo, IL-1 $\beta$ , IL-6, factor TNF- $\alpha$ ). Las citoquinas pueden ejercer estos efectos en el SNC al pasar por regiones permeables o incompletas de la barrera hematoencefálica (por ejemplo, órganos circumventriculares) y por **(7)** estimular las fibras nerviosas aferentes primarias en el nervio vago (Slavich & Irwin, 2014).

## 5. MODELOS ANIMALES

Los modelos animales de estados psiquiátricos pueden definirse como manipulaciones realizadas en animales de laboratorio que generan cambios de comportamiento que están destinados a ser similares a aspectos de trastornos psiquiátricos, y por lo tanto pudieran usarse como herramientas experimentales para promover la comprensión de la psicopatología humana y evaluar posibles tratamientos (Czhé et al., 2016; McGonigle, 2014).

### 5.1. Validez de los modelos animales de depresión

La validez de los modelos animales de los trastornos mentales humanos generalmente se evalúa mediante un conjunto de criterios propuestos por McKinney y Bunney en 1969 y utilizados desde entonces por diversos autores: el modelo debe parecerse a la condición que modela en su etiología, bioquímica, sintomatología y tratamiento (Czhé et al., 2016; Harro, 2019; Nestler et al., 2010).

Los siguientes criterios de validez se han utilizado para evaluar modelos animales de depresión. La validez predictiva define si un modelo identifica correctamente (1) los tratamientos ADs de tipos farmacológicamente diversos, (2) sin errores de omisión (3) o de comisión, (4) y si la potencia del modelo se correlaciona con la potencia clínica. En otras palabras, la validez predictiva debe permitir que el modelo discrimine entre resultados significativos y no significativos, y entre tratamientos eficaces y no eficaces (Czhé et al., 2016; Harro, 2019; Willner 1984).

La validez de cara o de apariencia, a su vez, se evalúa en función de si los efectos ADs solamente están presentes en, o se potencian por, (1) la administración crónica, (2) y si el modelo se asemeja a la depresión en una serie de aspectos, (3) que son específicos de la depresión, (4) y que en realidad coexisten en un subgrupo específico de depresiones. (5) Además, el modelo no debe mostrar características que no se ven clínicamente. Es decir, la validez de cara apunta a la similitud de los síntomas observados en el modelo y en el trastorno; preferentemente, los síntomas deben ser específicos del subtipo de depresión y no debe estar presente ningún síntoma que no se corresponda con los síntomas clínicos (Czhé et al., 2016; Nestler et al., 2010; Willner 1984).

La validez del constructo se evalúa según si tanto (1) el comportamiento en el modelo, (2) como las características de la depresión que se está modelando (3) pueden interpretarse inequívocamente, y son homólogos, (4) y si la característica que se modela está establecida de manera empírica (5) y teórica en relación con la depresión. Dicho de otro modo, la validez de constructo se cumple si se pueden establecer conexiones inequívocas tanto teóricas como empíricas entre el modelo y el trastorno (Czhé et al., 2016; Harro, 2019; Willner 1984).

Estos tres criterios tradicionales establecidos (**Tabla 1**) no se ciñen correctamente a determinadas patologías, tal es el caso de los modelos animales de depresión, es decir, podríamos decir que a simple vista no existe ningún modelo animal capaz de cumplir los tres criterios, por lo que, muchos autores han intentado ampliar o modificar dichos criterios.

**Tabla 1.** Resumen de los diferentes tipos de validez definidos por [Willer 1984](#) y los criterios que definen cada uno de los tipos.

Tipo de Validez	Criterios
<b>Validez predictiva</b>	Define si un modelo identifica correctamente: (1) los tratamientos antidepresivos de tipos farmacológicamente diversos, sin errores de omisión o de comisión, (2) y si la potencia del modelo se correlaciona con la potencia clínica.
<b>Validez de cara</b>	Define si los efectos antidepresivos solamente están presentes en, o se potencian por: (1) la administración crónica, (2) y si el modelo se asemeja a la depresión en una serie de aspectos, que son específicos de la depresión (3) además, el modelo no debe mostrar características que no se ven clínicamente.
<b>Validez de constructo</b>	Define si: (1) el comportamiento en el modelo, (2) como las características de la depresión que se está modelando (3) pueden interpretarse inequívocamente, (4) y si la característica que se modela está establecida de manera empírica (5) y teórica en relación con la depresión.

**Fuente:** Willner 1984; Nestler et al., 2010; Chzé et al., 2016; Harro, 2019

En este sentido, los modelos animales fueron clasificados por Cryan y coautores ([Cryan et al. 2002](#)) en términos de confiabilidad, especificidad y facilidad de uso como alta, media o baja. Se aprecia que un modelo animal debe ser robusto, no fallar para predecir ADs y también excluir falsos positivos y debe ser aplicable en la detección de muchos compuestos químicos ([Harro, 2019](#)).

La mayoría de los modelos animales de depresión se basan en la inducción de un fenotipo de tipo depresivo por estrés, que, por supuesto, juega un papel clínico importante en el inicio de la depresión; aun así, ninguno de los modelos animales desarrollados hasta la fecha reproduce perfectamente el fenotipo depresivo observado en humanos ([Berton & Nestler, 2006](#); [Willner & Belzung, 2015](#)). Además, los estudios de asociación de todo el genoma no han identificado ningún alelo de riesgo que explique una variabilidad importante asociada con TDM, por lo tanto, el campo carece de verdaderos modelos genéticos de la enfermedad. Las siguientes secciones describirán brevemente la relevancia de los modelos de depresión en animales establecidos dentro del contexto de los mecanismos de enfermedad recientes identificados en sujetos TDM humanos ([Ménard et al., 2017](#)).



## 5.2. Modelos basados en exposición al estrés

La hipótesis de estrés de los trastornos del estado de ánimo ha estimulado el desarrollo de varios modelos animales que se han usado como sustitutos de la depresión. Estos modelos se basan en tipos de estrés muy diferentes, que podrían modelar subgrupos distintos de pacientes / trastornos. En general, los diferentes modelos de estrés parecen tener buenas validaciones etiológicas, de cara y de constructo. Sin embargo, como se indica más adelante, su validez predictiva en algunos casos debe ser probada mediante una investigación adicional (Czéh et al., 2016).

En este grupo se encuentran los siguientes modelos:

- Modelos de estrés crónico
  - Modelo de estrés social
  - Estrés leve crónico (CMS)
  - Desamparo aprendido
  - Separación materna y modelos de estrés temprano
  - Aislamiento social
- Modelos de estrés agudo
  - Test de la natación forzada (FST)
  - Test de la suspensión de la cola (TST)

### 5.2.1. Modelos de estrés crónico

#### **Modelo de estrés social**

En los seres humanos, la pérdida de rango, estatus social y / o control son ejemplos de eventos de pérdida, los cuales son cada vez más reconocidos como el tipo específico de "eventos de vida" asociados con un mayor riesgo de depresión. Sobre la base de estas ideas, se han validado nuevos modelos animales que fueron establecidos utilizando perturbaciones sociales como estresantes con el fin de desarrollar un fenotipo depresivo-like (Czéh et al., 2016).

El modelo más popular de derrota / estrés social en animales utiliza el conflicto social entre miembros de la misma especie para generar estrés psicológico emocional.

Clásicamente, en este entorno experimental, un macho, el intruso, es transferido a la jaula de otro varón, el residente. Si se permite a los animales luchar en una sola ocasión, se considera una exposición aguda al estrés; si el intruso es expuesto al residente en varias ocasiones, que van de los días a las semanas, se considera como un modelo de estrés crónico. En algunos modelos, el intruso es transferido a la jaula de un residente alojado individualmente, mientras que, en otros casos, el intruso reemplaza a una hembra cohabitante en la jaula del residente. En todos los entornos, el intruso es rápidamente atacado y subyugado. Después de la exposición física, el intruso se coloca a menudo en una jaula protectora pequeña antes de ser devuelto a su jaula original. En la jaula protectora, el animal está expuesto a señales psicógenas estresantes que son emitidas por el residente, sin experimentar daño físico (Czéh et al., 2016; Fuertig et al., 2015; Hollis & Kabbaj, 2014). Esta exposición repetida al estrés de la derrota social induce un fenotipo depresivo-like que se caracteriza por anhedonia y conductas de evitación, que puede ser revertida por tratamiento crónico con ADs (Menard et al., 2017).

### **Estrés leve crónico (CMS)**

El modelo de CMS se caracteriza por la exposición secuencial de los animales a una serie de factores de estrés leves de una manera impredecible (aislamiento o alojamiento repleto, privación de alimentos o agua, interrupción del ciclo de luz-oscuridad, inclinación de las jaulas domésticas, ropa de cama humedecida, etc.) durante un período de varias semanas (al menos 2) o incluso meses (Deng et al., 2015; Hill et al., 2012; Willner, 1997). La ventaja del modelo CMS es que el paradigma de estrés induce cambios duraderos en los parámetros conductuales, neuroquímicos, neuroinmunológicos y neuroendocrinológicos que se asemejan a las disfunciones observadas en pacientes deprimidos (Willner et al., 2005). Lo más importante es que este procedimiento provoca una disminución de la sensibilidad a las recompensas, o estado anhedónico que generalmente se cuantifica gracias a la utilización, generalmente, del test de preferencia a sacarosa (SPT) (Willner, 1997). La disminución observada en el consumo de sacarosa es específica y no está asociado con una disminución general del consumo de fluido; por ejemplo, disminución de la sed, ya que la ingesta de agua pura no se ve afectada por el paradigma de CMS (Henningsen et al., 2012). Este déficit en la sensibilidad a la

recompensa puede ser revertido por el tratamiento AD crónico, pero no agudo (Menard et al., 2017).

Si el paradigma de estrés se mantiene, el estado anhedónico puede mantenerse durante meses, y las ratas son incapaces de habituarse debido a la naturaleza impredecible del régimen de estrés. Alternativamente, si la exposición al estrés se combina con el tratamiento AD crónico, las ratas pueden recuperarse del estado anhedónico; sin embargo, una subfracción, típicamente alrededor del 50%, de las ratas de tipo anhedónico serán resistentes al tratamiento, que es muy similar a la resistencia al tratamiento en humanos. La refracción del tratamiento es otra característica única de la versión del modelo CMS (Wiborg, 2013).

### **Desamparo aprendido**

El desamparo y los sentimientos de impotencia son síntomas del TDM y están entre los temas más estudiados en la investigación clínica y preclínica de la depresión. Se define como un déficit para escapar a un estímulo aversivo inducido por la exposición previa a un estrés incontrolable (Ménard et al., 2017; Pryce et al., 2011). Las ratas desamparadas se caracterizan por una amplia gama de cambios conductuales, fisiológicos y hormonales que sólo se revierten mediante tratamientos ADs crónicos (Ménard et al., 2017).

El diseño experimental clásico consta de tres grupos, con dos grupos control. El primer grupo control de animales es expuesto a descargas eléctricas que pueden ser controladas, por ejemplo, por desplazamiento (escape) o presión de palanca. Los animales del segundo grupo están acoplados a los animales del primer grupo, lo que implica que cada animal está conectado a un animal del primer grupo que recibe choques de la misma cantidad, duración y patrón. Estos animales experimentan un estrés incontrolable, ya que no tienen ningún control sobre la situación, porque reciben descargas eléctricas de una manera impredecible, incontrolable e inevitable. Un tercer grupo de animales (segundo control) no está expuesto al estrés. Así, los animales expuestos a choques incontrolables pueden compararse con animales expuestos a choques controlables (de exactamente la misma calidad física) y con controles no estresados (Czéh et al., 2016; Drugan et al., 1997; Vollmayr & Gass, 2013).

### **Separación materna y modelos de estrés temprano**

La separación se puede realizar de varias maneras que inducen diversos grados de estrés para las madres y sus crías. La madre puede ser retirada de la jaula de origen, dejando a las crías sin cuidado, pero en un entorno familiar y la presencia de sus hermanos; la camada también puede ser transferida a un nuevo entorno en el que se ve privada no solo de la madre sino también de un entorno familiar (por lo que está expuesta a estímulos estresantes, en particular a nuevos olores). El último procedimiento se denominó "privación temprana", en contraste con el "estrés materno" menos estresante (Vetulani, 2013).

Los modelos de animales de separación materna sugieren que la descendencia de las crías separadas es más sumisa y generalmente adoptan una estrategia de afrontamiento más pasiva en respuesta al estrés a lo largo de la vida (Menard et al., 2017).

Muchos estudios realizados en ratas han demostrado que una separación única o repetida de las crías de la madre conduce a efectos agudos a largo plazo sobre la fisiología y el comportamiento (Czéh et al., 2016).

### **Aislamiento social**

Consiste en alojar animales individualmente durante el período de desarrollo, desde el destete hasta la adultez. Este paradigma priva a los animales del juego social juvenil y adolescente y las interacciones durante los días 24 al 52 posnatales, un período que es crítico para el desarrollo del comportamiento social (Toth & Neumann, 2013).

El aislamiento social crónico induce comportamientos depresivo-like, especialmente la anhedonia, y una mayor respuesta neuroendocrina a un intruso residente (Grippe et al., 2005). Los síntomas de ansiedad y anhedonia del aislamiento social en adultos pueden ser revertidos por tratamientos crónicos (ADs), pero no agudos (Menard et al., 2017).

### **5.2.2. Modelos de estrés agudo**

#### **Test de natación forzada (FST)**

El FST es hasta la fecha la prueba de comportamiento más utilizado para evaluar el comportamiento similar a la depresión y la eficacia antidepressiva en animales. El

paradigma se basa en la evaluación de la inmovilidad, como una medida de "desesperación conductual", que los animales adoptan algún tiempo después de haber sido colocados en una piscina cilíndrica llena de agua de la que no pueden escapar. Se ha demostrado que el tiempo pasado inmóvil se reduce significativamente en presencia de intervenciones farmacológicas y conductuales para la depresión (Dunn et al., 2005; Krishnan & Nestler, 2011; Pollak et al., 2010).

### **Test de suspensión de la cola (TST)**

En la TST, como en el FST, la inmovilidad, que refleja la desesperación conductual, se usa como la variable de comportamiento medida. El TST comprende una configuración técnicamente muy simple en la que los ratones se suspenden de una barra horizontal pegando con cinta adhesiva la punta de su cola a la barra y se evalúa el tiempo pasado en posiciones inmóviles (Dunn et al., 2005; Krishnan & Nestler, 2011; Pollak et al., 2010). Si se administran tratamientos ADs antes de la prueba, los sujetos persisten activamente en comportamientos dirigidos al escape durante periodos de tiempo más largos que después del tratamiento control. La prueba suele ser bastante corta, de 6 minutos, y la cantidad de el tiempo que pasan inmóviles se registra manualmente o mediante un dispositivo automático. Los tratamientos ADs agudos disminuyen estos puntajes de inmovilidad (Cryan et al., 2005).

## **5.3. Modelos de manipulación quirúrgica**

### **Bulbectomía Olfatoria**

La bulbectomía olfatoria es un modelo quirúrgico de depresión que da como resultado cambios en los sistemas endocrino, inmune y en neurotransmisores, así como alteraciones del comportamiento que se asemejan a los síntomas observados en pacientes con depresión mayor (Kelly et al., 1997; Morales-Medina et al., 2017; Song and Leonard, 2005). La bulbectomía olfatoria es extremadamente importante en los animales, ya que su sistema olfativo forma parte de la región límbica en la cual la amígdala y el hipocampo contribuyen a los componentes emocionales y de memoria del comportamiento (Czhé et al., 2016). La disfunción de estos circuitos debido a la

bulbectomía olfatoria afecta a comportamientos tales como la locomoción, la búsqueda de alimento y la huida (Morales-Medina et al., 2017).

Los siguientes cambios de comportamiento se han observado después de bulbectomía olfatoria bilateral: hiperactividad, cambios en el comportamiento social, actividad nocturna mejorada, déficit de aprendizaje y memoria, y cambios en el comportamiento de aversión al gusto; sin embargo, no se ha reportado ninguna indicación de comportamiento anhedónico (Czhé et al., 2016; Kelly et al., 1997; Song and Leonard, 2005).

Los tratamientos ADs crónicos pueden revertir tanto los cambios de comportamiento como los estructurales (Yuan & Slotnick, 2014). Sin embargo, se han caracterizado modelos menos invasivos y más válidos desde el punto de vista etológico (Menard et al., 2017), como, por ejemplo, los modelos basados en la inducción de estrés.

#### **5.4. Modelos farmacológicos**

##### **Modelos basados en la inducción de inflamación**

Se ha demostrado que la administración de ciertas citoquinas provoca un fenotipo depresivo-like en roedores y primates (Dunn et al., 2005; Felger et al., 2007); además, varios modelos de estrés crónico producen cambios significativos en la función inmune que conlleva el aumento de citoquinas proinflamatorias y finalmente el desarrollo de la depresión (Miller et al., 2009; Slavich & Irwin, 2014). Los factores inflamatorios más utilizados en modelos animales de depresión son los siguientes: el cortisol, producto final de la regulación de la inflamación, llevada a cabo por eje HPA, con un potente efecto AI pero que en elevadas cantidades actúa como un potente proinflamatorio (resistencia a los GCs, o insensibilidad a los GCs) (Kim et al., 2016; McEwen, 2007; Miller et al., 2009); el LPS de la pared celular de las bacterias Gram negativas, potente activador del sistema inmune innato, y por tanto de la inflamación (Barton et al., 2008); la inducción de tumores y finalmente, la propia administración de citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1, interferón  $\gamma$ (INF- $\gamma$ )).

La siguiente tabla resume todos los tipos de modelos animales vistos y que son los más utilizados hoy en día (**Tabla 2**).

**Tabla 2.** Tipos de modelos animales de depresión más utilizados en la actualidad.

Modelos animales de depresión	Modelos de estrés o comportamentales	Modelos de estrés crónico	Modelo de estrés social	Se utiliza el conflicto social entre miembros de la misma especie para generar estrés psicológico emocional. Esta exposición repetida al estrés de la derrota social induce un fenotipo depresivo-like que se caracteriza por anhedonia y conductas de evitación, que puede ser revertida por tratamiento crónico con ADs
			CMS	Exposición secuencial de los animales a una serie de factores de estrés leves de una manera impredecible durante un período de varias semanas o incluso meses. Puede ser revertido por el tratamiento AD crónico, pero no agudo
			Desamparo aprendido	Se define como un déficit para escapar a un estímulo aversivo inducido por la exposición previa a un estrés incontrolable. Las ratas desamparadas se caracterizan por una amplia gama de cambios conductuales, fisiológicos y hormonales que sólo se revierten mediante tratamientos ADs crónicos
			Separación materna	Los modelos animales de separación materna sugieren que los animales separados son más sumisos y generalmente adoptan una estrategia de afrontamiento más pasiva en respuesta al estrés a lo largo de la vida .
			Aislamiento social	Consiste en alojar roedores individualmente durante el período de desarrollo, desde el destete hasta la adultez. Los síntomas de ansiedad y anhedonia pueden ser revertidos por tratamientos crónicos (ADs).
	Modelos de estrés agudo	FST	Se basa en la evaluación de la inmovilidad, como una medida de "desesperación conductual", que los roedores adoptan algún tiempo después de haber sido colocados en un recipiente lleno de agua del que no pueden escapar.	
		TST	Los ratones se suspenden de una barra horizontal pegando con cinta adhesiva la punta de su cola a la barra y se evalúa el tiempo pasado en posiciones inmóviles	
	Modelos de manipulación quirúrgica y farmacológica	Modelos quirúrgicos	Bulbectomía olfatoria	Es un modelo quirúrgico de depresión que da como resultado cambios en los sistemas endocrino, inmune y en neurotransmisores así como alteraciones del comportamiento que se asemejan a los síntomas observados en pacientes con depresión mayor, debido a la extirpación de los bulbos olfatorios. Solo reversible por ADs.
		Modelos farmacológicos	LPS	El LPS de la pared celular de las bacterias Gram negativas, potente activador del sistema inmune innato, y por tanto de la inflamación.
			Tumores	Debido a la inoculación de células derivada de tumores se desencadenará la respuesta del sistema inmune.
			Cortisol	Producto final de la regulación de la inflamación, llevada a cabo por eje HPA, con un potente efecto AI pero que en elevadas cantidades actúa como un potente pro-inflamatorio (resistencia a los GCs, o insensibilidad a los GCs).
			Citoquinas pro-inflamatorias	Administración de TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 ó INF- $\gamma$ . Todas ellas desencadenan una respuesta inflamatoria.

CMS: estrés leve crónico; FST: test de la natación corzada; TST: test de la suspensión de cola; LPS: lipopolisacárido  
AD: antidepressivo; GC: glucocorticoide; TNF: factor de necrosis tumoral; IL: interleucina; INF: interferón

## 6. Limitaciones de los modelos animales

A lo largo de los años, tal y como hemos visto en el apartado anterior, se han diseñado varias manipulaciones experimentales para inducir estados depresivos crónicos en roedores, por ejemplo, la separación materna, la impotencia aprendida, la derrota social, CMS o la administración crónica de corticosterona (Czhé et al., 2016; McGonigle, 2014).

Uno de los problemas fundamentales con el modelado de los trastornos del comportamiento han sido los intentos de simular cambios en el comportamiento sin conocer realmente la causa o causas de tales anomalías. Además, sería imposible intentar simular todos los cambios de comportamiento en un animal (Cryan & Holmes, 2005; McArthur & Borsini, 2006).

Además, desafortunadamente, casi todos los modelos animales de TDM se han desarrollado en ratas o ratones (O'Leary & Cryan, 2013). Por lo tanto, antes de nada, debe verificarse si la especie modelo expresa de manera adecuada los síntomas observados en humanos (**Tabla 3**). Esto requiere una extensa investigación previa sobre la biología y la etología de estas especies (Cryan & Holmes, 2005).

Primero, es importante considerar que los ratones knock-out, deficientes en un gen en particular, probablemente no sean apropiados para modelar TDM o patologías psiquiátricas en general, ya que estas enfermedades no están relacionadas con la ausencia de un gen en particular. Los modelos apropiados deberían centrarse en las cepas de ratones caracterizadas por una alta vulnerabilidad al desarrollo de comportamientos depresivos (Belzung, 2014; Willner & Mitchell, 2002).

Otra preocupación se relaciona con el hecho de que los efectos del fármaco se han evaluado con frecuencia en roedores que no han sido sometidos a manipulaciones experimentales destinadas a inducir una depresión. Por tanto, si se detectan efectos en roedores "normales" probados en estas condiciones, esto argumenta en contra de la validez predictiva de estas situaciones (Belzung, 2014).

En conclusión, sería necesario realizar una extensa investigación sobre los modelos animales de depresión y la sintomatología que estos modelan, con el fin de evaluar la eficacia de los distintos posibles fármacos.



**Tabla 3.** Modelado de síntomas de depresión mayor en ratones.

<b>Síntomas</b>	<b>¿Cómo se podrían modelar los síntomas en ratones?</b>
Disminución notable del interés o placer en las actividades cotidianas (anhedonia)	Autoestimulación intracraneal reducida, relación progresiva que responde a una recompensa positiva (por ejemplo, sacarosa) y retraimiento social
Grandes cambios en el apetito o aumento de peso	Pérdida anormal del peso corporal después de la exposición a estresores crónicos
Insomnio o sueño excesivo	Arquitectura anormal del sueño (medida con electroencefalografía)
Agitación psicomotora o lentitud de movimiento	Dificultad en el manejo y alteraciones en diversas medidas de actividad locomotora y función motora
Fatiga o pérdida de energía	Reducción de la actividad en la jaula, del ejercicio, de la construcción de nidos...
Indecisión o disminución de la capacidad de pensar o concentrarse	Déficits en la memoria funcional y espacial y atención sostenida deteriorada
Dificultad para realizar incluso tareas menores, lo que lleva a una mala higiene personal	Mal estado del pelaje durante el CMS
Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio	No se puede modelar
Sentimientos de inutilidad o culpa excesiva o inapropiada	No se puede modelar
<b>Endofenotipos adicionales</b>	
Comportamientos relacionados con la ansiedad	EPMT
	OFT
	DLB
	hipofagia inducida por la novedad Exploración de objetos novedosos Tablero de agujeros modificado
Cambios en el conducta social	Interacción social
	Sociabilidad
Desesperación conductual	FST
	TST
	Indefensión aprendida
Alteración neuroendocrina	Alteraciones en la secreción de corticosterona
	Supresión de DEX
	Estimulo combinado de DEX/CRH
Cambios en neuroanatomía	Análisis del volumen hipocampal por resonancia (normalmente aparece reducido en depresión)

CMS: estrés leve crónico; EPMT: test del laberinto elevado; DLB: caja oscura/clara; FST: test de la natación forzada; TST: test de la suspensión de cola; DEX: dexametasona; CRH: hormona liberadora de corticotropina

Fuentes: Cyran & Holmes, 2005; Czhé et al., 2016; Dedic et al., 2011

Centrándonos, por tanto, en los métodos de evaluación de la sintomatología observada en la depresión en humanos, en la experimentación con animales los cambios inducidos se pueden evaluar a nivel fisiológico o a nivel de comportamiento mediante bioensayos que miden el comportamiento de resignación, la anhedonia, la falta de motivación y la irritabilidad (**Tabla 4**) (Belzung, 2014).

**Tabla 4.** Diferentes dimensiones que permiten evaluar el comportamiento similar a la depresión en roedores.

Fenotipo relacionado con la depresión	Test	Referencia
Resignación	FST	Porsolt et al., 1978
	TST	Steru et al., 1985
Falta de motivación	Comportamiento de aseo en prueba de salpicadura	Santarelli et al., 2003
	Construcción de nidos en la prueba de nidos	Nollet et al., 2013
Anhedonia	SPT	Willner et al., 1987
	Disminución de la autoestimulación intracraneal	Moreau et al., 1992
Irritabilidad	Test residente-intruso	Mineur et al., 2003

FST: Test de la natación forzada; TST: test de la suspensión de cola; SPT: test de preferencia a sacarosa

Fuente: Belzung, 2014

### 6.1. Ventajas y desventajas de los modelos animales de depresión

La distinción entre un modelo y un resultado no siempre es clara y, por ello, a veces a un resultado se lo denomina modelo. Un modelo comprende tanto una variable independiente, conocida como manipulación inductora, como una variable dependiente que es lectura conductual / neuroquímica, es decir, por ejemplo en el modelo CMS la variable independiente o manipulación inductora sería la generación del estrés mediante la exposición secuencial de una serie de factores de estrés leve, mientras que la variable dependiente serían la batería de pruebas utilizadas para valorar el modelo de depresión (por ejemplo, el SPT, FST o TST) (Slattery & Cryan, 2014).

Por otro lado, un resultado simplemente comprende la última variable, un claro ejemplo sería el SPT, donde no hay una variable independiente como tal y la variable dependiente sería el porcentaje de sacarosa consumida (Slattery & Cryan, 2014). Se debe tener en cuenta que, tal y como se ha comentado con anterioridad, a día de hoy no tenemos ningún modelo animal de depresión que simule toda la sintomatología vista

en clínica, y que cada uno de estos modelos tienen una serie de ventajas/desventajas que los hacen más o menos útiles según lo que se quiera analizar (**Tabla 5**).

**Tabla 5.** Ventajas/desventajas de los distintos modelos animales de depresión.

	VENTAJAS	DESVENTAJAS
<b>FST</b>	Fácil de usar Alto rendimiento Confiabilidad entre laboratorios Eficaz en casos de administración aguda de AD	Fácilmente influenciada por intervenciones que alteran la actividad locomotora, lo que puede dar lugar a resultados falsos positivos o negativos Diferencias entre diferentes especies y cepas Problemas para reflejar la situación clínica
<b>TST</b>	Fácil de usar Alto rendimiento Confiabilidad entre laboratorios Eficaz en casos de administración aguda de AD	Fácilmente influenciada por intervenciones que alteran la actividad locomotora, lo que puede dar lugar a resultados falsos positivos o negativos Diferencias entre diferentes especies y cepas Problemas para reflejar la situación clínica Puede diferir de los resultados de FST
<b>Indefensión aprendida</b>	Responde a un amplio espectro de AD Causa síntomas parecidos a los de la depresión	Solo un cierto porcentaje de animales desarrolla un comportamiento de indefensión Los déficits de comportamiento solo persisten durante 2-3 días Se requiere al menos de 3 a 5 días de administración de ADs para revertir los síntomas
<b>CMS</b>	Solo puede revertirse con un tratamiento AD crónico	Debido a su complejidad y al mayor número de variables, dichos protocolos son difíciles de estandarizar Diferencias significativas entre cepas Los procedimientos de CMS difieren en sus detalles de un laboratorio a otro, en gran medida en relación con la conveniencia y la logística
<b>Separación materna</b>	Simula los déficits en la recompensa Da como resultado una amplia gama de déficits conductuales, moleculares y fisiológicos en la edad adulta	No produce cambios sólidos y duraderos en los fenotipos relacionados con las emociones
<b>Estrés Social</b>	Responden al tratamiento crónico con AD Imitan numerosos endofenotipos	Bajo rendimiento Diferencias entre especies
<b>Bulbectomía olfatoria</b>	Requiere de administración crónica de AD Cambios neuroquímicos y estructurales traslacionales	Procedimiento muy invasivo En desuso

FST: test de la natación forzada; TST: test de la suspensión de cola; CMS: estrés crónico leve; AD: antidepressivo

Fuente: O'Neil & Moore, 2003; Slattery & Cryan, 2014; Slattery & Cryan, 2017.

## 7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

### 7.1. Revisiones sistemáticas en la experimentación animal

Antes de diseñar un nuevo experimento con animales, el análisis de los experimentos realizados previamente es primordial tanto desde el punto de vista científico como ético. A través de dicho análisis, la cantidad máxima de información disponible puede derivarse del trabajo previo sobre el tema de investigación y, como resultado, se puede evitar la duplicación innecesaria de experimentos. Además, los nuevos conocimientos que pueden surgir de la agregación de trabajos anteriores se pueden utilizar para mejorar el diseño de futuros experimentos con animales. El método más adecuado para realizar este tipo de análisis es una revisión sistemática (RS) de la literatura, que puede ir acompañada de un meta-análisis (MA) (Leenaars et al., 2012).

Las RS de datos de la literatura preclínica son importantes por varias razones. En primer lugar, aunque las RS no están libres de sesgos, su propósito es reducirlo al delinear metas, objetivos y metodología transparentes. Este enfoque nos permite identificar toda la literatura publicada para responder a una pregunta de investigación en particular (Vries et al., 2014). A su vez, esto puede poner de relieve las lagunas en nuestro conocimiento que pueden subsanarse con más experimentación preclínica, o puede ayudarnos a evitar la repetición innecesaria, que no es ética y tiene un beneficio limitado. En segundo lugar, los ensayos clínicos de intervenciones novedosas no deben realizarse sin una evaluación rigurosa de los datos preclínicos. Las RSs pueden decirnos la eficacia de cualquier intervención determinada, así como los límites de eficacia que pueden ayudar en el diseño de ensayos clínicos. Además, podemos evaluar la validez interna y externa de cada estudio incluido y evaluar el sesgo de publicación que puede ayudar a predecir el resultado en el entorno clínico (Vesterinen et al., 2014). La RS utiliza, por lo tanto, un proceso estructurado para identificar todos los datos relevantes para una pregunta de investigación específica (Sena et al., 2014). Este proceso estructurado que diferencia las RS y de las revisiones narrativas clásicas (Vries et al., 2014).

El uso de las RS para tomar decisiones basadas en evidencias sobre la asistencia sanitaria es una práctica común y estandarizada en el entorno clínico (Loveman et al., 2015), pero aun raramente utilizada en la investigación experimental animal que puede informar

aspectos de intervenciones en seres humanos. Aunque la mayoría de los estudios en animales experimentales apuntan a evaluar la seguridad y / o la eficacia de los tratamientos que se utilizarán para el cuidado de la salud humana, resumir la evidencia disponible en una RS es mucho menos común en el campo de los experimentos con animales de laboratorio (Leenaars et al., 2012; Hoojimans et al., 2014). Esto es desafortunado, porque las RS tienen varias ventajas científicas desde la perspectiva de la salud humana y las 3R (reemplazo, reducción y refinamiento) (Sena et al., 2014). Una de las razones que puede explicar esta situación es que el resumen formal de los experimentos realizados previamente en una RS no es aún bien conocido por muchos investigadores biomédicos que diseñan experimentos con animales. Además, las pautas disponibles en estudios clínicos en humanos no se pueden copiar directamente a la situación dentro de la investigación experimental con animales. Es más, buscar y encontrar toda la literatura disponible sobre estudios en animales no es una tarea fácil, aunque se han hecho intentos para facilitar el proceso de búsqueda (Leenaars et al., 2012).

En general, las RS de los estudios en animales pueden guiar el diseño de nuevos experimentos, demostrando el alcance de la evidencia actual en el campo y proporcionando información sobre qué preguntas deben ser abordadas. Además, las RS de los estudios con animales pueden contribuir a: 1) mejorar la calidad metodológica de los experimentos; 2) una investigación traslacional basada en la evidencia del modelo animal a el modelo clínico en humanos; 3) implementar los 3Rs (Macleod et al., 2004; Vries et al., 2014).

Un factor que obstaculiza la evaluación de la validez interna de los estudios realizados en animales es la mala calidad metodológica de los informes de muchos estudios en animales, así como la existencia de sesgos de publicación, debidos a la no publicación de estudios que no encuentran diferencias significativas. Debido a que no se informan muchos detalles del diseño y la realización de experimentos con animales, a menudo no está claro si las medidas para preservar la validez interna no se aplican o si se aplican, pero su aplicación no se informa (Hoojimans et al., 2014; Mueller et al., 2014; Vries et al., 2014).

Por otra parte, las RS de estudios en animales pueden aportar pruebas empíricas adicionales de que la falta de medidas para reducir el sesgo puede conducir a una sobrestimación o subestimación del verdadero efecto de una intervención (Vries et al., 2014).

Otro aspecto crucial del diseño de los experimentos es la elección del modelo animal. En este contexto, el término "modelo animal" no sólo se refiere a la especie o cepa de animal de laboratorio, sino también a la forma en que se induce una enfermedad o defecto. Varios estudios han demostrado que la selección de modelos animales para experimentos no siempre está basada en la evidencia (Crossley et al., 2008, Vries et al., 2014).

Las RS apoyan una elección basada en evidencia de modelos animales proporcionando un panorama completo de los modelos utilizados hasta ahora, incluyendo sus respectivas ventajas e inconvenientes. Por lo tanto, proporcionan pruebas de qué modelo es probable que sea más adecuado para un nuevo experimento con animales. Alternativamente, podrían demostrar que ninguno de los modelos disponibles es adecuado y que es necesario desarrollar nuevos modelos (Crossley et al., 2008, Vries et al., 2014).

En la investigación preclínica, los experimentos con animales explícitamente apuntan a investigar la seguridad y / o la eficacia de las intervenciones destinadas a ser utilizadas en seres humanos. Además, la contribución que los experimentos con animales pueden hacer para desarrollar nuevos tratamientos para las enfermedades humanas es una razón importante para su justificación moral (Mullane & Williams, 2014; Ruggeri et al., 2014; Webb et al., 2014). Sin embargo, está cada vez más claro que no es fácil traducir los resultados encontrados en animales de laboratorio a pacientes en ensayos clínicos. En muchos casos, el valor predictivo de los experimentos con animales es bajo (McGonigle & Ruggeri, 2014; Vries et al., 2014).

## **7.2. Meta-análisis en experimentación animal**

Si la RS revela datos cuantitativos suficientes y apropiados de los estudios que se están resumiendo, entonces se puede realizar un MA. El MA es un método cuantitativo que combina resultados de diferentes estudios sobre el mismo tema para sacar una

conclusión general y evaluar la consistencia entre los hallazgos del estudio (Higgins et al., 2011; Nakagawa & Santos, 2012; Vesterinen et al., 2014). En un sentido más estadístico, en un MA, se extraen uno o más resultados en forma de tamaños de efecto de cada estudio (Gurevitch et al., 2018; Nakagawa & Santos, 2012). Los tamaños del efecto están diseñados para convertir los resultados de los diferentes estudios que se combinan a la misma escala, utilizando un conjunto de métricas que incluye las diferencias de medias estandarizadas (DME) (Gurevitch et al., 2018; Hedges & Olkin, 2016).

Es esencial que la medida del tamaño del efecto sea fácilmente interpretable, científicamente significativa y comparable entre los MA, para que los modelos estadísticos puedan construirse adecuadamente (Gurevitch et al., 2018). Si todos los estudios miden el resultado en la misma escala, entonces la diferencia no estandarizada entre las medias del grupo de tratamiento y de control puede ser una medida del tamaño del efecto razonable. Sin embargo, en las ciencias sociales y del comportamiento, los estudios a menudo difieren en la elección de escalas en las que se mide el resultado. En tales situaciones, es deseable que la medida del tamaño del efecto sea invariable en la ubicación y la escala. Una de esas medidas que se usa ampliamente y tiene propiedades deseables es la DME. La DME ha ganado cierta aceptación como medida del tamaño del efecto en las ciencias sociales y del comportamiento, así como en la medicina (Hedges & Olkin, 2016).

El MA generalmente se ha utilizado con dos objetivos fundamentales. El primero de estos objetivos es evaluar la evidencia de la efectividad de intervenciones específicas para un problema particular o asociaciones causales hipotéticas para una afección, a menudo en un número relativamente pequeño de estudios. El segundo objetivo fundamental, bastante diferente, es alcanzar amplias generalizaciones en un mayor número de resultados del estudio (decenas a cientos) para proporcionar una imagen más completa que la que se puede obtener de un estudio primario individual (Gurevitch et al., 2018).

Para ello, existen dos modelos utilizados en el MA, el modelo de efecto fijo (EF) y el modelo de efectos aleatorios (EA). Los dos hacen diferentes supuestos sobre la naturaleza de los estudios, y estos supuestos conducen a diferentes definiciones del

efecto combinado y diferentes mecanismos para asignar ponderaciones (Borenstein et al., 2007).

- **Modelo de efecto fijo:** El modelo de EF supone que hay un tamaño del efecto real que comparten todos los estudios incluidos. De ello se deduce que el efecto combinado es nuestra estimación de este tamaño de efecto común. El decir, según el modelo de EF, todos los estudios estiman el mismo tamaño del efecto, por lo que podemos asignar ponderaciones a todos los estudios en función de la cantidad de información capturada por ese estudio. A un estudio grande se le daría la mayor parte del peso, y un estudio pequeño podría ignorarse en gran medida. Según el modelo de EF, la única fuente de error en nuestra estimación del efecto combinado es el error aleatorio dentro de los estudios. Por lo tanto, con un tamaño de muestra suficientemente grande, el error tenderá a cero. Esto es cierto tanto si el gran tamaño de la muestra se limita a un estudio como si se distribuye entre muchos estudios (Barilli et al., 2018; Borenstein et al., 2007).
- **Modelo de efectos aleatorios:** Por el contrario, en el modelo de EA permitimos que el efecto real pueda variar de un estudio a otro. Por ejemplo, el tamaño del efecto podría ser un poco mayor si los sujetos son mayores o más saludables; o si el estudio utilizó una variante ligeramente más intensiva o más larga de la intervención; o si el efecto se midió de manera más confiable. Se supone que los estudios incluidos en el MA son una muestra aleatoria de la distribución relevante de efectos, y el efecto combinado estima el efecto medio en esta distribución (Barilli et al., 2018; Borenstein et al., 2007; Higgins et al., 2009).  
Es decir, con el modelo de EA estamos tratando de estimar la media de una distribución de efectos reales. Los estudios grandes pueden producir estimaciones más precisas que los estudios pequeños, pero cada estudio estima un tamaño del efecto diferente, y cada uno de estos tamaños del efecto sirve como una muestra de la población cuya media queremos estimar. Por lo tanto, en comparación con el modelo de EF, las ponderaciones asignadas a EA están más equilibradas. Es menos probable que los estudios grandes dominen el análisis y es menos probable que los estudios pequeños se trivialicen (Borenstein et al., 2007).



El efecto más importante de la introducción de la metodología de síntesis de investigación formal ha sido un cambio profundo en la forma en que los científicos piensan acerca de los resultados de la investigación científica. Un estudio primario individual ahora puede verse como una contribución a la acumulación de evidencia en lugar de revelar la respuesta concluyente a un problema científico (Button et al., 2013; Gurevitch et al., 2018).

Ciertamente, hay casos en que un solo estudio revelador ha iluminado y resuelto completamente un problema importante; sin embargo, en muchos casos las síntesis pueden proporcionar una imagen más general y completa de la evidencia que cualquier estudio individual. Con demasiada frecuencia, los resultados de los estudios iniciales no son confirmados por estudios posteriores o por síntesis de un cuerpo de investigación (Gurevitch et al., 2018).

Las principales contribuciones adicionales de la introducción del MA han aumentado la atención a los estándares de informes en los estudios primarios, incluido el informe completo y transparente de los datos y el reconocimiento de que los estudios que no informan ningún efecto significativo son tan potencialmente interesantes y valiosos como los que aportan resultados significativos (Button et al., 2013; Gurevitch et al., 2018).

### **7.3. Problemas asociados a la traslacionalidad**

A la hora de evaluar la posible traslacionalidad de los estudios con animales a la clínica, nos encontramos a menudo con que los estudios en animales son generalmente pequeños (con un tamaño de muestra de alrededor de 10 por grupo) y, a menudo, se realizan estudios ligeramente diferentes de una intervención individual en muchos laboratorios; en contraste, los ensayos clínicos son generalmente más grandes, con estudios únicos realizados en múltiples centros (Vesterinen et al., 2014). En relación con lo explicado, existe un debate en curso sobre el equilibrio apropiado que se debe lograr entre el uso de la menor cantidad de animales posible en los experimentos y la necesidad de obtener hallazgos sólidos y confiables que puedan informar de su traslacionalidad a procedimientos clínicos.

Además, a pesar de que tanto en investigación clínica como en básica se hace gran hincapié en minimizar la varianza, en los estudios con animales se consigue de manera mucho más eficaz, por ejemplo, mediante el uso de cepas puras, entornos libres de patógenos y condiciones específicas de manipulación. Este no es un enfoque para el diseño de ensayos clínicos (y de hecho podría considerarse que limita la generalización de sus hallazgos). Las diferencias entre los estudios en animales individuales (utilizando diferentes cepas, diferentes condiciones) son, por tanto, proporcionalmente mayores. Esto tiene importantes implicaciones para la realización, el análisis y la interpretación del MA de datos de estudios preclínicos (Vesterinen et al., 2014).

Por otro lado, Button et al., 2013 ya indicó previamente que el poder estadístico promedio de los estudios en el campo de la neurociencia es, en general, muy bajo. Si la potencia media baja que observamos en estos estudios es típica de la literatura de neurociencia en su conjunto, esto tiene profundas implicaciones para el campo. Una implicación importante es que la probabilidad de que cualquier hallazgo nominalmente significativo refleje realmente un efecto real es pequeña. Es decir, la probabilidad de que un hallazgo de investigación refleje un efecto verdadero disminuye a medida que disminuye el poder estadístico (Button et al., 2013).

Todo ello, junto con otros problemas asociados a la traslacionalidad de experimentación básica a clínica, hace que nos replanteemos, sobre todo en el ámbito de la neurociencia, la capacidad que tenemos para trasladar los datos obtenidos de experimentación con animales a humanos.

# OBJETIVOS

Asumiendo una relación causal entre la inflamación y la depresión, el objetivo de este trabajo es evaluar la posible traslacionalidad de los hallazgos de modelos animales de enfermedades afectivas a humanos. Para ello, en relación a la eficacia de tratamientos Als en depresión, queremos valorar la eficacia de los Als en modelos animales de depresión mediante RS y MA.

Específicamente, queremos:

- Analizar si las evidencias encontradas en los estudios en modelos animales de depresión son suficientemente importantes, y de calidad, para poder recomendar la utilización de AI en clínica.
- Realizar una revisión de revisiones de ensayos clínicos en depresión, en los cuales se administró AI y valorar si los datos obtenidos soportan el tratamiento de la depresión mediante Als. Además, realizaremos una revisión rápida de los ensayos clínicos individuales incluidos en esas revisiones.

# METODOLOGÍA

## 1. METODOLOGÍA UTILIZADA EN LA EXPERIMENTACIÓN BÁSICA

### 1.1. Estrategia de búsqueda

Utilizamos una estrategia de búsqueda realizada por un especialista en búsqueda y recuperación de información, que incluía sinónimos y términos de texto libre para la depresión y la inflamación. Realizamos búsquedas en EMBASE (desde su inicio) y Medline (desde su inicio). La búsqueda está actualizada hasta el 10 de febrero de 2019. Los algoritmos de búsqueda se incluyen en la información de apoyo (**ANEXO I**).

Los estudios aceptados se separaron en dos grupos para el posterior análisis, aquellos que hacen referencia a modelos animales basados en la inducción de estrés (CMS, separación materna, indefensión aprendida...), y los que hacen referencia a modelos animales basados en la administración de agentes inflamatorios (LPS, CR...).

Los estudios localizados fueron evaluados por dos investigadores para determinar su inclusión o no. En su caso, las posibles discrepancias fueron resueltas por consenso.

### 1.2. Elegibilidad de los estudios (criterios de inclusión / exclusión)

Los criterios de inclusión fueron:

- Modelos animales de depresión, ya fuera aguda o crónica.
- Estudios comparativos que incluyen un grupo de animales control.
- Estudios donde se administraron AIs después de la inducción de la depresión y no antes.
- Estudios que evalúan cambios de comportamiento tras la administración de AIs en animales con depresión.

Los criterios de exclusión fueron:

- Estudios en cultivos celulares.
- Modelos animales genéticamente modificados.
- Estudios en los que se administraron AIs en conjunto con otros fármacos.

### 1.3. Intervenciones y resultados a valorar

La **Tabla 6** recoge las intervenciones y los resultados primarios y secundarios a valorar en cada uno de los modelos animales de depresión utilizados.

#### 1.3.1. Modelos y resultados primarios

- FST: tiempo de inmovilidad (segundos) en animales con comportamiento depresivo en piscinas cilíndricas sin posibilidad de escape (Can et al., 2012A; Commons et al., 2017).
- Prueba de preferencia de sacarosa (SPT): consumo de sustancias ricas en sacarosa (porcentaje de sacarosa consumida) en animales con comportamiento depresivo (Brenes et al., 2006).

#### 1.3.2. Modelos y resultados secundarios

- TST: tiempo de inmovilidad (segundos) de los animales con comportamiento depresivo suspendidos sobre el suelo por la cola (Can et al., 2012B).
- Prueba de laberinto de Morris (agua) (MMT): latencia de escape (segundos) de animales con comportamiento depresivo en piscinas cilíndricas que contienen una plataforma invisible o visible (Weinstock, 2017; Weitzner et al., 2015).
- Test de laberinto elevado (EPM): tiempo de permanencia (segundos) en el brazo abierto de un aparato formado por dos brazos abiertos y dos cerrados, en animales con comportamiento depresivo (Hogg, 1996; Rodgers & Dalvi, 1997).
- Caja oscura / clara (DLB): número de transiciones entre dos compartimentos de un aparato, uno iluminado y abierto y el otro cubierto y oscuro, de animales con comportamiento depresivo (Bourin & Hascoët, 2003).
- Prueba de campo abierto (OFT): distancia recorrida (metros) en animales con comportamiento depresivo (Prut & Belzung, 2003).
- Actividad locomotora (LA): número de entrecruzamientos de animales con comportamiento depresivo en una jaula con sensores que monitorizan los movimientos de los animales (Czhé et al., 2016).

**Tabla 6.** Resumen de las intervenciones y resultados a valorar, tanto primarios como secundarios, en los modelos animales de depresión.

Modelos animales de depresión inducida por estrés	Modelos y resultados primarios	FST	Porcentaje de sacarosa consumida(%)
		SPT	Tiempo se inmovilidad (segundos)
	Modelos y resultados secundarios	MMT	Tiempo de permanencia en el brazo abierto (segundos)
		EPM	Número de transiciones entre los compartimentos
		DLB	Distancia recorrida (m)
		OFT	Latencia de escape (segundos)
		LA	Numero de entrecruzamientos
Modelos animales de depresión basados en la administración de agentes inflamatorios	Modelos y resultados primarios	FST	Porcentaje de sacarosa consumida(%)
		SPT	Tiempo de inmovilidad (segundos)
	Modelos y resultados secundarios	TST	Tiempo de inmovilidad (segundos)

FST: test de la natación forzada; SPT: prueba de preferencia a sacarosa; MMT: prueba de laberinto de Morris; EPM: test de laberinto elevado; DLB: caja oscura/clara; OFT: prueba de campo abierto; LA: actividad locomotora; TST: test de suspensión de cola

#### 1.4. Calidad metodológica de los estudios y de los resultados combinados

Para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios, utilizamos como base la herramienta “SYRCLE’s tool for assessing risk of bias” o “SYRCLE’s RoB tool” desarrollada por el grupo SYRCLE (Systematic Review Center for Laboratory animal Experimentation) (Hooijmans et al., 2014). Dicha herramienta fue modificada con el fin de adaptarla mejor a los posibles sesgos vistos en el ámbito de los modelos animales de depresión (Tabla 7). SYRCLE incluye 10 ítems que definen diferentes criterios a analizar para evaluar la validez interna de los estudios incluidos. En el caso de modelos animales de depresión, observamos que parte de esos criterios no se ceñían adecuadamente a nuestro caso particular, y fueron modificados, quedándonos finalmente con 5 ítems.

La calidad de los resultados de la revisión se hizo aplicando los criterios GRADE para estudios experimentales (<http://grade.pro.org>) a todos los resultados seleccionados. Los



cinco criterios GRADE utilizados para valorar la confianza de los efectos registrados en ensayos aleatorizados son (Schünemann et al., 2013):

- limitaciones en el diseño y/o ejecución de los estudios (riesgo de sesgo a nivel del conjunto de estudios incluidos en la revisión)
- inconsistencia entre las estimaciones (heterogeneidad no explicada en el efecto combinado)
- evidencia indirecta de los resultados respecto de los objetivos de la revisión
- imprecisión de los resultados (número pequeño de participantes o amplios intervalos de confianza y de predicción de nuevos resultados, compatibles tanto con efectos favorables como desfavorables)
- sesgo de reporte o de publicación (valorado a partir de un número apropiado de estudios, generalmente 10 o más estudios)

La valoración del riesgo de sesgos y de la calidad de los resultados se realizó por un revisor mientras que otro revisor supervisó la validez y fiabilidad de los resultados extraídos. En su caso, las posibles discrepancias entre los revisores fueron resueltas por consenso.

**Tabla 7.** Tipos de sesgos establecidos para evaluar la calidad metodológica de cada uno de los estudios seleccionados para valorar la eficacia de los AIs en modelos animales de depresión.

Ítem	Tipo de sesgo	Descripción del dominio	Ejemplo
1	Sesgo de selección	Describe la asignación de animales en los diferentes grupos antes del inicio del experimento, es decir, indica si los animales fueron preajustados y el número de participantes en cada grupo no cambia en función de los resultados obtenidos.	¿Se asignaron los animales adecuadamente a los diferentes grupos antes del inicio de los experimentos?
2	Sesgo de rendimiento	Describe la extracción de los datos por parte del observador, ciego o no, utilizando métodos automáticos o manuales.	¿Se extrajeron los resultados de los experimentos de forma manual o automática? ¿Estaba cegado el observador?
3	Sesgo de detección	Describe el manejo, similar o no, de todos los animales a lo largo del experimento.	¿Se manejaron los controles de manera similar al grupo de tratamiento?
4	Sesgo de desgaste	Describe las pérdidas en el número de animales asociadas ya sea a pérdidas debidas a causas independientes al estudio o asociadas a problemas de medicación o manipulación.	¿Las posibles pérdidas de animales se debieron a alguna de las causas indicadas en el estudio?
5	Otros	Describe cualquier preocupación importante sobre el sesgo que no esté cubierto por otros dominios.	¿Se representaron los resultados del estudio en gráficos o tablas?

## 1.5. Extracción y análisis de datos

En el caso de la extracción de datos para modelos animales, para cada estudio incluido en la revisión, se obtuvieron los tamaños del efecto como diferencias de medias (DM) y / o DMS y su desviación estándar (DS) (Cohen, 1988) a partir de los datos de las medias en cada uno de los test analizados y su DS o error estándar (que posteriormente fue transformado a DS). La interpretación de la relevancia del efecto en la DMS siguió los criterios habituales de efecto pequeño (DMS=0,2), efecto moderado (DMS=0,5), o efecto grande (DMS=0,8) (Cohen, 1988).

Se extrajeron los tamaños del efecto ya fuese de tablas directamente, o bien, de los resultados de lectura publicados en gráficos utilizando la herramienta GetData Graph Digitizer (<http://getdata-graph-digitizer.com/>).

Con el fin de valorar la precisión de dicha herramienta, se realizaron comparaciones de dos programas de extracción de datos, por un lado GetData Graph Digitizer y por el otro web.plot digitizer (<https://automeris.io/WebPlotDigitizer/>). Los resultados de su comparación confirmaron que ambos programas presentaban una alta concordancia (ANEXO III).

La extracción de datos se realizó por un revisor mientras que otro revisor supervisó la validez y fiabilidad de los resultados extraídos. En su caso, las posibles discrepancias entre los revisores fueron resueltas por consenso.

## 1.6. Síntesis y descripción de los resultados

### 1.6.1. Obtención del tamaño del efecto

Utilizando los datos de la DM estimada y la DS para cada uno de los estudios seleccionados, el gráfico de intervalos de confianza (IC) o *forest plot* estima la DME combinada y su IC. El peso de cada estudio, en el modelo de EAs, se calcula a partir de dos fuentes de variación: la variabilidad intra-estudio y la variabilidad entre-estudios. Así mismo, se puede predecir el intervalo de confianza de un posible nuevo estudio, lo que da información relevante sobre la precisión actual del tamaño del efecto (Higgins et al., 2011).

### 1.6.2. Combinación de efectos

Usamos el modelo de EAs para combinar tamaños de efectos individuales. Este modelo no asume un tamaño de efecto poblacional fijo, sino una distribución de tamaños de efecto a partir de la cual estimar el efecto combinado (Barili et al., 2018; Borenstein et al., 2007; Hunter & Schmidt, 2000). El modelo de EA también se adapta a la heterogeneidad entre estudios.

### 1.6.3. Heterogeneidad y análisis de influencia

La posible heterogeneidad de efectos entre estudios fue evaluada con el estadístico  $I^2$  que refleja el porcentaje de la variabilidad total que se debe a la variación de efectos entre los estudios (Higgins et al., 2003). En base al valor de la  $I^2$  y a la evaluación visual del solapamiento de los IC en la estimación de los estudios individuales interpretamos la heterogeneidad de los resultados. Consideramos valores de  $I^2$  superiores al 60% y sin

solapamiento en los IC, como heterogeneidad a explicar mediante análisis de subgrupos o meta-regresión si los datos lo permiten. En el caso de heterogeneidad excesiva no explicada, decidimos seguir presentando los resultados de la estimación combinada, aunque disminuyendo en este caso la calidad de la evidencia en GRADE por inconsistencia.

A continuación, para poder valorar la posible heterogeneidad y la sensibilidad e influencia de cada uno de los estudios incluidos en conjunto total de los estudios, realizamos un gráfico de Baujat, que nos permite observar la contribución que tiene cada uno de los estudios seleccionados en el tamaño total del efecto y la heterogeneidad (Baujat et al., 2002). En el gráfico de Baujat vemos representado, por un lado, en el eje horizontal, el porcentaje de contribución de cada uno de los estudios a la heterogeneidad total, y, por otro lado, en el eje vertical observamos la influencia de dicho estudio en el efecto total (Baujat et al., 2002).

Por otro lado, se realizó un análisis de influencia para poder valorar el impacto de cada uno de los estudios en las estimaciones combinadas y así, poder analizar más en profundidad la sensibilidad e influencia de los estudios. Este análisis de influencia de cada uno de los estudios se realiza mediante la eliminación de cada uno de ellos, uno por uno, y recalculando, tras su eliminación, el valor de los resultados combinados.

#### **1.6.4. Sesgo de publicación**

No fue posible evaluar la posibilidad de sesgo de estudios pequeños o sesgo de publicación mediante el análisis gráfico (gráfico en embudo y gráfico en embudo extendido) y pruebas de asimetría, ya que ningún resultado presentó el mínimo recomendado de diez estudios (Lin & Chu, 2018).

#### **1.7. Software**

En el caso de los análisis realizados en los estudios en modelos animales de depresión, usamos software gráfico para obtener valores de medias y DS en caso de que los resultados de los estudios incluidos solo se presentaran en gráficos (<http://getdata-graph-digitizer.com/>). Todos los análisis se realizaron con el programa R (Jalal et al.,

2017) y bibliotecas adecuadas (meta, metafor, metasens) (Balduzzi et al., 2019; Polanin et al., 2017; Viechtbauer, 2010;).

## 2. METODOLOGÍA EMPLEADA EN LA EXPERIMENTACIÓN CLÍNICA

### 2.1. Estrategia de búsqueda

Hemos utilizado una revisión de revisiones junto con una revisión rápida para contrastar los resultados obtenidos en la revisión de la eficacia de AIs en modelos animales de depresión, con los resultados de estudios clínicos de la eficacia del tratamiento con AIs en depresión. La revisión de revisiones permite obtener una valoración general del efecto de la intervención en el problema que se considera (Pollock et al., 2020), mientras que la revisión rápida se basa, en nuestro caso, en la valoración y extracción de los efectos individuales de los ensayos localizados a partir de la revisión de revisiones (Plüddemann et al., 2018).

### 2.2. Criterios de inclusión/exclusión

Incluimos RSs que presentaban MAs de ensayos clínicos aleatorizados y que examinaban el efecto de AIs en síntomas de depresión. Las revisiones narrativas fueron excluidas.

Las revisiones debían incluir necesariamente adultos que presentaran un diagnóstico clínico de depresión según criterios diagnósticos estandarizados (criterios DSM, clasificación internacional de las enfermedades (CIE), etc).

Las intervenciones debían ser AINEs administrados en alguna de las siguientes condiciones:

- como único tratamiento para la depresión
- como tratamiento coadyuvante o añadido a otro tratamiento no psicofarmacológico (p.ej., otro AI o analgésico)
- como tratamiento añadido para incrementar la eficacia de otros tratamientos psicofarmacológicos (normalmente ADs de primera línea de tratamiento)

#### 2.2.1. Comparaciones de interés:

- Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) versus placebo en cualquier condición

- AINEs versus placebo en la condición de único tratamiento para la depresión
- AINEs versus placebo en la condición de tratamiento coadyuvante
- AINEs versus placebo en la condición de tratamiento añadido

## 2.3. Intervenciones y resultados a valorar

### 2.3.1. Modelos y resultados primarios

- Reducción de la presencia de síntomas depresivos valorada mediante la puntuación final o de cambio de escalas validadas de valoración de síntomas de depresión (p.ej., la escala de depresión de Hamilton de 17 ítems – 17-items HDRS).

### 2.3.2. Modelos y resultados secundarios

- Respuesta clínica (reducción de al menos un 50% en la puntuación total de síntomas depresivos desde la línea basal o criterio similar).
- Remisión (puntuación coherente con la remisión del cuadro clínico de depresión, normalmente una puntuación igual o inferior a 7 en la 17-items HDRS, o su equivalente en otras escalas de depresión).
- Abandonos del estudio por cualquier causa.

## 2.4. Estrategias de búsqueda para la identificación de revisiones

Se realizó la búsqueda de información en dos bases de datos específicas de RSs: la Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), y Epistemonikos (**ANEXO II**). La CDSR recoge las revisiones sistemáticas y sus protocolos publicadas por la Colaboración Cochrane (<http://www.cochranelibrary.com/>) mientras que Epistemonikos (<http://www.epistemonikos.org/>) incluye todo tipo de revisiones a partir de búsquedas sistematizadas en las siguientes bases de datos:

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- PubMed
- EMBASE
- CINAHL
- PsycINFO

- LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- The Campbell Collaboration online library
- JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports
- EPPI-Centre Evidence Library

Las revisiones localizadas fueron evaluadas por dos investigadores para determinar su inclusión o no en la revisión de revisiones. En su caso, las posibles discrepancias fueron resueltas por consenso.

## **2.5. Identificación de estudios para la revisión rápida**

Se realizó a partir de los estudios incluidos en las revisiones localizadas. Realizamos la selección de los estudios primarios a incluir en la revisión rápida investigando el solapamiento de estudios mediante una matriz de estudios por revisión, lo que permitió seleccionar el conjunto de estudios independientes a analizar.

## **2.6. Extracción y análisis de datos**

La extracción de datos se realizó por un revisor mientras que otro revisor supervisó la validez y fiabilidad de los resultados extraídos. En su caso, las posibles discrepancias entre los revisores fueron resueltas por consenso.

## **2.7. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión rápida y de la calidad de los resultados de la revisión**

La calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión rápida se hizo aplicando los criterios Cochrane de riesgo de sesgos (Higgins & Green, 2011), que incluyen las siguientes siete dimensiones (Tabla 8).

**Tabla 8.** Tipos de sesgos utilizados para evaluar la calidad metodológica de cada uno de los estudios seleccionados para el análisis de la eficacia de Als en pacientes con depresión. Los diferentes sesgos evaluados se extrajeron de la herramienta “Cochrane’s RoB tool”.

Ítem	Dominio	Descripción
1	Sesgo de selección (generación de la secuencia aleatoria)	Describe el método utilizado para generar la secuencia de asignación con suficiente detalle para permitir su evaluación.
2	Sesgo de selección (ocultamiento de la asignación)	Describe el método utilizado para ocultar la secuencia de asignación con suficiente detalle para determinar si las asignaciones de intervención podrían haberse previsto antes o durante el estudio.
3	Sesgo de desempeño (cegamiento de participantes y personal)	Describe todas las medidas utilizadas, si las hubo, para cegar a los participantes del estudio y al personal del conocimiento de qué intervención recibió cada participante.
4	Sesgo de detección (cegamiento de las evaluaciones de los resultados)	Describe todas las medidas utilizadas, si las hubo, para cegar a los evaluadores de resultado del conocimiento de qué intervención recibió cada participante.
5	Sesgo de desgaste (datos de resultados incompletos)	Describe la integridad de los datos de resultado para cada resultado principal, incluidas las tasas de pérdidas y las exclusiones del análisis. Indica si se informaron las pérdidas y las exclusiones en cada grupo de intervención y los motivos de las pérdidas / exclusiones.
6	Sesgo de notificación (notificación selectiva)	Indica la posibilidad de un informe selectivo de resultados en base al protocolo del estudio.
7	Otros	Cualquier preocupación importante sobre el sesgo que no se haya abordado anteriormente

La calidad de los resultados de la revisión se hizo aplicando los criterios GRADE para estudios experimentales (<http://grade.pro.org>) a todos los resultados seleccionados. Los cinco criterios GRADE utilizados para valorar la confianza de los efectos registrados en ensayos aleatorizados fueron los mismo que los utilizados en la investigación básica.

La valoración del riesgo de sesgos y de la calidad de los resultados se realizó por un revisor mientras que otro revisor supervisó la validez y fiabilidad de los resultados extraídos. En su caso, las posibles discrepancias entre los revisores fueron resueltas por consenso.



## 2.8. Síntesis y descripción de los resultados

Para la revisión de revisiones los resultados se presentaron de acuerdo a como fueron recogidos en las revisiones originales. En este caso no tuvimos en cuenta la presencia de solapamiento de estudios entre las revisiones incluidas, dado que el objetivo era presentar los resultados tal y como fueron descritos en las revisiones originales. Obviamente no realizamos una combinación de resultados.

Para la síntesis y descripción de los resultados de la revisión rápida seguimos los pasos habituales en RSs.

### 2.8.1. Extracción de efectos

Para resultados continuos, extrajimos los tamaños de muestra, las medias y sus DS, en cada grupo de comparación, para calcular DM o la DMS. Utilizamos la DM cuando todos los resultados estaban basados en la misma escala de medición, y la DMS cuando los resultados fueron evaluados por distintas escalas y tipo de medición. La interpretación de la relevancia del efecto en la DM se basó en el valor de la diferencia mínimamente importante (DMI) en el caso de que estuviera descrita para la escala correspondiente (Hengartner 2020). La interpretación de la relevancia del efecto en la DMS siguió los criterios habituales de efecto pequeño ( $DMS=0,2$ ), efecto moderado ( $DMS=0,5$ ), o efecto grande ( $DMS=0,8$ ) (Cohen, 1988).

Para resultados dicotómicos, extrajimos el número de participantes que experimentaron el resultado de interés y el número total de participantes, en cada grupo de comparación, para calcular el riesgo relativo (RR) y la diferencia absoluta de riesgo (DR). Mientras que el RR informa de la probabilidad individual de presentar el resultado de interés en el grupo experimental, la diferencia de riesgos informa sobre el efecto de la intervención a nivel de la población en términos absolutos.

La extracción de efectos se realizó por uno de los revisores mientras que el otro revisor valoró la validez y fiabilidad de la extracción. En caso de discrepancias, estas se resolvieron mediante discusión y consenso entre los revisores.

### 2.8.5. Combinación de efectos

Utilizamos un modelo de efectos fijos para combinar los resultados. El modelo de efectos fijos asume que el conjunto de estudios que se combina es el único que importa, y presenta una inferencia condicional a los estudios que se combinan (Hedges y Vevea, 1998). Utilizamos también el modelo de EAs, pero solo de manera instrumental como información accesoria para valorar la precisión de los resultados según los criterios GRADE.

### 2.8.3. Heterogeneidad de efectos entre estudios

Evaluamos la heterogeneidad con el estadístico  $I^2$  que refleja el porcentaje de la variabilidad total que se debe a la variación de efectos entre los estudios (Higgins et al., 2003). Interpretamos la heterogeneidad, o no, de resultados en base al valor de la  $I^2$  y a la evaluación visual del solapamiento de los IC en la estimación de los estudios individuales. Consideramos valores de  $I^2$  superiores al 60% y sin solapamiento en los IC, como heterogeneidad a explicar mediante análisis de subgrupos o meta-regresión si los datos lo permiten. En el caso de heterogeneidad excesiva no explicada, decidimos seguir presentando los resultados de la estimación combinada, aunque disminuyendo en este caso la calidad de la evidencia en GRADE por inconsistencia.

### 2.8.4. Análisis de subgrupos

Se seleccionaron *a priori* dos características a nivel de los estudios que pudieran tener algún papel en la explicación de la posible heterogeneidad de efectos entre los estudios: (i) la gravedad de síntomas depresivos valorados en la línea basal, y (ii) las características de administración de AINEs en los estudios.

Valoramos la gravedad de la sintomatología depresiva en la línea basal asumiendo una distribución normal de las puntuaciones medias de la HDRS de 17 ítems en cada estudio que la incluyó. Las puntuaciones y su interpretación habitual son las siguientes:

- puntuación total menor o igual a 7: sin depresión
- 8 – 12: depresión dudosa
- 13 – 17: depresión suave
- 18 – 24: depresión moderada

- 25 o más: depresión severa/grave

Clasificamos las características de administración de AINEs como:

- *Per se*: estudios que comparan directamente la eficacia de AIs *versus* placebo en participantes con criterios clínicos de depresión.
- *Add-on* o tratamiento añadido: estudios que comparan la eficacia de otros tratamientos no psicotrópicos más AIs *versus* otros tratamientos no psicotrópicos más placebo en participantes con criterios clínicos de enfermedades inflamatorias y criterios clínicos de depresión.
- *Augmentation* o tratamiento potenciador: estudios que comparan un tratamiento AD más AIs como tratamiento potenciador *versus* un tratamiento AD más placebo.

#### **2.8.5. Sesgo de publicación o de pequeños estudios**

Planificamos usar gráficos de embudo y test estadísticos de su asimetría si había al menos 10 estudios respecto de cada resultado a evaluar. En el caso de sospecha de sesgo de publicación, y si los datos lo permitiesen, planificamos realizar análisis de modelos de selección asumiendo un escenario de sesgo de publicación.

#### **2.9. Software**

Utilizamos Review Manager 5 ([The Nordic Cochrane Centre and The Cochrane Collaboration, 2012](#)), y programas específicos en R (meta, metafor) para los análisis estadísticos ([Schwarzer, 2007](#); [Viechtbauer, 2010](#)).

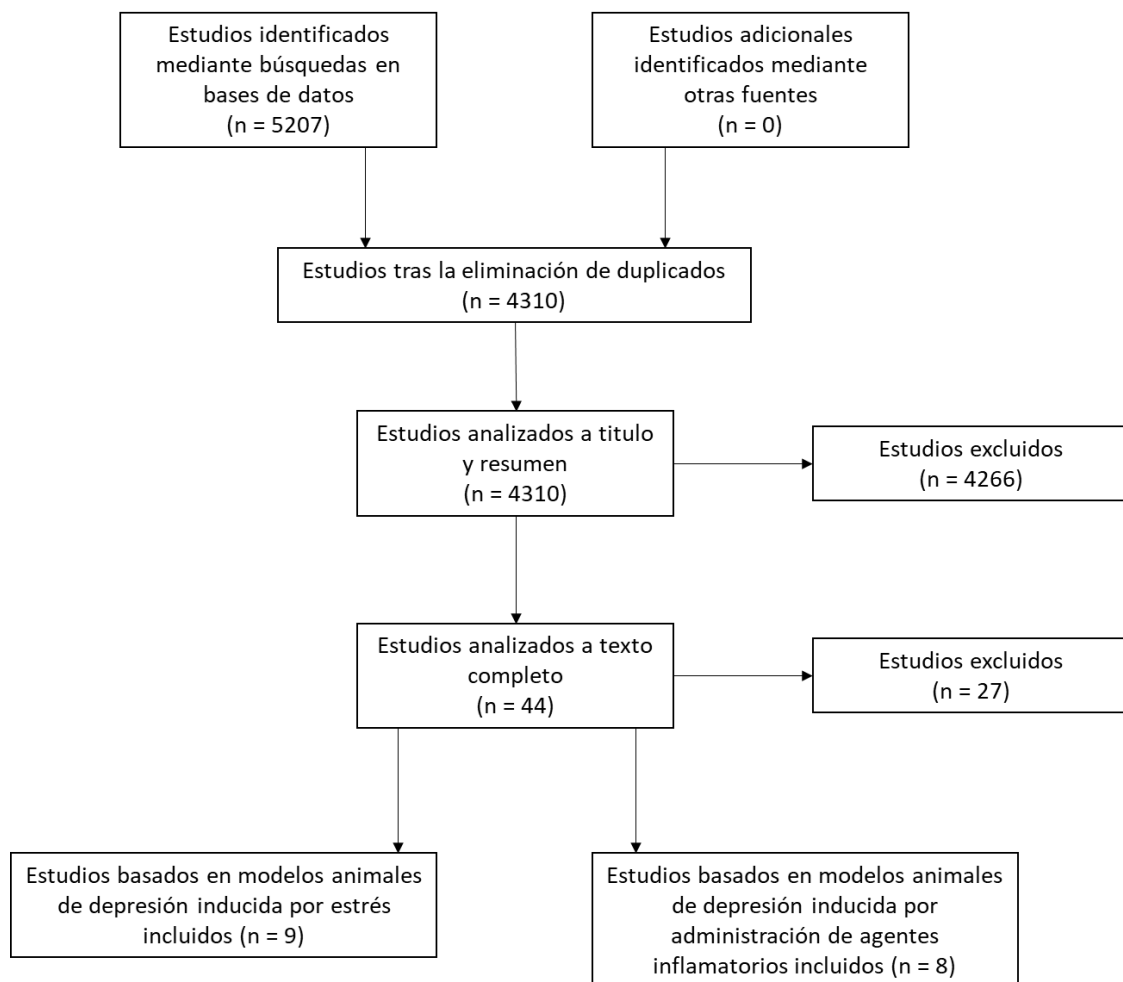


# RESULTADOS

## 1. MODELOS ANIMALES DE DEPRESIÓN INDUCIDA POR ESTRÉS

### 1.1. Diagrama de flujo

Tras la eliminación de duplicados, se obtuvieron 4310 estudios de la búsqueda en EMBASE y MEDLINE, de los cuales, 4266 fueron excluidos tras el análisis del título y resumen. A continuación, se analizaron los 44 estudios a texto completo restantes, de los cuales 27 fueron excluidos con razones (**ANEXO IV**) y 17 se incluyeron en el estudio por cumplir con todos los criterios impuestos. De esos 17 estudios seleccionados, 9 están basados en modelos de depresión inducida por estrés, y 8 en modelos de depresión inducida por agentes inflamatorios (**Figura 2**).



**Figura 2.** Diagrama de flujo de estudios de eficacia de antiinflamatorios en modelos animales de depresión.

## 1.2. Características de los estudios para la evaluación de la eficacia de los antiinflamatorios en modelos animales de depresión inducida por estrés

El análisis se basó en 9 estudios, 7 realizados en ratas y 2 en ratones, en los cuales el tipo de estrés utilizado para crear el modelo animal fue el CMS. La intervención administrada para todos los casos fueron AIs, bien AINEs (ej. Aspirina) o AIs esteroideos (ej. dexametasona). Los sujetos experimentales se dividieron en función del test comportamental por el cual fue evaluada la eficacia de los AIs en depresión: SPT, FST, OFT, DLB, LA, EPM y MMT (**Tabla 9**).

En el caso de [Kiroglu 2016](#), el estudio separa los resultados por sexo, y, ya que en los demás estudios no se da esta separación, decidimos combinar los datos de ambos sexos. Por otro lado, [Li 2017](#) separa los resultados en función de la aparición o no de espacios dilatados de Virchow-Robin (dVRSs), debido a que la aparición de estos dVRSs no afecta a nuestros análisis, se combinaron ambos grupos. En cuanto a [Santiago 2014](#), debido a la imposibilidad de extraer los datos de SPT de la gráfica por la baja calidad de esta, no se incorporaron estos datos a nuestro estudio. Finalmente, en el caso de [Perveen 2018](#) utilizó un diferente método de cuantificación de los resultados para los casos de FST y EPMT, por lo que, no pudimos tenerlo en cuenta para nuestros análisis.

**Tabla 9.** Ensayos aceptados clasificados en los diferentes resultados utilizados para evaluar la eficacia de los Als en modelos animales de depresión inducidos por estrés.

Estudio	Población	Tipo de estrés	Intervención	Test	Comentarios
Bhatt 2015	Rata	CMS	Dexametasona	SPT FST EPMT DLB LA	
Kiroglu 2016	Ratón	CMS	Dipirona	FST	Análisis por sexo
Li 2017	Rata	CMS	Aspirina	SPT FST MMT	Diferencia entre dVRSs y no dVRSs
Santiago 2014	Rata	CMS	Celecoxib Piroxicam	SPT OFT	Gráfica SPT de mala calidad imposible extraer los datos
Perveen 2018	Rata	CMS	Diclofenaco	FST MMT EPMT	Método de cuantificación diferente para FST y EPMT
Chen 2017	Rata	CMS	Meloxicam	SPT FST	
Guo 2009	Rata	CMS	Celecoxib	SPT OFT	
Luo 2017	Rata	CMS	Meloxicam	SPT MMT	
Gamble-George 2016	Ratón	CMS	Lumiracoxib	OFT EPMT	

CMS: estrés leve crónico; SPT: prueba de preferencia a sacarosa; FST: test de natación forzada; EPMT: test del laberinto elevado; DLB: caja oscura/clara; LA: actividad locomotora; MMT: prueba de laberinto de Morris; OFT: prueba de campo abierto; dVRSs: espacios dilatados de Virchow-Robin.

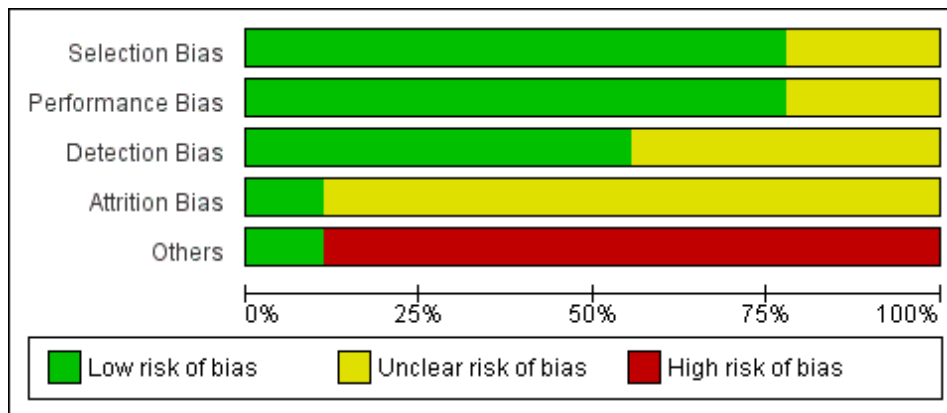
### 1.3. Calidad metodológica

Con el fin de evaluar la calidad de los estudios seleccionados, tomando como base el como base la herramienta “SYRCLE’s RoB tool” desarrollada por el grupo SYRCLE, se agregaron algunas modificaciones para una mejor aplicación en el campo de la depresión. Por tanto, el análisis de la calidad metodológica se realizó mediante el análisis de cinco sesgos: (1) sesgo de selección, (2) sesgo de rendimiento, (3) sesgo de detección, (4) sesgo de desgaste y (5) otros sesgos. El ítem “Otros” representa a problemas asociados a la extracción de datos, es decir, si los datos fueron obtenidos directamente de tablas o texto, o si fueron extraídos de las gráficas utilizando para ello el programa ya mencionado en métodos.

Una vez establecidos los sesgos a tener en cuenta, analizamos cada estudio y su riesgo de sesgo clasificado como bajo, poco claro o alto para cada uno de los ítems (**Tablas 10A y 10B**) (**ANEXO V**).



**Tabla 10A.** Riesgo de sesgo global encontrado en los estudios de modelos animales de depresión basados en estrés. Cada ítem se ha evaluado como de bajo riesgo de sesgo, riesgo de sesgo poco claro o alto riesgo de sesgo, según los ítems descritos en la **Tabla 7**.



**Tabla 10B.** Riesgo de sesgo encontrado en cada uno de los estudios de modelos animales de depresión basados en estrés. Cada ítem se evaluó como de bajo riesgo de sesgo, riesgo de sesgo poco claro o alto riesgo de sesgo según el grado de cumplimiento de cada ítem descrito en la **Tabla 7**.

	Selection Bias	Performance Bias	Detection Bias	Attrition Bias	Others
Bhatt 2016	?	+	+	+	-
Chen 2017	+	+	?	?	-
Gamble-George 2016	?	+	+	?	-
Guo 2009	+	+	+	?	+
Kiroglu 2016	+	+	?	?	-
Li 2017	+	?	?	?	-
Luo 2017	+	?	+	?	-
Perveen 2018	+	+	?	?	-
Santiago 2014	+	+	+	?	-

## 1.4. Evaluación de la eficacia de los antiinflamatorios en modelos animales de depresión inducida por estrés

### 1.4.1. Test de natación forzada

Este análisis se basa en 5 estudios que incluyen 150 sujetos experimentales (90 asignados a AIs y 60 asignados a placebo). Para valorar la calidad de los estudios analizados se utilizó la herramienta GRADE, los análisis revelaron que la calidad de los estudios fue muy baja (**Tabla 11**). Todos esos estudios utilizaron CMS como inductor de la depresión y evaluaron la eficacia de los AIs con el FST. Para ello se cuantificó el tiempo de inmovilidad, en segundos, tras la exposición al estrés, en el grupo control y en el grupo tratado con AIs.

Los resultados generales (**Figura 3A**) indican cambios significativos que favorecen la administración de AIs frente al control ( $P$ -valor = 0,0003 para DME y  $P$ -valor = 0,0027 para DM). La DME combinada es -1,42 (IC del 95% = [-2,19; -0,66],  $I^2 = 72.9\%$ ) y la DM combinada es -38,35 (IC del 95% = [-131,73; 55.03],  $I^2 = 90\%$ ). En media, los sujetos experimentales presentaron 38 segundos menos de inmovilidad que los sujetos control.

El IC del 95% en el que se colocaría el valor de la eficacia de los AIs en el modelo de depresión CMS para un posible estudio futuro está entre los valores de -4,07 a 1,22. El valor estimado de la heterogeneidad ( $\tau^2$ ) se situó en un valor de 0,54. El índice  $I^2$  muestra la variación total del tamaño del efecto debido a las diferencias entre estudios no explicadas por el azar. El análisis mostró una alta heterogeneidad entre los estudios (73%).

A continuación, se detallan los resultados del análisis de sensibilidad aplicado a los datos de eficacia de los AIs en el modelo de depresión CMS. Según el gráfico de Baujat, el estudio que contribuye más a la influencia sería [Bhatt 2015](#) y el estudio que más contribuye a la heterogeneidad sería [Chen 2017](#).

Debido a la influencia que ejerce sobre la heterogeneidad, decidimos omitir el artículo [Chen 2017](#) y los resultados obtenidos fueron los siguientes: la DME combinada es -1,22 (IC,5% = [-1,52; -0,73],  $P$ -valor = 0,0001,  $I^2 = 65,8\%$ ,  $\tau^2 = 0,33$ ).

En resumen, la evidencia apoyaría la eficacia de los AIs en el FST, aunque la baja calidad metodológica y alta heterogeneidad, indican que más estudios y de mejor calidad serían necesarios para determinar la eficacia de los AIs en depresión.

#### 1.4.2. Prueba de preferencia de sacarosa

Este análisis se basa en 5 estudios que incluyen 118 sujetos experimentales (62 asignados a AIs y 56 asignados a placebo). La calidad de los estudios analizados, utilizando la herramienta GRADE, fue muy baja (**Tabla 11**). Todos esos estudios utilizaron CMS como inductor de la depresión y evaluaron la eficacia de los AIs con el SPT. El estado depresivo se evaluó mediante el porcentaje de sacarosa consumido tras la inducción del estrés en el grupo control y el grupo tratado.

Los resultados generales (**Figura 3B**) indican diferencias significativas que favorecen la administración de AIs frente a placebo ( $P$ -valor = 0,018 para DME y  $P$ -valor = 0,021 para DM). La DME combinada es 1,553 (IC del 95% = [0,27; 2,83],  $I^2 = 87,1\%$ ) y la DM combinada es 16,14 (IC del 95% = [2,41; 29,88],  $I^2 = 93,4\%$ ). En media, los sujetos experimentales consumieron un 16% más de sacarosa que los animales control.

El IC del 95% en el que se colocaría el valor de la eficacia de los AIs en el modelo de depresión CMS para un posible estudio futuro está entre los valores de -3,17 a 6,28. El valor estimado de la heterogeneidad ( $\tau^2$ ) se situó en un valor de 1,77. El análisis mostró una alta heterogeneidad entre los estudios ( $I^2=87\%$ ).

A continuación, se detallan los resultados de los análisis de sensibilidad aplicados a los datos de eficacia de los AIs en el modelo de depresión CMS. Según el gráfico de Baujat, uno de los datos, concretamente [Chen 2017](#), destaca por su alta contribución tanto al tamaño del efecto como a la heterogeneidad total.

Debido a la influencia que ejerce sobre la heterogeneidad, decidimos omitir el artículo [Chen 2017](#) y los resultados obtenidos fueron los siguientes: la DME combinada es 0,79 (IC 95% = [0,36; 1,23],  $P$ -valor = 0,0004,  $I^2 = 76\%$ ,  $\tau^2 = 0,67$ ).

En resumen, la evidencia apoyaría la eficacia de AIs en el SPT, aunque la baja calidad metodológica y alta heterogeneidad observadas, indican que más estudios y de mejor calidad serían necesarios para determinar la eficacia de los AIs en depresión.

### 1.4.3. Prueba del laberinto de Morris

Este análisis se basa en 2 estudios que incluyen 58 sujetos experimentales (32 asignados a Als y 26 asignados a placebo). Se utilizó la herramienta GRADE para valorar la calidad de los estudios incluidos, los análisis revelaron que la calidad de los estudios fue muy baja (**Tabla 11**). Todos esos estudios utilizaron CMS como un inductor de la depresión y evaluaron la eficacia de los Als con la MMT (latencia de escape (seg.)).

Los resultados generales (**Figura 3C**) indican que no hay cambios significativos entre la administración de Als y el control ( $P$ -valor = 0,098 para DME y  $P$ -valor = 0,115 para DM). La DME combinada es -1,87 (IC del 95% = [-4,04; 0,34],  $I^2 = 86,2\%$ ) y la DM combinada es -17,72 (IC del 95% = [-39,77; 4,33],  $I^2 = 96,5\%$ ). En media, la latencia de escape puede ir desde los 40 segundos en favor al grupo experimental, a 4 segundos a favor del grupo control.

En resumen, la evidencia no apoyaría la eficacia de Als en el MMT, aunque la baja calidad metodológica y alta heterogeneidad, indican que más estudios y de mejor calidad serían necesarios para determinar la eficacia de los Als en depresión.

### 1.4.4. Prueba del laberinto elevado

Este análisis se basa en 2 estudios que incluyen 50 sujetos experimentales (27 asignados a antiinflamatorios y 23 asignados a placebo). La calidad de los estudios analizados, utilizando la herramienta GRADE, fue muy baja (**Tabla 11**). Todos los estudios utilizaron CMS como inductor de la depresión y evaluaron la eficacia de los Als con el EPMT. El nivel de depresión es cuantificado evaluando el tiempo que reside, en segundos, el animal en el brazo abierto del laberinto.

Los resultados generales (**Figura 3D**) indican que hay cambios significativos que favorecen la administración de Als frente al grupo control ( $P$ -valor = 0,028 para DME y  $P$ -valor = 0,202 para DM). La DME combinada es 0,65 (IC del 95% = [0,07; 1,24],  $I^2 = 0\%$ ) y la DM combinada es 15,66 (IC del 95% = [-8,37; 39,69],  $I^2 = 52,4\%$ ). Es decir, los sujetos experimentales estarían casi 16 segundos más en el brazo abierto.

En resumen, la evidencia apoyaría la eficacia de AIs en el EPMT, aunque la baja calidad metodológica y alta heterogeneidad, indican que más estudios y de mejor calidad serían necesarios para determinar la eficacia de los AIs en depresión.

#### **1.4.5. Caja oscura / clara**

Este análisis se basa en 1 estudio que incluye 18 sujetos experimentales (12 asignados a AIs y 6 asignados a placebo). Se utilizó CMS como inductor de la depresión y se evaluó la eficacia de los AIs con la DLB (número de transiciones entre dos compartimentos).

Los resultados generales indican que no hay cambios entre los AIs y el placebo ( $P$ -valor = 0,886 para DME y  $P$ -valor = 0,876 para DM). La DME combinada es -0,072 (IC del 95% = [-1,05; 0,91]) y la DM combinada es -0,17 (IC del 95% = [-2,31; 1,97]). La evidencia, basada en un solo estudio, no es suficiente para determinar la eficacia de los AIs en este modelo.

#### **1.4.6. Prueba de campo abierto**

Este análisis se basa en 1 estudio que incluye 24 sujetos experimentales (16 asignados a antiinflamatorios y 8 asignados a placebo). El estudio utilizó CMS como inductor de la depresión y evaluó la eficacia de los AIs con la prueba de campo abierto (Distancia recorrida (m)).

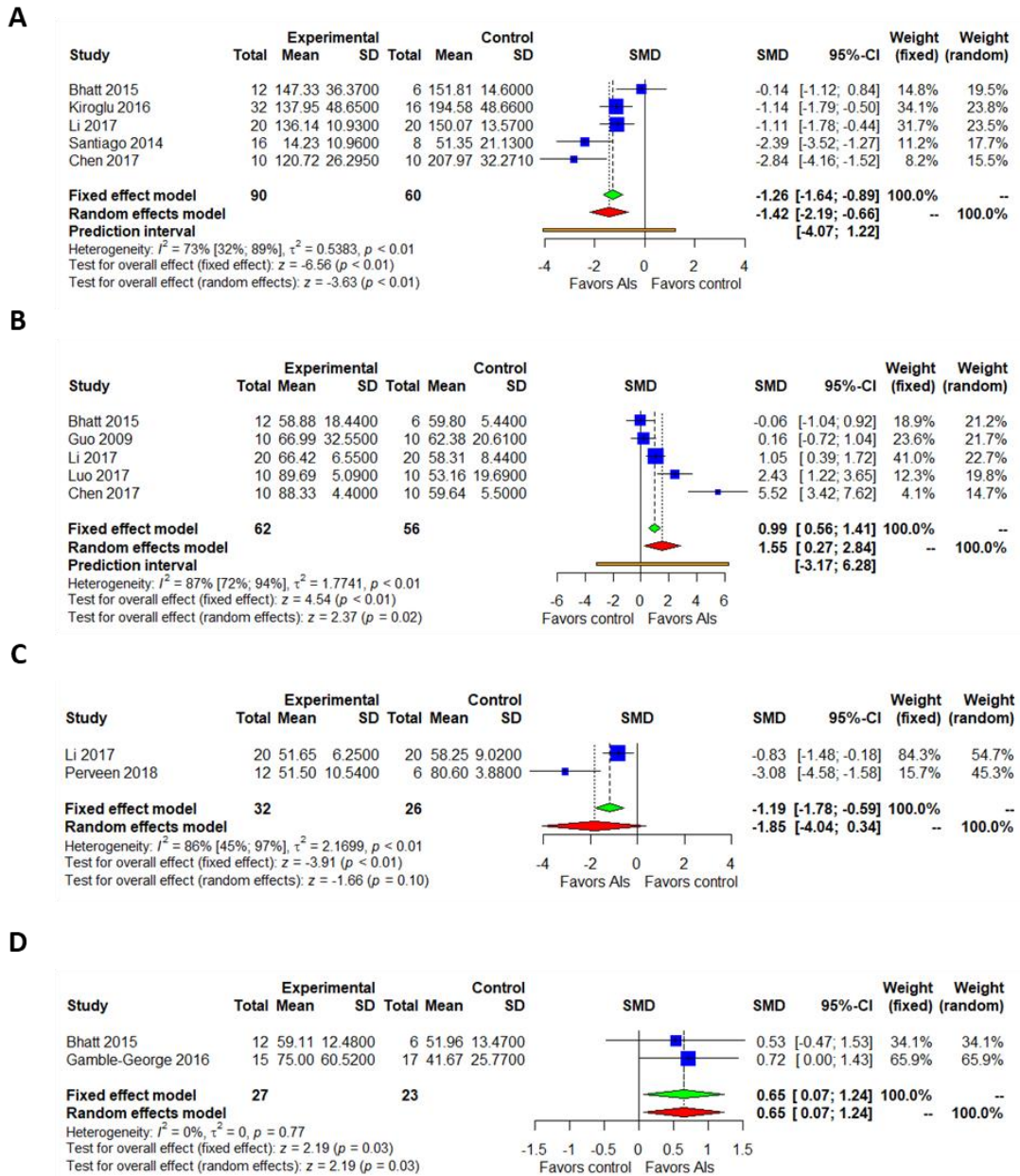
Los resultados generales indican que no hay cambios entre los AIs y el placebo ( $P$ -valor = 0,416 para DME y  $P$ -valor = 0,276 para DM). La DME combinada es -0,35 (IC del 95% = [-1,21; 0,50]) y la DM combinada es -2,63 (IC del 95% = [-7,36; 0,21]). La evidencia, basada en un solo estudio, no es suficiente para determinar la eficacia de la administración de AIs en este modelo.

#### **1.4.7. Actividad locomotora**

Este análisis se basa en 1 estudio que incluye 18 sujetos experimentales (12 asignados a AIs y 6 asignados a placebo). El estudio utilizó CMS como inductor de la depresión y evaluó la eficacia de los AIs con la prueba de LA (número de puntos de corte).

Los resultados generales indican que no hay cambios entre los AIs y el placebo ( $P$ -valor = 0,5851 para DME y  $P$ -valor = 0,5719 para DM). La DME combinada es 0,2744 (IC del

95% = [-0,711; 1,260]) y la DM combinada es 1,88 (IC del 95% = [-4,64; 8,40]). La evidencia, basada en un solo estudio, no es suficiente para determinar la eficacia de la administración de Als en este modelo.



**Figura 3.** “Forest plot” del MA de los estudios que analizaron la eficacia de los Als en el modelo de depresión inducido por estrés. **A.** Para los datos extraídos de FST. **B.** Para los datos extraídos de SPT. **C.** Para los datos extraídos de MMT. **D.** Para los datos extraídos de EPMT.

**Tabla 11.** GRADE de los estudios de modelos animales de depresión inducidos por estrés.

Resumen de los resultados:

**Antiinflamatorios vs control en modelos animales de depresión inducidos por estrés**

**Paciente o población:** modelos animales de depresión inducidos por estrés

**Configuración:**

**Intervención:** Antiinflamatorios

**Comparación:** control

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con control	Riesgo con CMS				
Test de natación forzada (Forced swimming test) (FST) evaluado con: tiempo de inmovilidad (seg.): menor es mejor	-	SMD 1.15 menor (1.86 menor a 0.45 menor)	-	150 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕ MUY BAJA a,b,c,d	A pesar de que evidencia encontrada sugiere que la administración de Als en modelos animales de depresión basados en la inducción de estrés y valorados por FST, disminuirían el tiempo de inmovilidad y, por tanto, mejorarían la sintomatología de la depresión, la baja calidad metodológica y alta heterogeneidad, indican que más estudios y de mejor calidad serían necesarios para determinar la eficacia de los Als en depresión.
Test de preferencia a sacarosa (Sucrose preference test) (SPT) evaluado con: cantidad de sacarosa consumida (%): cuanto más mejor	-	SMD 1.55 más alto. (0.27 más alto. a 2.84 más alto.)	-	118 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕ MUY BAJA a,b,c,d	La evidencia encontrada sugiere que la administración de Als en modelos animales de depresión basados en la inducción de estrés y valorados por SPT, aumentarían el porcentaje de consumo de sacarosa, que se traduce en una mejora de la sintomatología de la depresión. Pero la baja calidad metodológica y alta heterogeneidad observadas, indican que más estudios y de mejor calidad serían necesarios para determinar la eficacia de los Als en depresión.
Test del laberinto elevado (Elevated plus maze test) (EPMT) evaluado con: Tiempo residido en el brazo abierto (seg.): cuanto más mejor	-	SMD 0.65 más alto. (0.07 más alto. a 1.24 más alto.)	-	50 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕ MUY BAJA a,b,c,e	A pesar de que evidencia encontrada sugiere que la administración de Als en modelos animales de depresión basados en la inducción de estrés y valorados por EPMT, aumentarían el tiempo de residencia en el brazo abierto y por tanto, mejorarían la sintomatología de la depresión, la baja calidad metodológica y alta heterogeneidad, indican que más estudios y de mejor calidad serían necesarios para determinar la eficacia de los Als en depresión.

Resumen de los resultados:

**Antiinflamatorios vs control en modelos animales de depresión inducidos por estrés**

**Paciente o población:** modelos animales de depresión inducidos por estrés

**Configuración:**

**Intervención:** Antiinflamatorios

**Comparación:** control

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con control	Riesgo con CMS				
Prueba del laberinto de Morris (Morris maze test) (MMT) evaluado con: latencia de escape (seg.): menos es mejor	-	SMD 1.85 menor (4.04 menor a 0.34 más alto.)	-	58 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕ MUY BAJA a,e,f	La evidencia encontrada sugiere que la administración de Als en modelos animales de depresión basados en la inducción de estrés y valorados por MMT, disminuiría la latencia de escape y por tanto, mejorarían la sintomatología de la depresión. Pero a pesar de los resultados obtenidos, la baja calidad metodológica y alta heterogeneidad, indican que más estudios y de mejor calidad serían necesarios para determinar la eficacia de los Als en depresión.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

AI: Antiinflamatorio; IC: Intervalo de confianza; EPMT: Test del laberinto elevado; FST: Test de natación forzada; MMT: Prueba del laberinto de Morris; SMD: Diferencia media estandarizada; SPT: Test de preferencia a sacarosa

**Grados de evidencia del GRADE Working Group**

**Alta certeza:** Estamos muy seguros de que el efecto real se aproxima al de la estimación del efecto.

**Certeza moderada:** Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

**Certeza baja:** nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto

**Certeza muy baja:** tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

**Explicaciones**

a. Basándonos en la tabla de calidad metodológica creada tomando como base la herramienta "SYRCIE's tools" del grupo SYRCLE, se determinó que la calidad metodológica de los estudios incluidos fue baja.

b. Debido a la alta heterogeneidad, no explicada, se determinó que el grado de inconsistencia de los estudios analizados fue serio.

c. Debido a la baja calidad metodológica encontrada y a la alta heterogeneidad, no explicada por ninguna causa, se determinó que la capacidad para poder trasladar los datos obtenidos de la experimentación animal a clínica era baja, y por tanto, la evidencia indirecta encontrada fue seria.

d. Tras analizar el IC, el número de animales por estudio y el IC para otro posible estudio futuro, se determinó que la imprecisión observada de los estudios analizados fue seria.

e. Analizando el IC y el número de animales por estudio; y, a pesar de no tener suficiente información para analizar un posible estudio futuro, se determinó que la imprecisión observada en los estudios analizados fue seria.

f. Debido a la baja calidad metodológica encontrada, a pesar de no observar una alta heterogeneidad, consideramos que los datos obtenidos son insuficientes para poder trasladar estos datos a la clínica, por tanto, determinamos que la evidencia indirecta encontrada es seria.



## 2. MODELOS ANIMALES DE DEPRESIÓN BASADOS EN LA ADMINISTRACIÓN DE AGENTES INFLAMATORIOS

### 2.1. Diagrama de flujo

Tras la eliminación de duplicados, se obtuvieron 4310 estudios de la búsqueda en EMBASE y MEDLINE, de los cuales, 4266 fueron excluidos tras el análisis del título y resumen. A continuación, se analizaron los 44 estudios a texto completo restantes, de los cuales 27 fueron excluidos con razones (**ANEXO IV**) y 17 se incluyeron en el estudio por cumplir con todos los criterios impuestos. De esos 17 estudios seleccionados, 9 están basados en modelos de depresión inducida por estrés, y 8 en modelos de depresión inducida por agentes inflamatorios (**Figura 2**).

### 2.2. Características de los estudios para la evaluación de la eficacia de los antiinflamatorios en modelos animales de depresión inducidos por la administración de agentes inflamatorios

El análisis se basó en 8 estudios que incluyeron 198 sujetos experimentales, de estos estudios 3 fueron realizados en rata y los otros 5 en ratón. En todos los casos se administraron AIs, bien AINEs o bien esteroideos. Los sujetos experimentales se dividieron en función del test comportamental utilizado para evaluar la eficacia de los AIs en modelos animales de depresión: SPT, FST y TST (**Tabla 12**).

En el caso de [Saito 2008](#), las unidades utilizadas para la cuantificación fueron diferentes a las utilizadas por otros grupos, y debido a imposibilidad de normalizar estos datos, no se tuvieron en cuenta para nuestros análisis. Por otro lado, en el caso de [Dostal 2017](#), no se utilizaron test comportamentales para la valoración de la depresión, por lo que tampoco fue utilizado en los análisis.

**Tabla 12.** Estudios aceptados clasificados en los diferentes test utilizados para evaluar la eficacia de los AIs en modelos animales de depresión inducidos por agentes inflamatorios.

Estudio	Población	Tipo de estrés	Intervención	Test	Comentarios
Fischer 2015	Rata	INF- $\alpha$	Celecoxib	FST	
Maciel 2013	Ratón	LPS	Dexametasona Dipirona Celecoxib	FST TST	
Mesripour 2019	Rata	INF- $\gamma$	Celecoxib Ibuprofeno	SPT FST	
Norden 2015	Rata	Tumor	Ibuprofeno	FST	
Saito 2008	Ratón	LPS	Dexametasona	SPT	Unidades diferentes
Saleh 2014	Ratón	LPS	Ibuprofeno	FST TST	
Shaikh 2016	Ratón	LPS	Dexametasona	FST SPT	
Dostal 2017	Ratón	LPS	Dexametasona	INF- $\gamma$ TNF- $\alpha$	No hay test comportamental

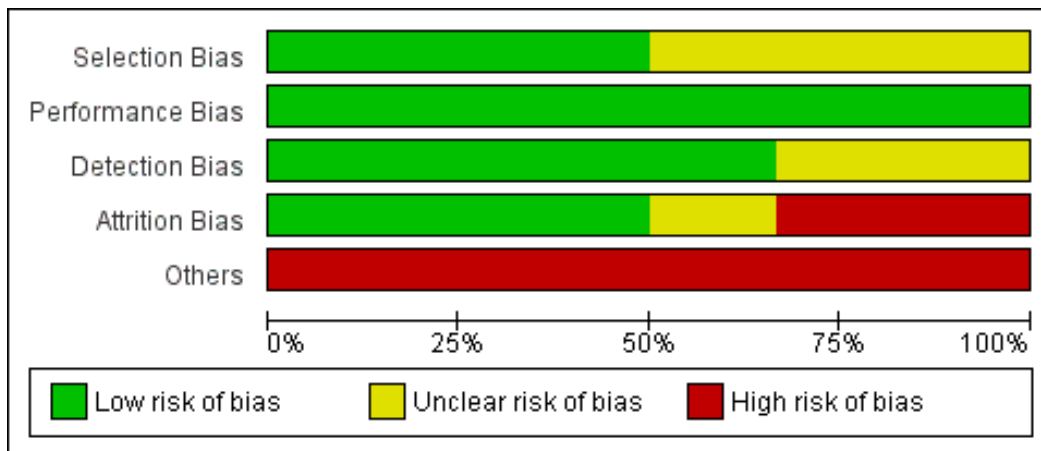
INF: interferón; LPS: lipopolisacárido; FST: test de natación forzada; TST; test de suspensión de cola; SPT: prueba de preferencia a sacarosa; TNF: factor de necrosis tumoral.

### 2.3. Calidad metodológica

Al igual que en el caso de los modelos animales de depresión basados en la inducción de estrés, con el fin de evaluar la calidad de los estudios seleccionados, se utilizó el protocolo creado tomando como base el protocolo publicado por el grupo SCYRCLE. El análisis de la calidad metodológica realizado mediante el análisis de cinco sesgos (**Tabla 7**).

Una vez establecidos los sesgos a tener en cuenta, analizamos cada estudio y su riesgo de sesgo clasificándolo como bajo, poco claro o alto para cada uno de los ítems (**Tabla 13A y 13B**) (**ANEXO VI**). El ítem “Otros” representa a problemas asociados a la extracción de datos, es decir, si los datos fueron extraídos directamente de tablas o texto, o si fueron obtenidos de las gráficas utilizando para ello el programa ya mencionado.

**Tabla 13A.** Riesgo de sesgo global encontrado en los estudios en modelos animales inducidos por la administración de agentes inflamatorios. Cada ítem se evaluó como de bajo riesgo de sesgo, riesgo de sesgo poco claro o alto riesgo de sesgo según los ítems descritos en la **Tabla 7**.



**Tabla 13B.** Riesgo de sesgo encontrado en cada uno de los estudios en modelos animales inducidos por la administración de agentes inflamatorios. Cada ítem se evaluó como de bajo riesgo de sesgo, riesgo de sesgo poco claro o alto riesgo de sesgo según el grado de cumplimiento de cada ítem descrito en la **tabla 7**.

	Selection Bias	Performance Bias	Detection Bias	Attrition Bias	Others
Fisher 2015	+	+	+	-	-
Maciel 2013	?	+	?	-	-
Mesripour 2019	+	+	+	+	-
Norden 2015	?	+	+	+	-
Saleh 2014	?	+	?	?	-
Shaikh 2016	+	+	+	+	-

## 2.4. Evaluación de la eficacia de los antiinflamatorios en modelos animales de depresión inducidos por la administración de agentes inflamatorios

### 2.4.1. Test de natación forzada

Este análisis se basa en 5 estudios que incluyen 88 sujetos experimentales (47 asignados a AIs y 41 asignados a placebo). Para valorar la calidad de los estudios analizados se utilizó la herramienta GRADE, los análisis revelaron que la calidad de los estudios fue baja o muy baja (**Tabla 14**). Todos esos estudios utilizaron la inflamación como inductor de la depresión y evaluaron la eficacia de los AIs con el FST. La depresión se evaluó mediante la cuantificación del tiempo de inmovilidad, en segundos, de los modelos animales de depresión inducida por la administración de agentes inflamatorios, tanto en el grupo control como en el tratado.

Los resultados generales (**Figura 4A**) indican que hay cambios significativos que favorecen la administración de AIs frente a la administración de placebo ( $P$ -valor = 0,0001 para DME y  $P$ -valor = 0,0001 para DM). La DME combinada es -2,23 (IC del 95% = [-3,3; -1,16],  $I^2 = 70,2\%$ ) y la DM combinada es -58,05 (IC del 95% = [-78,28; -37,81],  $I^2 = 73,5\%$ ). En media, los sujetos experimentales presentan 58 segundos menos de inmovilidad que los sujetos control.

El IC del 95% en el que se colocaría el valor de la eficacia de los AIs en el modelo inflamatorio de depresión para un posible estudio futuro se encuentra entre los valores de -5,86 a -1,40. El valor estimado de la heterogeneidad ( $\tau^2$ ) se colocó en un valor de 1,004. El análisis mostró una heterogeneidad moderada entre los estudios ( $I^2=70\%$ ).

A continuación, se detallan los resultados del análisis de sensibilidad aplicado a los datos de eficacia de los AIs en el modelo inflamatorio de depresión. Según el gráfico de Baujat, uno de los estudios, concretamente el de [Fisher 2015](#), destaca por su alta contribución a la magnitud del efecto. Además, el estudio de [Saleh 2014](#) destaca por su alta contribución a la heterogeneidad total.

Debido a estos resultados, se decidió omitir el estudio que ejerce mayor heterogeneidad, Saleh 2014, y los resultados obtenidos fueron los siguientes: la DME combinada es -1.65 (IC 95% = [-2.23; -1.07],  $P$ -valor < 0.0001,  $I^2 = 60,3\%$ ,  $\tau^2 = 0.558$ ).

En resumen, la evidencia apoyaría la eficacia de la administración de AIs en el FST, aunque, la baja calidad metodológica y alta heterogeneidad, indican que más estudios y de mejor calidad serían necesarios para determinar la eficacia de los AIs en depresión.

#### **2.4.2. Prueba de preferencia de sacarosa**

Este análisis se basa en 2 estudios que incluyen 38 sujetos experimentales (26 asignados a antiinflamatorios y 14 asignados a placebo). La calidad de los estudios analizados, utilizando la herramienta GRADE, fue baja (**Tabla 14**). Todos esos estudios utilizaron la inflamación como inductor de la depresión y evaluaron la eficacia de los AIs con el SPT (% de consumo de sacarosa).

Los resultados generales (**Figura 4B**) indican diferencias significativas que favorecen la administración de AIs frente al control ( $P$ -valor = 0,0001 para DME y  $P$ -valor = 0,0001 para DM). La DME combinada es 5,08 (IC del 95% = [3,65; 6,51],  $I^2 = 0\%$ ) y la DM combinada es 17,82 (IC del 95% = [10,97; 24,67],  $I^2 = 91,8\%$ ). En media, el grupo experimental consumiría un 18% más de alimentos con sacarosa que el grupo experimental.

En resumen, la evidencia apoyaría la eficacia de la administración de AIs en el SPT, aunque, la baja calidad metodológica observada y el bajo número de estudios encontrados, indican que más estudios y de mejor calidad serían necesarios para determinar la eficacia de los AIs en depresión.

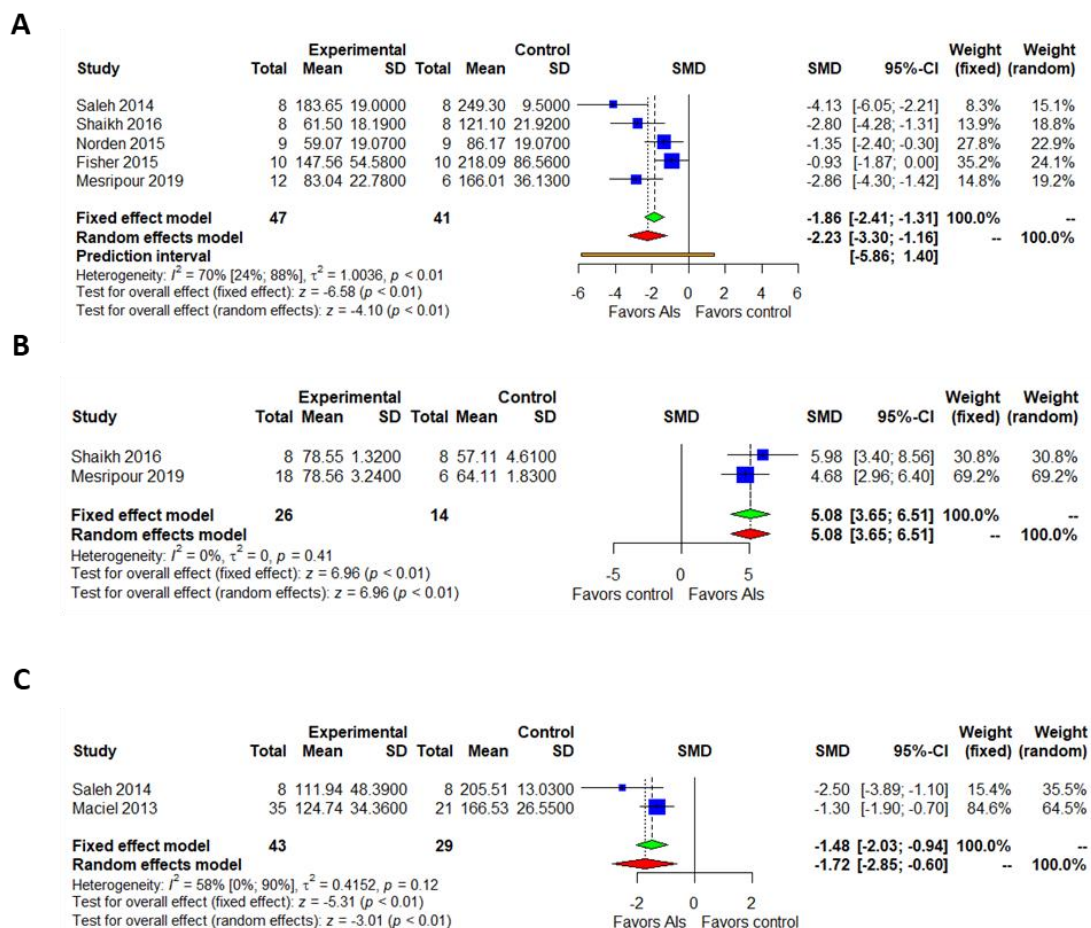
#### **2.4.3. Test de suspensión de cola**

Este análisis se basa en 2 estudios que incluyen 72 sujetos experimentales (43 asignados a antiinflamatorios y 29 asignados a placebo). Se utilizó la herramienta GRADE para valorar la calidad de los estudios incluidos, los análisis revelaron que la calidad de los estudios fue muy baja (**Tabla 14**). Todos esos estudios utilizaron la inflamación como inductor de la depresión y evaluaron la eficacia de los antiinflamatorios con la TST. La

eficacia de la administración de AIs en el modelo de depresión se cuantifico mediante el tiempo de inmovilidad, en segundos, tanto en el grupo tratado como en el control.

Los resultados generales (**Figura 4C**) indican diferencias significativas que favorecen la administración de AIs y frente al placebo ( $P$ -valor = 0,0026 para DME y  $P$ -valor = 0,011 para DM). La DME combinada es -1,72 (IC del 95% = [-2,85; 0,60],  $I^2 = 58\%$ ) y la DM combinada es -65,3 (IC del 95% = [-115,83; -14,77],  $I^2 = 85,5\%$ ). En media, los sujetos experimentales tendrían 65 segundos menos de inmovilidad que los sujetos control.

En resumen, la evidencia apoyaría la eficacia de la administración de AIs en el TST, aunque, el bajo número de estudios encontrados y la baja calidad metodológica de estos, indican que más estudios y de mejor calidad serían necesarios para determinar la eficacia de los AIs en depresión.



**Figura 4.** “Forest plot” del MA de los estudios que analizaron la eficacia de los AIs en el modelo inflamatorio de depresión. **A.** Para los datos extraídos de FST. **B.** Para los datos extraídos de SPT. **C.** Para los datos extraídos de TST.

**Tabla 14.** GRADE de los estudios de modelos animales de depresión inducidos por administración de agentes inflamatorios.

Resumen de los resultados:

**Antiinflamatorios vs control en modelos animales de depresión inducidos por administración de agentes inflamatorios**

**Paciente o población:** modelos animales de depresión inducidos por administración de agentes inflamatorios

**Configuración:**

**Intervención:** Antiinflamatorios

**Comparación:** control

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% IC)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Control	Riesgo con Inflamación				
Test de natación forzada (Forced swimming test) (FST) evaluado con: tiempo de inmovilidad (seg): cuanto menor mejor	-	SMD 2.23 menor (3.3 menor a 1.16 menor)	-	88 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕ MUY BAJA a,b,c,d	A pesar de que evidencia encontrada sugiere que la administración de Als en modelos animales de depresión basados en administración de agentes inflamatorios y valorados por FST, disminuirían el tiempo de inmovilidad y por tanto, mejorarían la sintomatología de la depresión, la baja calidad metodológica y alta heterogeneidad, indican que más estudios y de mejor calidad serían necesarios para determinar la eficacia de los Als en depresión.
Test de preferencia a sacarosa (Sucrose preference test) (SPT) evaluado con: Cantidad de sacarosa consumida (%): cuanto mayor mejor	-	SMD 5.08 más alto. (3.65 más alto. a 6.51 más alto.)	-	40 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕ BAJA a,e	La evidencia encontrada sugiere que la administración de Als en modelos animales de depresión basados en la administración de agentes inflamatorios y valorados por SPT, aumentarían el porcentaje de consumo de sacarosa, que se traduce en una mejora de la sintomatología de la depresión. Pero la baja calidad metodológica observada y el bajo número de estudios encontrados, indican que más estudios y de mejor calidad serían necesarios para determinar la eficacia de los Als en depresión.

Resumen de los resultados:

**Antiinflamatorios vs control en modelos animales de depresión inducidos por administración de agentes inflamatorios**

**Paciente o población:** modelos animales de depresión inducidos por administración de agentes inflamatorios

**Configuración:**

**Intervención:** Antiinflamatorios

**Comparación:** control

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% IC)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Control	Riesgo con Inflamación				
Test de la suspensión de cola (Tail suspension test) (TST) evaluado con: tiempo de inmovilidad (seg.): cuanto menor mejor	-	SMD 1.63 menor (2.3 menor a 0.97 menor)	-	72 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕ MUY BAJA a,e,f	A pesar de que evidencia encontrada sugiere que la administración de AIs en modelos animales de depresión basados en administración de agentes inflamatorios y valorados por TST, disminuirían el tiempo de inmovilidad y por tanto, mejorarían la sintomatología de la depresión, el bajo número de estudios encontrados y la baja calidad metodológica de estos, indican que más estudios y de mejor calidad serían necesarios para determinar la eficacia de los AIs en depresión.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

AI: Antiinflamatorio; IC: Intervalo de confianza; FST: Test de natación forzada; SMD: Diferencia media estandarizada; SPT: Test de preferencia a sacarosa; TST: test de la suspensión de cola

**Grados de evidencia del GRADE Working Group**

**Alta certeza:** Estamos muy seguros de que el efecto real se aproxima al de la estimación del efecto.

**Certeza moderada:** Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

**Certeza baja:** nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto

**Certeza muy baja:** tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

**Explicaciones**

a. Basándonos en la tabla de calidad metodológica creada tomando como base la herramienta "SYRCIE's tools" del grupo SYRCLE, se determinó que la calidad metodológica de los estudios incluidos fue baja.

b. Debido a la alta heterogeneidad, no explicada, se determinó que el grado de inconsistencia de los estudios analizados fue serio.

c. Debido a la baja calidad metodológica encontrada y a la alta heterogeneidad, no explicada por ninguna causa, se determinó que la capacidad para poder trasladar los datos obtenidos de la experimentación animal a clínica era baja, y por tanto, la evidencia indirecta encontrada fue seria.

d. Tras analizar el IC, el número de animales por estudio y el IC para otro posible estudio futuro, se determinó que la imprecisión observada de los estudios analizados fue seria.

e. Analizando el IC y el número de animales por estudio; y, a pesar de no tener suficiente información para analizar un posible estudio futuro, se determinó que la imprecisión observada en los estudios analizados fue seria.

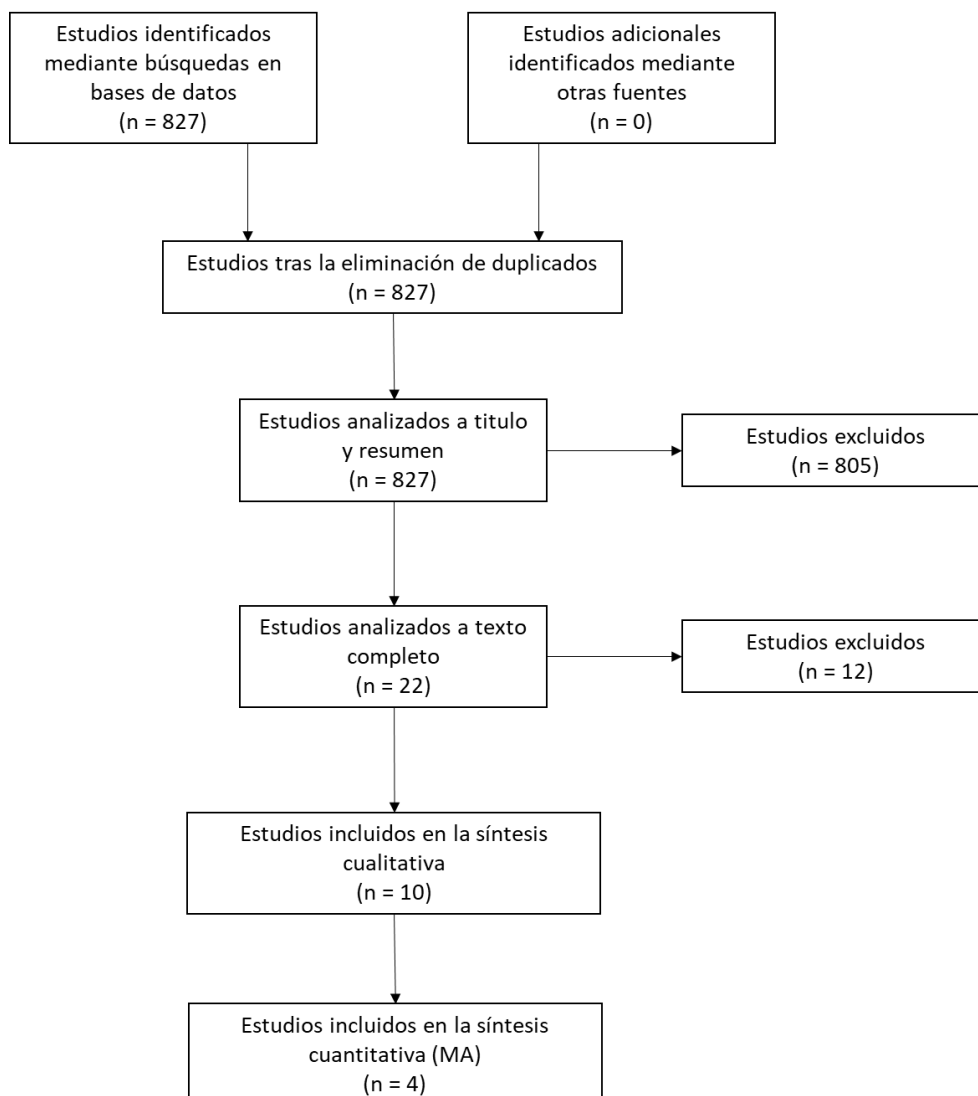
f. Debido a la baja calidad metodológica encontrada, a pesar de no observar una alta heterogeneidad, consideramos que los datos obtenidos son insuficientes para poder trasladar estos datos a la clínica, por tanto, determinamos que la evidencia indirecta encontrada es seria.



### 3. ANÁLISIS DE LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS DE ENSAYOS CLÍNICOS EN DEPRESIÓN

#### 3.1. Diagrama de flujo

Tras la eliminación de duplicados se obtuvieron 827 estudios de la búsqueda en PubMed y Epistemonikos, de los cuales 805 fueron excluidos tras el análisis del título y resumen. A continuación, se analizaron los restantes 22 estudios a texto completo, de los cuales 12 fueron excluidos y 10 fueron incluidos en el estudio por cumplir con todos los criterios impuestos (**Figura 5**) (**Anexo VII**).



**Figura 5.** Diagrama de flujo del proceso de búsqueda y selección de los estudios a analizar de la revisión de revisiones de ensayos clínicos es pacientes deprimidos cuyo tratamiento haya sido la administración de Als.

### 3.2. Revisión de revisiones

De los 10 estudios seleccionados, se utilizaron para la revisión de revisiones aquellos estudios que presentaron tablas con datos cuantitativos independientes: Na 2014, Husain 2017, Köhler-Forsberg 2018 y Bai 2019 (Tabla 15). Se recogieron los valores de depresión en forma de DME y su IC 95% y los ratios de respuesta y ratios de remisión en forma de riesgo relativo (RR) y su IC 95%.

En el caso de Na 2014, originalmente los datos fueron reportados como DM y “odd’s ratios” (ORs), por lo que tuvimos que transformar estos valores a DME.

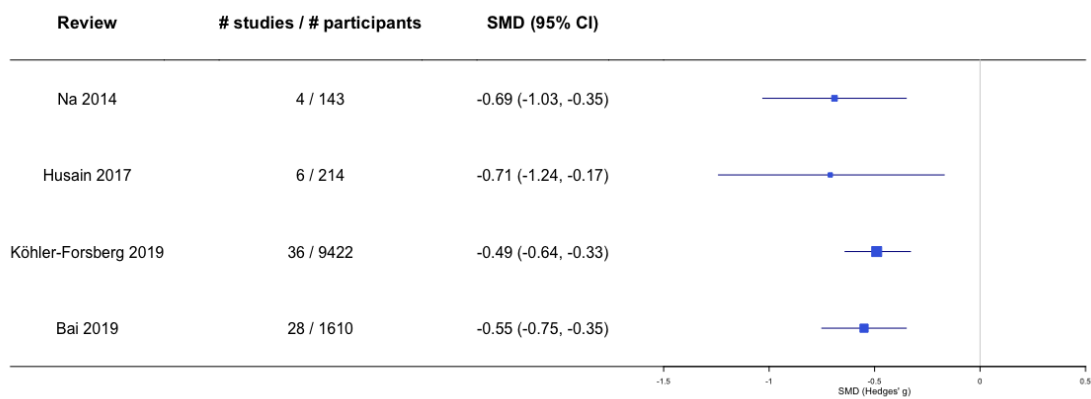
**Tabla 15.** Resumen de las RS de la eficacia de los agentes Als para el tratamiento de la depresión.

Autor (año)	Fecha de búsqueda	Modelo de combinación	Resultado	Estudios y participantes	Efecto(IC 95%)	Heterogeneidad	Comentarios
Na 2014 *	15 mayo 2013	Efectos aleatorios	Valores de depresión	4 (143)	DME=-0,69 (-1,03; -0,35)	$I^2=0\%$	Solo celecoxib
			Ratios de respuesta	4 (150)	RR=1,90 (1,42; 2,53)	$I^2=0\%$	
			Ratios de remisión	4 (150)	RR=3,75 (1,76; 7,98)	$I^2=0\%$	
Husain 2017	15 abril 2017	Efectos aleatorios	Valores de depresión	6 (214)	DME=-0,71 (-1,24; -0,17)	$I^2=69\%$	
Köhler-Forsberg 2019	1 enero 2018	Efectos aleatorios	Valores de depresión	36 (9422)	DME=-0,49 (-0,64; -0,33)	$I^2=89\%$	Depresión
			Ratios de respuesta	NS (341)	RR=1,76 (1,44; 2,16)	$I^2=16\%$	Sintomas depresivos
			Ratios de remisión	NS (270)	RR=2,14 (1,03; 4,48)	$I^2=57\%$	
Bai 2019	1 enero 2019	Efectos aleatorios	Valores de depresión	28 (1610)	DME=-0,55 (-0,75; -0,35)	$I^2=71\%$	
			Ratios de respuesta	19 (1095)	RR=1,52 (1,30; 1,79)	$I^2=29\%$	
			Ratios de remisión	16 (1003)	RR=1,79 (1,29; 2,49)	$I^2=41\%$	

\* A partir de datos brutos; originalmente se reportaron las DM y ORs  
DME: diferencia de medias estandarizada; RR: riesgo relativo

A continuación, se realizó un forest plot de los estudios incluidos en la revisión de revisiones (Figura 6), donde se observan las DME y el IC95% de las cuatro RS analizadas. Observamos que en los cuatro casos se favorece la administración de Als frente al control. El rango de DMEs va de un efecto moderado a un efecto importante a favor de la administración de Als.

**Figura 6.** “Forest plot” de las RS de la eficacia de la administración de AIs en pacientes con depresión seleccionadas para la revisión de revisiones.



A partir de estas revisiones, se realizó una matriz, que contenía por un lado todas la RS seleccionadas, y por otro aquellos ensayos clínicos contenidos en cada una de las RS (**Tabla 16**). De esta manera, se seleccionaron los ensayos clínicos para la revisión rápida evitando repeticiones.

Tabla 16. Matriz de los ensayos clínicos identificados que investigan el tratamiento A1 en pacientes con depresión o síntomas depresivos incluidos en cada una de las RS analizadas

Clinicas trials/SR	Bai 2019	Kölher- Forsberg, 2019	Husain 2017	Kölher 2016	Rosenblat 2016	Eyre 2015	Kölher 2014	Faridhosseini 2014	Fond 2014	Na 2014
Müller 2006	x	x	x	x		x	x	x	x	x
Akhondzadeh 2009	x	x	x	x		x	x	x	x	x
Abbasi 2012	x	x	x	x		x	x	x	x	x
Majd 2015	x	x	x	x		x	x	x		x
Fields 2012		x		x		x	x			
Iyengar 2013		x		x			x			
Jafari 2015		x	x							
Alamdarsaravi 2017		x								
Arana 1995		x		x						
Debattista 2000		x		x						
Nery 2008					x	x		x		
A3191051							x			
A3191052							x			
A3191053							x			
A3191062							x			
A3191063							x			

### 3.3. Características de los estudios para la evaluación de la eficacia de los antiinflamatorios en pacientes con depresión

El análisis se basó en 11 estudios. En todos los casos se administraron AIs, bien AINEs o bien esteroideos. Prácticamente todos los estudios evaluaron la gravedad de los síntomas depresivos mediante la escala de depresión de Hamilton (HAMD) salvo [Fields 2012](#) que utilizó la escala de depresión geriátrica (GDS) e [Iyengar 2013](#) que utiliza el cuestionario de salud del paciente (PHQ-9) (**Tabla 17**).

**Tabla 17.** Resumen de los ensayos clínicos incluidos que evalúan la eficacia de los AIs en pacientes depresión extraído de las RS seleccionadas en la revisión de revisiones.

Estudio	Tratamiento	Comorbilidad	Diagnóstico
Müller 2006	Celecoxib	Ninguna	HAMD-17
Akhondzadeh 2009	Celecoxib	Ninguna	HAMD-17
Abbasi 2012	Celecoxib	Ninguna	HAMD-17
Majid 2015	Celecoxib	Ninguna	HAMD-17
Fields 2012	Celecoxib	Alzheimer	GDS
Jafari 2015	Celecoxib	Brucelosis aguda	HAMD-17
Alamdarsaravi 2017	Celecoxib	Cancer colorectal	HAMD-17
Arana 1995	Dexametasona	Ninguna	HAMD-21
Debattista 2000	Hidrocortisona	Ninguna	HAMD-21
Nery 2008	Celecoxib	Trastorno bipolar	HAMD-21
Iyengar 2013*	Ibuprofeno y celecoxib	Osteoartritis	PHQ-9

HAMD: escala de depresión de Hamilton; GDS: escala de depresión geriátrica; PHQ: cuestionario de salud del paciente

\*: Este estudio contiene 5 ensayos clínicos

A continuación, para el posterior MA se excluyeron los estudios que no cumplían rigurosamente los criterios de inclusión. Por un lado, se excluyeron [Arana 1995](#) y [Debattista 2000](#) por administrar AIs esteroideos (hidrocortisona y dexametasona). Por otro lado, los siguientes ensayos clínicos fueron excluidos debido a que no realizaron un diagnóstico de depresión en los participantes incluidos: [Fields 2012](#), [Iyengar 2013](#) y [Nery 2008](#).

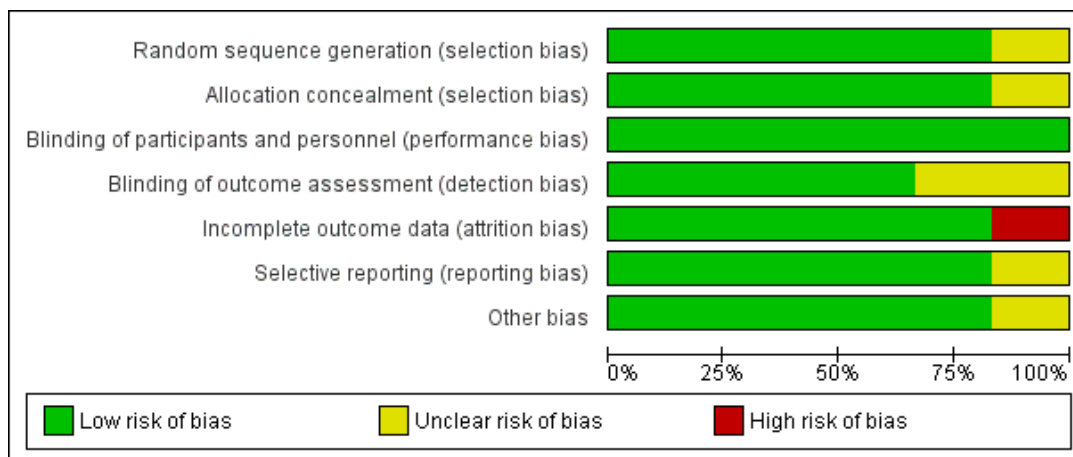
Esto nos deja 6 estudios con 195 pacientes incluidos (102 tratados y 93 control), y a quienes se administró celecoxib como tratamiento y el nivel de depresión fue cuantificado mediante HAMD-17.

### 3.4. Calidad metodológica

Con el fin de evaluar la calidad metodológica de los estudios seleccionados, se utilizó como base la herramienta “Cochrane’s RoB tool” desarrollada por el grupo Cochrane. El análisis de la calidad metodológica se realizó mediante el análisis de siete sesgos: (1) sesgo de selección (generación de secuencias aleatorias), (2) sesgo de selección (ocultamiento de la asignación), (3) sesgo de desempeño (cegamiento de participantes y personal), (4) sesgo de detección (cegamiento de las evaluaciones de resultados), (5) sesgo de desgaste (datos de resultado incompletos), (6) sesgo de notificación (notificación selectiva) y (5) otros sesgos (**Tabla 8**).

Una vez establecidos los sesgos a tener en cuenta, analizamos cada estudio y su riesgo de sesgo clasificado como bajo, poco claro o alto para cada uno de los ítems (**Tablas 18A y 18B**) (**ANEXO VIII**).

**Tabla 18A.** Riesgo de sesgo global encontrado en los ensayos clínicos de pacientes con depresión. Cada ítem se evaluó como de bajo riesgo de sesgo, riesgo de sesgo poco claro o alto riesgo de sesgo.



**Tabla 18B.** Riesgo de sesgo encontrado en cada uno de los ensayos clínicos de pacientes con depresión. Cada ítem se evaluó como de bajo riesgo de sesgo, riesgo de sesgo poco claro o alto riesgo de sesgo.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Abbasi 2012	+	+	+	+	+	+	+
Akhondzadeh 2009	+	+	+	+	+	+	+
Alamdarsaravi 2017	+	+	+	+	+	+	+
Jafari 2015	+	+	+	+	+	+	+
Majd 2015	+	+	+	?	-	+	+
Müller 2006	?	?	+	?	+	?	?

### 3.5. Resultados de la revisión rápida

A continuación, realizamos una revisión rápida donde incluimos los seis ensayos clínicos controlados independientes obtenidos a partir de la anterior revisión de revisiones (Abbasi 2012; Akhondzadeh 2009; Alamdarsavari 2017; Jafari 2015; Majd 2015; Müller 2006). Salvo el estudio de Müller 2006 que se realizó en Alemania, el resto de estudios está realizado en Irán. Las principales características de los estudios incluidos pueden verse en la **tabla 17**.

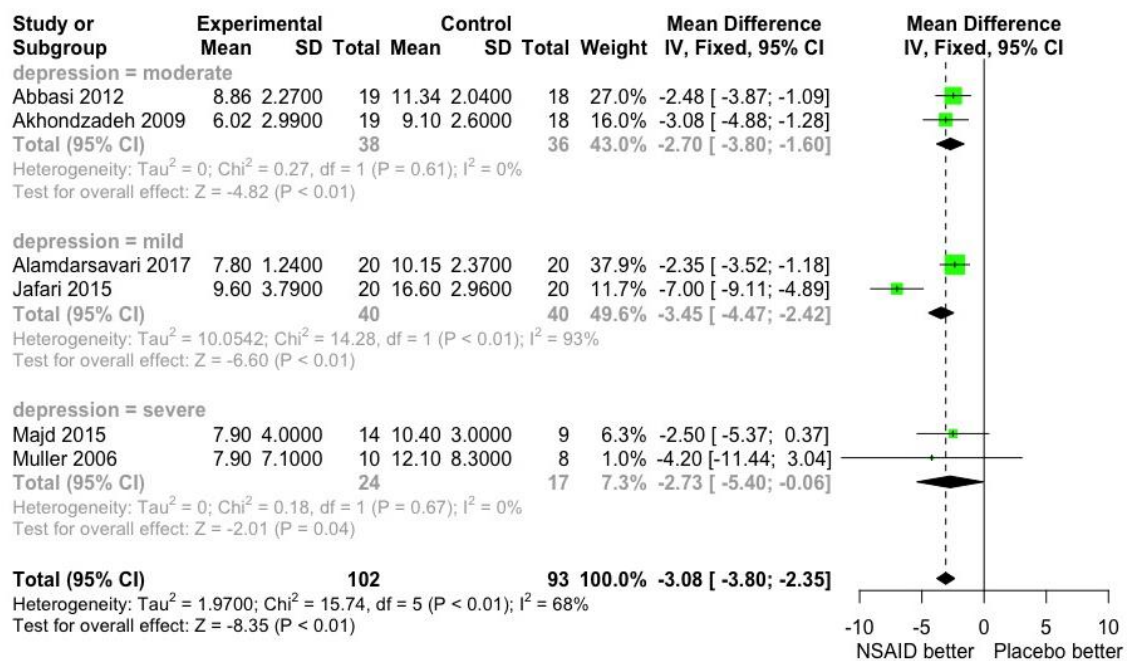
#### 3.5.1. Resultado primario: disminución de la puntuación en las escalas de depresión

La evidencia para este resultado proviene de seis ensayos clínicos controlados que incluyen un total de 195 participantes. La diferencia de medias en la escala de depresión

(HDRS de 17 ítems) es 3,08 puntos menor en el grupo tratado con AINEs respecto del grupo tratado con placebo (IC 95% -3,8 a -2,5 puntos; *P*-valor < 0.0001) (**Figura 7 y 8**). La heterogeneidad del resultado es moderada ( $I^2 = 68\%$ ) y no hay diferencias importantes entre la estimación del efecto según el modelo de efectos fijos (DM -3,08 puntos) y la estimación del efecto según el modelo de EAs (DM -3,43 puntos; 95% IC -4,88 a -1,97).

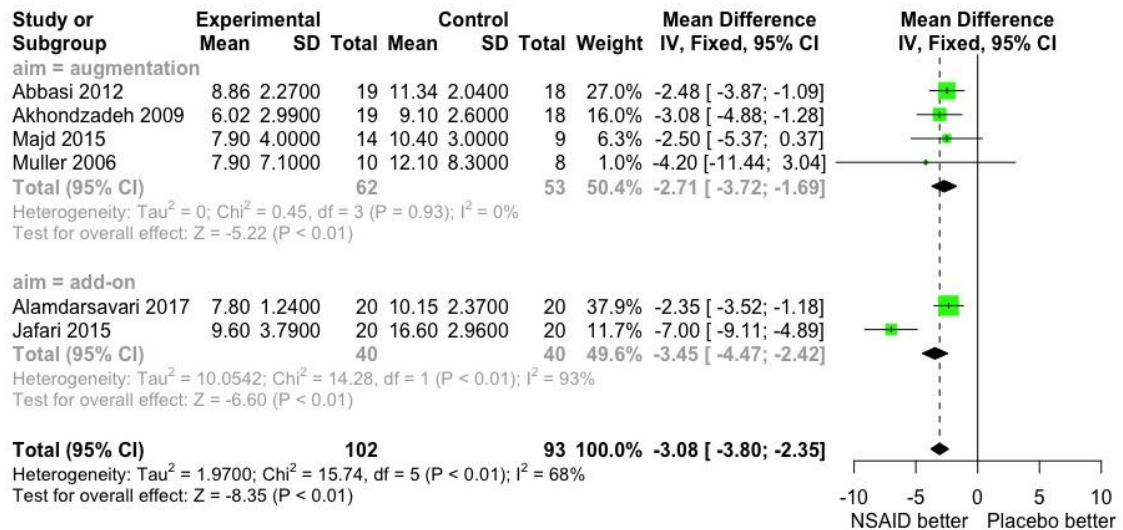
La heterogeneidad no se explica ni por la gravedad de los síntomas depresivos en la línea de base (*P*-valor para la diferencia entre-grupos 0,60) (**Figura 7**), ni por las características de la administración del tratamiento AI (*P*-valor para la diferencia entre grupos 0,31) (**Figura 8**).

En resumen, la evidencia sugiere que el tratamiento con AINEs reduce la puntuación en la escala de síntomas depresivos a las 6-8 semanas de tratamiento. Sin embargo, la diferencia observada es menor que la diferencia mínima importante recogida en la literatura (4 puntos, Hengartner, 2020), y la evidencia es de baja calidad (**Tabla 19**), lo que modera la relevancia del resultado.



**Figura 7.** “Forest plot” del MA de la disminución de la puntuación en las escalas de depresión de los estudios que analizaron la eficacia de la administración de AIs en pacientes con depresión. Se realizó el “Forest plot” teniendo en cuenta la gravedad de los síntomas depresivos en la línea de base, que se definieron como efectos leves, moderados o graves.





**Figura 8.** “Forest plot” del MA de la disminución de la puntuación en las escalas de depresión de los estudios que analizaron la eficacia de la administración de AIs en pacientes con depresión. Se realizó el “Forest plot” teniendo en cuenta por las características de la administración del tratamiento AI, para ello se separaron los estudios en dos grupos: Por un lado, *augmentation* o tratamiento potenciador, es decir, administración de los AIs junto con ADs. Por el otro, *Add-on* o tratamiento añadido, es decir, administración de AIS junto con otros tratamientos no psicotrónicos.

**3.5.2. Resultado secundario: incremento en la proporción de la respuesta clínica**

La evidencia para este resultado proviene de cinco ensayos clínicos controlados que incluyen un total de 185 participantes. El riesgo relativo de 2,15 (IC 95% 1,65 a 2,80; *P*-valor < 0,0001) (**Figuras 9 y 10**) favorece la respuesta clínica en el grupo tratado con AINEs respecto del grupo tratado con placebo (respuesta clínica estimada en 764 de 1000 participantes en el grupo tratado con AINEs frente a 356 de 1000 participantes en el grupo tratado con placebo). La heterogeneidad del resultado es moderada (*I*<sup>2</sup> = 71,5%), y no hay diferencias importantes entre la estimación del efecto según el modelo de efectos fijos (RR 2,15) y la estimación del efecto según el modelo de EAs (RR 1,93; IC 95% 1,19 a 3,14).

La gravedad de la depresión en la línea de base (*I*<sup>2</sup> = 13,6%; *P*-valor para la diferencia entre grupos 0,014), y las características de administración del tratamiento AI (*I*<sup>2</sup> = 45,1%; *P*-valor para la diferencia entre grupos 0,017), explican parte de la heterogeneidad de efectos entre estudios.

Los resultados señalan una tendencia a que la respuesta clínica sea mayor en participantes con menor puntuación de síntomas de depresión en línea basal (RR para depresión suave 4,64 [IC 95% 2,10 a 10,26]; RR para depresión moderada 1,85 [IC 95% 1,34 a 2,55]; RR para depresión grave 1,29 [IC 95% 0,89 a 1,87]) (Figura 9).

Los resultados también señalan que la respuesta clínica es mayor en participantes a los que se asoció el tratamiento AINE con otro tratamiento analgésico no AD (RR 4,63: IC 95% 2,10 a 10,26), que en los participantes a los que se potenció el tratamiento AD de base con el tratamiento AINE (RR 1,68; IC 95% 1,30 a 2,16). Hay una asociación entre ambos factores a nivel del estudio (todos los estudios que registran tratamiento AI como añadido a otro tratamiento analgésico presentan participantes con depresión suave en media), lo que hace imposible separar el efecto de ambos factores (Figura 10).

En resumen, la evidencia sugiere que el tratamiento con AINEs aumenta la respuesta clínica a las 4-6 semanas de tratamiento, principalmente en el grupo de participantes que presenta los síntomas menos graves en línea basal y en los que también el tratamiento con AINEs se ha asociado a otro tratamiento no psicotrópico. La evidencia para este resultado es de baja calidad (Tabla 19).

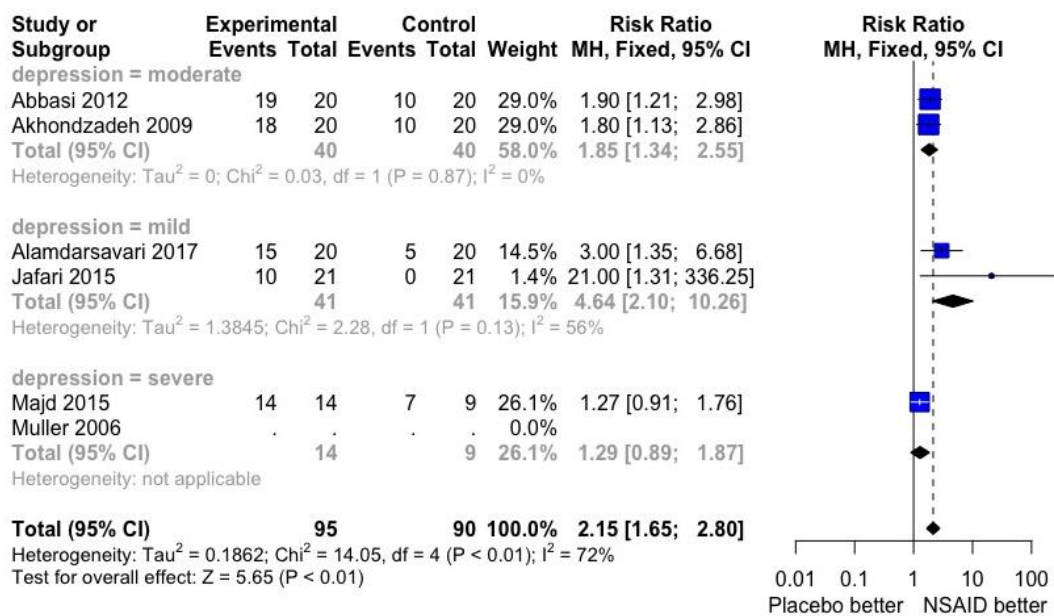
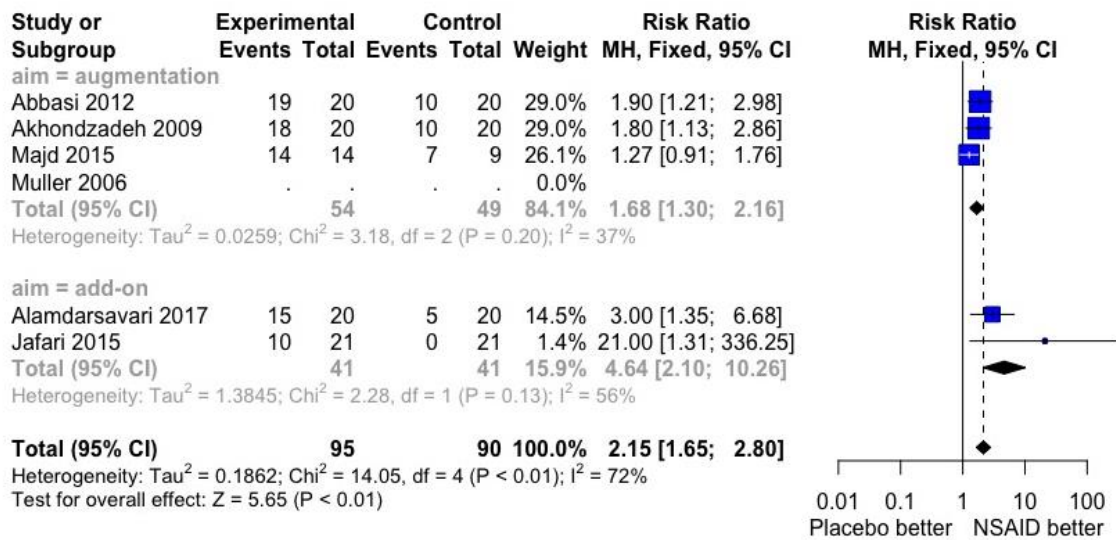


Figura 9. “Forest plot” del MA del incremento en la proporción de la respuesta clínica de los estudios que analizaron la eficacia de la administración de AIs en pacientes con depresión. Se

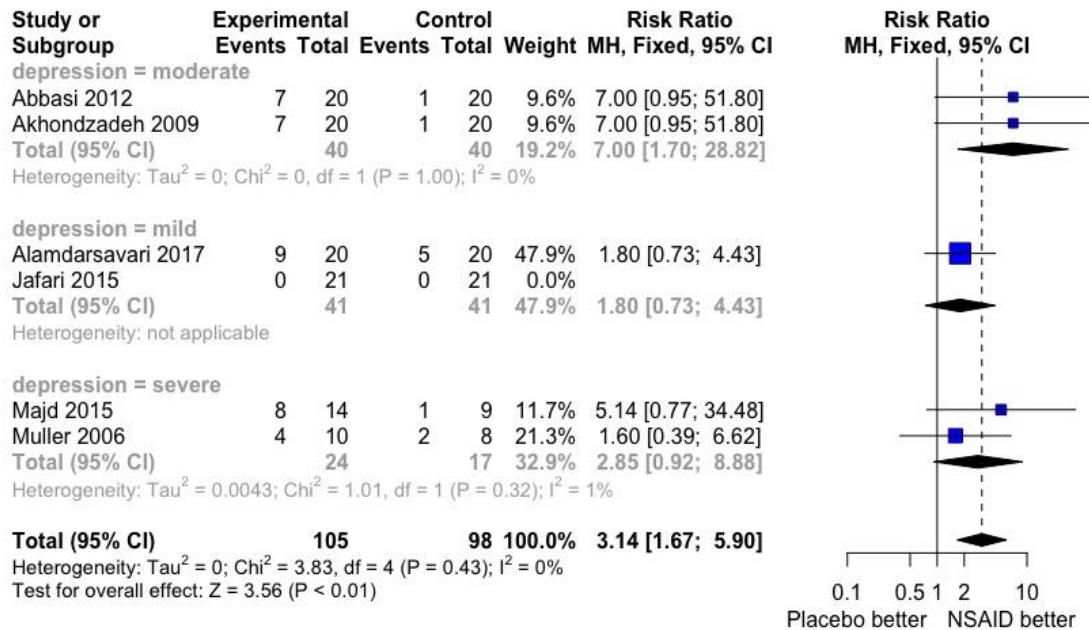
realizo el “Forest plot” teniendo en cuenta la gravedad de los síntomas depresivos en la línea de base, que se definieron como efectos leves, moderados o graves.



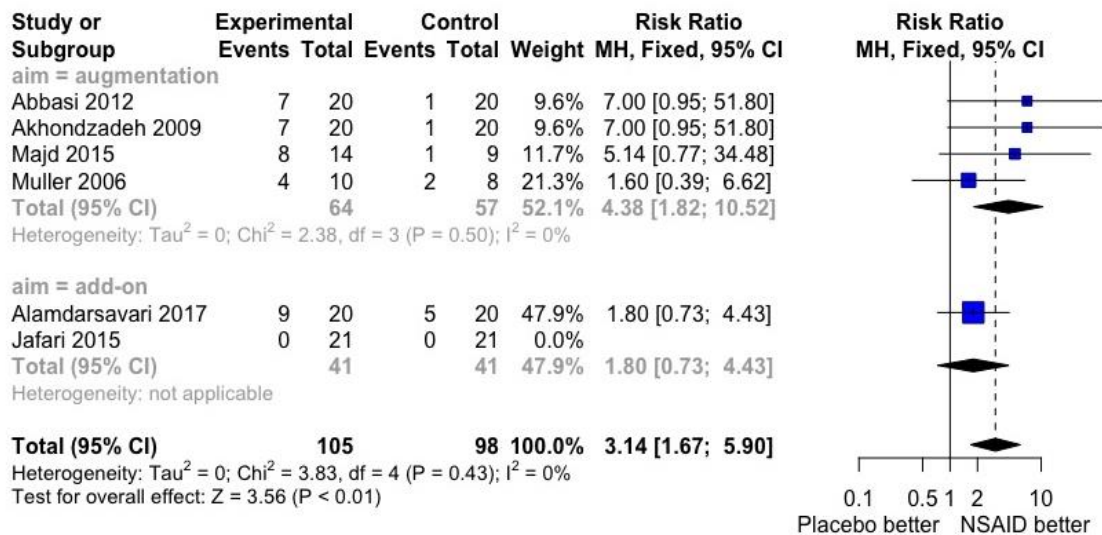
**Figura 10.** “Forest plot” del MA del incremento en la proporción de la respuesta clínica de los estudios que analizaron la eficacia de la administración de AIs en pacientes con depresión. Se realizó el “Forest plot” teniendo en cuenta por las características de la administración del tratamiento AI, para ello se separaron los estudios en dos grupos: Por un lado, *augmentation* o tratamiento potenciador, es decir, administración de los AIs junto con ADs. Por el otro, *add-on* o tratamiento añadido, es decir, administración de AIs junto con otros tratamientos no psicotrópicos.

**3.5.3. Resultado secundario: incremento en la proporción de remisión clínica**

La evidencia para este resultado proviene de seis ensayos clínicos controlados que incluyen un total de 203 participantes. El RR de 3,14 (IC 95% 1,67 a 5,90; P-valor = 0,0004) (**Figuras 11 y 12**) favorece la remisión clínica en el grupo tratado con AINEs respecto del grupo tratado con placebo (remisión clínica estimada en 320 de 1000 participantes en el grupo tratado con AINEs frente a 102 de 1000 participantes en el grupo tratado con placebo). El resultado no presenta heterogeneidad de efectos entre estudios (I<sup>2</sup> = 0%). En resumen, la evidencia sugiere que el tratamiento con AINEs aumenta la remisión clínica a las 4-6 semanas de tratamiento. La evidencia para este resultado es de baja calidad (**Tabla 19**).



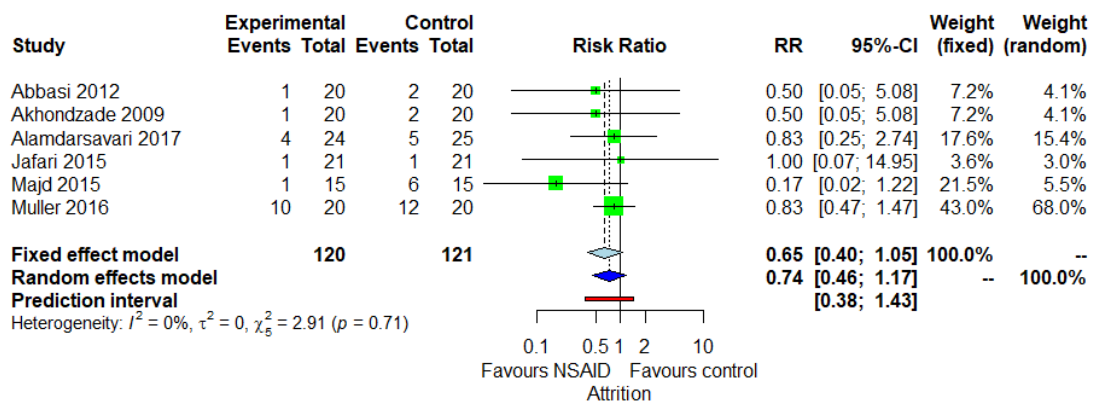
**Figura 11.** “Forest plot” del MA del incremento en la proporción de la remisión clínica de los estudios que analizaron la eficacia de la administración de AIs en pacientes con depresión. Se realizó el “Forest plot” teniendo en cuenta la gravedad de los síntomas depresivos en la línea de base, que se definieron como efectos leves, moderados o graves.



**Figura 12.** “Forest plot” del MA del incremento en la proporción de la remisión clínica de los estudios que analizaron la eficacia de la administración de AIs en pacientes con depresión. Se realizó el “Forest plot” teniendo en cuenta por las características de la administración del tratamiento AI, para ello se separaron los estudios en dos grupos: Por un lado, *augmentation* o tratamiento potenciador, es decir, administración de los AIs junto con ADs. Por el otro, *Add-on* o tratamiento añadido, es decir, administración de AIS junto con otros tratamientos no psicotrópicos.

### 3.5.4. Resultado secundario: abandonos del estudio por cualquier causa

La evidencia para este resultado proviene de seis ensayos clínicos controlados que incluyen un total de 241 participantes. El riesgo relativo de 0,65 (IC 95% 0,40 a 1,05;  $P$ -valor = 0,081) (**Figura 13**) favorece los abandonos en el grupo tratado con placebo respecto del grupo tratado con AINEs (abandonos estimados en 231 de 1000 participantes en el grupo tratado con placebo frente a 150 de 1000 participantes en el grupo tratado con AINEs). El resultado no presenta heterogeneidad de efectos entre estudios ( $I^2 = 0\%$ ). En resumen, la evidencia sugiere que el tratamiento con AINEs probablemente no presenta diferencia o poca diferencia en la retención en estudio a las 6-8 semanas de tratamiento. La evidencia para este resultado es de moderada calidad (**Tabla 19**).



**Figura 13.** “Forest plot” del análisis de abandonos por cualquier causa de los estudios de pacientes con depresión a los que se les administro bien AINEs o bien placebo.

**Tabla 19.** GRADE de los ensayos clínicos basados en la administración de AINEs a pacientes con depresión.

Resumen de los resultados:

**AINEs vs control en pacientes con depresión**

Paciente o población: Humanos con depresión

Configuración:

Intervención: AINEs

Comparación: placebo

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Ne de participantes (Estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con placebo	Riesgo con AINEs				
Puntuación de depresión evaluado con: 17- ítem HDRS Escala de: 0 a 52 seguimiento: rango 6 semanas a 8 semanas	Media de la puntuación de depresión era 11.6 unidades de escala	MD <b>3.08 menor</b> (3.8 menor a 2.35 menor)	-	195 (6 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕ BAJA a,b	La evidencia sugiere que los AINEs dan como resultado una reducción en la puntuación de depresión a las 6-8 semanas de tratamiento. Sin embargo, la diferencia media es menor que la diferencia mínima importante de 4 puntos según lo informado en la literatura.
Respuesta clínica evaluado con: Una reducción del 50% en 17-ítem HDRS desde la línea de base seguimiento: rango 4 semanas a 6 semanas	356 por 1000	<b>764 por 1000</b> (587 a 996)	<b>RR 2.15</b> (1.65 a 2.80)	185 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕ BAJA a,c	La evidencia sugiere que los AINEs resultan en un gran aumento en la respuesta clínica. Sin embargo, este efecto basado en una categorización de una escala continua no corresponde a la interpretación del efecto continuo.
Remisión clínica evaluado con: Una puntuación final en 17-ítem HDRS menor o igual a 7 seguimiento: rango 4 semanas a 6 semanas	102 por 1000	<b>320 por 1000</b> (170 a 602)	<b>RR 3.14</b> (1.67 a 5.90)	203 (6 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕ BAJA a,d	La evidencia sugiere que los AINEs resultan en un gran aumento de la remisión clínica. Sin embargo, este efecto basado en la categorización de una escala continua no corresponde a la interpretación del efecto continuo.
Abandonos por cualquier razón evaluado con: número de abandonos por cualquier razón a lo largo del estudio seguimiento: rango 6 semanas a 8 semanas	231 por 1000	<b>150 por 1000</b> (93 a 243)	<b>RR 0.65</b> (0.40 a 1.05)	241 (6 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕ MODERADO e	El uso de AINEs probablemente produce poca o ninguna diferencia en los abandonos por cualquier motivo.

## Resumen de los resultados:

**AINEs vs control en pacientes con depresión**

**Paciente o población:** Humanos con depresión

**Configuración:**

**Intervención:** AINEs

**Comparación:** placebo

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con placebo	Riesgo con AINEs				

**El riesgo en el grupo de intervención** (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

**AINE:** Antiinflamatorio no esteroideo; **HDRS:** Escala de depresión de Hamilton; **IC:** Intervalo de confianza; **MD:** Diferencia media; **RR:** Razón de riesgo

**Grados de evidencia del GRADE Working Group**

**Alta certeza:** Estamos muy seguros de que el efecto real se aproxima al de la estimación del efecto.

**Certeza moderada:** Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

**Certeza baja:** nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto

**Certeza muy baja:** tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

**Explicaciones**

- AINEs recetados como medicación complementaria a otros medicamentos no psicofarmacológicos o como complemento de un tratamiento antidepresivo. Los AINE no se utilizan como antidepresivos per se.
- Estimación del efecto basado en un pequeño número de participantes (n = 195).
- Estimación del efecto basado en un pequeño número de eventos (n = 108).
- Estimación del efecto basado en un pequeño número de eventos (n = 45).
- Estimación del efecto basado en un pequeño número de eventos (n = 46).





# DISCUSIÓN

## 1. MODELOS ANIMALES DE DEPRESIÓN INDUCIDA POR ESTRÉS

Los resultados obtenidos al estudiar la eficacia de los AIs en modelos animales de depresión inducida por estrés indican una mejora del fenotipo depresivo con respecto al control en el ensayo con mayor número de animales (SPT y FST). SPT y FST son también las pruebas que consideramos mejores para la evaluación del fenotipo depresivo en animales. En el resto de las pruebas se observa un resultado similar. Tanto en EPM, LDB y OFT, LA y MMT se observa una mejora en los resultados tras la administración de AIs.

Estos resultados están de acuerdo con numerosos estudios que han apoyado la relación entre la inflamación y la depresión en modelos animales de depresión (Bhatt et al., 2015; Chourbaji et al., 2006; Hennessy et al., 2015). Sin embargo, aunque los resultados sean significativos hay que considerar que la calidad de la evidencia es baja, y las limitaciones del estudio.

Entre las limitaciones del estudio, esta que los ítems para evaluar el riesgo de sesgo los hemos establecido por nuestra propia experiencia. Aplicando la herramienta creada, observamos que no encontramos estudios con mala validez interna, pero en la mayoría de los casos encontramos información poco clara.

Por otro lado, la heterogeneidad encontrada para este grupo analizado fue muy alta en todos los test comportamentales evaluados. Además, tras aplicar el análisis de influencia, aunque conseguimos disminuir algo la heterogeneidad, seguimos teniendo valores altos que no disminuyen quitando ninguno de los estudios analizados.

Finalmente, si analizamos el GRADE para cada uno de los resultados estudiados en los modelos animales basados en la inducción de estrés (**Tabla 11**), observamos que en general la certeza que tenemos de la evidencia observada es muy baja, por lo tanto, los estudios analizados no tienen la calidad necesaria para poder finalmente deducir si la administración de AIs ejerce o no, una mejora en la depresión.

En resumen, a pesar de observar resultados favorables que indicarían un posible efecto de estos AIs sobre el fenotipo depresivo, la evaluación de la calidad metodológica de los estudios analizados fue muy baja. Por tanto, se necesitan más estudios y estudios con

una mejor calidad metodológica para evaluar de una manera más precisa su posible eficacia y traslacionalidad a la clínica.

## 2. MODELOS ANIMALES DE DEPRESIÓN BASADOS EN LA ADMINISTRACIÓN DE AGENTES INFLAMATORIOS

Los resultados obtenidos al estudiar la eficacia de los AIs en modelos animales de depresión basados en la administración de agentes inflamatorios indican una mejora del fenotipo depresivo con respecto al control. Todos los test evaluados, SPT, TST y FST, mostraron una mejora del fenotipo depresivo en el grupo tratado respecto del grupo control.

En la actualidad, numerosos autores han valorado positivamente el modelo de depresión basado en la administración de agentes inflamatorios (Mesripour et al., 2019; Norden et al., 2015; Shaikh et al., 2016).

Sin embargo, la evaluación de la calidad metodológica de los estudios analizados fue moderada. Por otro lado, tras analizar con GRADE la calidad metodológica junto con la inconsistencia, evidencia indirecta e imprecisión de los datos obtenidos, observamos que la calidad de la evidencia es muy baja para todos los resultados analizados (**Tabla 14**). Por lo tanto, son necesarios más estudios y de mejor calidad para evaluar correctamente los efectos que tiene la administración de AIs en el modelo animal de depresión inducido por la administración de agentes inflamatorios.

## 3. LIMITACIONES DE LOS MODELOS ANIMALES DE DEPRESIÓN

Entre las limitaciones que contribuyen a empeorar la calidad metodológica, encontramos, por un lado, protocolos no estandarizados que impiden un mejor manejo de los datos obtenidos de diferentes estudios. En investigación básica no existe la costumbre de publicar los protocolos de los ensayos previamente, por lo que, esto hace que una misma técnica utilizada por dos equipos diferentes no produzca resultados reproducibles y pueda generar diferencias considerables entre los resultados obtenidos por ambos grupos. También es una limitación importante el que, los resultados en esta área tiendan a presentarse no en tablas sino en figuras, por lo que hay que obtener

directamente de los gráficos y no de las tablas los resultados de la mayoría de los estudios.

Otro factor que actualmente dificulta la evaluación de la validez interna es la mala calidad de los informes de muchos estudios en animales. Dado que no se informan muchos detalles del diseño y la realización de experimentos con animales, a menudo no está claro si se aplican, o no medidas para preservar la validez interna, pero no se informa sobre su aplicación. Para evaluar el riesgo real de sesgo, la calidad de la información de los estudios con animales debería mejorar (Vries et al., 2014).

Hoy en día, existen diferentes herramientas, como “Cochrane RoB tool” o “SYRCLE RoB tool”, que nos permiten evaluar la validez interna de los estudios. En el caso de “SYRCLE RoB tool”, nos permite evaluar la calidez metodológica de los estudios en experimentación básica dentro del marco del uso del GRADE, aunque no todas sus dimensiones son fácilmente evaluables.

En nuestro caso particular, a pesar de que coincidimos que la herramienta creada por SCYRCLE es ventajosa en algunos casos, la mayoría de los ítems que se evalúan en esta herramienta no siempre se ajustan correctamente a la experimentación básica, ya que tiene como base ítems evaluados en estudios clínicos, que no siempre son criterios a tener en cuenta en la experimentación con animales. Por ello, y partiendo de la herramienta creada por SCYRCLE, creamos nuestra propia herramienta de evaluación de la validez y calidad metodológica, formada por dimensiones que creemos que se ajustan mejor, en nuestra experiencia, a la evaluación de modelos animales (**Tabla 7**).

Otro problema es que debido a la falta de suficientes estudios no hemos podido analizar el posible sesgo de publicación que asumimos que puede estar presente, ya que, en investigación básica no se tiene la costumbre de publicar los resultados negativos, y esto plantea un gran problema a la hora de combinar la evidencia obtenida en un MA.

Por otro lado, la alta heterogeneidad encontrada en todas las comparaciones, y que no se explica por las características de los estudios que hemos analizado, es un punto importante a tener en cuenta. A priori, teniendo en cuenta que el modelo animal utilizado y el test utilizado para cuantificar la eficacia de los AIs es el mismo en todos los estudios, es imposible explicar el motivo de esta alta heterogeneidad.

En general, hemos podido observar una gran cantidad de revisiones que también se han encontrado con este tipo de limitaciones en la investigación básica (Leenars et al., 2012; Vries et al., 2014; Sena et al., 2014). Por tanto, hay demasiadas limitaciones que deben corregirse para poder evaluar, de manera apropiada, la posible traslación de estos estudios analizados en la clínica.

Al evaluar la posible traslacionalidad de la investigación básica a la clínica, nos damos cuenta de que no es fácil trasladar los resultados encontrados en animales de laboratorio a pacientes en ensayos clínicos. En muchos casos, el valor predictivo de los experimentos con animales es bajo (Vries et al., 2014; McGonigle et al., 2014). Una de las limitaciones observadas al analizar los estudios preclínicos para evaluar su posible traslacionalidad a los ensayos clínicos es la diversidad de modelos etiopatogénicos que subyacen a una determinada enfermedad.

Otra limitación a tener en cuenta sería el modelo animal utilizado, actualmente, y tal y como se explica en esta tesis, existen numerosos modelos animales de depresión. Hay que tener en cuenta que estos modelos animales no comparten las mismas variaciones comportamentales, sino que cada uno de estos modelos posee algunas de las características vistas en pacientes deprimidos, pero no todas ellas. Esto nos lleva a preguntarnos cuál de los modelos existentes es válido o adecuado para este tipo de investigación, o si existe realmente un modelo animal que nos permita observar los principales síntomas contemplados en pacientes deprimidos.

#### 4. CLÍNICA

Tras analizar los resultados de las revisiones seleccionadas para la revisión de revisiones, y, tras analizar los resultados de sus estudios en una revisión rápida, observamos que la evidencia indica una mejora de la depresión en los pacientes tratados con AINE frente a los tratados con placebo, lo que está de acuerdo con los resultados generalmente publicados sobre la relación entre la administración de AIs y la depresión (Dahl et al., 2014; Haapakoski et al., 2015; Müller et al., 2006; Raison et al., 2013), frente a algunas revisiones previas (Brambilla et al., 2004; Haack et al., 1999; Marques-Deak et al., 2007).

Por otro lado, analizando los resultados secundarios de la eficacia, observamos que tanto el incremento en la proporción de la respuesta clínica, como el incremento en la

proporción de la remisión clínica y los análisis de los abandonos por cualquier causa, también nos indican una mejora en los síntomas de depresión en los pacientes tratados con AINEs frente a los tratados con placebo.

Mientras que en los análisis de las puntuaciones en las escalas de depresión observamos una alta heterogeneidad no explicada por el análisis de subgrupos, en el caso de los análisis de la proporción de la respuesta clínica, tras el análisis de subgrupos, observamos que hay una mayor mejora en la respuesta clínica en aquellos estudios basados en pacientes con depresión leve. Además, también observamos una mejora mayor cuando el AINE fue administrado en conjunto con otro tratamiento no psicotrópico que cuando fue administrado en conjunto con un AD. En el caso de la remisión clínica y el análisis de abandono del estudio no se encontró heterogeneidad alguna.

Aunque los resultados clínicos (disminución de síntomas depresivos; respuesta clínica; remisión clínica) favorecen al grupo tratado con AINES, la calidad de la evidencia es baja (salvo en las pérdidas en tratamiento) y la imprecisión de los resultados alta dado el bajo número de participantes incluidos en los estudios, además de no haber podido estudiar el sesgo de publicación debido al bajo número de estudios encontrados. Por lo tanto, consideramos que a pesar de que los resultados son prometedores y estarían indicando que los AINEs ejercerían una mejora en la depresión, más estudios son necesarios para poder corroborar nuestra hipótesis.

La interpretación más apropiada de la eficacia de AIs en depresión en clínica se basaría en evaluar los resultados en los estudios que utilizan AINEs para aumentar el efecto de antidepresivos o que los utilizan directamente como ADs. Esta última comparación sería el “gold standard”, la comparación de AINEs frente a placebo en sujetos con diagnóstico clínico de depresión. Desgraciadamente, sólo el estudio de Arana en 1995 con dexametasona se ajusta a esas condiciones, y se trata de un estudio de “proof of concept”, que no ha sido replicado posteriormente.

## 5. LIMITACIONES EN CLÍNICA

Entre las limitaciones encontradas durante los análisis de la eficacia de los AINES en pacientes con depresión, nos ha llamado la atención que la mayoría de la información

extraída, es decir, cinco de los seis estudios analizados se realizaron en Irán, por lo que nos encontramos con muy poca variabilidad en cuanto al tipo de población estudiado, lo que podría restringir la generalización de resultados a otros tipos de poblaciones.





# CONCLUSIONES

1. Tras el análisis de la eficacia de la administración de AIs en modelos animales de depresión, la baja calidad de los estudios por la no publicación de protocolos, la no tabulación de los resultados y la alta cantidad de sesgos encontrados nos impide llegar a una conclusión precisa sobre la eficacia de la administración de AIs en depresión. La baja calidad metodológica, la alta imprecisión e inconsistencia de los resultados junto con la alta evidencia indirecta, hacen que necesitemos más estudios y de mejor calidad para tener evidencias más precisas.
2. En cuanto a los dos modelos animales estudiados, a pesar de observar una ligera mejora en la calidad en los modelos animales inducidos por la administración de agentes inflamatorios en comparación con los inducidos por estrés, consideramos que los modelos basados en estrés son, entre todos los modelos animales actuales, un mejor modelo animal del fenotipo de depresión ya que se ciñe mejor a síntomas clínicos.
3. Tras el análisis de la eficacia de la administración de AINEs en pacientes con depresión llegamos a la conclusión de que los resultados obtenidos parecen indicar una mejora en los síntomas de depresión, aunque la calidad de la evidencia es baja. Por lo tanto, consideramos necesarios más estudios y de mejor calidad para tener evidencias más precisas.
4. Cabe destacar que en el análisis de los ensayos clínicos no se ha encontrado ningún estudio donde se administrasen los AINEs en solitario frente a placebo.
5. En resumen, tanto la investigación experimental en animales como los ensayos clínicos en humanos sugieren que los AIs son eficaces en el tratamiento de síntomas depresivos. Sin embargo, la baja calidad de la evidencia hace que esta hipótesis siga siendo dudosa y presente una alta incertidumbre.
6. Podemos concluir que aún quedan muchas mejoras posibles por realizar en el alcance de la metodología utilizada en la investigación básica en enfermedades psiquiátricas. Consideramos, hoy por hoy, que los resultados obtenidos de los experimentos no son de calidad suficiente para evaluar, de manera adecuada, la traslacionalidad de la investigación básica a la aplicación clínica en la evaluación de AIs como tratamiento coadyuvante o *per se* para la depresión en humanos.

# BIBLIOGRAFÍA

- Abbasi, S., 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), 308-314. doi:10.1016/j.jad.2012.03.033
- Akhondzadeh, S., Jafari, S., Raisi, F., Nasehi, A. A., Ghoreishi, A., Salehi, B., Mohebbi-Rasa, S., Raznahan, M., Kamalipour, A. (2009). Clinical trial of adjunctive celecoxib treatment in patients with major depression: A double blind and placebo-controlled trial. *Depression and Anxiety*, *26*(7), 607-611. doi:10.1002/da.20589
- Alamdarsaravi, M., Ghajar, A., Noorbala, A., Arbabi, M., Emami, A., Shahei, F., Mirzania, M., Jafarina, M., Afarideh, M., Akhondzadeh, S. (2017). Efficacy and safety of celecoxib monotherapy for mild to moderate depression in patients with colorectal cancer: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Psychiatry Research*, *255*, 59-65. doi:10.1016/j.psychres.2017.05.029
- Anisman, H., Hayley, S., Turrin, N., & Merali, Z. (2002A). Cytokines as a stressor: Implications for depressive illness. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *5*(4), 357-373. doi:10.1017/S1461145702003097
- Anisman, H., Kokkinidis, L., & Merali, Z. (2002B). Further evidence for the depressive effects of cytokines: Anhedonia and neurochemical changes. *Brain, Behavior, and Immunity*, *16*(5), 544-556. doi:10.1016/S0889-1591(02)00011-9
- Arana, G. W., Santos, A. B., Laraia, M. T., McLeod-Bryant, S., Beale, M. D., & Rames, L. J., Roberts, J. M. Dias, J. K., Molloy, M. (1995). Dexamethasone for the treatment of depression: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Am J Psychiatry*, *2*(152), 265-267.
- Azzinnari, D., Sigrist, H., Staehli, S., Palme, R., Hildebrandt, T., Leparc, G., Hengerer, B., Seifritz, E., Pryce, C. R. (2014). Mouse social stress induces increased fear conditioning, helplessness and fatigue to physical challenge together with markers of altered immune and dopamine function. *Neuropharmacology* *85*, 328-341.
- Bai, S., Guo, W., Feng, Y., Deng, H., Li, G., Nie, H., Guo, G., Yu, H., Ma, Y., Wang, J., Chen, S., Jing, J., Yang, J., Tang, Y., Tang, Z. (2019). Efficacy and safety of anti-inflammatory agents for the treatment of major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *91*(1), 21-32. doi:10.1136/jnnp-2019-320912
- Balduzzi, S., Rücker, G., & Schwarzer, G. (2019). How to perform a meta-analysis with R: A practical tutorial. *Evidence Based Mental Health*, *22*(4), 153-160. doi:10.1136/ebmental-2019-300117

- Barili, F., Parolari, A., Kappetein, P. A., & Freemantle, N. (2018). Statistical primer: Heterogeneity, random- or fixed-effects model analyses? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 27(3), 317-321. doi:10.1093/icvts/ivy163
- Barton, G. M. (2008). A calculated response: Control of inflammation by the innate immune system. *The Journal of Clinical Investigation*, 118(2), 413-420. doi:10.1172/JCI34431
- Baujat, B., Mahé, C., Pignon, J., & Hill, C. (2002). A graphical method for exploring heterogeneity in meta-analyses: Application to a meta-analysis of 65 trials. *Statistics in Medicine*, 21(18), 2641-2652. doi:10.1002/sim.1221
- Belzung, C. (2014). Innovative drugs to treat depression: Did animal models fail to be predictive or did clinical trials fail to detect effects? *Neuropsychopharmacology*, 39(5), 1041-1051. doi:10.1038/npp.2013.342
- Berk, M., Williams, L. J., Jacka, F. N., O'Neil, A., Pasco, J. A., Moylan, S., O'Neil, A., Davey C. G., Sanna, L., Maes, M. (2013). So, depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Medicine*, 11(1), 200. doi:10.1186/1741-7015-11-200
- Berton, O., & Nestler, E. J. (2006). New approaches to antidepressant drug discovery: Beyond monoamines. *Nature Reviews. Neuroscience*, 7(2), 137-151. doi:10.1038/nrn1846
- Bhatt, S., Shukla, P., Raval, J., & Goswami, S. (2015). Role of aspirin and dexamethasone against experimentally induced depression in rats. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 119(1), 10-18. doi:10.1111/bcpt.12539
- Boldrini, M., Hen, R., Underwood, M. D., Rosoklija, G. B., Dwork, A. J., Mann, J. J., & Arango, V. (2012). Hippocampal angiogenesis and progenitor cell proliferation are increased with antidepressant use in major depression. *Biological Psychiatry* (1969), 72(7), 562-571. doi:10.1016/j.biopsych.2012.04.024
- Borenstein, M., Hedges, L., & Rothstein, H. (2007). Meta-analysis fixed effect vs. random effects. *Statistics in Medicine*, 26(24), 4375-4385. doi:10.1002/sim.3060
- Bourin, M., & Hascoët, M. (2003). The mouse light/dark box test. *European Journal of Pharmacology*, 463(1), 55-65. doi:10.1016/S0014-2999(03)01274-3.
- Brambilla F, Monteleone P, Maj M. (2004). Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha in children with major depressive disorder or dysthymia. *Journal of Affective Disorder*; 78:273-7.
- Brenes Sáenz, J. C., Villagra, O. R., & Fornaguera Trías, J. (2006). Factor analysis of forced swimming test, sucrose preference test and open field test on enriched, social and isolated reared rats. *Behavioural Brain Research*, 169(1), 57-65. doi:10.1016/j.bbr.2005.12.001

- Brigitta, B. (2002). Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 4(1), 7-20.
- Button, K. S., Ioannidis, J. P. A., Mokrysz, C., Nosek, B. A., Flint, J., Robinson, E. S. J., & Munafò, M. R. (2013). Power failure: Why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nature Reviews. Neuroscience*, 14(5), 365-376. doi:10.1038/nrn3475
- Can, A., Dao, D. T., Arad, M., Terrillion, C. E., Piantadosi, S. C., & Gould, T. D. (2012A). The mouse forced swim test. *Journal of Visualized Experiments*, (59), e3638. doi:10.3791/3638
- Can, A., Dao, D. T., Terrillion, C. E., Piantadosi, S. C., Bhat, S., & Gould, T. D. (2012B). The tail suspension test. *Journal of Visualized Experiments*, (59), e3769. doi:10.3791/3769
- Chen, Q., Luo, Y., Kuang, S., Yang, Y., Tian, X., Ma, J., Mai, S., Xue, L., Yang, J. (2017). Cyclooxygenase-2 signalling pathway in the cortex is involved in the pathophysiological mechanisms in the rat model of depression. *Scientific Reports*, 7(1), 488. doi:10.1038/s41598-017-00609-7
- Chourbaji, S., Urani, A., Inta, I., Sanchis-Segura, C., Brandwein, C., Zink, M., Schwaninger, M., Gass, P. (2006). IL-6 knockout mice exhibit resistance to stress-induced development of depression-like behaviors. *Neurobiol Dis.*, 23:587–594.
- Christie, B. R., van Praag, H., Gage, F. H., Toni, N., Schinder, A. F., & Palmer, T. D. (2002). Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature*, 415(6875), 1030-1034. doi:10.1038/4151030a
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale, N. J.: Erlbaum Associates.
- Commons, K. G., Cholani, A. B., Babb, J. A., & Ehlinger, D. G. (2017). The rodent forced swim test measures stress-coping strategy, not depression-like behavior. *ACS Chemical Neuroscience*, 8(5), 955-960. doi:10.1021/acscchemneuro.7b00042
- Coppen, A. (1967). The biochemistry of affective disorders. *British Journal of Psychiatry*, 113(504), 1237-1264. doi:10.1192/bjp.113.504.1237
- Crossley, N. A., Sena, E., Goehler, J., Horn, J., van der Worp, B., Bath, P. M. W., Macleod, M., Dirnagl, U. (2008). Empirical evidence of bias in the design of experimental stroke studies: A metaepidemiologic approach. *Stroke*, 39(3), 929-934.
- Cryan, J. F., & Holmes, A. (2005). The ascent of mouse: Advances in modelling human depression and anxiety. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 4(9), 775-790. doi:10.1038/nrd1825

- Cryan, J. F., Markou, A., & Lucki, I. (2002). *Assessing antidepressant activity in rodents: Recent developments and future needs*. England: Elsevier Ltd. doi:10.1016/S0165-6147(02)02017-5
- Cryan, J. F., Mombereau, C., & Vassout, A. (2005). The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: Review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29(4), 571-625.
- Czéh, B., Fuchs, E., Wiborg, O., & Simon, M. (2016). Animal models of major depression and their clinical implications. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 64, 293-310. doi:10.1016/j.pnpbp.2015.04.004
- Curfs, J. H., Meis, J. F. & Hoogkamp-Korstanje, J. A. (1997). A primer on cytokines: Sources, receptors, effects, and inducers. *Clinical Microbiology Reviews*, 10(4), 742-780. doi:10.1128/CMR.10.4.742
- Dahl, J., Ormstad, H., Aass, H.C., Malt, U.F., Bendz, L.T., Sandvik, L., Brundin, 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.
- 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. *Nat Rev Neuroscince*, 9(1): 46–56.
- Dantzer, R., & Walker, A. (2014). Is there a role for glutamate-mediated excitotoxicity in inflammation-induced depression? *Journal of Neural Transmission*, 121(8), 925-932. doi:10.1007/s00702-014-1187-1
- DeBattista, C., Posener, J. A., Kalehzan, B. M., & Schatzberg, A. F. (2000). Acute antidepressant effects of intravenous hydrocortisone and CRH in depressed patients: A double-blind, placebo-controlled study. *The American Journal of Psychiatry*, 157(8), 1334-1337. doi:10.1176/appi.ajp.157.8.1334
- Dedic, N., Walser, S. M., and Deussing, J. M. (2011). "Mouse models of depression". *Psychiatric Disorders - Trends and Developments*, ed. T. Uehara (London: InTech).
- Deng, X., Xue, J., Li, H., Ma, Z., Fu, Q., Qu, R., & Ma, S. (2015). Geraniol produces antidepressant-like effects in a chronic unpredictable mild stress mice model. *Physiology & Behavior*, 152(Pt A), 264-271. doi:10.1016/j.physbeh.2015.10.008
- Derry, H. M., Padin, A. C., Kuo, J. L., Hughes, S., & Kiecolt-Glaser, J. K. (2015). Sex differences in depression: Does inflammation play a role? *Curreny Psychiatry Reports*, 17(10), 78.
- Dhabhar, F. S. (2009). Enhancing versus suppressive effects of stress on immune function: Implications for immunoprotection and immunopathology. *Neuroimmunomodulation*, 16(5), 300-317. doi:10.1159/000216188

- Dhabhar, F. S., Malarkey, W. B., Neri, E., & McEwen, B. S. (2012). Stress-induced redistribution of immune cells—From barracks to boulevards to battlefields: A tale of three hormones. *Psychoneuroendocrinology*, *37*(9), 1345-1368.
- Dostal, C. R., Gamsby, N. S., Lawson, M. A., & McCusker, R. H. (2017). Glia- and tissue-specific changes in the kynurenine pathway after treatment of mice with lipopolysaccharide and dexamethasone. *Brain, Behavior, and Immunity*, *69*, 321-335.
- Drugan, R. C., Basile, A. S., Ha, J., Healy, D., & Ferland, R. J. (1997). Analysis of the importance of controllable versus uncontrollable stress on subsequent behavioral and physiological functioning. *Brain Research. Brain Research Protocols*, *2*(1), 69-74. doi:10.1016/S1385-299X(97)00031-7
- Dunn, A. J., Swiergiel, A. H., & Beaupaire, R. d. (2005). Cytokines as mediators of depression: What can we learn from animal studies? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *29*(4), 891-909. doi:10.1016/j.neubiorev.2005.03.023
- Eaton, W. W., Shao, H., Nestadt, G., Lee, B. H., Bienvenu, O. J., & Zandi, P. (2008). Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder. *Archives of General Psychiatry*, *65*(5), 513-520. doi:10.1001/archpsyc.65.5.513
- Edwards, K. M., Burns, V. E., Reynolds, T., Carroll, D., Drayson, M., & Ring, C. (2006). Acute stress exposure prior to influenza vaccination enhances antibody response in women. *Brain, Behavior, and Immunity*, *20*(2), 159-168. doi:10.1016/j.bbi.2005.07.001
- Eyre, H. A., Air, T., Proctor, S., Rositano, S., & Baune, B. T. (2015). A critical review of the efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *57*, 11-16. doi:10.1016/j.pnpbp.2014.10.003
- Faridhosseini, F., Sadeghi, R., Farid, L., & Pourgholami, M. (2014). Celecoxib: A new augmentation strategy for depressive mood episodes. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Human Psychopharmacology*, *29*(3), 216-223. doi:10.1002/hup.2401
- Felger, J. C., Alagbe, O., Hu, F., Mook, D., Freeman, A. A., Sanchez, M. M., Kalin, N. H., Ratti, E., Nemeroff, C. B., Miller, A. H. (2007). *Effects of interferon-alpha on rhesus monkeys: A non-human primate model of cytokine-induced depression*
- Fields, C., Drye, L., Vaidya, V., M., Lyketsos, C., (2012). Celecoxib or naproxen treatment does not benefit depressive symptoms in persons age 70 and older: Findings from a randomized controlled trial. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *20*(6), 505-513. doi:10.1097/JGP.0b013e318227f4da
- Fischer, C. W., Eskelund, A., Budac, D. P., Tillmann, S., Liebenberg, N., Elfving, B., & Wegener, G. (2015). Interferon-alpha treatment induces depression-like behaviour accompanied by



- elevated hippocampal quinolinic acid levels in rats. *Behavioural Brain Research*, 293, 166-172. doi:10.1016/j.bbr.2015.07.015
- Fond, G., Hamdani, N., Kapczinski, F., Boukouaci, W., Drancourt, N., Dargel, A., Oliverira, J., Le Guen, E., Marlinge, E., Tamouza, R., Leboyer, M. (2014). Effectiveness and tolerance of anti-inflammatory drugs' add-on therapy in major mental disorders: A systematic qualitative review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 129(3), 163-179. doi:10.1111/acps.12211
- Fuertig, R., Azzinnari, D., Bergamini, G., Cathomas, F., Sigrist, H., Seifritz, E., Vavassori, S., Luipold, A., Hemgerer, B., Pryce, C. R. (2015). Mouse chronic social stress increases blood and brain kynurenine pathway activity and fear behaviour: Both effects are reversed by inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase. *Brain, Behavior, and Immunity*, 54, 59-72. doi:10.1016/j.bbi.2015.12.020
- Gage, F. H., Alborn, A., Peterson, D. A., Björk-Eriksson, T., Nordborg, C., Perfilieva, E., & Eriksson, P. S. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine*, 4(11), 1313-1317. doi:10.1038/3305
- Gamble-George, J., Baldi, R., Halladay, L., Kocharian, A., Hartley, N., Silva, C. G., Roberts, H., Haymer, A., Marnett, L. J., Holmes, A., Patel, S. (2016). *Cyclooxygenase-2 inhibition reduces stress-induced affective pathology*
- Gibney, S., & Drexhage, H. (2013). Evidence for a dysregulated immune system in the etiology of psychiatric disorders. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 8(4), 900-920. doi:10.1007/s11481-013-9462-8
- Grippe, A. J., Francis, J., Beltz, T. G., Felder, R. B., & Johnson, A. K. (2005). Neuroendocrine and cytokine profile of chronic mild stress-induced anhedonia. *Physiology & Behavior*, 84(5), 697-706. doi:10.1016/j.physbeh.2005.02.011
- Guo, J., Li, C., Ruan, Y., Sun, M., Qi, X., Zhao, B., & Luo, F. (2009). Chronic treatment with celecoxib reverses chronic unpredictable stress-induced depressive-like behavior via reducing cyclooxygenase-2 expression in rat brain. *European Journal of Pharmacology*, 612(1), 54-60. doi:10.1016/j.ejphar.2009.03.076
- Gurevitch, J., Koricheva, J., Nakagawa, S., & Stewart, G. (2018). Meta-analysis and the science of research synthesis. *Nature*, 555, 175-182. doi:10.1038/nature25753
- Haapakoski, R., Mathieu, J., Ebmeier, K. P., Alenius, H., & Kivimäki, M. (2015). Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 $\beta$ , tumour necrosis factor  $\alpha$  and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, 49, 206-215. doi:10.1016/j.bbi.2015.06.001
- Haack, M., Hinze-Selch, D., Fenzel, T., Kraus, T., Kuè, M., Schuld, A., & Pollmaè Cher, T. (1999). Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon

- hospital admission: Effects of confounding factors and diagnosis. *Journal of Psychiatric Research*, 33, 407-418.
- Harro, J. (2019). Animal models of depression: Pros and cons. *Cell and Tissue Research*, 377(1), 5-20. doi:10.1007/s00441-018-2973-0
- Hedges, L. V., & Olkin, I. (2016). Overlap between treatment and control distributions as an effect size measure in experiments. *Psychological Methods*, 21(1), 61-68.
- Hedges LV, Vevea JL. Fixed- and random-effects models in meta-analysis. *Psychol Meth* 1998; 3 (4):486-504
- Hengartner MP, Jakobsen JC, Sorensen A, Plöderl M. Efficacy of new-generation antidepressants assessed with the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, the gold standard clinician rating scale: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *PLoS ONE*; 15 (2).
- Hennessy, M. B., Stafford, N. P., Yusko-Osborne, B., Schiml, P. A., Xanthos, E. D., & Deak, T. (2014). Naproxen attenuates sensitization of depressive-like behavior and fever during maternal separation. *Physiology & Behavior*, 139, 34-40.
- Henningsen, K., Dyrvig, M., Bouzinova, E., Christiansen, S., Christensen, T., Andreasen, J., . . . Wiborg, O. (2012). Low maternal care exacerbates adult stress susceptibility in the chronic mild stress rat model of depression. *Behavioural Pharmacology*, 23(8), 735-743. doi:10.1097/FBP.0b013e32835a5184
- Higgins JPT, Thompson SG, & Spiegelhalter DJ. (2009). A re-evaluation of random-effects meta-analysis. *Journal of the Royal Statistical Society. Series A, Statistics in Society*, 172(1), 137-159. doi:10.1111/j.1467-985X.2008.00552.x
- Higgins, J. P. T. & Green, S. (2011). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0*. doi:10.1002/14651858.CD008754.pub2
- Higgins, J. P. T., Thompson, S. G., Deeks, J. J., & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 327(7414), 557-560. doi:10.1136/bmj.327.7414.557
- Higgins, J. P. T., Whitehead, A., & Simmonds, M. (2011). Sequential methods for random-effects meta-analysis. *Statistics in Medicine*, 30(9), 903-921. doi:10.1002/sim.4088
- Hill, M. N., Hellems, K. G. C., Verma, P., Gorzalka, B. B., & Weinberg, J. (2012). Neurobiology of chronic mild stress: Parallels to major depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36(9), 2085-2117. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.07.001
- Hillhouse, T. M., & Porter, J. H. (2015). A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 23(1), 1-21. doi:10.1037/a0038550

- Hoffmann, J. A., Kafatos, F. C., Janeway, C. A., Jr, & Ezekowitz, R. A. (1999). Phylogenetic perspectives in innate immunity. *Science*, *284*(5418), 1313-1318.
- Hogg, S. (1996). A review of the validity and variability of the elevated plus-maze as an animal model of anxiety. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *54*(1), 21-30. doi:10.1016/0091-3057(95)02126-4
- Hollis, F., & Kabbaj, M. (2014). Social defeat as an animal model for depression. *ILAR Journal*, *55*(2), 221-232. doi:10.1093/ilar/ilu002
- Hooijmans, C. R., Hout, J. i., Ritskes-Hoitinga, M., & Rovers, M. M. (2014). Meta-analyses of animal studies: An introduction of a valuable instrument to further improve healthcare. *ILAR Journal*, *55*(3), 418-426. doi:10.1093/ilar/ilu042
- Huang, J., Zhang, Y., Wang, C., Zhou, J., Ma, Q., Wang, X., Shen, X., Jiang, C. (2012). Enhanced phosphorylation of MAPKs by NE promotes TNF- $\alpha$  production by macrophage through  $\alpha$  adrenergic receptor. *Inflammation*, *35*(2), 527-534. doi:10.1007/s10753-011-9342-4
- Hunter, J. E., & Schmidt, F. L. (2000). Fixed effects vs. random effects Meta-Analysis models: Implications for cumulative research knowledge. *International Journal of Selection and Assessment*, *8*(4), 275-292. doi:10.1111/1468-2389.00156
- Husain, M. I., Strawbridge, R., Stokes, P. R., & Young, A. H. (2017). *Anti-inflammatory treatments for mood disorders: Systematic review and meta-analysis*. London, England: SAGE Publications. doi:10.1177/0269881117725711
- Irwin, M. R., & Cole, S. W. (2011). Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. *Nature Reviews. Immunology*, *11*(9), 625-632. doi:10.1038/nri3042
- Iwasaki, A., & Medzhitov, R. (2015). Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nature Immunology*, *16*(4), 343-353. doi:10.1038/ni.3123
- Iyengar, R. L., Gandhi, S., Aneja, A., Thorpe, K., Razzouk, L., Greenberg, J., Mosovich, S., Farkouh, M. E. (2013). NSAIDs are associated with lower depression scores in patients with osteoarthritis. *The American Journal of Medicine*, *126*(11), 1017.e11-1017.e18. doi:10.1016/j.amjmed.2013.02.037
- Jafari, S., Ashrafizadeh, S., Zeinoddini, A., Rasoulinejad, M., Entezari, P., Seddighi, S., & Akhondzadeh, S. (2015). *Celecoxib for the treatment of mild-to-moderate depression due to acute brucellosis: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial*. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, *40*, 441-446. doi:10.1111/jcpt.12287
- Jalal, H., Pechlivanoglou, P., Krijkamp, E., Alarid-Escudero, F., Enns, E., & Hunink, M. G. M. (2017). *An overview of R in health decision sciences*. Los Angeles, CA: SAGE Publications. doi:10.1177/0272989X16686559

- Jesulola, E., Micalos, P., & Baguley, I. J. (2018). Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are we there yet? *Behavioural Brain Research*, 341, 79-90. doi:10.1016/j.bbr.2017.12.025
- Karin, M. (2006). Nuclear factor- $\kappa$ B in cancer development and progression. *Nature*, 441(7092), 431-436. doi:10.1038/nature04870
- Kelly, J. P., Wrynn, A. S., & Leonard, B. E. (1997). The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: An update. *Pharmacology & Therapeutics (Oxford)*, 74(3), 299-316. doi:10.1016/S0163-7258(97)00004-1
- Kempermann, G. (2002). Regulation of adult hippocampal neurogenesis implications for novel theories of major depression. *Bipolar Disorders*, 4(1), 17-33. doi:10.1034/j.1399-5618.2002.40101.x
- Kessler, R. C., Birnbaum, H., Bromet, E., Hwang, I., Sampson, N., & Shahly, V. (2009). Age differences in major depression: Results from the national comorbidity surveys replication (NCS-R). *Psychol Med*, 40(2), 225.
- Khairova, R. A., Machado-Vieira, R., Du, J., & Manji, H. K. (2009). A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 12(4), 561-578.
- Kim, Y., Na, K., Myint, A., & Leonard, B. E. (2016). The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 64, 277-284. doi:10.1016/j.pnpbp.2015.06.008
- Kirođlu, O. E., Demirkol, K., Berktař, F., Yegani, A. A., Kirpik, A., Maytalman, E., Ünverdi, M., Aksu, F. (2016). Dipyron ameliorates behavioural changes induced by unpredictable chronic mild stress: gender differences. *Clin Invest Med*, 39 (6): S14-S20.
- Köhler-forsberg, O., N. Lydholm, C., Hjorthøj, C., Nordentoft, M., Mors, O., & Benros, M. E. (2019). Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: Meta-analysis of clinical trials. *Acta Psychiatr Scand*, 139, 404-419.
- 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: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry*, 71(12), 1381-1391. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.1611
- Kohler, O., Krogh, J., Mors, O., & Benros, M. E. (2016). Inflammation in depression and the potential for anti-inflammatory treatment. *Current Neuropharmacology*, 14(7), 732-742. doi:10.2174/1570159X14666151208113700

- Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2011). Animal models of depression: Molecular perspectives. *Current Topics in Behavioral Neuroscience*, 7, 121–147.
- Lacasse, J. R., & Leo, J. (2005). Serotonin and depression: A disconnect between the advertisements and the scientific literature. *PLoS Medicine*, 2(12), e392. doi:10.1371/journal.pmed.0020392
- Lange, C., & Irlé, E. (2004). Enlarged amygdala volume and reduced hippocampal volume in young women with major depression. *Psychological Medicine*, 34(6), 1059-1064. doi:10.1017/S0033291703001806
- Leenaars, M., Hooijmans, C. R., van Veggel, N., ter Riet, G., Leeflang, M., Hooft, L., van der Wilt, G. J., Tilema, A., Ritskes-Hoitinga, M. (2012). A step-by-step guide to systematically identify all relevant animal studies. *Laboratory Animals (London)*, 46(1), 24-31.
- Leff-Gelman, P., Mancilla-Herrera, I., Flores-Ramos, M., Cruz-Fuentes, C., Reyes-Grajeda, J. P., García-Cuetara, M. P., Bugnot-Perez, M. D., Pulido-Ascencio, D. E. (2016). The immune system and the role of inflammation in perinatal depression. *Neuroscience Bulletin*, 32(4), 398-420. doi:10.1007/s12264-016-0048-3
- Li, Y., Yan, J., Zhu, X., Zhu, Y., Yao, S., Xu, Y., & Ju, S. (2017). Dilated Virchow–Robin spaces in the hippocampus impact behaviors and effects of anti-depressant treatment in model of depressed rats. *Journal of Affective Disorders*, 219, 17-24. doi:10.1016/j.jad.2017.04.035
- Lin, L., & Chu, H. (2018). Quantifying publication bias in meta-analysis. *Biometrics*, 74(3), 785-794. doi:10.1111/biom.12817
- Liu, C. S., Adibfar, A., Herrmann, N., Gallagher, D., & Lanctôt, K. L. (2016). *Evidence for inflammation-associated depression* Springer International Publishing. doi:10.1007/7854\_2016\_2
- Loveman, E., Copley, V. R., Colquitt, J., Scott, D. A., Clegg, A., Jones, J., O'Reilly, K. M. A., Singh, S., Wells, A. (2015). The clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 19(20), i-336. doi:10.3310/hta19200
- Luo, Y., Kuang, S., Li, H., Ran, D., & Yang, J. (2017). *cAMP/PKA-CREB-BDNF signaling pathway in hippocampus mediates cyclooxygenase 2-induced learning/memory deficits of rats subjected to chronic unpredictable mild stress*. *Oncotarget*, 8 (22), 35558-35572.
- Ma, A., O'Shea, J. J., & Lipsky, P. (2002). Cytokines and autoimmunity. *Nature Reviews. Immunology*, 2(1), 37-45. doi:10.1038/nri702
- 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), e77227. doi:10.1371/journal.pone.0077227

- Macleod, M. R., O'Collins, T., Howells, D. W., & Donnan, G. A. (2004). Pooling of animal experimental data reveals influence of study design and publication bias. *Stroke*, *35*(5), 1203-1208. doi:10.1161/01.STR.0000125719.25853.20
- Mahar, I., Bambico, F. R., Mechawar, N., & Nobrega, J. N. (2014). Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *38*, 173-192. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.11.009
- Majd, M., Hashemian, F., Hosseini, S. M., Vahdat Shariatpanahi, M., & Sharifi, A. (2015). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation of sertraline in treatment of drug-naive depressed women: A pilot study. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research : IJPR*, *14*(3), 891-899.
- Marques-Deak, A.H., Neto, F.L., Dominguez, W.V., Solis, A.C., Kurcgant, D., Sato, F., Ross, J.M., Prado, E.B.A., 2007. Cytokine profiles in women with different subtypes of major depressive disorder. *J. Psychiatr. Res.* *41*, 152–159
- McArthur, R., & Borsini, F. (2006). Animal models of depression in drug discovery: A historical perspective. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *84*(3), 436-452. doi:10.1016/j.pbb.2006.06.005
- McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiological Reviews*, *87*(3), 873-904. doi:10.1152/physrev.00041.2006
- McGonigle, P. (2014). Animal models of CNS disorders. *Biochemical Pharmacology*, *87*(1), 140-149. doi:10.1016/j.bcp.2013.06.016
- McGonigle, P., & Ruggeri, B. (2014). Animal models of human disease: Challenges in enabling translation. *Biochemical Pharmacology*, *87*(1), 162-171. doi:10.1016/j.bcp.2013.08.006
- McKinney, W. T., & Bunney, W. E. (1969). Animal model of depression: I. review of evidence: Implications for research. *Archives of General Psychiatry*, *21*(2), 240-248. doi:10.1001/archpsyc.1969.01740200112015
- Medzhitov, R. (2007). Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature*, *449*(7164), 819-826. doi:10.1038/nature06246
- Ménard, C., Hodes, G. E., & Russo, S. J. (2017). Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. *Neuroscience*, *321*, 138-162. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.05.053
- Mesripour, A., Shahnooshi, S., & Hajhashemi, V. V. (2019). Celecoxib, ibuprofen, and indomethacin alleviate depression-like behavior induced by interferon-alfa in mice. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, *17*:16. doi: 10.1515/jcim-2019-0016

- Micheli, L., Ceccarelli, M., D'Andrea, G., & Tirone, F. (2018). Depression and adult neurogenesis: Positive effects of the antidepressant fluoxetine and of physical exercise. *Brain Research Bulletin*, *143*, 181-193. doi:10.1016/j.brainresbull.2018.09.002
- 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 (1969)*, *65*(9), 732-741. doi:10.1016/j.biopsych.2008.11.029
- Miller, D. B., & O'Callaghan, J. P. (2005). Depression, cytokines, and glial function. *Metabolism, Clinical and Experimental*, *54*(5), 33-38. doi:10.1016/j.metabol.2005.01.011
- Mineur YS, Prasol DJ, Belzung C, Crusio WE (2003). Agonistic behavior and unpredictable chronic mild stress in mice. *Behav Genet* *33*: 513–519.
- Moncrieff, J. (2008). The creation of the concept of an antidepressant: An historical analysis. *Social Science & Medicine (1982)*, *66*(11), 2346-2355. doi:10.1016/j.socscimed.2008.01.047
- Morales-Medina, J. C., Iannitti, T., Freeman, A., & Caldwell, H. K. (2017). The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: The hippocampal pathway. *Behavioural Brain Research*, *317*, 562-575. doi:10.1016/j.bbr.2016.09.029
- Moreau, J. L., Jenck, F., Martin, J. R., Mortas, P., Haefely, W. E. (1992). Antidepressant treatment prevents chronic unpredictable mild stress-induced anhedonia as assessed by ventral tegmentum self-stimulation behavior in rats. *Eur Neuropsychopharmacol* *2*: 43–49.
- Mueller, K. F., Briel, M., Strech, D., Meerpohl, J. J., Lang, B., Motschall, E., Gloy, V., Lamontagne, F., Bassler, D. (2014). Dissemination bias in systematic reviews of animal research: A systematic review. *Plos One*, *9*(12).
- Mueller, T. I., Leon, A. C., Keller, M. B., Solomon, D. A., Endicott, J., Coryell, W., Warshaw, M., Maser, J. D. (1999). *Regular articles recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. Am J Psychiatry*, *156*, 1000–1006.
- Mulinari, S. (2012). Monoamine theories of depression: Historical impact on biomedical research. *Journal of the History of the Neurosciences*, *21*(4), 366-392. doi:10.1080/0964704X.2011.623917
- Mullane, K., & Williams, M. (2014). Animal models of asthma: Reprise or reboot? *Biochemical Pharmacology*, *87*(1), 131-139. doi:10.1016/j.bcp.2013.06.026
- Müller, N., Schwarz, M. J., Dehning, S., Douhe, A., Cerovecki, A., Goldstein-Müller, B., Maino, K., Kleindienst, N., Möller, H. J., Arolt, V., 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. doi:10.1038/sj.mp.4001805

- Na, K., Lee, K. J., Lee, J. S., Cho, Y. S., & Jung, H. (2014). Efficacy of adjunctive celecoxib treatment for patients with major depressive disorder: A meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 48, 79-85. doi:10.1016/j.pnpbp.2013.09.006
- Nakagawa, S., & Santos, E. S. A. (2012). Methodological issues and advances in biological meta-analysis. *Evol Ecol* 26:1253–1274. doi:10.1007/s10682-012-9555-5
- Nance, D. M., & Sanders, V. M. (2007). Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987–2007). *Brain, Behavior, and Immunity*, 21(6), 736-745. doi:10.1016/j.bbi.2007.03.008
- Nery, F. G., Monkul, E. S., Hatch, J. P., Fonseca, M., Zunta-Soares, G. B., Frey, B. N., Bowden, C. L., Soares, J. C. (2008). *Celecoxib as an adjunct in the treatment of depressive or mixed episodes of bipolar disorder: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. Hum. Psychopharmacol Clin Exp*, 23, 87–94.
- Nestler, E. J., & Hyman, S. E. (2010). Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nature Neuroscience*, 13(10), 1161-1169. doi:10.1038/nn.2647
- Nollet M, Le Guisquet AM, Belzung C (2013). Models of depression: unpredictable chronic mild stress in mice. *Curr Protoc Pharmacol Chapter 5: Unit 5.65.*
- Norden, D. M., McCarthy, D. O., Bicer, S., Devine, R. D., Reiser, P. J., Godbout, J. P., & Wold, L. E. (2015). Ibuprofen ameliorates fatigue- and depressive-like behavior in tumor-bearing mice. *Life Sciences (1973)*, 143, 65-70. doi:10.1016/j.lfs.2015.10.020
- O'Leary, O., & Cryan, J. (2013). Towards translational rodent models of depression. *Cell and Tissue Research*, 354(1), 141-153. doi:10.1007/s00441-013-1587-9
- OMS. (2020). <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
- O'Neil, M. F., & Moore, N. A. (2003). Animal models of depression: Are there any? *Human Psychopharmacology*, 18(4), 239-254. doi:10.1002/hup.496
- Pace, T. W. W., Hu, F., & Miller, A. H. (2006). 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. doi:10.1016/j.bbi.2006.08.009
- Perera, T. D., Coplan, J. D., Lisanby, S. H., Lipira, C. M., Arif, M., Carpio, C., Spitzer, G., Santarelli, L., Scharf, B., Hen, R., Rosoklija, G., Sackeim, H. A., Dwork, A. J. (2007). Antidepressant-induced neurogenesis in the hippocampus of adult nonhuman primates. *The Journal of Neuroscience*, 27(18), 4894-4901. doi:10.1523/JNEUROSCI.0237-07.2007
- Perveen, T., Emad, S., Haider, S., Sadaf, S., Qadeer, S., Batool, Z., Sarfaraz, Y., Sheikh, S. (2018). Role of cyclooxygenase inhibitors in diminution of dissimilar stress-induced



- depressive behavior and memory impairment in rats. *Neuroscience*, 370, 121-129. doi:10.1016/j.neuroscience.2017.11.014
- Petrik, D., Lagace, D. C., & Eisch, A. J. (2012). The neurogenesis hypothesis of affective and anxiety disorders: Are we mistaking the scaffolding for the building? *Neuropharmacology*, 62(1), 21-34. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.09.003
- Plüddemann, A., Aronson, J. K., Onakpoya, I., Heneghan, C., & Mahtani, K. R. (2018). Redefining rapid reviews: A flexible framework for restricted systematic reviews. *BMJ Evidence-Based Medicine*, 23(6), 201-203. doi:10.1136/bmjebm-2018-110990
- Polanin, J. R., Hennessy, E. A., & Tanner-Smith, E. E. (2017). A review of meta-analysis packages in R. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*, 42(2), 206-242. doi:10.3102/1076998616674315
- Pollak, D. D., Rey, C. E., & Monje, F. J. (2010). Rodent models in depression research: Classical strategies and new directions. *Annals of Medicine (Helsinki)*, 42(4), 252-264. doi:10.3109/07853891003769957
- Pollock M, Fernandes RM, Becker LA, Pieper D, Hartling L. Chapter V: Overviews of Reviews. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated March 2020). Cochrane 2020. Disponible en [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
- Porsolt RD, Anton G, Blavet N, Jalfre M (1978). Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur J Pharmacol* 47: 379–391.
- Prut, L., & Belzung, C. (2003). The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: A review. *European Journal of Pharmacology*, 463(1-3), 3-33.
- Pryce, C. R., Azzinnari, D., Spinelli, S., Seifritz, E., Tegethoff, M., & Meinschmidt, G. (2011). Helplessness: A systematic translational review of theory and evidence for its relevance to understanding and treating depression. *Pharmacology & Therapeutics (Oxford)*, 132(3), 242-267. doi:10.1016/j.pharmthera.2011.06.006
- Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, Shuo C, Schettler P, Drake DF, Miller AH. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: The role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry*. 2013; 70:31–41.
- Ramirez, K., Shea, D. T., McKim, D. B., Reader, B. F., & Sheridan, J. F. (2015). Imipramine attenuates neuroinflammatory signaling and reverses stress-induced social avoidance. *Brain, Behavior, and Immunity*, 46, 212-220. doi:10.1016/j.bbi.2015.01.016
- Rhen, T., & Cidlowski, J. A. (2005). Antiinflammatory action of glucocorticoids -- new mechanisms for old drugs. *The New England Journal of Medicine*, 353(16), 1711-1723. doi:10.1056/NEJMra050541

- Rodgers, R. J., & Dalvi, A. (1997). Anxiety, defence and the elevated plus-maze. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 21(6), 801-810. doi:10.1016/S0149-7634(96)00058-9
- Romo, M., Pérez-Martínez, D., & Castillo Ferrer, C. (2016). Innate immunity in vertebrates: An overview. *Immunology*, 148(2), 125-139. doi:10.1111/imm.12597
- Rosenblat, J. D., Kakar, R., Berk, M., Kessing, L. V., Vinberg, M., Baune, B. T., Mansur, R. B., Brietzke, E., Goldstein, B. I., McIntyre, R. S. (2016). Anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disorders*, 18(2), 89-101. doi:10.1111/bdi.12373
- Ruggeri, B. A., Camp, F., & Miknyoczki, S. (2014). Animal models of disease: Pre-clinical animal models of cancer and their applications and utility in drug discovery. *Biochemical Pharmacology*, 87(1), 150-161. doi:10.1016/j.bcp.2013.06.020
- Saito, M., & Watanabe, S. (2008). Differential modulation of lipopolysaccharide- and zymosan-induced hypophagia by dexamethasone treatment. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 90(3), 428-433. doi:10.1016/j.pbb.2008.03.027
- Saleh, L. A., Hamza, M., El Gayar, N. H., Abd El-Samad, A. A., Nasr, E. A., & Masoud, S. I. (2014). Ibuprofen suppresses depressive like behavior induced by BCG inoculation in mice: Role of nitric oxide and prostaglandin. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 125, 29-39. doi:10.1016/j.pbb.2014.07.013
- Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S et al (2003). Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 301: 805–809.
- Santiago, R., Barbiero, J., Martynhak, B., Boschen, S., da Silva, L., Werner, M., Da Cunha, C., Andreatini, R., Lima, M., Vital, M. (2014). Antidepressant-like effect of celecoxib piroxicam in rat models of depression. *Journal of Neural Transmission*, 121(6), 671-682. doi:10.1007/s00702-014-1159-5
- Schwarzer, G. (2007). Meta: an R package for meta-analysis. *R News.*, 7:40–45.
- Schiepers, O. J. G., Wichers, M. C., & Maes, M. (2005). Cytokines and major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 29(2), 201-217. doi:10.1016/j.pnpbp.2004.11.003
- Schildkraut, J. J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *The American Journal of Psychiatry*, 122(5), 509-522. doi:10.1176/ajp.122.5.509
- Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A (2013). GRADE Handbook for Grading Quality of Evidence and Strength of Recommendations. The GRADE Working Group. Disponible en <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>

- Sena, E. S., Currie, G. L., McCann, S. K., Macleod, M. R., & Howells, D. W. (2014). *Systematic reviews and meta-analysis of preclinical studies: Why perform them and how to appraise them critically*. London, England: SAGE Publications. doi:10.1038/jcbfm.2014.28
- Shaikh, A., Dhadde, S. B., Durg, S., Veerapur, V. P., Badami, S., Thippeswamy, B. S., & Patil, J. S. (2016). *Effect of embelin against lipopolysaccharide-induced sickness behaviour in mice*. *Phytotherapy Research*, 30(815-822). doi:10.1002/ptr.5585
- Sharp, T. (2012). Molecular and cellular mechanisms of antidepressant action. *Behav. Neurobiol. Depress. Treat. Curr. Top. Behav. Neurosci.* 14, 309–325. doi:10.1007/7854\_2012\_216
- Skabytska, Y., Kaesler, S., Volz, T., & Biedermann, T. (2016). *How the innate immune system trains immunity: Lessons from studying atopic dermatitis and cutaneous bacteria*. *Journal of German society of Dermatology*. doi:10.1111/ddg.12843
- Slattery, D. A., & Cryan, J. F. (2017). Modelling depression in animals: At the interface of reward and stress pathways. *Psychopharmacology (Berlin, Germany)*, 234(9-10), 1451-1465. doi:10.1007/s00213-017-4552-6
- Slattery, D. A., & Cryan, J. F. (2014). The ups and downs of modelling mood disorders in rodents. *ILAR Journal*, 55(2), 297-309. doi:10.1093/ilar/ilu026
- Slavich, G. M., Cole, S. W. (2013). *The emerging field of human social genomics*. *Clinical Psychological Science*, 1(3), 331–348.
- 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. doi: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. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.01.003
- Snyder, J. S., Soumier, A., Brewer, M., Pickel, J., & Cameron, H. A. (2011). Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. *Nature*, 476(7361), 458-461. doi:10.1038/nature10287
- Solomon, D. A., Keller, M. B., Leon, A. C., Mueller, T. I., Lavori, P. W., Shea, M. T., Coryell, W., Warshaw, M., Turvey, C., Maser, J. D., Endicott, J. (2000). Multiple recurrences of major depressive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 157(2), 229-233. doi:10.1176/appi.ajp.157.2.229
- Song, C., & Leonard, B. E. (2005). The olfactory bulbectomized rat as a model of depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29(4), 627-647. doi:10.1016/j.neubiorev.2005.03.010

- Stahl, S. M. (1998). Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors: Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *Journal of Affective Disorders*, 51(3), 215-235. doi:10.1016/S0165-0327(98)00221-3
- Steru L, Chermat R, Thierry B, Simon P (1985). The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology*, 85: 367–370.
- Takeda, K., Kaisho, T., & Akira, S. (2003). Toll-like receptors. *Annual Review of Immunology*, 21(1), 335-376. doi:10.1146/annurev.immunol.21.120601.141126
- Toth, I., & Neumann, I. (2013). Animal models of social avoidance and social fear. *Cell and Tissue Research*, 354(1), 107-118. doi:10.1007/s00441-013-1636-4
- van Delft, Myrthe A. M, Huitema, L. F. A., & Tas, S. W. (2015). The contribution of NF-κB signalling to immune regulation and tolerance. *European Journal of Clinical Investigation*, 45(5), 529-539. doi:10.1111/eci.12430
- Vesterinen, H. M., Sena, E. S., Egan, K. J., Hirst, T. C., Churolov, L., Currie, G. L., Antonic, A., Howells D. W., Macleod, M. R. (2014). Meta-analysis of data from animal studies: A practical guide. *Journal of Neuroscience Methods*, 221, 92-102. doi:10.1016/j.jneumeth.2013.09.010
- Vetulani, J. (2013). Early maternal separation: A rodent model of depression and a prevailing human condition. *Pharmacological Reports*, 65(6), 1451-1461. doi:10.1016/S1734-1140(13)71505-6
- Viechtbauer, W. (2010). Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *Journal of Statistical Software*, 36(3), 1-48. doi:10.18637/jss.v036.i03
- Vollmayr, B., & Gass, P. (2013). Learned helplessness: Unique features and translational value of a cognitive depression model. *Cell and Tissue Research*, 354(1), 171-178. doi:10.1007/s00441-013-1654-2
- Vries, R. B. M. de, Wever, K. E., Avey, M. T., Stephens, M. L., Sena, E. S., & Leenaars, M. (2014). The usefulness of systematic reviews of animal experiments for the design of preclinical and clinical studies. *ILAR Journal*, 55(3), 427-437. doi:10.1093/ilar/ilu043
- Webb, D. R. (2014). Animal models of human disease: Inflammation. *Biochemical Pharmacology*, 87(1), 121-130. doi:10.1016/j.bcp.2013.06.014
- Weinstock, M. (2017). Prenatal stressors in rodents: Effects on behavior. *Neurobiology of Stress*, 6(C), 3-13. doi:10.1016/j.ynstr.2016.08.004
- Weitzner, D. S., Engler-Chiurazzi, E. B., Kotilinek, L. A., Ashe, K. H., & Reed, M. N. (2015). Morris water maze test: Optimization for mouse strain and testing environment. *Journal of Visualized Experiments*, (100), e52706. doi:10.3791/52706

- Wiborg, O. (2013). Chronic mild stress for modeling anhedonia. *Cell and Tissue Research*, 354(1), 155-169. doi:10.1007/s00441-013-1664-0
- Willner, P. (1984). The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology*, 83(1), 1-16. doi:10.1007/BF00427414
- 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: 358–364.
- Willner, P. & Mitchell, P. J. (2002). The validity of animal models of predisposition to depression. *Behavioural Pharmacology*, 13(3), 169-188. doi:10.1097/00008877-200205000-00001
- Willner, P. (1997). Stress and depression: Insights from animal models. *Stress Medicine*, 13(4), 229-233.
- Willner, P., & Belzung, C. (2015). Treatment-resistant depression: Are animal models of depression fit for purpose? *Springer Science and Business Media LLC*. doi:10.1007/s00213-015-4034-7
- Willner, P., Hale, A. S., & Argyropoulos, S. (2005). Dopaminergic mechanism of antidepressant action in depressed patients. *Journal of Affective Disorders*, 86(1), 37-45. doi:10.1016/j.jad.2004.12.010
- Yuan, T., & Slotnick, B. M. (2014). Roles of olfactory system dysfunction in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 54, 26-30.



# ANEXOS

## ANEXO I. Algoritmo de búsqueda en modelos animales de depresión.

### Anti-inflamatorios

(Anti-Inflammatory Agents [Mesh] OR anti-inflammatory [Title/Abstract] OR antiinflammatory [Title/Abstract] OR NSAID [Title/Abstract] OR NSAIDs [Title/Abstract] OR aspirin [tiab] OR ibuprofen[tiab])

### Depresión

Depression [MeSH] OR Affective symptoms [MeSH] OR Mood Disorders [MeSH] OR Depressive Disorder [MeSH] OR depressi\*[Title/Abstract] OR Affective symptom\*[Title/Abstract] OR Affective disorder\*[Title/Abstract] OR Mood disorder\*[Title/Abstract] OR Bipolar disorder\*[Title/Abstract] OR Manic depressi\*[Title/Abstract]

### Modelos Animales

("animal experimentation"[MeSH Terms] OR "models, animal"[MeSH Terms] OR "invertebrates"[MeSH Terms] OR "Animals"[Mesh:noexp] OR "animal population groups"[MeSH Terms] OR "chordata"[MeSH Terms:noexp] OR "chordata, nonvertebrate"[MeSH Terms] OR "vertebrates"[MeSH Terms:noexp] OR "amphibians"[MeSH Terms] OR "birds"[MeSH Terms] OR "fishes"[MeSH Terms] OR "reptiles"[MeSH Terms] OR "mammals"[MeSH Terms:noexp] OR "primates"[MeSH Terms:noexp] OR "artiodactyla"[MeSH Terms] OR "carnivora"[MeSH Terms] OR "cetacea"[MeSH Terms] OR "chiroptera"[MeSH Terms] OR "elephants"[MeSH Terms] OR "hyraxes"[MeSH Terms] OR "insectivora"[MeSH Terms] OR "lagomorpha"[MeSH Terms] OR "marsupialia"[MeSH Terms] OR "monotremata"[MeSH Terms] OR "perissodactyla"[MeSH Terms] OR "rodentia"[MeSH Terms] OR "scandentia"[MeSH Terms] OR "sirenia"[MeSH Terms] OR "xenarthra"[MeSH Terms] OR "haplorhini"[MeSH Terms:noexp] OR "strepsirhini"[MeSH Terms] OR "platyrrhini"[MeSH Terms] OR "tarsii"[MeSH Terms] OR "catarrhini"[MeSH Terms:noexp] OR "cercopithecidae"[MeSH Terms] OR "hylobatidae"[MeSH Terms] OR "hominidae"[MeSH Terms:noexp] OR "gorilla gorilla"[MeSH Terms] OR "pan paniscus"[MeSH Terms] OR "pan troglodytes"[MeSH Terms] OR "pongo pygmaeus"[MeSH Terms])

OR ((animals[tiab] OR animal[tiab] OR mice[Tiab] OR mus[Tiab] OR mouse[Tiab] OR murine[Tiab] OR woodmouse[tiab] OR rats[Tiab] OR rat[Tiab] OR murinae[Tiab] OR muridae[Tiab] OR cottonrat[tiab] OR cottonrats[tiab] OR hamster[tiab] OR hamsters[tiab] OR cricetinae[tiab] OR rodentia[Tiab] OR rodent[Tiab] OR rodents[Tiab] OR pigs[Tiab] OR pig[Tiab] OR swine[tiab] OR swines[tiab] OR piglets[tiab] OR piglet[tiab] OR boar[tiab] OR boars[tiab] OR "sus scrofa"[tiab] OR ferrets[tiab] OR ferret[tiab] OR polecat[tiab] OR polecats[tiab] OR "mustela putorius"[tiab] OR "guinea pigs"[Tiab] OR "guinea pig"[Tiab] OR cavia[Tiab] OR callithrix[Tiab] OR marmoset[Tiab] OR marmosets[Tiab] OR cebuella[Tiab] OR hapale[Tiab] OR octodon[Tiab] OR chinchilla[Tiab] OR chinchillas[Tiab] OR gerbillinae[Tiab] OR gerbil[Tiab] OR gerbils[Tiab] OR



jird[Tiab] OR jirds[Tiab] OR merione[Tiab] OR meriones[Tiab] OR rabbits[Tiab] OR rabbit[Tiab] OR hares[Tiab] OR hare[Tiab] OR diptera[Tiab] OR flies[Tiab] OR fly[Tiab] OR dipteral[Tiab] OR drosophila[Tiab] OR drosophilidae[Tiab] OR cats[Tiab] OR cat[Tiab] OR carus[Tiab] OR felis[Tiab] OR nematoda[Tiab] OR nematode[Tiab] OR nematoda[Tiab] OR nematode[Tiab] OR nematodes[Tiab] OR sipunculida[Tiab] OR dogs[Tiab] OR dog[Tiab] OR canine[Tiab] OR canines[Tiab] OR canis[Tiab] OR sheep[Tiab] OR sheeps[Tiab] OR mouflon[Tiab] OR mouflons[Tiab] OR ovis[Tiab] OR goats[Tiab] OR goat[Tiab] OR capra[Tiab] OR capras[Tiab] OR rupicapra[Tiab] OR chamois[Tiab] OR haplorhini[Tiab] OR monkey[Tiab] OR monkeys[Tiab] OR anthropoidea[Tiab] OR anthropoids[Tiab] OR saguinus[Tiab] OR tamarin[Tiab] OR tamarins[Tiab] OR leontopithecus[Tiab] OR hominidae[Tiab] OR ape[Tiab] OR apes[Tiab] OR pan[Tiab] OR paniscus[Tiab] OR "pan paniscus"[Tiab] OR bonobo[Tiab] OR bonobos[Tiab] OR troglodytes[Tiab] OR "pan troglodytes"[Tiab] OR gibbon[Tiab] OR gibbons[Tiab] OR siamang[Tiab] OR siamangs[Tiab] OR nomascus[Tiab] OR symphalangus[Tiab] OR chimpanzee[Tiab] OR chimpanzees[Tiab] OR prosimians[Tiab] OR "bush baby"[Tiab] OR prosimian[Tiab] OR bush babies[Tiab] OR galagos[Tiab] OR galago[Tiab] OR pongidae[Tiab] OR gorilla[Tiab] OR gorillas[Tiab] OR pongo[Tiab] OR pygmaeus[Tiab] OR "pongo pygmaeus"[Tiab] OR orangutans[Tiab] OR pygmaeus[Tiab] OR lemur[Tiab] OR lemurs[Tiab] OR lemuridae[Tiab] OR horse[Tiab] OR horses[Tiab] OR pongo[Tiab] OR equus[Tiab] OR cow[Tiab] OR calf[Tiab] OR bull[Tiab] OR chicken[Tiab] OR chickens[Tiab] OR gallus[Tiab] OR quail[Tiab] OR bird[Tiab] OR birds[Tiab] OR quails[Tiab] OR poultry[Tiab] OR poultries[Tiab] OR fowl[Tiab] OR fowls[Tiab] OR reptile[Tiab] OR reptilia[Tiab] OR reptiles[Tiab] OR snakes[Tiab] OR snake[Tiab] OR lizard[Tiab] OR lizards[Tiab] OR alligator[Tiab] OR alligators[Tiab] OR crocodile[Tiab] OR crocodiles[Tiab] OR turtle[Tiab] OR turtles[Tiab] OR amphibian[Tiab] OR amphibians[Tiab] OR amphibia[Tiab] OR frog[Tiab] OR frogs[Tiab] OR bombina[Tiab] OR salientia[Tiab] OR toad[Tiab] OR toads[Tiab] OR "epidalea calamita"[Tiab] OR salamander[Tiab] OR salamanders[Tiab] OR eel[Tiab] OR eels[Tiab] OR fish[Tiab] OR fishes[Tiab] OR pisces[Tiab] OR catfish[Tiab] OR catfishes[Tiab] OR siluriformes[Tiab] OR arius[Tiab] OR heteropneustes[Tiab] OR sheatfish[Tiab] OR perch[Tiab] OR perches[Tiab] OR percidae[Tiab] OR perca[Tiab] OR trout[Tiab] OR trouts[Tiab] OR char[Tiab] OR chars[Tiab] OR salvelinus[Tiab] OR "fathead minnow"[Tiab] OR minnow[Tiab] OR cyprinidae[Tiab] OR carps[Tiab] OR carp[Tiab] OR zebrafish[Tiab] OR zebrafishes[Tiab] OR goldfish[Tiab] OR goldfishes[Tiab] OR guppy[Tiab] OR guppies[Tiab] OR chub[Tiab] OR chubs[Tiab] OR tinca[Tiab] OR barbels[Tiab] OR barbuis[Tiab] OR pimephales[Tiab] OR promelas[Tiab] OR "poecilia reticulata"[Tiab] OR mullet[Tiab] OR mullets[Tiab] OR seahorse[Tiab] OR seahorses[Tiab] OR mugil curema[Tiab] OR atlantic cod[Tiab] OR shark[Tiab] OR sharks[Tiab] OR catshark[Tiab] OR anguilla[Tiab] OR salmonid[Tiab] OR salmonids[Tiab] OR whitefish[Tiab] OR whitefishes[Tiab] OR salmon[Tiab] OR salmons[Tiab] OR sole[Tiab] OR solea[Tiab] OR "sea lamprey"[Tiab] OR lamprey[Tiab] OR lampreys[Tiab] OR pumpkinseed[Tiab] OR sunfish[Tiab] OR sunfishes[Tiab] OR tilapia[Tiab] OR tilapias[Tiab] OR turbot[Tiab] OR turbots[Tiab] OR flatfish[Tiab] OR flatfishes[Tiab] OR sciuridae[Tiab] OR squirrel[Tiab] OR squirrels[Tiab] OR chipmunk[Tiab] OR chipmunks[Tiab] OR

suslik[Tiab] OR susliks[Tiab] OR vole[Tiab] OR voles[Tiab] OR lemming[Tiab] OR lemmings[Tiab] OR muskrat[Tiab] OR muskrats[Tiab] OR lemmus[Tiab] OR otter[Tiab] OR otters[Tiab] OR marten[Tiab] OR martens[Tiab] OR martes[Tiab] OR weasel[Tiab] OR badger[Tiab] OR badgers[Tiab] OR ermine[Tiab] OR mink[Tiab] OR minks[Tiab] OR sable[Tiab] OR sables[Tiab] OR gulo[Tiab] OR gulos[Tiab] OR wolverine[Tiab] OR wolverines[Tiab] OR minks[Tiab] OR mustela[Tiab] OR llama[Tiab] OR llamas[Tiab] OR alpaca[Tiab] OR alpacas[Tiab] OR camelid[Tiab] OR camelids[Tiab] OR guanaco[Tiab] OR guanacos[Tiab] OR chiroptera[Tiab] OR chiropteras[Tiab] OR bat[Tiab] OR bats[Tiab] OR fox[Tiab] OR foxes[Tiab] OR iguana[Tiab] OR iguanas[Tiab] OR xenopus laevis[Tiab] OR parakeet[Tiab] OR parakeets[Tiab] OR parrot[Tiab] OR parrots[Tiab] OR donkey[Tiab] OR donkeys[Tiab] OR mule[Tiab] OR mules[Tiab] OR zebra[Tiab] OR zebras[Tiab] OR shrew[Tiab] OR shrews[Tiab] OR bison[Tiab] OR bisons[Tiab] OR buffalo[Tiab] OR buffaloes[Tiab] OR deer[Tiab] OR deers[Tiab] OR bear[Tiab] OR bears[Tiab] OR panda[Tiab] OR pandas[Tiab] OR "wild hog"[Tiab] OR "wild boar"[Tiab] OR fitchew[Tiab] OR fitch[Tiab] OR beaver[Tiab] OR beavers[Tiab] OR jerboa[Tiab] OR jerboas[Tiab] OR capybara[Tiab] OR capybaras[Tiab]) NOT medline[subset]

## ANEXO II. Algoritmo de búsqueda para la revisión de revisiones en clínica.

### **PubMed**

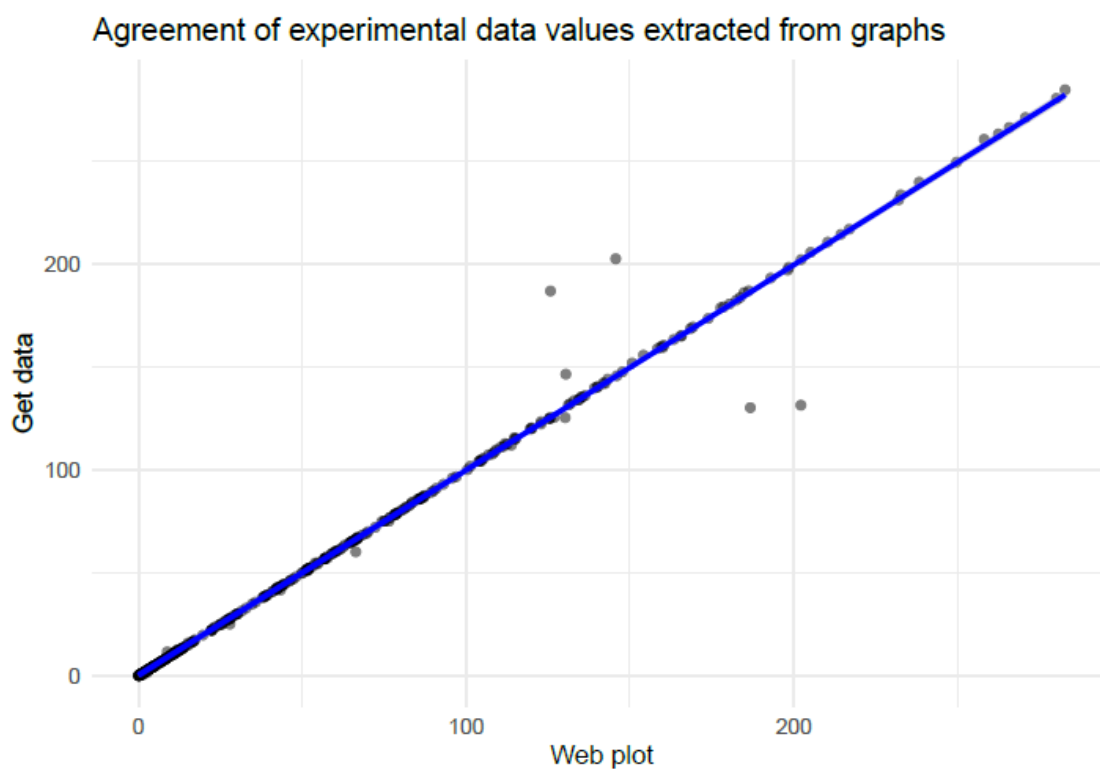
((Anti-Inflammatory Agents [Mesh] OR anti-inflammatory [Title/Abstract] OR antiinflammatory [Title/Abstract] OR NSAID [Title/Abstract] OR NSAIDs [Title/Abstract] OR aspirin [tiab] OR ibuprofen[tiab])) AND (Depression [MeSH] OR Affective symptoms [MeSH] OR Mood Disorders [MeSH] OR Depressive Disorder [MeSH] OR depressi\*[Title/Abstract] OR Affective symptom\*[Title/Abstract] OR Affective disorder\*[Title/Abstract] OR Mood disorder\*[Title/Abstract] OR Bipolar disorder\*[Title/Abstract] OR Manic depressi\*[Title/Abstract]),Most Recent,"Meta-Analysis, Review, Systematic Review, Humans", "((((("anti-inflammatory agents"[MeSH Terms] OR "anti-inflammatory"[Title/Abstract]) OR "antiinflammatory"[Title/Abstract]) OR "NSAID"[Title/Abstract]) OR "NSAIDs"[Title/Abstract]) OR "aspirin"[Title/Abstract]) OR "ibuprofen"[Title/Abstract]) AND (((((((("depressive disorder"[MeSH Terms] OR "depression"[MeSH Terms]) OR "affective symptoms"[MeSH Terms]) OR "mood disorders"[MeSH Terms]) OR "depressive disorder"[MeSH Terms]) OR "depressi\*"[Title/Abstract]) OR "affective symptom\*"[Title/Abstract]) OR "affective disorder\*"[Title/Abstract]) OR "mood disorder\*"[Title/Abstract]) OR "bipolar disorder\*"[Title/Abstract]) OR "manic depressi\*"[Title/Abstract])",825,05:00:47

### **Epistemonikos**

title:(((Anti-Inflammatory Agents [Mesh] OR anti-inflammatory [Title/Abstract] OR antiinflammatory [Title/Abstract] OR NSAID [Title/Abstract] OR NSAIDs [Title/Abstract] OR aspirin [tiab] OR ibuprofen[tiab]))) OR abstract:(((Anti-Inflammatory Agents [Mesh] OR anti-inflammatory [Title/Abstract] OR antiinflammatory [Title/Abstract] OR NSAID [Title/Abstract] OR NSAIDs [Title/Abstract] OR aspirin [tiab] OR ibuprofen[tiab]))) AND (title:((Depression [MeSH] OR depressi\*[Title/Abstract])) OR abstract:((Depression [MeSH] OR depressi\*[Title/Abstract])))

1. (title:(((Anti-Inflammatory Agents [Mesh] OR anti-inflammatory [Title/Abstract] OR antiinflammatory [Title/Abstract] OR NSAID [Title/Abstract] OR NSAIDs [Title/Abstract] OR aspirin [tiab] OR ibuprofen[tiab]))) OR abstract:(((Anti-Inflammatory Agents [Mesh] OR anti-inflammatory [Title/Abstract] OR antiinflammatory [Title/Abstract] OR NSAID [Title/Abstract] OR NSAIDs [Title/Abstract] OR aspirin [tiab] OR ibuprofen[tiab])))
2. AND (title:((Depression [MeSH] OR depressi\*[Title/Abstract])) OR abstract:((Depression [MeSH] OR depressi\*[Title/Abstract])))

### ANEXO III. Análisis de concordancia entre GetData Graph Digitizer y Web.plot digitizer.



Linear (Pearson) correlation shows huge association ( $r = 0.99$ ,  $P\text{-value} < 2.2 \times 10^{-16}$ ).

## ANEXO IV. Estudios excluidos en modelos animales de depresión.

<b>Estudio</b>	<b>Criterio de exclusión</b>
Babri 2014	Wrong intervention: No administration of antiinflammatories
Bai 2018	Wrong intervention: No administration of antiinflammatories
Bhatt 2016	Población incorrecta: uso de animales recombinantes
Brotto 2001	Wrong intervention: No administration of antiinflammatories
Brunello 2006	Resultados incorrectos: pruebas no comunes para las cuantificaciones
Costa-Nunes 2015	Diseño incorrecto del estudio: Administración de AINE antes del estrés
Deak 2005	Intervención incorrecta: No hay administración de Als
Fu 2010	Diseño incorrecto del estudio: Uso de cultivos celulares
Guo 2014	Diseño incorrecto del estudio: LPS como inductor de la depresión
Haile 2016	Diseño incorrecto del estudio: esplenectomía como inductor de la depresión
Hennessy 2015	Resultados incorrectos: Pruebas no comunes para las cuantificaciones
Hu 2005	Diseño incorrecto del estudio: Uso de cultivos celulares
Johansson 2012	Diseño incorrecto del estudio: No hay inducción de la depresión
Liu 2017	Intervención incorrecta: No hay administración de Als
Liu 2015	Intervención incorrecta: No hay administración de Als
Lukkes 2017	Intervención incorrecta: No hay administración de Als
Myint 2007	Diseño incorrecto del estudio: bulbectomía olfativa como inductor de la depresión
Pleassers 2015	Resultados incorrectos: Pruebas no comunes para las cuantificaciones
Pleassers 2016	Resultados incorrectos: Pruebas no comunes para las cuantificaciones
Sahin 2018	Intervención incorrecta: No hay administración de Als
Shishkina 2015	Diseño incorrecto del estudio: Methyrapone como inductor de la depresión
Smaga 2012	Intervención incorrecta: No hay administración de Als
Vital 2013	Otros: Comunicación oral de Santiago 2014
Wang 2011	Intervención incorrecta: Administración de AINEs con un AD
Wrobel 2014	Diseño incorrecto del estudio: Administración de AINEs antes del estrés
Yao 2015A	Intervención incorrecta: No hay administración de Als
Yao 2015B	Intervención incorrecta: No hay administración de Als

AINE: anti-inflamatorio no esteroideo; AI: anti-inflamatorio; INF: interferón; FST: test de natación forzada; AD: antidepressivo

## **Bibliografía de los estudios excluidos en modelos animales de depresión inducida por estrés.**

- Babri, S., Doosti, M. H., Salari, A. A. (2014). Tumor necrosis factor-alpha during neonatal brain development affects anxiety- and depression-related behaviors in adult male and female mice. *Behav Brain Res.* 261: 305–314.
- Bai, Y., Song, L., Dai, G., Xu, M., Zhu, L., Zhang, W., Ying, W., Ju, W. (2018). Antidepressant effects of magnolol in a mouse model of depression induced by chronic corticosterone injection. *Steroids*, 135, 73–78. 10.1016/j.steroids.2018.03.005
- Bhatt, S., Pundarikakshudu, K., Patel, P., Patel, N., Panchal, A., Shah, G., Goswami, S. (2016). Beneficial effect of aspirin against interferon- $\alpha$ -2b-induced depressive behavior in Sprague Dawley rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 43(12):1208-1215. doi:10.1111/1440-1681.12660
- Brotto, L. A., Gorzalka, B. B., Barr, A. M. (2001). Paradoxical effects of chronic corticosterone on forced swim behaviours in aged male and female rats. *Eur J Neuropharmacology*, 424: 203–209.
- Brunello, N., Alboni, S., Capone, G., Benatti, C., Blom, J., Tascetta, F., Kriwin, P., Mendlewicz J. (2006). Acetylsalicylic acid accelerates the antidepressant effect of fluoxetine in the chronic escape deficit model of depression. *Int Clin Psychopharmacol.* 21(4):219-225. doi:10.1097/00004850-200607000-00004
- Costa-Nunes, J. P., Cline, B. H., Araújo-Correia, M., Valença, A., Markova, N., Dolgov, O., Kubatiev, A., Yeritsyan, N., Steinbusch, H. W. M., Strekalova, N. (2015). Animal models of depression and drug delivery with food as an effective dosing method: evidences from studies with celecoxib and dicholine succinate. *BioMed Research International*, 596126-11.
- Deak, T., Bellamy, C., D'Agostino, L., D., Rosanoff, M., McElderry, N., K., Bordner, K., A. (2005). Behavioral responses during the forced swim test are not affected by anti-inflammatory agents or acute illness induced by lipopolysaccharide. *Behav. Brain Res.* 160, 125–134, <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.11.024>.
- Fu, X., Zunich, S. M., O'Conno,r 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. *J. Neuroinflammation* 7:43. 10.1186/1742-2094-7-43
- Guo, J., Lin, P., Zhao, X., Zhang, J., Wei, X., Wang, Q., Wang, C. (2014). Etazolate abrogates the lipopolysaccharide (LPS)-induced downregulation of the cAMP/pCREB/BDNF signaling, neuroinflammatory response and depressive-like behavior in mice. *Neuroscience*, 263:1–14.

- Haile, M., Boutajangout, A., Chung, K., Chan, J., Stolper, T., Vincent, N., Batchan, M., D'Urso, J., Lin, Y., Kline, R., Yaghmoor, F., Jahfal, S., Kamal, R., Aljohani, W., Blanck, T., Bekker, A., Wisniewski, T. (2016). The Cox-2 Inhibitor Meloxicam Ameliorates Neuroinflammation and Depressive Behavior in Adult Mice after Splenectomy. *J Neurophysiol Neurol Disord.*, 3:1–9.
- Hennessy, M. B., Stafford, N. P., Yusko-Osborne, B., Schiml, P. A., Xanthos, E. D., Deak, T. (2015). Naproxen attenuates sensitization of depressive-like behavior and fever during maternal separation. *Physiol. Behav.* 139, 34–40. 10.1016/j.physbeh.2014.11.030
- Hu, F., Wang, X., Pace, T. W. W. (2005) Inhibition of COX-2 by celecoxib enhances glucocorticoid receptor function. *Mol Psychiatry* 10:426–428. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001644>
- Johansson, D., Falk, A., Marcus, M. M., Svensson, T. H. (2012). Celecoxib enhances the effect of reboxetine and fluoxetine on cortical noradrenaline and serotonin output in the rat. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.*, 39:143–148.
- Liu, Y. M., Shen, J. D., Xu, L. P., Li, H. B., Li, Y. C., Yi, L. T. (2017). Ferulic acid inhibits neuroinflammation in mice exposed to chronic unpredictable mild stress. *International Immunopharmacology.*, 45:128–134. doi: 10.1016/j.intimp.2017.02.007.
- Liu, Y. N., Peng, Y. L., Liu, L., Wu, T. W., Zhang, Y., Lian, Y. J., Yang, Y. Y., Kelley, K. Y., Jiang, C. L., Wang, W. X. (2015). TNF $\alpha$  mediates stress-induced depression by upregulating indoleamine 2,3-dioxygenase in a mouse model of unpredictable chronic mild stress. *Eur. Cytokine Netw.*, 26:15–25. doi: 10.1684/ecn.2015.0362.
- Lukkes, J. L., Meda, S., Thompson, B. S., Freund, N., Andersen, S. L. (2017). Early life stress and later peer distress on depressive behavior in adolescent female rats: effects of a novel intervention on GABA and D2 receptors. *Behav. Brain Res.* 330, 37–45. 10.1016/j.bbr.2017.04.053
- Myint, A. M., Steinbusch, H. W., Goeghegan, L., Luchtman, D., Kim, Y. K., Leonard, B. E. (2007). Effect of the COX-2 inhibitor celecoxib on behavioural and immune changes in an olfactory bulbectomised rat model of depression. *Neuroimmunomodulation.*, 14:65–71. doi: 10.1159/000107420
- Plessers, E., Watteyn, A., Wyns, H., Pardon, B., De Backer, P., Croubels, S. (2015). Study of the immunomodulatory properties of gamithromycin and dexamethasone in a lipopolysaccharide inflammation model in calves. *Res. Vet. Sci.*, 103:218–223. doi: 10.1016/j.rvsc.2015.10.014.
- Plessers, E., Wyns, H., Watteyn, A., Pardon, B., De Baere, S., Sys, S. U., De Backer, P., Croubels S. (2016). Immunomodulatory properties of gamithromycin and ketoprofen in lipopolysaccharide-challenged calves with emphasis on the acute-phase response. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 171:28–37. doi: 10.1016/j.vetimm.2016.01.007.

- Sahin, T. D., Karson, A., Balci, F., Yazir, Y., Bayramgürler, D., Utkan, T. (2015). TNF-alpha inhibition prevents cognitive decline and maintains hippocampal BDNF levels in the unpredictable chronic mild stress rat model of depression. *Behavioural brain research.*, 292:233–240. doi: 10.1016/j.bbr.2015.05.062.
- Shishkina, G. T., Bulygina, V. V., Dygalo, N. N. (2015). Behavioral effects of glucocorticoids during the first exposures to the forced swim stress. *Psychopharmacology*, 232: 851–860. 10.1007/s00213-014-3718-8
- Smaga, I., Pomierny, B., Krzyżanowska, W., Pomierny-Chamiolo, L., Miszkiewicz, J., Niedzielska, E., Filip, A. O. M. (2012). N-Acetylcysteine possesses antidepressant-like activity through reduction of oxidative stress: behavioral and biochemical analyses in rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.*, 39(2):280–287.
- Wang D., Lin W., Pan Y., Kuang X., Qi X., Sun H. Chronic blockade of glucocorticoid receptors by RU486 enhances lipopolysaccharide-induced depressive-like behaviour and cytokine production in rats. *Brain Behav. Immun.* 2011;25:706–714. doi: 10.1016/j.bbi.2011.01.011.
- Wrobel A, Serefko A, Wlazińska P, et al. The depressogenic-like effect of acute and chronic treatment with dexamethasone and its influence on the activity of antidepressant drugs in the forced swim test in adult mice. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2014; 54: 243–248.
- Yao, Y., Huang, H. Y., Yang, Y. X., Guo, J. Y. (2015A) Cinnamic aldehyde treatment alleviates chronic unexpected stress-induced depressive-like behaviors via targeting cyclooxygenase-2 in mid-aged rats. *J Ethnopharmacol.*, 162:97–103.
- Yao, W., Zhang, J. C., Dong, C., Zhuang, C., Hirota, S., Inanaga, K., Hashimoto, K. (2015B) Effects of amyrenone on serum levels of tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-10, and depression-like behavior in mice after lipopolysaccharide administration. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 136:7–12.



## ANEXO V. Calidad metodológica de cada estudio en modelos animales inducidos por estrés.

<b>Bhatt 2016</b>	
<b>Sesgo de selección</b>	En el estudio no se pone de manifiesto ninguna asignación previa a la realización del experimento. Por tanto, se desconoce si se asignaron los animales previamente a los diferentes grupos.
<b>Sesgo de rendimiento</b>	Los resultados se extrajeron automáticamente mediante el uso de maquinaria especializada.
<b>Sesgo de detección</b>	Los animales control fueron manejados de manera similar a los tratados.
<b>Sesgo de desgaste</b>	No se observaron pérdidas asociadas a ninguna causa.
<b>Otros</b>	Los datos fueron extraídos directamente de las gráficas al no estar presentados ni en tablas ni en texto.

<b>Chen 2017</b>	
<b>Sesgo de selección</b>	En el estudio se asignan previamente a la realización del experimento el número de animales que participaran en este.
<b>Sesgo de rendimiento</b>	Los resultados se extrajeron automáticamente mediante el uso de maquinaria especializada.
<b>Sesgo de detección</b>	Los animales control fueron manejados de manera similar a los tratados.
<b>Sesgo de desgaste</b>	El estudio no indica si se dieron o no pérdidas de animales a lo largo de los procedimientos.
<b>Otros</b>	Los datos fueron extraídos directamente de las gráficas al no estar presentados ni en tablas ni en texto.

<b>Gamble-George 2016</b>	
<b>Sesgo de selección</b>	En el estudio no se pone de manifiesto ninguna asignación previa a la realización del experimento. Por tanto, se desconoce si se asignaron los animales previamente a los diferentes grupos.
<b>Sesgo de rendimiento</b>	Los resultados se extrajeron automáticamente mediante el uso de maquinaria especializada.
<b>Sesgo de detección</b>	Los animales control fueron manejados de manera similar a los tratados.
<b>Sesgo de desgaste</b>	El estudio no indica si se dieron o no pérdidas de animales a lo largo de los procedimientos.
<b>Otros</b>	Los datos fueron extraídos directamente de las gráficas al no estar presentados ni en tablas ni en texto.

<b>Guo 2009</b>	
<b>Sesgo de selección</b>	En el estudio se asignan previamente a la realización del experimento el número de animales que participaran en este.
<b>Sesgo de rendimiento</b>	Los resultados se extrajeron automáticamente mediante el uso de maquinaria especializada.
<b>Sesgo de detección</b>	Los animales control fueron manejados de manera similar a los tratados.
<b>Sesgo de desgaste</b>	El estudio no indica si se dieron o no pérdidas de animales a lo largo de los procedimientos.
<b>Otros</b>	Los datos fueron extraídos directamente de las tablas.

<b>Kiroglu 2016</b>	
<b>Sesgo de selección</b>	En el estudio se asignan previamente a la realización del experimento el número de animales que participaran en este.
<b>Sesgo de rendimiento</b>	Los resultados se extrajeron automáticamente mediante el uso de maquinaria especializada.
<b>Sesgo de detección</b>	No se indica si los animales control fueron manejados de manera similar a los tratados.
<b>Sesgo de desgaste</b>	El estudio no indica si se dieron o no pérdidas de animales a lo largo de los procedimientos.
<b>Otros</b>	Los datos fueron extraídos directamente de las gráficas al no estar presentados ni en tablas ni en texto.

<b>Li 2017</b>	
<b>Sesgo de selección</b>	En el estudio se asignan previamente a la realización del experimento el número de animales que participaran en este.
<b>Sesgo de rendimiento</b>	No se indica si los resultados se extrajeron manualmente o automáticamente mediante el uso de maquinaria especializada.
<b>Sesgo de detección</b>	No se indica si los animales control fueron manejados de manera similar a los tratados.
<b>Sesgo de desgaste</b>	El estudio no indica si se dieron o no pérdidas de animales a lo largo de los procedimientos.
<b>Otros</b>	Los datos fueron extraídos directamente de las gráficas al no estar presentados ni en tablas ni en texto.

<b>Luo 2017</b>	
<b>Sesgo de selección</b>	En el estudio se asignan previamente a la realización del experimento el número de animales que participaran en este.
<b>Sesgo de rendimiento</b>	No se indica si los resultados se extrajeron manualmente o automáticamente mediante el uso de maquinaria especializada.
<b>Sesgo de detección</b>	Los animales control fueron manejados de manera similar a los tratados.
<b>Sesgo de desgaste</b>	El estudio no indica si se dieron o no pérdidas de animales a lo largo de los procedimientos.
<b>Otros</b>	Los datos fueron extraídos directamente de las gráficas al no estar presentados ni en tablas ni en texto.

<b>Perveen 2018</b>	
<b>Sesgo de selección</b>	En el estudio se asignan previamente a la realización del experimento el número de animales que participaran en este.
<b>Sesgo de rendimiento</b>	Los resultados se extrajeron automáticamente mediante el uso de maquinaria especializada.
<b>Sesgo de detección</b>	No se indica si los animales control fueron manejados de manera similar a los tratados.
<b>Sesgo de desgaste</b>	El estudio no indica si se dieron o no pérdidas de animales a lo largo de los procedimientos.
<b>Otros</b>	Los datos fueron extraídos directamente de las gráficas al no estar presentados ni en tablas ni en texto.

<b>Santiago 2014</b>	
<b>Sesgo de selección</b>	En el estudio se asignan previamente a la realización del experimento el número de animales que participaran en este.
<b>Sesgo de rendimiento</b>	Los resultados se extrajeron automáticamente mediante el uso de maquinaria especializada.
<b>Sesgo de detección</b>	Los animales control fueron manejados de manera similar a los tratados.
<b>Sesgo de desgaste</b>	El estudio no indica si se dieron o no pérdidas de animales a lo largo de los procedimientos.
<b>Otros</b>	Los datos fueron extraídos directamente de las gráficas al no estar presentados ni en tablas ni en texto.

## ANEXO VI. Calidad metodológica de cada estudio en modelos animales inducidos por estrés.

<b>Fisher 2015</b>	
<b>Sesgo de selección</b>	En el estudio se asignan previamente a la realización del experimento el número de animales que participaran en este.
<b>Sesgo de rendimiento</b>	Los resultados se extrajeron automáticamente mediante el uso de maquinaria especializada.
<b>Sesgo de detección</b>	Los animales control fueron manejados de manera similar a los tratados.
<b>Sesgo de desgaste</b>	Se observan pérdidas de animales no explicadas a lo largo del estudio.
<b>Otros</b>	Los datos fueron extraídos directamente de las gráficas al no estar presentados ni en tablas ni en texto.

<b>Maciel 2013</b>	
<b>Sesgo de selección</b>	En el estudio no se pone de manifiesto ninguna asignación previa a la realización del experimento. Por tanto, se desconoce si se asignaron los animales previamente a los diferentes grupos.
<b>Sesgo de rendimiento</b>	Los resultados se extrajeron automáticamente mediante el uso de maquinaria especializada.
<b>Sesgo de detección</b>	No se indica si los animales control fueron manejados de manera similar a los tratados.
<b>Sesgo de desgaste</b>	Se observan pérdidas de animales no explicadas a lo largo del estudio.
<b>Otros</b>	Los datos fueron extraídos directamente de las gráficas al no estar presentados ni en tablas ni en texto.

<b>Mesripour 2019</b>	
<b>Sesgo de selección</b>	En el estudio se asignan previamente a la realización del experimento el número de animales que participaran en este.
<b>Sesgo de rendimiento</b>	Los resultados se extrajeron automáticamente mediante el uso de maquinaria especializada.
<b>Sesgo de detección</b>	Los animales control fueron manejados de manera similar a los tratados.
<b>Sesgo de desgaste</b>	No se observaron pérdidas asociadas a ninguna causa.
<b>Otros</b>	Los datos fueron extraídos directamente de las gráficas al no estar presentados ni en tablas ni en texto.

<b>Norden 2015</b>	
<b>Sesgo de selección</b>	En el estudio no se pone de manifiesto ninguna asignación previa a la realización del experimento. Por tanto, se desconoce si se asignaron los animales previamente a los diferentes grupos.
<b>Sesgo de rendimiento</b>	Los resultados se extrajeron automáticamente mediante el uso de maquinaria especializada.
<b>Sesgo de detección</b>	Los animales control fueron manejados de manera similar a los tratados.
<b>Sesgo de desgaste</b>	No se observaron pérdidas asociadas a ninguna causa.
<b>Otros</b>	Los datos fueron extraídos directamente de las gráficas al no estar presentados ni en tablas ni en texto.

<b>Saleh 2014</b>	
<b>Sesgo de selección</b>	En el estudio no se pone de manifiesto ninguna asignación previa a la realización del experimento. Por tanto, se desconoce si se asignaron los animales previamente a los diferentes grupos.
<b>Sesgo de rendimiento</b>	Los resultados se extrajeron automáticamente mediante el uso de maquinaria especializada.
<b>Sesgo de detección</b>	No se indica si los animales control fueron manejados de manera similar a los tratados.
<b>Sesgo de desgaste</b>	El estudio no indica si se dieron o no pérdidas de animales a lo largo de los procedimientos.
<b>Otros</b>	Los datos fueron extraídos directamente de las gráficas al no estar presentados ni en tablas ni en texto.

Shaikh 2016	
<b>Sesgo de selección</b>	En el estudio se asignan previamente a la realización del experimento el número de animales que participaran en este.
<b>Sesgo de rendimiento</b>	Los resultados se extrajeron automáticamente mediante el uso de maquinaria especializada.
<b>Sesgo de detección</b>	Los animales control fueron manejados de manera similar a los tratados.
<b>Sesgo de desgaste</b>	No se observaron pérdidas asociadas a ninguna causa.
<b>Otros</b>	Los datos fueron extraídos directamente de las gráficas al no estar presentados ni en tablas ni en texto.

## ANEXO VII. Revisiones sistemáticas excluidas basadas en la administración de antiinflamatorios en pacientes con depresión.

<b>Revisión sistemática</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
Andrade, 2019	Diseño de estudio incorrecto: No es una revisión sistemática
Baune, 2016	Diseño de estudio incorrecto: No es una revisión sistemática
Boufidou, 2016	Otros: idioma
Dome, 2019	Diseño de estudio incorrecto: No es una revisión sistemática
Lopresti, 2017	Intervención incorrecta: No hay administración de AIs
Raison, 2016	Diseño de estudio incorrecto: No es una revisión sistemática
Robertson, 2017	Diseño de estudio incorrecto: No es una revisión sistemática
Salagre, 2017	Intervención incorrecta: No hay administración de AIs
Schmidt, 2016	Diseño de estudio incorrecto: No es una revisión sistemática
Sethi, 2019	Diseño de estudio incorrecto: No es una revisión sistemática
Shariq, 2019	Diseño de estudio incorrecto: No es una revisión sistemática
Young, 2014	Diseño de estudio incorrecto: No es una revisión sistemática

AI: anti-inflamatorio

### **Bibliografía de las revisiones sistemáticas excluidas basadas en la administración de antiinflamatorios en pacientes con depresión.**

- Andrade, C. (2014). Antidepressant augmentation with anti-inflammatory agents. *J Clin Psychiatry*, 75(9):975–977.
- Baune, B.T. (2017). Are non-steroidal anti-inflammatory drugs clinically suitable for the treatment of symptoms in depression-associated inflammation? *Curr. Top. Behav. Neurosci.*, 31:303–319.
- Boufidou, F., Nikolaou, C. (2016). Anti-Inflammatory medication as adjunctive antidepressive treatment. *Psychiatriki*, 27(2):106-17.
- Dome, P., Tombor, L., Lazary, J., Gonda, X., Rihmer, Z. (2019). Natural health products, dietary minerals and over-the-counter medications as add-on therapies to antidepressants in the treatment of major depressive disorder: A review. *Brain Res. Bull.*, 146:51–78. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.12.015.
- Lopresti, A. L. (2017). Cognitive behaviour therapy and inflammation: A systematic review of its relationship and the potential implications for the treatment of depression. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*, 51:565–582. doi: 10.1177/0004867417701996.
- Raison, C. L. (2016). The promise and limitations of anti-inflammatory agents for the treatment of major depressive disorder. *Curr. Top. Behav. Neurosci.*, 31:287–302.
- Robertson, O. D., Coronado, N. G., Sethi, R., Berk, M., Dodd, S. (2019). Putative neuroprotective pharmacotherapies to target the staged progression of mental illness. *Early Interv. Psychiatry*, 13:1032–1049. doi: 10.1111/eip.12775.
- Salagre, E., Sole, B., Tomioka, Y., Fernandes, B.S., Hidalgo-Mazzei, D., Garriga, M., Jimenez, E., Sanchez-Moreno, J., Vieta, E., Grande, I. (2017). Treatment of neurocognitive symptoms in unipolar depression: A systematic review and future perspectives. *J. Affect. Disord.*, 221:205–221. doi: 10.1016/j.jad.2017.06.034.
- Schmidt, F. M., Kirkby, K. C., Lichtblau, N. (2016). Inflammation and Immune Regulation as Potential Drug Targets in Antidepressant Treatment. *Current Neuropharmacology*, 14, 674-687.
- Sethi, R., Gómez-Coronado, N., Walker, A. J., Robertson, O. D., Agustini, B., Berk, M., Dood, S. (2019). Neurobiology and therapeutic potential of cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors for inflammation in neuropsychiatric disorders. *Front Psychiatry*, 10: 605.
- Shariq, A. S., Brietzke, E., Rosenblat, J. D., Barendra, V., Pan, Z., McIntyre, R. S. (2018). Targeting cytokines in reduction of depressive symptoms: a comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 83:86–91.

Young, J. J., Bruno, D., Pomara N. (2014). A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder. *J Affect Disord.*, 169:15–20.

## ANEXO VIII. Calidad metodológica de cada estudio en las revisiones sistemáticas seleccionadas para el análisis de la eficacia de los antiinflamatorios en ensayos clínicos de depresión.

<b>Abbasi 2012</b>	
<b>Sesgo de selección (generación de secuencias aleatorias)</b>	Los autores utilizaron un generador de números aleatorios por computadora para asignar al azar a los participantes en una proporción de 1: 1 en bloques de cuatro.
<b>Sesgo de selección (ocultamiento de la asignación)</b>	La ocultación de la asignación se hizo utilizando sobres cerrados, opacos y numerados secuencialmente.
<b>Sesgo de desempeño (cegamiento de participantes y personal)</b>	Los participantes, el médico que los derivó, los psiquiatras que evaluaron a los pacientes y prescribieron el fármaco y el estadístico estaban cegados a la asignación.
<b>Sesgo de detección (cegamiento de las evaluaciones de los resultados)</b>	Los participantes, el médico que los derivó, los psiquiatras que evaluaron a los pacientes y prescribieron el fármaco y el estadístico estaban cegados a la asignación.
<b>Sesgo de desgaste (datos de resultados incompletos)</b>	Todos los análisis se basaron en la muestra por intención de tratar y se realizaron utilizando el procedimiento de última observación llevada a cabo (LOCF). Los abandonos fueron 1 participante de 20 en el grupo de sertralina más celecoxib y 2 participantes de 20 en el grupo de sertralina más placebo.
<b>Sesgo de notificación (notificación selectiva)</b>	Ensayo registrado.
<b>Otros</b>	Ninguno que conozcamos.

<b>Akhondzadeh 2009</b>	
<b>Sesgo de selección (generación de secuencias aleatorias)</b>	Aleatorización en una proporción de 1: 1 utilizando un código generado por computadora.
<b>Sesgo de selección (ocultamiento de la asignación)</b>	La ocultación se realizó con un código de asignación al azar sellado para cada número de medicamento disponible.
<b>Sesgo de desempeño (cegamiento de participantes y personal)</b>	A lo largo del estudio, las personas que administraron los medicamentos, el evaluador y los pacientes fueron ciegos a las asignaciones.
<b>Sesgo de detección (cegamiento de las evaluaciones de los resultados)</b>	A lo largo del estudio, las personas que administraron los medicamentos, el evaluador y los pacientes fueron ciegos a las asignaciones.
<b>Sesgo de desgaste (datos de resultados incompletos)</b>	Análisis sobre la base de los principios de intención de tratar (ITT) con procedimiento LOCF. Los abandonos fueron 1 participante de 20 para el grupo de fluoxetina más celecoxib y 2 participantes de 20 para el grupo de fluoxetina más placebo.
<b>Sesgo de notificación (notificación selectiva)</b>	Ensayo registrado.
<b>Otros</b>	Ninguno que conozcamos.



<b>Alamdarsaravi 2017</b>	
<b>Sesgo de selección (generación de secuencias aleatorias)</b>	Se aplicó un generador de números aleatorios computarizado (bloques de 4, proporción de asignación 1: 1) para generar códigos de asignación al azar.
<b>Sesgo de selección (ocultamiento de la asignación)</b>	Para ocultar la asignación se utilizaron paquetes opacos y engrapados sellados y numerados secuencialmente.
<b>Sesgo de desempeño (cegamiento de participantes y personal)</b>	Personas distintas fueron responsables de la asignación aleatoria y la calificación de los pacientes. Los participantes, el médico que refirió a los pacientes y el médico que prescribió los medicamentos estaban cegados al tratamiento asignado. Las cápsulas de celecoxib y placebo eran completamente indistinguibles a juzgar por su tamaño, forma, color, textura y olor.
<b>Sesgo de detección (cegamiento de las evaluaciones de los resultados)</b>	El evaluador y el estadístico también estaban cegados al tratamiento asignado.
<b>Sesgo de desgaste (datos de resultados incompletos)</b>	Todos los análisis se realizaron sobre la base de los principios de intención de tratar (ITT) con el método LOCF. Los abandonos fueron 4 participantes de 24 para el grupo de celecoxib y 5 participantes de 25 para el grupo de placebo.
<b>Sesgo de notificación (notificación selectiva)</b>	Ensayo registrado.
<b>Otros</b>	Ninguno que conozcamos.

<b>Jafari 2015</b>	
<b>Sesgo de selección (generación de secuencias aleatorias)</b>	Los autores utilizaron un generador de números aleatorios computarizado para asignar al azar a los participantes del estudio a intervenciones con una proporción de asignación de 1: 1 en bloques de cuatro.
<b>Sesgo de selección (ocultamiento de la asignación)</b>	Realizado utilizando sobres opacos sellados, numerados secuencialmente y engrapados.
<b>Sesgo de desempeño (cegamiento de participantes y personal)</b>	La asignación al azar, la asignación del tratamiento y las entrevistas fueron realizadas por individuos distintos. Las cápsulas de celecoxib y placebo eran indistinguibles en su forma, tamaño, textura, color y olor. El médico que refirió a los pacientes, los pacientes ... todos estaban cegados a la asignación del tratamiento.
<b>Sesgo de detección (cegamiento de las evaluaciones de los resultados)</b>	El evaluador y el estadístico también estaban cegados al tratamiento asignado.
<b>Sesgo de desgaste (datos de resultados incompletos)</b>	No se informa ningún procedimiento para el análisis por intención de tratar. Sin embargo, el estudio informó muy pocos abandonos: 1 participante de 21 en el grupo de celecoxib, 1 participante de 21 en el grupo de placebo.
<b>Sesgo de notificación (notificación selectiva)</b>	Ensayo registrado.
<b>Otros</b>	Ninguno que conozcamos.

<b>Majd 2015</b>	
<b>Sesgo de selección (generación de secuencias aleatorias)</b>	Estudio informado como aleatorio, pero no se informa el procedimiento de asignación al azar.
<b>Sesgo de selección (ocultamiento de la asignación)</b>	No se proporciona información que nos permita juzgar los procedimientos de ocultación.
<b>Sesgo de desempeño (cegamiento de participantes y personal)</b>	Celecoxib y placebo se administraron en cápsulas idénticas.
<b>Sesgo de detección (cegamiento de las evaluaciones de los resultados)</b>	No se proporciona información que nos permita juzgar esta dimensión del riesgo de sesgo.
<b>Sesgo de desgaste (datos de resultados incompletos)</b>	Se realizó un análisis por intención de tratar utilizando LOCF. La tasa de abandono fue alta en ambos grupos (por razones similares): 10 participantes de 20 en el grupo de reboxetina más celecoxib; 12 participantes de 20 en el grupo de reboxetina más placebo.
<b>Sesgo de notificación (notificación selectiva)</b>	No se proporciona información que nos permita juzgar esta dimensión del riesgo de sesgo.
<b>Otros</b>	Estudio apoyado (en parte) por Pharmacia GmbH, Erlangen, Alemania.