

■ ARTÍCULO DE REVISIÓN

El rol de los fármacos antiinflamatorios en la depresión

The role of anti-inflammatory drugs in depression

Julio Torales¹, Israel González², Iván Barrios³.

¹Profesor Asistente de la Cátedra de Psiquiatría. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción. San Lorenzo, Paraguay.

²Médico residente de Psiquiatría. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción. San Lorenzo, Paraguay.

³Ayudante de Cátedra. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción. San Lorenzo, Paraguay.

RESUMEN

Existen varias teorías con respecto a la patogénesis de la depresión. Actualmente se encuentra en investigación la teoría inflamatoria, con resultados que sugieren una relación de la depresión a la inflamación, de la inflamación a la depresión o, quizá con más precisión, una relación bidireccional entre estas dos entidades.

En este artículo se presenta brevemente una descripción del trastorno depresivo mayor con sus criterios diagnósticos y datos epidemiológicos, una explicación de la teoría inflamatoria de la depresión y una actualización acerca de la evidencia con respecto al uso de fármacos antiinflamatorios como parte del abordaje terapéutico de esta patología.

Palabras clave: trastorno depresivo mayor; depresión; antiinflamatorios.

ABSTRACT

There are many theories regarding the pathogenesis of depression. The inflammatory theory is currently under active investigation, with results that suggest a relationship from depression to inflammation, from inflammation to depression or, maybe more precisely, a bidirectional relationship between these entities.

In this article we briefly present a description of the major depressive disorder with its diagnostic criteria and epidemiological data, an explanation of the inflammatory theory of depression, and an update on the evidence regarding the use of anti-inflammatory drugs as a part of the therapeutic approach of this pathology.

Keywords: Major depressive disorder; Depression; Anti-inflammatory drugs.

Autor correspondiente:

Prof. Dr. Julio Torales

Dirección: San Lorenzo, Paraguay.

Correo electrónico: jtorales@med.una.py

Teléfono: +595.971683748

Artículo recibido: 05 febrero 2018 **Artículo aceptado:** 16 febrero 2018

INTRODUCCIÓN

El trastorno depresivo mayor (TDM), o depresión clínica, es definido por la Asociación Americana de Psiquiatría, en la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5, por sus siglas en inglés), como la presencia durante al menos dos semanas de ánimo deprimido o pérdida del placer o del interés en todas o casi todas las actividades. Estos síntomas, llamados nucleares, deben ser acompañados de 4 o más de los siguientes: alteraciones del sueño (insomnio o hipersomnia) sentimientos inapropiados o exagerados de culpa o minusvalía, fatiga, dificultades para la concentración, apetito y peso aumentados o disminuidos, agitación o excitación psicomotriz e ideación o plan suicida⁽¹⁾. Entre los trastornos mentales, el trastorno depresivo mayor es el más frecuente, con una prevalencia a lo largo de la vida del 17%⁽²⁾, con una prevalencia puntual global de 4,7% y una incidencia anual de 3%⁽³⁾. La Organización Mundial de la Salud (OMS) señala que existe más de 300 millones de personas viviendo con depresión, incluyendo todos los rangos etarios. La depresión constituye la primera causa de discapacidad en el mundo, contribuyendo de manera importante a la carga de morbilidad a nivel mundial^(4,5). En el 2015, los trastornos depresivos acarrearón un total global de 50 millones de años vividos con discapacidad, principalmente en países de bajos y medianos ingresos⁽⁶⁾.

Debido la carga que representa esta patología, tanto para los pacientes como para el sistema de salud, existe una constante búsqueda de agentes farmacológicos que puedan ser de utilidad en su abordaje terapéutico. Clásicamente se acepta la eficacia de los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de norepinefrina y serotonina (IRNS). Incluso con esta batería de agentes farmacológicos a nuestra disposición, el estudio ecológico STAR*D mostró que solo el 37% de los pacientes tratados remite en el primer intento, y las probabilidades de mejorar con los siguientes tratamientos va disminuyendo⁽⁷⁾. Los investigadores de este último estudio sugieren que existen potenciales beneficios en utilizar tratamientos más vigorosos en los primeros pasos. Así, se incluyen fármacos como el litio y los antipsicóticos atípicos como adyuvantes en el tratamiento en ciertos pacientes con depresión. En esta breve revisión, presentamos el efecto de factores inflamatorios en la fisiopatología de la depresión y la evidencia acerca del uso de antiinflamatorios como monoterapia o tratamiento adyuvante en esta patología⁽⁷⁾.

Asociación de la depresión con patologías clínicas

Los trastornos del estado de ánimo están presentes en 25 a 35% de los pacientes en atención primaria, y son responsables de mayor discapacidad que los trastornos médicos generales^(8,9). Rouchell y colaboradores encontraron una prevalencia de TDM en comorbilidad con patologías clínicas en 9 a 16% de pacientes ambulatorios y en 10 a 36% de pacientes hospitalizados⁽¹⁰⁾.

Un paciente con alguna enfermedad médica tiene mayor probabilidad de desarrollar depresión, y los pacientes deprimidos que también presentan una enfermedad médica tienen mayor morbilidad y mortalidad, y peor pronóstico. En la tabla 1 se muestran las condiciones médicas y las medicaciones asociados a trastornos depresivos secundarios. Por otra parte, la depresión puede ser un factor determinante entre las causales de enfermedades médicas, incluyendo enfermedades cardiovasculares⁽¹¹⁻¹³⁾, accidentes cerebrovasculares (ACV)⁽¹⁴⁾ y cáncer^(15,16).

Tabla 1. Condiciones médicas y medicaciones asociadas a trastornos depresivos secundarios

Endocrinopatías ⁽¹⁷⁾	Infecciones ⁽¹⁸⁾	Tumores ⁽¹⁹⁾	Trastornos neurológicos ⁽²⁰⁾	Medicaciones ⁽¹⁾
Amenorrea hiperprolactinémica Enfermedad de Addison Hipertiroidismo Hipotiroidismo Síndrome de Cushing Tiroiditis	Chlamydia trachomatis Epstein-Barr Herpes simple Varicela zoster Virus de la enfermedad de Borna	SNC Pulmón Páncreas Ginecológicos	ACV Demencia Enfermedad cerebrovascular Enfermedad de Huntington Enfermedad de Párkinson Epilepsia Esclerosis múltiple	Estimulantes Esteroides L-dopa Antibióticos Drogas que afectan el SNC Agentes dermatológicos Drogas quimioterápicas Agentes inmunológicos

Tanto las enfermedades médicas como la depresión en forma aislada disminuyen la calidad de vida y aumentan el uso de los recursos del sistema de salud. En forma combinada, la discapacidad se adiciona y los costos para el sistema de salud se multiplican⁽²¹⁾.

LA TEORÍA INFLAMATORIA DE LA DEPRESIÓN

La etiología de la depresión sigue siendo objeto de estudio. Existen varias propuestas, algunas desde la perspectiva psicológica, y otras desde una perspectiva estrictamente biológica (Tabla 2). Probablemente no exista una única vía etiológica que explique completamente el desarrollo del TDM, sino que este trastorno sea el resultado de la suma de factores biológicos, psicológicos y sociales. Por ello, el conocimiento de estos modelos nos permite establecer nuevos abordajes terapéuticos que se ajusten a las necesidades de los pacientes.

Tabla 2. Teorías acerca de la etiología de la depresión (Adaptado de Sadock, Sadock y Ruiz)⁽²⁾

Perspectiva Psicológica	Perspectiva biológica
Agresión internalizada Pérdida de objeto y depresión Pérdida de la autoestima y depresión Modelo cognitivo Desesperanza aprendida Depresión y refuerzo	Desbalance de monoaminas Vínculos neuroendocrinos Estrés y depresión Hiperexcitabilidad neuronal Ritmopatías Teoría inflamatoria

La relación entre la depresión y la producción de citoquinas inflamatorias ha sido un asunto de investigación que ha recibido mucha atención en los últimos años. Habiéndose propuesto una relación causal de depresión a inflamación, otra de inflamación a depresión, y otra que analiza una relación bidireccional entre ambas entidades⁽²²⁾.

Las citoquinas pueden ser elaboradas en la periferia e ingresar al SNC, o pueden ser producidas por células neurales y células del endotelio de la microvasculatura. Varias hipótesis describen la relación entre las citoquinas y la depresión, siendo las principales:

- **Activación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA):** algunas citoquinas inflamatorias (IL-6, IL-1 α , IL-1 β , y TNF- α) contribuyen a la activación del eje HPA⁽²³⁾. La sobreactivación de este eje desencadena una insensibilidad a la retroalimentación negativa de los receptores de glucocorticoides y la sobreproducción de otras corticotropinas secretagogas insensibles a la retroalimentación negativa en la depresión⁽²⁴⁾.
- **Cambios en los sistemas de neurotransmisores:** una de las teorías más aceptadas acerca de la etiología de la depresión es la que propone que cambios en la regulación de los receptores de monoaminas (serotonina, dopamina y glutamato) en el SNC constituyen uno de los factores más importantes en el desarrollo del TDM. Las citoquinas inflamatorias influyen en la producción de estos neurotransmisores y sus receptores⁽²⁵⁾, constituyéndose así en posibles factores desencadenantes de esta patología.
- **Alteración de la neuroplasticidad:** Las citoquinas inflamatorias, por neurotoxicidad (excitotoxicidad, estrés oxidativo o disfunción de glucocorticoides), pueden alterar la neuroplasticidad, desencadenando el proceso de apoptosis, que podría contribuir a la depresión⁽²⁶⁾.

De esta manera, la producción de citoquinas en procesos inflamatorios y su relación con alteraciones neurobiológicas observadas en la depresión constituyen otro punto de abordaje terapéutico para los trastornos depresivos.

Drogas antiinflamatorias y depresión

Con base en lo expuesto previamente, es razonable suponer que los antiinflamatorios puedan cumplir un papel en el tratamiento de la depresión en algunos pacientes. De hecho, varios estudios hoy apoyan esta teoría y se ha propuesto que los antiinflamatorios podrían afectar los procesos neurológicos alterados en la depresión atenuando los cambios inflamatorios⁽²⁷⁾, o contribuyendo al aumento de monoaminas como la norepinefrina y la serotonina⁽²⁸⁾.

Varios ensayos clínicos se han centrado en el efecto de diferentes drogas con perfil antiinflamatorio en la depresión. En general, en la depresión se ha podido demostrar un efecto clínicamente significativo de los antiinflamatorios tanto en monoterapia^(29,30), como en la terapia adyuvante de los antidepresivos clásicos^(31,32) (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de norepinefrina y serotonina, y antidepresivos tricíclicos). De entre todas las drogas estudiadas, el potente inhibidor de la ciclooxigenasa (COX)-2 celecoxib es el que presenta mayor evidencia en el tratamiento de la depresión.

Yermakova y O'Banion describieron en detalle el papel de las ciclooxigenasas en el sistema nervioso central (SNC) y propusieron argumentos plausibles para el uso de drogas antiinflamatorias en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, ACV y lesión del SNC⁽³³⁾. Santiago y colaboradores analizaron el efecto de piroxicam y celecoxib en una muestra de 118 ratas Wistar utilizando modelos conductuales de depresión. El grupo que recibió tratamiento con antiinflamatorios no esteroides (AINEs) mostró una reducción significativa del equivalente de anhedonia y se observaron niveles aumentados de norepinefrina y serotonina en el hipocampo⁽³⁴⁾.

Köhler y colaboradores presentaron una revisión sistemática con metaanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados realizados al respecto, obteniendo una muestra agrupada de 6262 pacientes. Como resultados relevantes encontraron que el uso de AINEs como tratamiento adjunto en la depresión se asoció en 9 de 10 ensayos con un mejor efecto antidepresivo, con un perfil de efectos adversos más seguro que el esperado, aunque este último punto es controvertido, debido a que no todos los ensayos evaluaron los efectos adversos de la medicación⁽³⁵⁾.

Perspectivas de futuro

Al parecer de los autores de este estudio, la evidencia acerca del beneficio de utilizar AINEs como parte del tratamiento antidepresivo sigue siendo controversial. Si bien la mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados coincide en el efecto antidepresivo de los AINEs, especialmente del celecoxib^(31,36,37), los estudios observacionales muestran efecto nulo, o incluso empeoramiento de los efectos del tratamiento antidepresivo en estudios clínicos, animales y epidemiológicos⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. Causas probables de esta discordancia podrían ser variables de confusión en la población general, empeoramiento de la adherencia al agregar una medicación, o sesgo de selección en los ensayos aleatorizados.

A pesar de esto, la perspectiva de agregar un grupo de fármacos a nuestro arsenal de tratamiento antidepresivo constituiría un avance importante en el manejo de este trastorno. En el futuro, estudios ecológicos en la población general serán indispensables para emitir una recomendación clínica acerca del uso de antiinflamatorios en el manejo de la depresión, sea como monoterapia o como adyuvante del tratamiento.

CONCLUSIONES

- El trastorno depresivo mayor es una enfermedad de alta prevalencia en la población en general⁽⁴¹⁾.
- Constituye una carga importante desde el punto de vista de los años de discapacidad y del costo a los sistemas de salud⁽⁴²⁾.
- El tratamiento farmacológico es efectivo, aunque no en todos los pacientes. Se sugiere un manejo agresivo de los primeros episodios para obtener remisión.
- Debido a la relación entre los factores inflamatorios y la depresión, los antiinflamatorios ofrecen una nueva alternativa en el abordaje terapéutico de esta patología.
- La mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados muestran beneficios en el uso de los antiinflamatorios, principalmente celecoxib, como monoterapia o terapia adyuvante en la depresión.
- Los estudios observacionales contradicen estos hallazgos.
- Serán necesarios estudios ecológicos que determinen el beneficio real de agregar a los fármacos antiinflamatorios al arsenal terapéutico contra la depresión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington: APA Press; 2013.
2. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Mood Disorders. En: Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
3. Ferrari AJ, Somerville AJ, Baxter AJ, Norman R, Patten SB, Vos T, et al. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. *Psychol Med*. 2013;43(3):471-481.
4. World Health Organization. Depression Fact Sheet [Internet]. 2017 [citado 2 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>
5. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJL, et al. Burden of Depressive Disorders by Country, Sex, Age, and Year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS Med*. 2013;10(11):e1001547.
6. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: World Health Organization; 2017.
7. Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR. The STAR*D project results: A comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep*. 2007;9(6):449-459.

8. Spitzer RL, Kroenke K, Linzer M, Hahn SR, Williams JB, deGruy F V, et al. Health-related quality of life in primary care patients with mental disorders. Results from the PRIME-MD 1000 Study. *JAMA*. 1995;274(19):1511-1517.
9. Choi Y-J, Lee W-Y. The prevalence of suicidal ideation and depression among primary care patients and current management in South Korea. *Int J Ment Health Syst*. 2017;11(1):18.
10. Rouchell A, Pounds R, Tierney J. Depression. In: Wise M, Rundell J, editors. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Consultation-Liaison Psychiatry: Psychiatry in the Medically Ill*. 2th ed. Washington DC: APA Press; 2002. p. 307-338.
11. Seldenrijk A, Vogelzangs N, Batelaan NM, Wieman I, van Schaik DJF, Penninx BJWH. Depression, anxiety and 6-year risk of cardiovascular disease. *J Psychosom Res*. 2015;78(2):123-129.
12. Elderon L, Whooley MA. Depression and Cardiovascular Disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013;55(6):511-523.
13. Seligman F, Nemeroff CB. The interface of depression and cardiovascular disease: therapeutic implications. *Ann NY Acad Sci*. 2015;1345(1):25-35.
14. Dong J-Y, Zhang Y-H, Tong J, Qin L-Q. Depression and Risk of Stroke: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *Stroke*. 2012;43(1):32-37.
15. Chang HY, Keyes KM, Mok Y, Jung KJ, Shin Y-J, Jee SH. Depression as a risk factor for overall and hormone-related cancer: The Korean cancer prevention study. *J Affect Disord*. 2015;173:1-8.
16. Huang T, Poole EM, Okereke OI, Kubzansky LD, Eliassen AH, Sood AK, et al. Depression and risk of epithelial ovarian cancer: Results from two large prospective cohort studies. *Gynecol Oncol*. 2015;139(3):481-486.
17. Fornaro M, Iovieno N, Clementi N, Boscaro M, Paggi F, Balercia G, et al. Diagnosis of co-morbid axis-I psychiatric disorders among women with newly diagnosed, untreated endocrine disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11(8):991-996.
18. Wang X, Zhang L, Lei Y, Liu X, Zhou X, Liu Y, et al. Meta-analysis of infectious agents and depression. *Sci Rep*. 2014;4:4530.
19. Krebber AMH, Buffart LM, Kleijn G, Riepma IC, De Bree R, Leemans CR, et al. Prevalence of depression in cancer patients: A meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psychooncology*. 2014;23(2):121-130.
20. Wise MG, Rundell JR. Depression. En: *Clinical Manual of Psychosomatic Medicine: A Guide to Consultation-Liaison Psychiatry*. 1st ed. Arlington: APA Press; 2005. p. 67-88.
21. Simon GE. Social and economic burden of mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2003;54(3):208-215.
22. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with c-reactive protein, IL-1, and IL-6: A meta-analysis. *Psychosom Med*. 2009;71(2):171-186.
23. Mastorakos G, Chrousos GP, Weber JS. Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77(6):1690-1694.
24. O'Keane V, Frodl T, Dinan TG. A review of Atypical depression in relation to the course of depression and changes in HPA axis organization. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(10):1589-1599.
25. Han Q-Q, Yu J. Inflammation: a mechanism of depression? *Neurosci Bull*. 2014;30(3):5155-23.
26. Hayley S, Poulter MO, Merali Z, Anisman H. The pathogenesis of clinical depression: Stressor- and cytokine-induced alterations of neuroplasticity. *Neuroscience*. 2005;135(3):659-678.
27. Maciel IS, Silva RBM, Morrone FB, Calixto JB, Campos MM. Synergistic Effects of Celecoxib and Bupropion in a Model of Chronic Inflammation-Related Depression in Mice. *PLoS One*. 2013;8(9):1-15.
28. Johansson D, Falk A, Marcus MM, Svensson TH. Celecoxib enhances the effect of reboxetine and fluoxetine on cortical noradrenaline and serotonin output in the rat. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2012;39(1):143-148.
29. Tyring S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet*. 2006;367(9504):29-35.
30. Iyengar RL, Gandhi S, Aneja A, Thorpe K, Razzouk L, Greenberg J, et al. NSAIDs are associated with lower depression scores in patients with osteoarthritis. *Am J Med*. 2013;126(11):1017.e11-8.

31. Abbasi SH, Hosseini F, Modabbernia A, Ashrafi M, Akhondzadeh S. 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. *J Affect Disord.* 2012;141(2-3):308-314.
32. Majd M, Hashemian F, Hosseini SM, Vahdat Shariatpanahi M, Sharifi A. 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.* 2015;14(3):891-899.
33. Yermakova A, O'Banion MK. Cyclooxygenases in the central nervous system: Implications for treatment of neurological disorders. *Curr Pharm Des.* 2000;6(17):1755-1776.
34. Santiago RM, Barbiero J, Martynhak BJ, Boschen SL, da Silva LM, Werner MFP, et al. Antidepressant-like effect of celecoxib piroxicam in rat models of depression. *J Neural Transm.* 2014;121(6):671-682.
35. Kohler O, Krogh J, Mors O, Eriksen Benros M. Inflammation in Depression and the Potential for Anti-Inflammatory Treatment. *Curr Neuropharmacol.* 2016;14(7):732-742.
36. Müller N, Schwarz MJ, Dehning S, Douhe A, Cerovecki A, Goldstein-Müller B, et al. 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. *Mol Psychiatry.* 2006;11(7):680-684.
37. Akhondzadeh S, Jafari S, Raisi F, Nasehi AA, Ghoreishi A, Salehi B, et al. Clinical trial of adjunctive celecoxib treatment in patients with major depression: A double blind and placebo controlled trial. *Depress Anxiety.* 2009;26(7):607-611.
38. Uher R, Carver S, Power RA, Mors O, Maier W, Rietschel M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and efficacy of antidepressants in major depressive disorder. *Psychol Med.* 2012;42(10):2027-2035.
39. Gallagher PJ, Castro V, Fava M, Weilburg JB, Murphy SN, Gainer VS, et al. Antidepressant response in patients with major depression exposed to NSAIDs: A pharmacovigilance study. *Am J Psychiatry.* 2012;169(10):1065-1072.
40. Warner-Schmidt JL, Vanover KE. Antidepressant effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are attenuated by antiinflammatory drugs in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(22):9262-9267.
41. Bello A, O'Higgins M, Páez L, Torales J, Arce A. Trastorno depresivo y su asociación con la edad en pacientes de la Cátedra y Servicio de Psiquiatría, FCM-UNA. *An. Fac. Cienc. Méd. (Asunción)* 2015;48(2):53-63.
42. Páez López L, O'Higgins Roche M, Torales Benítez J. Pérdida económica acorde a años de vida perdidos por discapacidad en pacientes de la Cátedra y Servicio de Psiquiatría de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción, Paraguay, años 2011-2012. *Revista Paraguaya de Psiquiatría* 2013;1(2):24-31.