

### INTRODUCCIÓN

El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) es una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial, llegando a afectar a más de 280 millones de personas en el mundo. Su fisiopatología es compleja y multifactorial, sin una única hipótesis explicativa. Recientemente, se ha propuesto que la inflamación crónica sistémica podría contribuir al desarrollo de la depresión a través de la alteración de funciones clave en el sistema nervioso.

### Evidencia del Vínculo Inflamación - Depresión

#### Aumento de marcadores inflamatorios en personas con depresión

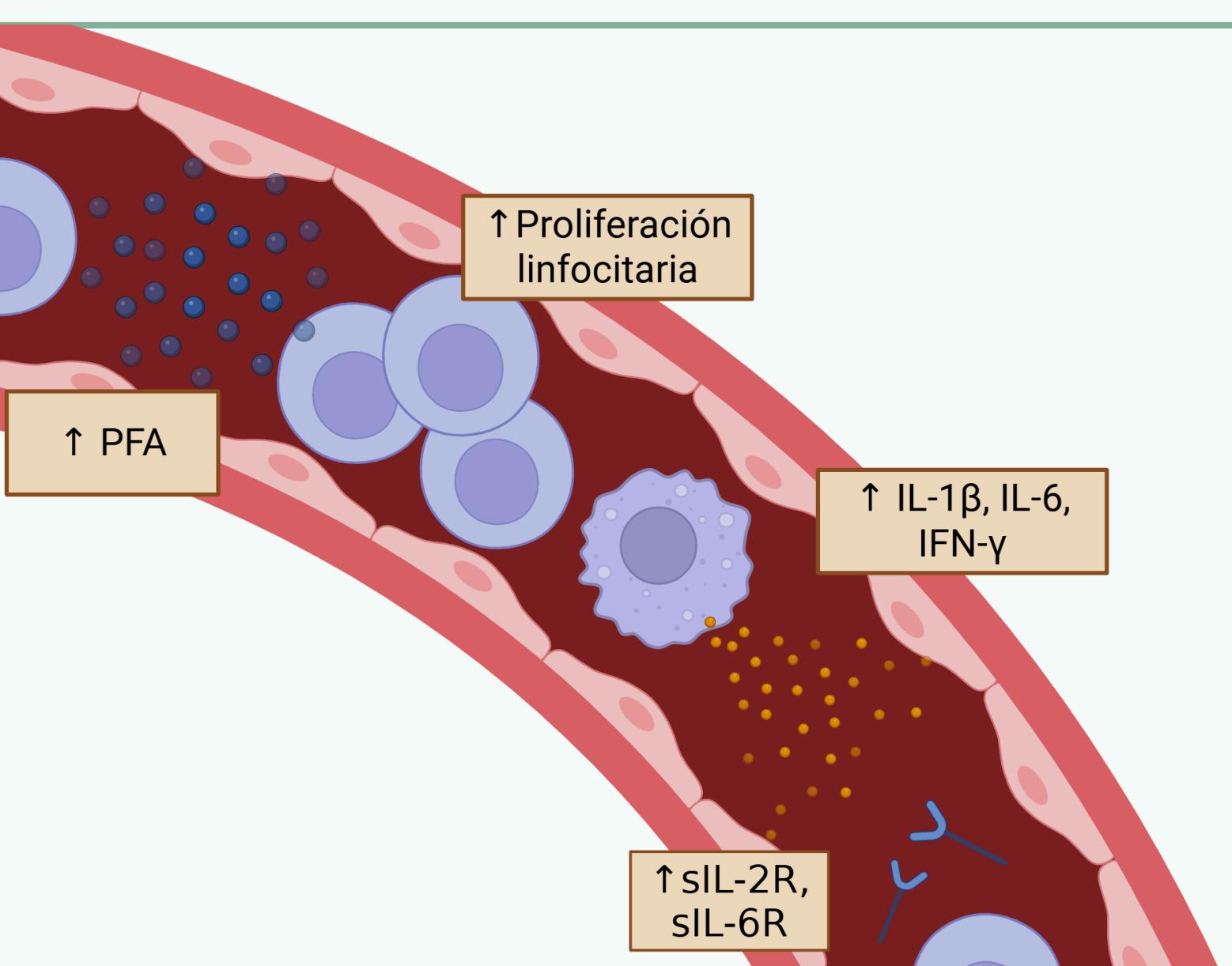


Figura 1: Alteraciones inflamatorias en personas con depresión.  
Elaborado con BioRender.

La depresión conlleva la activación del sistema inmune y se observan niveles elevados de:

- Citoquinas proinflamatorias: IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$ .
- Receptores solubles de citoquinas: sIL-2R, sIL-6R.
- Neopeptina.
- Proteínas de fase aguda.

Y una hiperactivación del eje HPA

#### Inducción de síntomas depresivos mediante la inflamación inducida

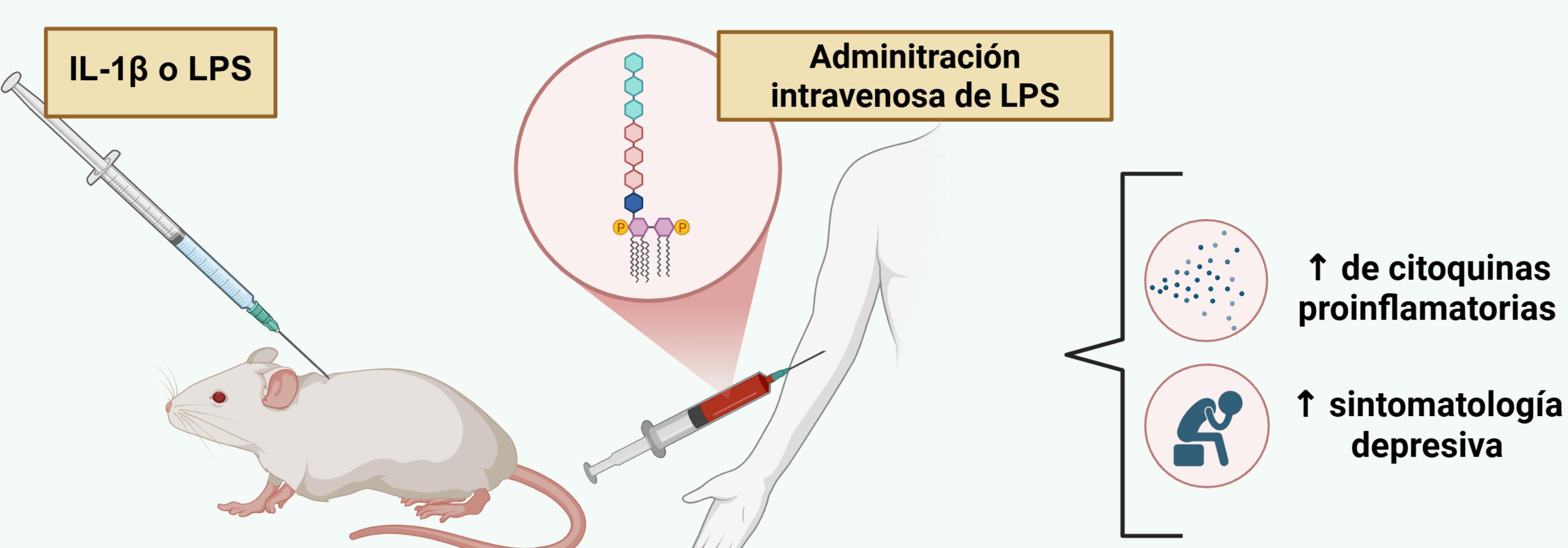


Figura 2: Efectos de la administración de citoquinas o endotoxinas en roedores y humanos. Elaborado con BioRender.

La administración exógena de IL-1 $\beta$  o LPS induce síntomas depresivos en roedores; en humanos, el LPS eleva citoquinas proinflamatorias y provoca ánimo deprimido transitorio.

#### Propiedades cruzadas de los antidepresivos y antiinflamatorios

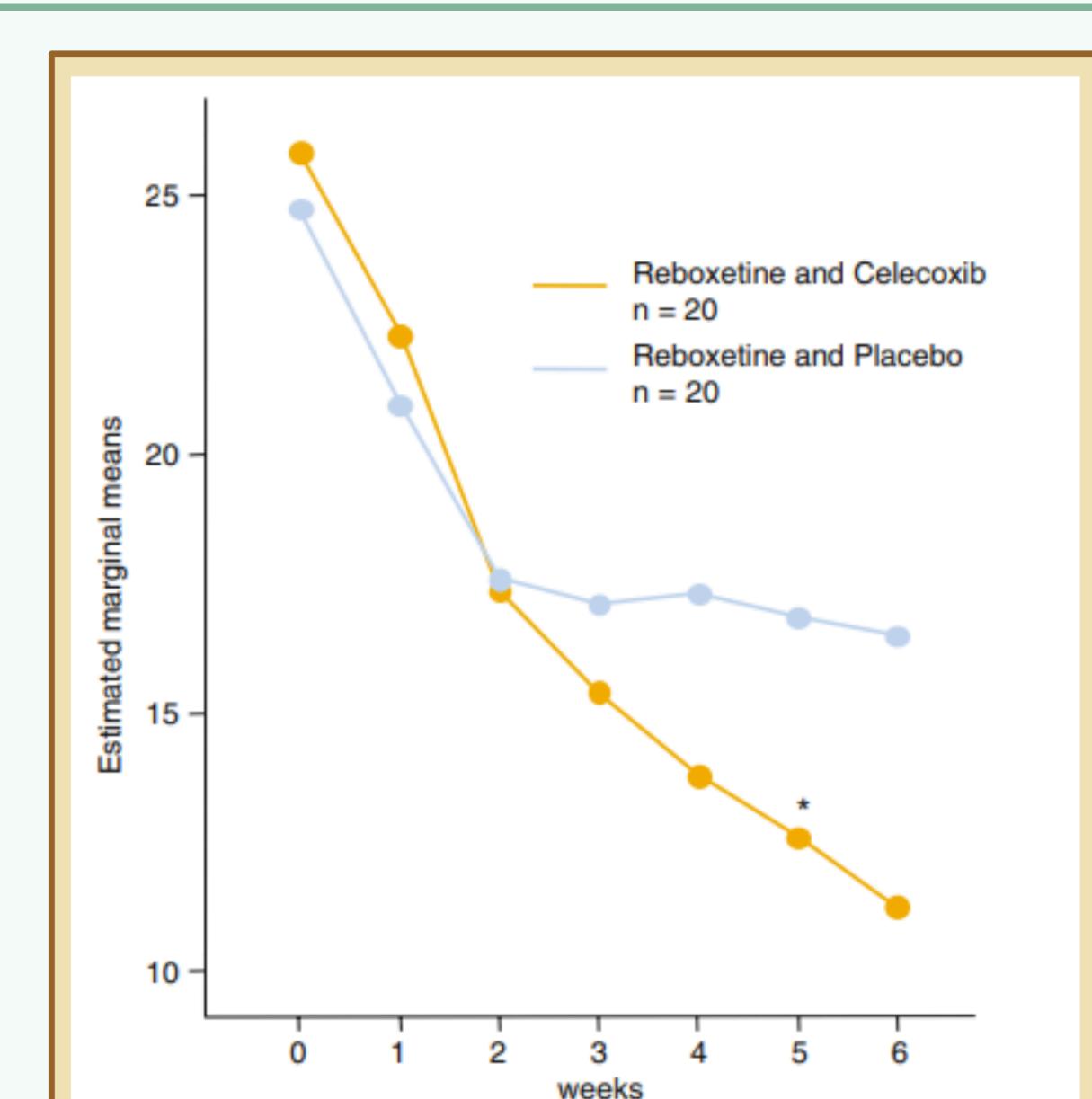
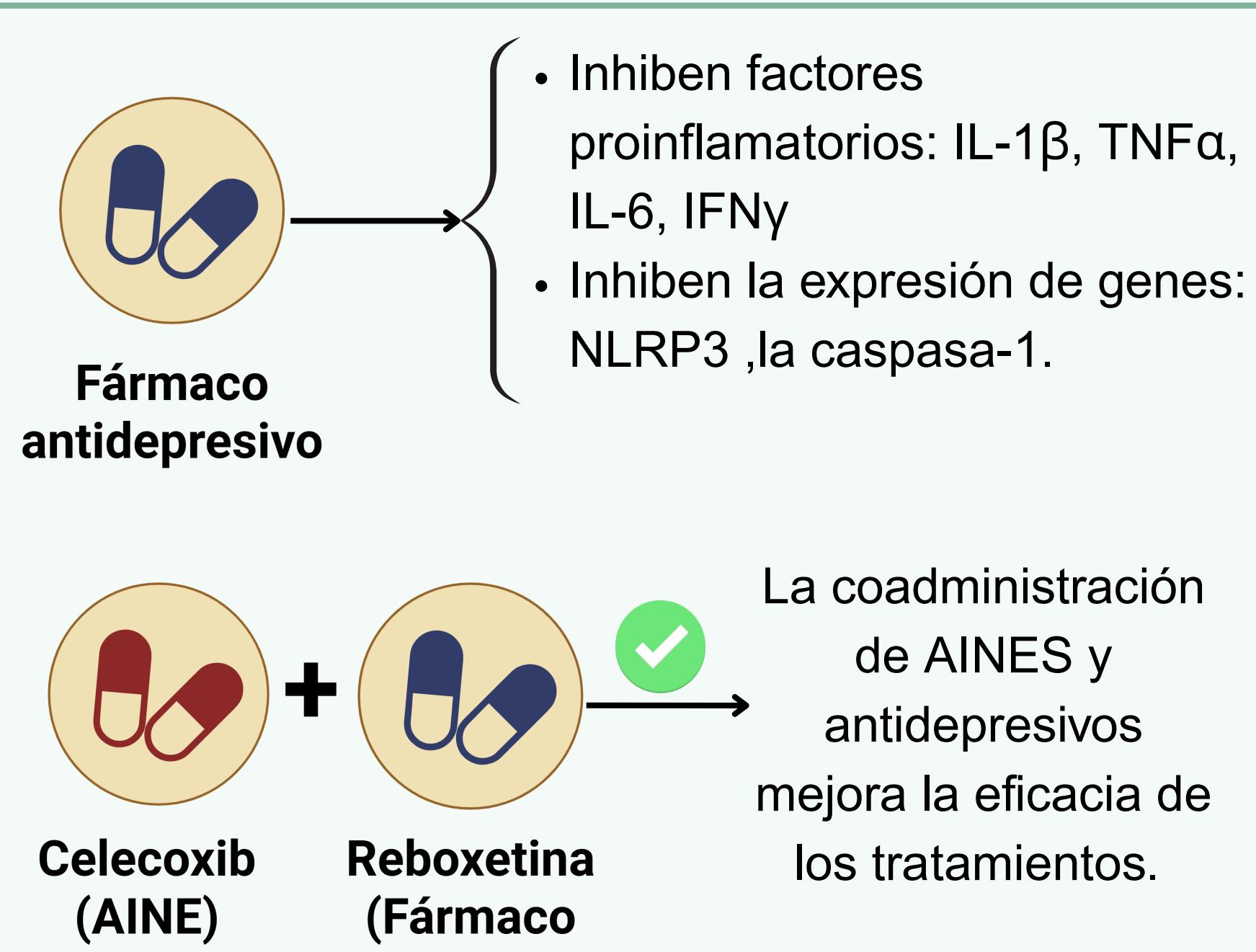


Figura 3: Efecto de Celecoxib+reboxetina (amarillo) vs placebo + reboxetina (azul). [7]



### OBJETIVOS Y METODOLOGÍA

- Analizar el rol de la inflamación sistémica crónica en el desarrollo del trastorno depresivo mayor, incluyendo las vías biológicas implicadas y el impacto de las terapias antiinflamatorias en la mejora de sus síntomas.
- Sintetizar artículos científicos recientes consultando bases de datos como PubMed y Scopus, priorizando estudios y revisiones relevantes y actuales, para analizar mecanismos, biomarcadores y posibles implicaciones terapéuticas.

### Mecanismos Fisiopatológicos

#### Alteraciones en la actividad neural y la conectividad cerebral

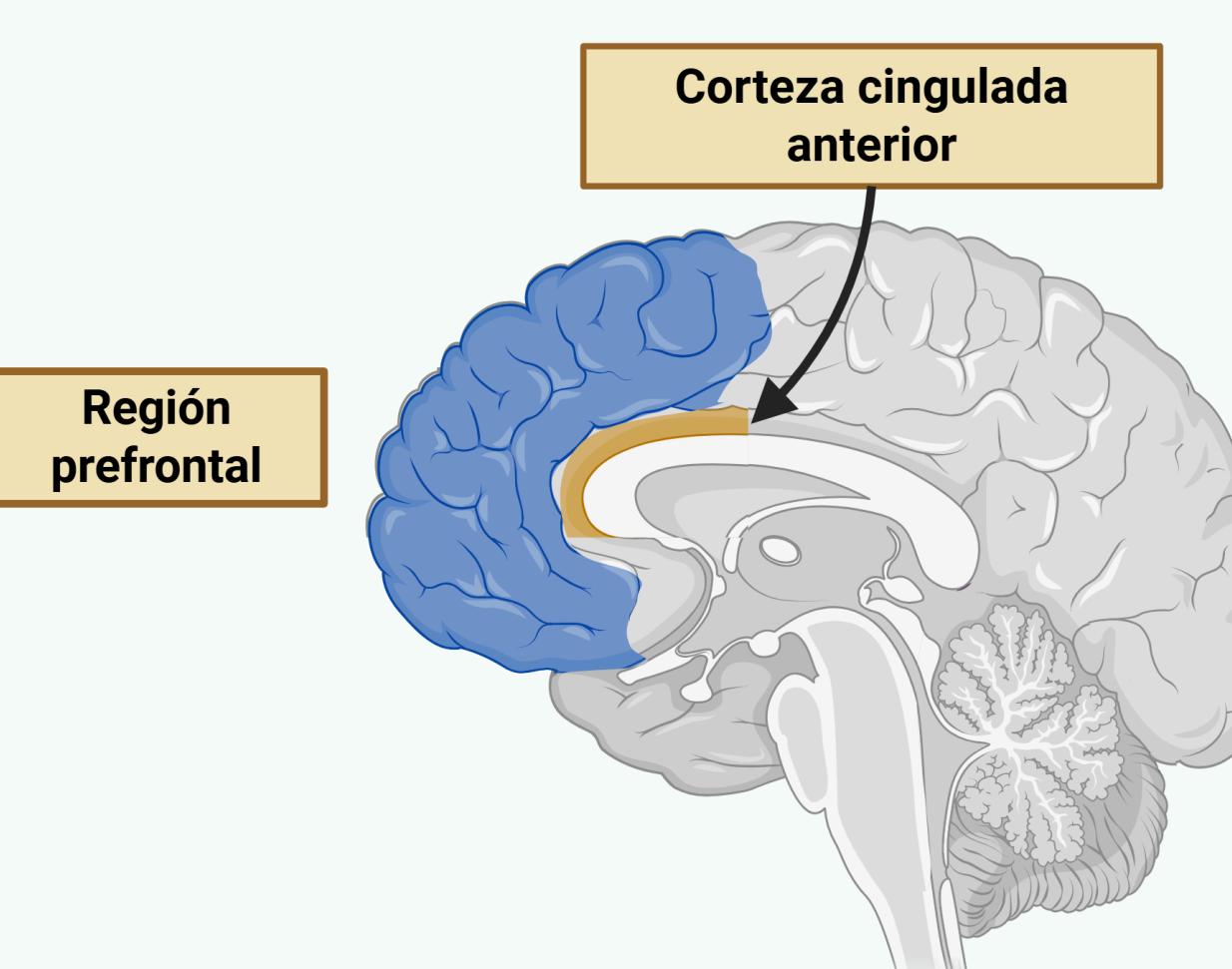


Figura 4: Áreas del cerebro activadas durante el estado depresión en hombres (azul) y mujeres (amarillo). Elaborado con BioRender.

La exposición de endotoxinas en mujeres se asocia con una mayor actividad en la corteza cingulada subgenual anterior (sACC) e insula y menor conectividad con regiones de regulación emocional.

En hombres, en cambio, se activan regiones prefrontales implicadas en la regulación emocional, lo que sugiere un posible mecanismo protector masculino y podría explicar la mayor vulnerabilidad femenina a la depresión en contextos inflamatorios.

#### Metabolismo del triptófano, serotonina y vía de las quinureninas

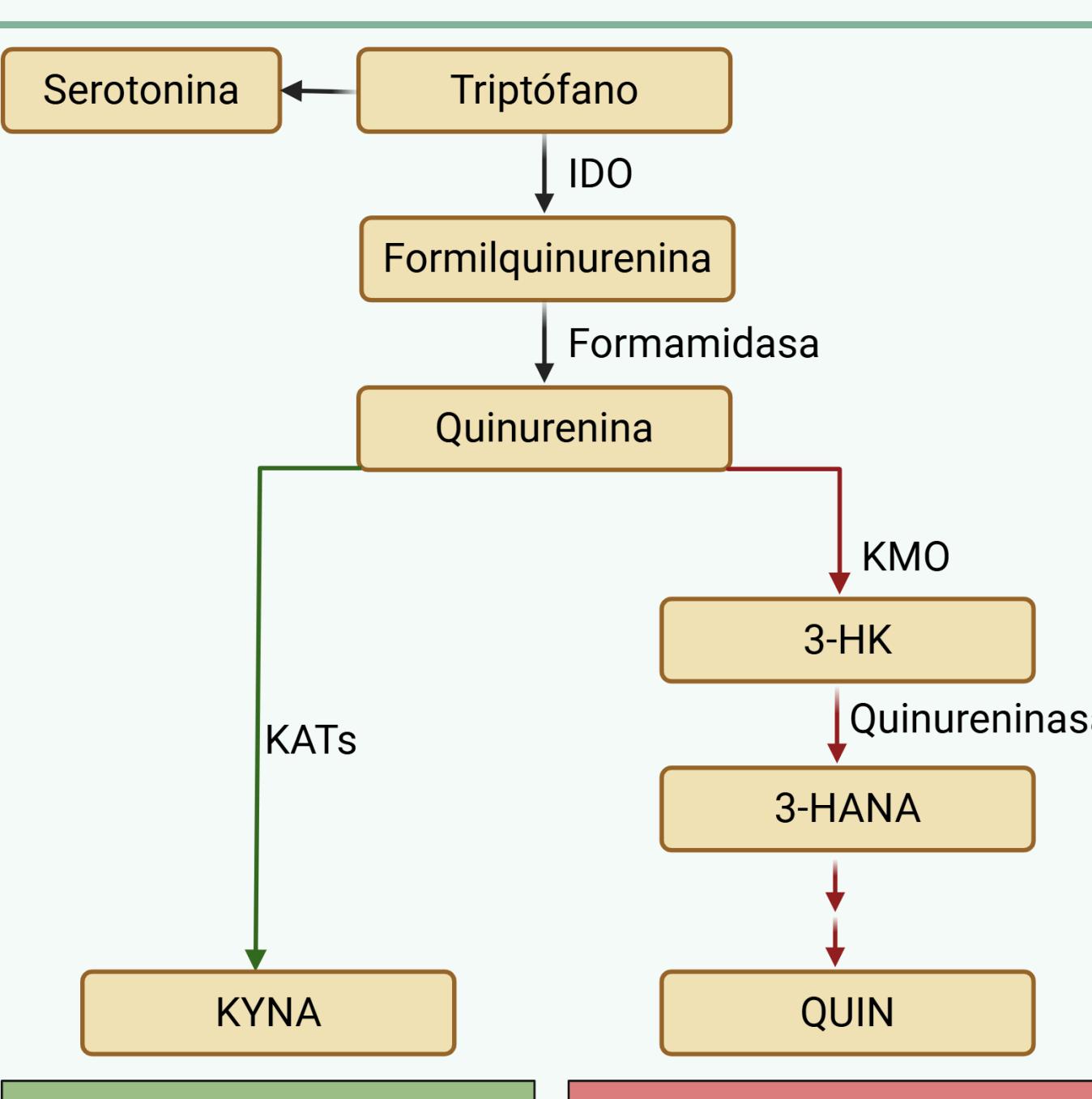


Figura 5: Metabolismo del Trp. Elaborado con BioRender.

El triptófano puede metabolizarse mediante:

- La vía neuroprotectora:** produce KYNA, de efecto neuroprotector.
- La vía neurotóxica:** produce QUIN y otros metabolitos neurotóxicos, ligados a una disfunción glutamatérgica.

La IL-1 $\beta$  y otras citoquinas proinflamatorias, favorecen la activación de enzimas de la rama neurotóxica (IDO, KMO, KYNU), reduciendo la neurogénesis y la serotonina disponible.

#### Activación de la microglía y reclutamiento de macrófagos

En paciente con depresión se observa un aumento de microglía sensibilizada (*primed*) o activada productora de ácido quinolínico (QUIN) y un mayor reclutamiento de macrófagos en la sustancia blanca del ACC dorsal.

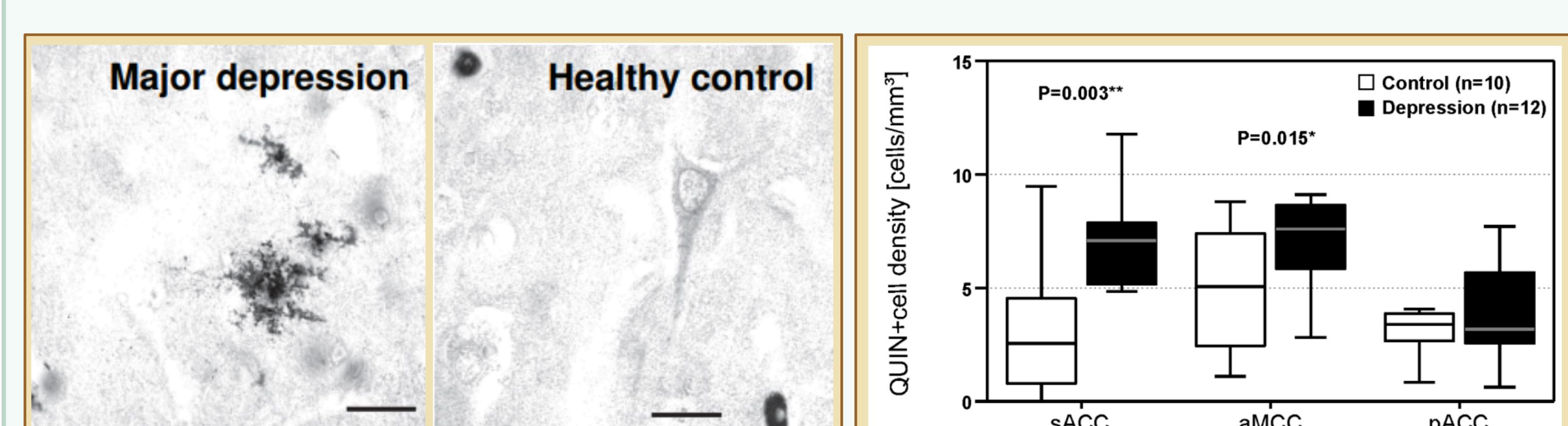


Figura 6: Izquierda: Microglía QUIN-positiva en sACC de pacientes depresivos vs sanos. Derecha: densidad de células QUIN-positivas en pacientes con depresión en subregiones del ACC. [12]

### CONCLUSIONES Y PERPECTIVAS FUTURAS

- La inflamación crónica sistémica parece tener un **papel clave en la depresión mayor**, respaldada por la presencia de marcadores inflamatorios, el efecto depresógeno de agentes proinflamatorios y la acción antiinflamatoria de algunos antidepresivos.
- La **fisiopatología implicada es compleja y multifactorial**: incluye alteraciones neuronales, activación microglial y cambios metabólicos (como en la vía del triptófano).
- Hay **diferencias entre sexos** en esta relación, posiblemente por factores hormonales, culturales o inmunológicos, lo que subraya la importancia de considerar el sexo en la investigación.
- El conocimiento de esta conexión podría conducir al **desarrollo de nuevas terapias**, como inhibidores de la KMO o fármacos antiinflamatorios con potencial antidepresivo.

### BIBLIOGRAFÍA

