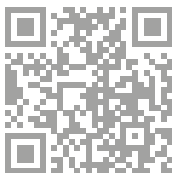


8. Inflamación, depresión y suicidio: una aproximación al fenómeno biológico¹



NOÉ BRAULIO NIÑO*
ALBERTO CAL TORRES**
HERNÁN VILLANUEVA***
GLORIA ARANKOWSKI****
JUAN CARLOS PINEDA*****

DOI: <https://doi.org/10.52501/cc.369.08>

Resumen

La inflamación, la depresión y el suicidio forman parte de un proceso y se desarrolla en un *continuum* que arranca habitualmente desde la infancia y transita por los estados asociados a las tres condiciones. El fenómeno social en donde se desarrolla el proceso suicida produce en los individuos estrés intenso que provoca una respuesta inflamatoria crónica. Dicha inflamación crónica detona el estado depresivo que puede permanecer por años o décadas. Describimos cómo los factores del estado inflamatorio y sus factores asociados como la anhedonia y la depresión interactúan con el estrés social y los estados depresivos, y en particular con las dimensiones de la conducta suicida: la impulsividad, la agresividad durante la ideación, la planeación y en el intento suicida. Revisamos, en el marco conceptual del proceso suicida, cómo la interacción entre el sistema inmune y el nervioso contribuye a detonar la conducta suicida. Discutimos cómo las investigaciones en el

¹ Proyecto CONACYT Frontera: CF-2023-I-148

* Maestro Químico Farmacobiólogo por la Universidad Autónoma de Yucatán, México. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4071-2373>

** Doctora en Ciencias en Manejo de Recursos Naturales Tropicales por la Universidad Autónoma de Yucatán, México. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4701-2373>

*** Doctor en Ciencias Biológicas. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3114-8692> ; Scopus ID: 55926629200.

**** Doctora en Investigación Biomédica por la Universidad Nacional Autónoma de México, México. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1511-0996>

***** Doctor en Fisiología. Profesor titular en la Universidad Autónoma de Yucatán, México. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0821-8405>

campo de la inmunología y la neurobiología, y complementando la investigación sociológica, pueden ayudar a mejorar las actividades para la prevención de la conducta suicida.

Palabras clave: *neuroinflamación, depresión, conducta suicida, eje inmune-neurobilógico.*

Del fenómeno social a los mecanismos biológicos individuales

Las tasas de suicidio han aumentado dramáticamente en México, en los Estados Unidos y en otros países del mundo desde los años 90 del siglo pasado hasta la fecha. De hecho, se ha identificado como una crisis de salud pública que necesita urgentemente nuevas soluciones y han impulsado significativos esfuerzos de investigación (Curtin et al., 2016). En México, la conducta suicida también es motivo de creciente preocupación, pues, si bien las tasas de muerte por suicidio se encuentran por debajo de la media global (11.4 vs. 4.1 x 100 000 habitantes), entre 1990 y 2017 aumentaron 175 %, y en particular en estados como Yucatán, la tasa de suicidio llegó hasta 14.3 x 100 000 habitantes, y el incremento incluyó a la población juvenil y femenina (Cervantes y Montaña, 2020).

Todos los suicidios, logrados o no, constituyen un grito de desesperación, una llamada de atención a los que rodean a quienes llegan a ese extremo. Desde los años 90 del siglo pasado hasta la fecha, las tasas de suicidio han aumentado dramáticamente en México, en los Estados Unidos y en otros países del mundo (Curtin, 2016). Estas tendencias han sido identificadas como una crisis de salud pública que necesita urgentemente nuevas soluciones (Oficina del Cirujano General y Alianza Nacional de Acción para la Prevención del Suicidio, 2012) y han estimulado importantes esfuerzos de investigación para mejorar nuestra comprensión del suicidio (Joiner, 2005; Klonsky et al., 2018, 2021) y las estrategias para prevenirlo (Joiner, 2005).

Para mejorar nuestra comprensión del suicidio y las estrategias para prevenirlo, necesitamos comprender el proceso en sus diferentes fases: a) en sus orígenes en estados mentales como ideación; en su desarrollo expresado por

la planeación hasta los estados activos como los intentos y hasta su consumación. El estudio sociológico del suicidio se encuentra fundado estrechamente en los estudios de Emile Durkheim, quien es reconocido como el fundador y mayor contribuyente a la suicidología (Joiner, 2005). La teoría de Durkheim se basa en dos principios: 1) que la estructura de las tasas de suicidio es una función de la estructura de un grupo o de las relaciones sociales del grupo; 2) que las relaciones sociales varían según su nivel de integración y regulación moral. Aunque Durkheim nunca definió claramente sus dimensiones, los sociólogos generalmente han tratado la integración como los elementos estructurales de las relaciones sociales y como el número y la densidad de los vínculos. La regulación se entiende como el grado en el que el orden moral de un colectivo controla y coordina las actitudes y comportamientos de sus miembros (Mueller et al., 2021).

También la conducta suicida varía en grado de letalidad e intención suicida, y los biomarcadores probablemente dependerán de estas variables en cierta medida. Para reducir esta variación, nos centramos en la manifestación más grave de la conducta suicida, el suicidio en sí. Dado que es esencial comprender la fisiología de los sistemas dentro de los cuales se encuentran los biomarcadores putativos, revisamos los sistemas pertinentes y los factores que predicen y mantienen estos estados con el objetivo de avanzar en los esfuerzos por encontrar biomarcadores que nos permitan identificar a los sujetos con riesgo suicida en sus diferentes etapas. Dado que es imperativo encontrar dichos marcadores biológicos para el suicidio, en este trabajo revisamos la enfermedad depresiva y los procesos inflamatorios asociados al fenómeno, ya que es, en estos campos de estudio, donde se han identificado dichos marcadores biológicos.

La enfermedad depresiva es la comorbilidad más frecuente con el suicidio. Los estudios recientes han identificado un proceso inflamatorio como un factor asociado estrechamente y más aún, como factor etiológico de la depresión. Puesto que la depresión está estrechamente asociada al proceso suicida, en este trabajo revisamos las evidencias sobre la asociación de la conducta suicida con el estado inflamatorio de los individuos depresivos con riesgo suicida.

La enfermedad depresiva, el sistema inmune

Tanto el sistema inmunológico como el sistema nervioso desempeñan funciones fundamentales para la supervivencia: la primera consiste en identificar los estímulos generados por diversos objetos, ya sean internos o externos, y determinar sus características, si son propios o extraños, así como si son benignos o amenazantes (Rosas et al., 2011). La segunda función implica la creación de una respuesta protectora y adaptativa en relación con esos estímulos. Para llevar a cabo estas funciones, los organismos han desarrollado mecanismos que permiten reacciones relativamente simples y rápidas al estrés ambiental (Smith, 1991).

Por ejemplo, el sistema nervioso ha creado el arco reflejo, mientras que el sistema inmunitario responde a través de la inflamación y el reflejo anti-inflamatorio. Ambos sistemas manifiestan reacciones de vigilancia celular que tienen como objetivo identificar posibles invasores peligrosos en todos los organismos multicelulares. Tanto el arco reflejo del sistema nervioso como el reflejo inflamatorio del sistema inmunitario funcionan a través de respuestas rápidas e innatas. El reflejo inflamatorio se basa en la identificación de patrones moleculares específicos que se encuentran en los agentes invasores, pero que no están presentes en los tejidos propios. La efectividad del reflejo inflamatorio ha sido tal que los componentes clave de esta inmunidad innata se han mantenido a lo largo de la evolución.

La inmunidad innata y sistema nervioso

El sistema inmunológico se divide en dos categorías principales según el tipo de respuesta que genera: i) la inmunidad innata, que es rápida y provoca inflamación como su principal mecanismo de defensa, pero que tiene una especificidad limitada y ii) la inmunidad adaptativa, que es más lenta, pero ofrece una respuesta más específica. La activación de la inmunidad innata ocurre a través de receptores situados en la membrana extracelular, incluyendo aquellos pertenecientes a la familia de receptores conocidos como tipo Toll (TLR)(Jones y Dangl, 2006). Por otro lado, la respuesta inmunitaria adaptativa es capaz de

reconocer antígenos muy específicos que pueden estar presentes en casi cualquier patógeno (Sankowski et al., 2015)

La inmunidad innata se activa a través de receptores ubicados en la membrana extracelular, los cuales, en un reflejo antiinflamatorio, liberan mediadores moleculares que son reconocidos por las células del sistema inmunitario innato. Estos mediadores actúan como estímulos que desencadenan señales eléctricas aferentes a través del nervio vago. Los potenciales de acción se transmiten por esta vía aferente hasta el tallo cerebral, donde modulan las interneuronas del núcleo del tracto solitario, las cuales, a su vez, regulan los núcleos motores del nervio vago.

Los axones de las neuronas eferentes de estos núcleos descienden a través del nervio vago, alcanzando el ganglio celíaco, donde transmiten señales eléctricas a una estación de retransmisión en dichos ganglios. Desde allí, se propagan señales eléctricas excitatorias hacia el nervio esplénico y el bazo. Este proceso de señalización concluye en el bazo con la liberación del neurotransmisor acetilcolina, que activa los receptores nicotínicos $\alpha 7$ (nAChR) presentes en los macrófagos del bazo, la acetilcolina, a su vez, modula la inhibición de la secreción de citocinas por este órgano. Es relevante destacar que hay abundante evidencia que sugiere que los reflejos inflamatorios y antiinflamatorios se regulan de manera recíproca en distintos sistemas, incluyendo el sistema cardíaco, el digestivo y ciertas estructuras del sistema nervioso central que están relacionadas con el control del estado de ánimo (Aballay, 2009).

Este circuito regula y modula la respuesta inmunitaria innata en un intervalo de tiempo específico y rápido. Su activación o inhibición puede ser influida por la modulación de diferentes áreas del cuerpo, donde la actividad eléctrica del nervio vago puede suprimir, de manera tónica, la actividad de los linfocitos involucrados en la respuesta inmunitaria innata, de forma similar al control neural que ejerce sobre la frecuencia cardíaca.

Adicionalmente, se observa evidencia de este control a través de la respuesta hipersensible o desinhibida ante estímulos invasivos o infecciosos. Esto ocurre cuando los componentes del sistema nervioso, como el nervio vago o el esplénico, o los elementos moleculares de la vía colinérgica antiinflamatoria, son eliminados experimentalmente o inhibidos mediante fármacos.

De manera que este circuito controla y modula la respuesta inmunitaria innata en un marco de tiempo específico y rápido, y puede activarse o inhibir-

se por acción de la modulación de diversas regiones del cuerpo, y donde la actividad eléctrica del nervio vago puede suprimir tónicamente la actividad de los linfocitos que participan en la respuesta inmunitaria innata. El proceso es análogo al control neural que ejerce el nervio vago sobre la frecuencia cardíaca. Otra evidencia de dicho control es la respuesta hipersensible o desinhibida, frente a estímulos invasivos o infecciosos, cuando los componentes del sistema nervioso, por ejemplo, el nervio vago o el esplénico, o los componentes moleculares de la vía colinérgica antiinflamatoria, se eliminan experimentalmente o se inhiben farmacológicamente (Sankowski, 2015).

Con respecto a la regulación de la respuesta inmunitaria innata y de la depresión, la regulación del reflejo neural en la respuesta inmunitaria innata podría haber tenido sus orígenes en las etapas iniciales de la evolución de la inmunidad. Un estudio realizado en 2009 por Aballay y colaboradores demostró que en *Caenorhabditis elegans*, un nematodo con un sistema inmunitario innato rudimentario y un sistema nervioso con una larga trayectoria evolutiva, interactúan para activar genes que inducen la respuesta inmunitaria innata. Curiosamente, esta respuesta desencadena cambios de comportamiento específicos, incluyendo la evasión de patógenos y la migración hacia áreas alejadas de fuentes de olores asociados a agentes patógenos (Aballay, 2003; Aballay et al., 2009).

Según el análisis realizado por Maier y col., en 1998, existe una relación entre la inflamación sistémica y modificaciones en el cerebro, sin importar el evento desencadenante, que puede ser una infección, un factor de estrés psicológico o el dolor. Los síntomas o manifestaciones conductuales de la depresión se desarrollan a partir de estas mismas alteraciones cerebrales (Maier y Watkins, 1994). Los autores sugirieron que, a lo largo de la evolución, el sistema inmunitario emergió primero para combatir patógenos considerados peligrosos. Curiosamente, cuando los organismos multicelulares necesitaron un mecanismo para responder a amenazas psicológicas externas, el cuerpo utilizó el mismo sistema inmunitario ya presente. Maes y su equipo presentaron ideas similares, proponiendo una relación evolutiva entre los factores estresantes psicológicos y la activación inflamatoria (Maier y Watkins, 1994; Maes et al., 1999).

Pace, y col., (2006) por su parte, sugirieron en un estudio del 2006 que, el sistema inmunitario innato puede activarse solo por el estrés provocado por

una amenaza psicológica, tal como la expectativa del ataque de un depredador, sin necesidad de un factor material de estrés, y enfatizaron en que dicha característica es un factor adaptativo (Pace y col, 2006).

Previamente, Smith (1991) postuló que las citocinas secretadas como respuesta a una infección producen colateralmente depresión y, en sentido inverso, la depresión incrementa las concentraciones en sangre de los marcadores biológicos inflamatorios, como la proteína G reactiva y el fibrinógeno (Smith, 1991). Con estas bases, Smith (1991) postulo la teoría de los macrófagos en la depresión. Así, Smith, Maes, y colaboradores (1991), y Pace, et al. (2006) sugirieron que el síntoma de la disforia en la depresión y los síntomas de la fase aguda de los procesos inflamatorios agudos como los de una infección, responden a los mismos mecanismos. Las citocinas pro-inflamatorias responsables de la reacción inflamatoria en su fase aguda también causan otras manifestaciones clínicas de depresión, incluidos la hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisisario-suprarrenal, la alteración del metabolismo de la serotonina y los síntomas neurovegetativos.

Inmunidad innata y sistema nervioso

La inmunidad innata detecta patrones moleculares específicos que se encuentran en los organismos patógenos, por ejemplo, los patrones moleculares desarrollados en la pared celular de las bacterias Gram negativas conocidos como PAMPS. Los principales componentes de la inmunidad innata que reconocen dichos PAMPS están conservados tanto en plantas como en animales, incluidos los mamíferos (Jones y Dangl, 2006) y los humanos (Hernández y col., 2011).

En este contexto, Smith (1991) propuso la *Teoría de los macrófagos en la depresión*. Esta teoría propone esencialmente que la anhedonia y la disforia, los síntomas que esencialmente distingue al proceso depresivo, son producidos por los mismos mecanismos que producen a los de la fase aguda de la inflamación infecciosa, en donde se incrementan factores como el fibrinógeno y la proteína C reactiva; producen también los síntomas esenciales de la depresión, a saber: Anhedonia y disforia (Smith, 1991). Los síntomas depresivos desarrollados durante el tratamiento de pacientes con

cáncer o hepatitis C surgieron como evidencias que reafirman esta teoría (Maes et al., 1995).

Una vez establecido que hay un aumento en la concentración de marcadores biológicos inflamatorios relacionados con la depresión, como la proteína C reactiva y el fibrinógeno en pacientes con esta condición, se observó que estas elevaciones en sangre fueron de las primeras indicaciones sobre la conexión entre el sistema inmunológico y la depresión clínica (Smith, 1991). A partir de estas observaciones, en 1991, Smith introdujo *La teoría de los macrófagos en la depresión*, sugiriendo que los mismos mecanismos que generan la anhedonia y la disforia observadas en la depresión son responsables de los síntomas de la fase aguda de inflamación provocada por una infección. En respaldo a esta teoría, se documentó que numerosos pacientes con cáncer o hepatitis C que estaban bajo tratamiento de inmunoterapia desarrollaron síntomas depresivos (Maes et al., 1995).

La investigación sistemática de estos síntomas reveló que son inducidos por el tratamiento y se pueden clasificar en dos categorías distintas. La primera categoría incluye los signos neurovegetativos y los síntomas somáticos de la depresión, que aparecen de manera temprana y son comunes a todos los pacientes, presentando manifestaciones similares a la gripe, tales como fatiga, anorexia, dolor y trastornos del sueño. La segunda categoría abarca los síntomas psicológicos de la depresión, que incluyen alteraciones cognitivas leves y síntomas característicos del estado de ánimo depresivo, a menudo acompañados de ansiedad e irritabilidad.

Las manifestaciones psicológicas tienen mayor latencia, tardan más en aparecer y son experimentadas hasta por la mitad de los pacientes (Capuron et al., 2002). De hecho, cuando se examinó a los pacientes que desarrollaron este tipo de síntomas, se observó que tuvieron una mejoría en el control homeostático del eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal después de la primera inyección del IFN- α . Mostrando el riesgo para la enfermedad del ánimo inducida por la inmunoterapia, se relaciona con mecanismos tanto de tipo fisiológico como psicológico (Capuron et al., 2002). De hecho, la paroxetina, un inhibidor mixto de la recaptura de las aminas biogénicas, que inhibe preferencialmente la recaptura de serotonina, redujo los síntomas psicológicos, pero ejerció mucho menos efecto sobre los síntomas neurovegetativos (Capuron et al., 2002). En cambio, el antidepresivo tricíclico

Imipramina redujo los índices depresivos y disminuyó la inflamación producida por el estrés (Ramírez, 2016).

Ya que la administración de un antagonista soluble del receptor IL-1, el IL-1ra, es capaz de revertir los cambios conductuales inducidos en un modelo animal de depresión, como el que se produce cuando se impone el aislamiento social a los roedores, se sugirió que la depresión inducida por la inmunoterapia efectivamente podría ser producto de un proceso inflamatorio en pacientes vulnerables (Dantzer et al., 2008; Cattaneo et al., 2015). Como se verá en las siguientes secciones, estos resultados se han podido reproducir ampliamente (Cattaneo et al., 2015).

En este contexto, surge la siguiente inquietud: ¿podría la respuesta inmunológica a agentes patógenos ser la causa de la depresión? Para abordar esta cuestión, se investigó la conexión entre los síntomas que la reacción inmunitaria innata genera durante una infección y los síntomas asociados a la depresión (Dantzer et al., 2008; Cattaneo et al., 2015).

Los síntomas generales de enfermedad y síntomas de depresión

Los síntomas generales de enfermedad constituyen un conjunto coherente de alteraciones conductuales observadas en individuos enfermos durante una infección (Dantzer et al., 2008). Algunos de estos síntomas generan una sensación de malestar general y desinterés por actividades placenteras, similar a la anhedonia, que es un síntoma característico de la depresión.

Junto a la disforia o estado de ánimo bajo, la anhedonia forma parte de los dos síntomas distintivos de los trastornos depresivos. Además, ambos son componentes de la reacción innata frente al estrés ambiental y están regulados por la respuesta inmunitaria, ya sea a través de la vía celular o humoral, apareciendo así en diversas enfermedades (O'Brien et al., 2004).

En estudios realizados en roedores, se ha comprobado que la inyección sistémica o central de citocinas como IL-1 β , IL-6 o TNF- α provoca síntomas generales de enfermedad, dependiendo de la dosis y la duración de la administración, mostrando su espectro completo (Dantzer, 2001). Generalmente, los animales, que reciben estas citocinas, tienden a permanecer en un rincón

de su jaula, adoptando una postura encorvada y mostrando escaso interés en su entorno, a menos que sean estimulados. Esto se traduce en evidencias conductuales de depresión, como se observa en pruebas de campo abierto, donde se registra una disminución en la actividad motora, aislamiento social, reducción en la ingesta de alimentos y agua, alteraciones cognitivas y, frecuentemente, un incremento en la sensibilidad al dolor (Leonard, 2005).

Estos síntomas también se manifiestan en casos de depresión. De acuerdo con investigaciones, los animales sometidos a estos protocolos mostraron un incremento en los indicadores de depresión en pruebas conductuales que evalúan la eficacia de los medicamentos antidepressivos, como el tiempo de inmovilidad en la prueba de nado forzado, un modelo de la disforia, y el volumen de consumo de solución endulzada en la prueba de sacarosa (González et al., 2016).

Sin embargo, se observa una diferencia en los patrones de sueño, ya que los animales presentaron un aumento en el sueño de ondas lentas, lo cual no se reporta en los casos de depresión en humanos (González, 2016).

La respuesta inmunitaria innata en el sistema nervioso periférico en el suicidio

La respuesta inmunitaria innata en la periferia regula el cerebro por medio de distintas vías que operan simultáneamente. Una de estas vías involucra los nervios aferentes del sistema nervioso autónomo. Durante una infección abdominal o visceral, las citocinas producidas localmente activan los nervios aferentes primarios del nervio vago (Dantzer et al., 1998), mientras que, durante infecciones en la boca y lengua, se activa el nervio trigémino (Watkins et al., 1994).

La segunda vía es la ruta humoral, que estimula los receptores tipo Toll (TLR) en células similares a macrófagos que se encuentran en los órganos circunventriculares. En este contexto, los macrófagos asociados al plexo coroideo responden a patrones moleculares vinculados a patógenos (PAMPs) presentes en la circulación, generando citocinas proinflamatorias (Quan et al., 1998).

Los transportadores de las citoquinas en la barrera hematoencefálica pueden ser incluidos como tercera ruta: las citoquinas proinflamatorias pueden entrar en la circulación sistémica y, desde ahí, pueden tener acceso al cerebro mediante estos sistemas de transporte (Banks, 2006). Por último, está la ruta que involucra los receptores de IL-1 β e IL-6; estas citocinas se encuentran en los macrófagos perivasculares y las células endoteliales de las vénulas del cerebro (Konsman et al., 2004). El acoplamiento de estas vías de comunicación del sistema inmunitario al cerebro conduce a la producción de citocinas proinflamatorias por parte de las células microgliales mediante la acción convergente de dos eventos con diferentes cursos de tiempo: uno que lleva a la activación de la vía neural aferente rápida y otro de propagación más lenta que lleva el mensaje de las citocinas dentro del cerebro. La activación de la vía neural, probablemente, sensibiliza estructuras cerebrales blanco para la producción y la acción de las citocinas que se propagan desde los órganos circunventriculares y el plexo coroideo en el cerebro (Ramírez y Sheridan, 2016).

En este sentido, se ha propuesto que el cerebro forma una “imagen” de la respuesta inmunitaria periférica innata, cuyos componentes moleculares primarios son similares a los de la reacción descrita en la periferia, sin que la formación de esta “imagen inmunológica” en el cerebro implique una invasión de las células inmunitarias en el parénquima cerebral, lo que indica que las alteraciones no se deben al daño tisular producido directamente por la infección (Banks, 2006; Konsman et al., 2004; Lénárt et al., 2016).

Sin embargo, no se sabe aún cuáles son los circuitos del cerebro que median las diversas acciones del comportamiento depresivo causado por estrés o los síntomas generales de enfermedad provocados por las citocinas. Por ejemplo, no es probable que los síntomas generales de enfermedad y el aislamiento social inducidos por las citocinas, estén mediados por las mismas áreas del cerebro que producen la reducción del consumo de alimentos o la activación del eje hipotálamo-hipófisiario-suprarrenal (Ericsson et al., 1994), o la disrupción del control ejecutivo orquestado por la corteza prefrontal (García et al., 2015a; García et al., 2015b) la zona granular del giro dentado, de la capa de células piramidales del hipocampo y de la hipófisis (Parnet, 2002), es influenciada por los receptores de las citocinas IL-1 β e IL-6 (Konsman et al., 2004; García et al., 2015a; Tang et al., 2016; Vogelzangs, 2016). La conducta en los modelos de depresión, la cual se ha relacionado

con las células de la capa granular del giro dentado, de la capa de células piramidales del hipocampo y de la hipófisis (Parnet et al., 2002), es influenciada por los receptores de las citocinas IL-1 β e IL-6 (Konsman et al., 2004; Garcia, 2015; Tang et al., 2016, Vogelzangs et al., 2016).

Los receptores tipo Toll 4 y las citocinas IL-1 β e IL-6 en la depresión

Además de las citocinas IL-1 β e IL-6, que con frecuencia se han relacionado con la depresión, también se han encontrado relaciones con otras moléculas y receptores de la respuesta inmunitaria innata, en particular los receptores de Toll 4 (TLR4) (Schiepers et al., 2005, Vogelzangs et al., 2016, Ramirez et al., 2018). La activación de tales receptores desencadena procesos de transcripción proinflamatorios mediante proteínas adaptadoras que inducen la transcripción de los factores NF-kappa B, AP-1 e IRF3 (Xu et al., 2000; Watters et al., 2007). A su vez, la activación de estos factores de transcripción promueve la producción de citocinas proinflamatorias, incluidas la IL-1 β , el TNF- α , la IL-6 y la CXCL10, así como el incremento de proteínas como la ciclooxigenasa 2 (COX-2), lo que resulta en un aumento de la señalización proinflamatoria observada en el paradigma de choques eléctricos inevitables en roedores, en el modelo del fenómeno de desesperanza aprendida (Akira y Takeda, 2004; Cheng et al., 2016).

Una distinción significativa entre el fenómeno asociado al incremento de la señalización de las neurocininas y la neuroinflamación, en comparación con la depresión mayor, radica en la reversibilidad de sus efectos. El aumento de citocinas centrales que ocurre como resultado de infecciones leves, ejercicio o estrés moderado, genera alteraciones neuronales que son reversibles (McCusker y Kelley, 2013). Estas alteraciones, provocadas por las citocinas IL-1 β , IL-6 y TNF- α , abarcan la activación de los receptores de NMDA y del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA), así como el mantenimiento de un equilibrio en su activación. Además, se observa una reducción en la expresión de los receptores GABA A en las neuronas, lo cual conduce a un aumento reversible de la excitabilidad (Viviani et al., 2014). En contraste, en el caso de la enfermedad depresiva,

tras 24 horas de estar expuesto al tipo de estrés mencionado, se activa también el sistema serotoninérgico; esta activación puede prolongar los cambios durante semanas, meses o, incluso, años (McCusker y Kelley, 2013).

El metabolismo del triptófano y la serotonina durante el estado depresivo en el suicidio

La enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) actúa como un mediador molecular clave en la manifestación de síntomas depresivos en personas que han recibido tratamiento con citosina IFN- α . Esta enzima facilita la conversión del triptófano en quinurenina, la cual puede transformarse en la neurotoxina 3-hidroxiquinurenina o en ácido quinurénico, un metabolito con propiedades neuroprotectoras (Yeh et al., 2015). La producción de metabolitos neurotóxicos derivados del triptófano, como consecuencia de la activación de la IDO, se considera un paso esencial en el desarrollo fisiopatológico de la depresión. Esta situación se ve empeorada por la reducción de la producción de 5-hidroxitriptofano (5-HT) en el organismo y la disminución de la síntesis de serotonina en el cerebro durante períodos de estrés (Yeh et al., 2015).

El metabolismo del triptófano, la serotonina y la depresión. La enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) actúa como un mediador molecular clave en la manifestación de síntomas depresivos en personas que han recibido tratamiento con citosina IFN- α (Yeh et al., 2015). La producción de metabolitos neurotóxicos derivados del triptófano, como consecuencia de la activación de la IDO, se considera un paso esencial en el desarrollo fisiopatológico de la depresión. Esta situación se ve empeorada por la reducción de la producción de 5-hidroxitriptofano (5-HT) en el organismo y la disminución de la síntesis de serotonina en el cerebro durante períodos de estrés (Remus y Dantzer, 2013).

El incremento en la actividad de la enzima IDO se relaciona con un aumento en la proporción de quinurenina a triptófano, tanto en el sistema periférico como en el cerebro (Wichers y Maes, 2004; Muller y Schwarz, 2007), un fenómeno que se observa, incluso, 24 horas tras la administración de li-

popolisacáridos (Hashimoto, 2009; O'Connor et al., 2009). Los análogos de lipopolisacáridos generan un efecto similar en el cerebro de ratas (Walker et al., 2013; Lestage et al., 2002; Gibney et al., 2013).

En lo que respecta al eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal en el contexto de la inflamación y la depresión, se ha comprobado que el estrés crónico y la activación de vías proinflamatorias conducen a una resistencia en los receptores de glucocorticoides (Miller et al., 2008). Por ejemplo, un estudio que examinó monocitos de sangre periférica de cuidadores de pacientes con tumores cerebrales malignos reveló que el estrés inducía resistencia funcional a los glucocorticoides, lo que a su vez activaba las vías de control proinflamatorio de transcripción (Hayden et al., 2006). En otra investigación, la exposición repetida a estímulos estresantes resultó en un aumento significativo en la expresión del ARN mensajero y en los niveles de proteínas plasmáticas de IL-1 β (Müller y Holsboer, 2006).

De hecho, la falta de inhibición de la hormona liberadora de corticotropina en las neuronas parvocelulares del núcleo paraventricular del hipotálamo es la causa inmediata del aumento en los niveles de cortisol (Zunszain et al., 2011). Una vez que el hipocampo se activa, establece comunicación con el núcleo paraventricular del hipotálamo a través del núcleo ventral de la estría terminal (BNST), lo que resulta en la inhibición de la liberación de corticotropina. Se considera que el BNST desempeña un papel crucial en la regulación de la liberación de esta hormona en contextos de estrés crónico (Sapolsky et al., 1985; Ulrich-Lai y Helman, 2009; Littrell, 2012).

Eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal e inflamación

La inflamación inducida puede activar el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, ya sea por la acción directa de las citocinas en el cerebro o mediante la inducción de resistencia a los glucocorticoides (Zunszain et al., 2012). La hiperactividad del eje es un indicador de resistencia a los glucocorticoides, lo que sugiere que la acción de estas hormonas en los tejidos objetivo no es efectiva, potencialmente llevando a la activación del sistema inmunitario.

Existe un gran interés en identificar la causa de esta disfunción (Zunszain et al., 2012).

En modelos animales de depresión, se ha observado una disminución en la expresión de glucocorticoides en cerebros con fenotipo depresivo (Zunszain et al., 2012; Pariante y Miller, 2001; Hennessy et al., 2015). En humanos, esta privación incrementa el riesgo de desarrollar depresión. Por el contrario, un entorno seguro en la infancia ha mostrado aumentar la expresión de receptores de glucocorticoides en el hipocampo y reducir la predisposición a la depresión en la adultez (Hennessy et al., 2015). Estos hallazgos sugieren que las condiciones durante los primeros años de vida pueden influir en la expresión de receptores de glucocorticoides en el hipocampo, lo que a su vez podría afectar los comportamientos relacionados con el estrés en la adultez. Aunque estos estudios no establecen una relación causal directa entre la expresión de glucocorticoides y los comportamientos depresivos, ofrecen evidencia correlacional clara de que las alteraciones en su actividad podrían ser un factor significativo en la etiología de la depresión (Zunszain et al., 2015).

En ratones genéticamente modificados, donde se inactivó específicamente la señalización de los receptores tipo Toll en el hígado y la médula ósea, se encontró que durante la inflamación sistémica se produce una modulación cruzada entre el sistema inmunitario y el suprarrenal, afectando así la actividad del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (Anisman et al., 1998). Algunos estudios han demostrado que la señalización de los TLR4 puede activar el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (Kanczkowski et al., 2013) y que esta activación es suficiente para inducir la liberación de glucocorticoides desde las células suprarrenales (Mohn et al., 2011). Además, puede provocar un aumento en la expresión del gen CRH en las neuronas paraventriculares del hipotálamo (Loum et al., 2006), así como en los niveles de corticotropina en el suero. Protocolos conductuales que generan estrés crónico variable o estrés por derrota social pueden sensibilizar tanto el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal como la respuesta inmunitaria frente a una posterior exposición a lipopolisacáridos, induciendo respuestas incrementadas a las neuroquininas y a las citocinas periféricas de manera diferencial (Gibb et al., 2013).

Glía y depresión

Según Raison y colaboradores, las células gliales juegan un papel crucial en la fisiopatología de la depresión mayor y en la eficacia de los antidepresivos. Varios estudios han examinado las alteraciones en la morfología y cantidad de astrocitos, microglías y oligodendrocitos durante el desarrollo de la depresión, tanto en humanos como en modelos animales (Raison et al., 2006). Estas observaciones se han relacionado con pruebas funcionales que evidencian cambios en el sistema de células gliales y neuronas, así como variaciones en la concentración de neurotransmisores o sustancias inmunoactivas, el estado de mielinización y la formación de sinapsis (Oliveira et al., 2016). Se ha demostrado una conexión causal entre la disfunción de los astrocitos y la depresión; por ejemplo, la destrucción selectiva de astrocitos fronto-corticales mediante la toxina L- α -gliotoxina-aminoadípico es suficiente para inducir un estado depresivo (Banasr y Duman, 2008). Del mismo modo, el fenotipo depresivo también se ha observado como resultado de la inhibición funcional de los astrocitos al eliminar la sinaptobrevina-2 o al bloquear la liberación vesicular. Adicionalmente, se ha reportado que diversas alteraciones moleculares en los astrocitos, como la modificación de la conexina 43, que participa en uniones comunicantes (Sun et al., 2012), o el bloqueo del receptor IP3 tipo 2 (Bansal et al., 2024), así como la acuaporina-4 (Benedetto et al., 2016), son indicativas de signos depresivos. Los tratamientos que mitigan los síntomas de la depresión, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (Czéh et al., 2006), la terapia electroconvulsiva y la estimulación cerebral profunda (Etiévant et al., 2016), pueden restaurar la función de los astrocitos (Kong et al., 2009). Los hallazgos acerca del proceso depresivo indican que la actividad neuronal no opera de manera aislada, sino que interactúa estrechamente con el sistema inmunológico y el sistema nervioso a través de los astrocitos y microglías, que participan activamente en la actividad sináptica dentro de una estructura conocida como sinapsis cuadripartita (del término acuñado en inglés: *quadripartite synapse*). A diferencia de la descripción clásica que considera dos componentes, actualmente se reconoce la existencia de cuatro: la célula presináptica, la célula posináptica y la implicación de los astrocitos y la microglía (Rial et al., 2016). El descubrimiento de la capacidad

de la glía para influir en la neurotransmisión serotoninérgica sugiere que no se trata sólo de reemplazar viejas concepciones sobre las causas de los síntomas depresivos, como la alteración del metabolismo de la serotonina, sino de complementar la teoría con la inclusión de mecanismos neuroinmunitarios y ampliar la comprensión de los mecanismos neurales en la enfermedad. Por ejemplo, se ha confirmado que la administración de glucocorticoides simula el estrés inducido por sensibilización inmunológica (Sapolsky, 1985), un efecto que puede ser bloqueado por un antagonista de los receptores de glucocorticoides, lo que sugiere que la señalización de estos receptores es un factor crítico en la génesis de la depresión mayor (Sapolsky, 1985).

Teoría de la depresión por la traducción de la señal social

En la actualidad, el protocolo conductual más frecuentemente utilizado para simular la enfermedad depresiva en roedores se conoce como protocolo de derrota social. Slavich et al. (2010) propusieron la teoría de *depresión por la traducción de la señal social*, que sirvió de marco para este protocolo. Esta teoría postula que las situaciones que representan una amenaza social se procesan neurológicamente en áreas del cerebro, como la ínsula anterior y la región dorsal de la corteza cingulada anterior. Ambas regiones están involucradas en el procesamiento de experiencias de aversivas, o situaciones que se perciben como errores insolubles (Eisenberger, 2012; Slavich et al., 2013).

Aunque estas áreas no regulan directamente la actividad inflamatoria, están anatómicamente conectadas con regiones cerebrales de nivel inferior, incluyendo los núcleos de control autonómico del hipotálamo y el tronco encefálico, que influyen en la inflamación sistémica al modular la actividad del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal y el sistema nervioso simpático (Slavich et al., 2013). La producción de cortisol, asociada con la activación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, suprime la actividad inflamatoria, mientras que la producción de epinefrina y norepinefrina relacionada con el sistema nervioso simpático promueve la inflamación al interactuar con células inmunitarias y activar factores de transcripción como NF- κ B y AP-1. Estas interacciones desvían la vía metabólica del triptófano hacia la activación de la

enzima IDO-2 e inducen la activación de los factores NF- κ B y AP-1 que regulan la expresión de genes proinflamatorios, como IL-1 β , IL-6 y TNF. Una vez activados, estos genes producen secuencias de aminoácidos que constituyen la base de diversas proteínas, incluidas las citocinas proinflamatorias IL-1 β , IL-6 y TNF- α (Slavich et al., 2013). El incremento de la actividad inflamatoria, a su vez, contribuye a algunos de los síntomas somáticos, vegetativos, cognitivos y afectivos de la depresión, cuyos efectos son mediados por múltiples vías que no son mutuamente excluyentes.

Conclusión

Se ha descrito cómo la teoría de la depresión actual, basada en la actividad de la serotonina y el sistema inmunitario, integra factores que se habían propuesto en hipótesis anteriores, como la participación de la respuesta inmunitaria innata que activa la vía metabólica del triptófano regulada por la enzima IDO, la cual interactúa con las reacciones del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal y el sistema inmunitario innato.

En contraste con las teorías antiguas que consideraban de forma aislada diferentes aspectos de la enfermedad, esta teoría integra la participación de factores como el sistema serotoninérgico, su interacción con la vía de la quinurenina, el sistema adrenérgico, el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal y el equilibrio entre los receptores NMDA/AMPA, además de los de tipo kainato, al mismo tiempo que destaca el papel de la modulación cruzada entre las vías de los TLR4, el IDO-glutamato y el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal.

La hipótesis más reciente sugiere que en individuos sanos existe una interacción equilibrada entre los sistemas inmunitario y nervioso, mediada por la actividad del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal y por la relación entre serotonina y quinurenina, donde prevalece la serotonina.

En personas susceptibles, esta relación se altera en situaciones de estrés excesivo. Produciendo el aumento de la influencia del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal y de la enzima IDO, lo que resulta en la hiperactividad de ambos sistemas y que, sumado a la hipoactividad del sistema nervioso, promueve la adaptación corporal al estrés y los cambios conductuales asociados con la depresión (Cheng et al., 2016). Las interacciones entre estos sistemas

ya han dado lugar a nuevas propuestas de tratamiento para la depresión mayor (Hernández et al., 1990).

Referencias

- Aballay, A. (2009). Neural regulation of immunity: Role of NPR-1 in pathogen avoidance and regulation of innate immunity. *Cell Cycle*, 8(7), 966-969. <https://doi.org/10.4161/cc.8.7.8074>
- Akira, S. y Takeda, K. (2004). Toll-like receptor signalling. *Nature Reviews Immunology*, 4(7), 499-511. <https://doi.org/10.1038/nri1391>
- Anisman, H., Zaharia, M. D., Meaney, M. J. y Merali, Z. (1998). Do early-life events permanently alter behavioral and hormonal responses to stressors? *International Journal of Developmental Neuroscience*, 16(3-4), 149-164. [https://doi.org/10.1016/S0736-5748\(98\)00025-2](https://doi.org/10.1016/S0736-5748(98)00025-2)
- Banasr, M. y Duman, R. S. (2008). Glial loss in the prefrontal cortex is sufficient to induce depressive-like behaviors. *Biological Psychiatry*, 64(10), 863-870. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.06.008>
- Banks, W. A. (2006). The blood-brain barrier in psychoneuroimmunology. *Neurologic Clinics*, 24(3), 413-419. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2006.03.009>
- Capuron, L., Gumnick, J. F., Musselman, D. L., Lawson, D. H., Reemsnyder, A., Nemeroff, C. B. y Miller, A. H. (2002). Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: Phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology*, 26(5), 643-652. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00407-9](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00407-9)
- Cervantes, C. A. D. y Montaña, A. M. P. (2020). Study of suicide burden of mortality in México 1990-2017 / Estudio de la carga de la mortalidad por suicidio en México 1990-2017. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 23, e200069. <https://doi.org/10.1590/1980-5497202000069>
- Cheng, Y., Pardo, M., Armini, R. S., Martinez, A., Mouhsine, H., Zagury, J. F., Jope, R. S. y Beurel, E. (2016). Stress-induced neuroinflammation is mediated by GSK3-dependent TLR4 signaling that promotes susceptibility to depression-like behavior. *Brain, Behavior, and Immunity*, 53, 207-222. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.12.012>
- Cattaneo, A., Macchi, F., Plazzotta, G., Veronica, B., Bocchio-Chiavetto, L., Riva, M. A. y Pariante, C. M. (2015). Inflammation and neuronal plasticity: A link between childhood trauma and depression pathogenesis. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9, 40. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00040>
- Curtin, S. C., Warner, M. y Hedegaard, H. (2016). Increase in suicide in the United States, 1999-2014. *NCHS Data Brief*, 241, 1-8.
- Dantzer, R., Bluthé, R. M., Layé, S., Bret Dibat, J. L., Parnet, P. y Kelley, K. W. (1998). Cytokines and sickness behavior. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 840, 586-590. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09597.x>
- Dantzer, R., Konsman, J. P., Bluthé, R. M. y Kelley, K. W. (2000). Neural and humoral pa-

- thways of communication from the immune system to the brain: Parallel or convergent? *Autonomic Neuroscience*, 85(1-3), 60-65. [https://doi.org/10.1016/S1566-0702\(00\)00220-4](https://doi.org/10.1016/S1566-0702(00)00220-4)
- Dantzer, R. (2001). Cytokine-induced sickness behavior: Where do we stand? *Brain, Behavior, and Immunity*, 15(1), 7-24. <https://doi.org/10.1006/brbi.2000.0613>
- Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W. y Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(1), 46-56. <https://doi.org/10.1038/nrn2297>
- Eisenberger, N. I. (2012). The pain of social disconnection: Examining the shared neural underpinnings of physical and social pain. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(6), 421-434. <https://doi.org/10.1038/nrn3231>
- Ericsson, A., Kovács, K. J. y Sawchenko, P. E. (1994). A functional anatomical analysis of central pathways subserving the effects of interleukin-1 on stress-related neuroendocrine neurons. *Journal of Neuroscience*, 14(2), 897-913. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.14-02-00897.1994>
- Etiévant, A., Lucas, G., Dkhissi-Benyahya, O. y Haddjeri, N. (2016). The role of astroglia in the antidepressant action of deep brain stimulation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9, 509. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00509>
- García Oscos F., Peña D., Housini M., Cheng D., López D., Cuevas Olguin R., Sadri N., Salgado Delgado R., Galindo Charles L., Salgado Burgos H., Rose John S., Flores G., Kilgard M. P. y Atzori M. (2015). Activation of the anti-inflammatory reflex blocks lipopolysaccharide-induced decrease in synaptic inhibition in the temporal cortex of the rat. *Journal of Neuroscience Research*, 93(6), 859-865. <https://doi.org/10.1002/jnr.23550>
- García Oscos F., Peña D., Housini M., Cheng D., López D., Borland M. S., Salgado Delgado R., Salgado H., D'Mello S., Kilgard M. P., Rose John S. y Atzori M. (2015). Vagal nerve stimulation blocks interleukin-6-dependent synaptic hyperexcitability induced by lipopolysaccharide-induced acute stress in the rodent prefrontal cortex. *Brain, Behavior, and Immunity*, 43, 149-158. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.07.020>
- Gibb, J., Al-Yawer, F. y Anisman, H. (2013). Synergistic and antagonistic actions of acute or chronic social stressors and an endotoxin challenge vary over time following the challenge. *Brain, Behavior, and Immunity*, 28, 149-158. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.11.004>
- Gibney, S. M., McGuinness, B., Prendergast, C., Harkin, A. y Connor, T. J. (2013). Poly I:C-induced activation of the immune response is accompanied by depression and anxiety-like behaviours, kynurenine pathway activation and reduced BDNF expression. *Brain, Behavior, and Immunity*, 28, 170-181. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.11.010>
- Hashimoto, K. (2009). Emerging role of glutamate in the pathophysiology of major depressive disorder. *Brain Research Reviews*, 61(2), 105-123. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2009.05.005>
- Hayden, M. S., West, A. P. y Ghosh, S. (2006). SnapShot: NF- κ B signaling pathways. *Cell*, 127(6), 1286-1287. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.12.005>
- Hennessy, M. B., Kaiser, S., Tiedtke, T. y Sachser, N. (2015). Stability and change: Stress

- responses and the shaping of behavioral phenotypes over the life span. *Frontiers in Zoology*, 12(Suppl 1), S18. <https://doi.org/10.1186/1742-9994-12-S1-S18>
- Hernández, J. C., Montoya, C. J. y Urcuqui-Inchima, S. (2007). Papel de los receptores tipo toll en las infecciones virales: El VIH-1 como modelo. *Biomédica*, 27(2), 280-293.
- Joiner, T. (2005). *Why people die by suicide*. Harvard University Press.
- Jones, J. D. y Dangl, J. L. (2006). The plant immune system. *Nature*, 444(7117), 323-329. <https://doi.org/10.1038/nature05286>
- Popovics, P., Block, N. L., Chavakis, T., Schally, A. V. y Bornstein, S. R. (2013). Hypothalamo-pituitary and immune-dependent adrenal regulation during systemic inflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(36), 14801-14806. <https://doi.org/10.1073/pnas.1313945110>
- Klonsky, E. D., Saffer, B. Y y Bryan, C. J. (2018). Ideation-to-action theories of suicide: A conceptual and empirical update. *Current Opinion in Psychology*, 22, 38-43. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2017.07.020>
- Klonsky, E. D., Pachkowski, M. C., Shahnaz, A. y May, A. M. (2021). The three-step theory of suicide: Description, evidence, and some useful points of clarification. *Preventive Medicine*, 152, 106549. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2021.106549>
- Kong, H., Sha, L. L., Fan, Y., Xiao, M., Ding, J. H., Wu, J. y Hu, G. (2009). Requirement of AQP4 for antidepressive efficiency of fluoxetine: Implication in adult hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology*, 34(5), 1263-1276. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.185>
- Konsman, J. P., Vignes, S., Mackerlova, L., Bristow, A y Blomqvist, A. (2004). Rat brain vascular distribution of interleukin-1 type-1 receptor immunoreactivity: Relationship to patterns of inducible cyclooxygenase expression by peripheral inflammatory stimuli. *Journal of Comparative Neurology*, 472(1), 113-129. <https://doi.org/10.1002/cne.20052>
- Lénárt, N., Brough, D. y Dénes, Á. (2016). Inflammasomes link vascular disease with neuroinflammation and brain disorders. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 36(10), 1668-1685. <https://doi.org/10.1177/0271678X16662043>
- Leonard, B. E. (2005). The HPA and immune axes in stress: The involvement of the serotonergic system. *European Psychiatry*, 20(Suppl. 3), S302-S306. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(05\)80180-4](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(05)80180-4)
- Lestage, J., Verrier, D., Palin, K. y Dantzer, R. (2002). The enzyme indoleamine 2,3-dioxygenase is induced in the mouse brain in response to peripheral administration of lipopolysaccharide and superantigen. *Brain, Behavior, and Immunity*, 16(5), 596-601. [https://doi.org/10.1016/S0889-1591\(02\)00014-4](https://doi.org/10.1016/S0889-1591(02)00014-4)
- Littrell, J. L. (2012). Taking the perspective that a depressive state reflects inflammation: Implications for the use of antidepressants. *Frontiers in Psychology*, 3, 297. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00297>
- Maes, M., Smith, R. y Scharpe, S. (1995). The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression. *Psychoneuroendocrinology*, 20(2), 111-116. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(94\)00066-J](https://doi.org/10.1016/0306-4530(94)00066-J)
- Maes, M., Song, C., Lin, A. H., Bonaccorso, S., Kenis, G., De Jongh, R., Bosmans, E. y Scharpé, S. (1999). Negative immunoregulatory effects of antidepressants: Inhibi-

- tion of interferon-gamma and stimulation of interleukin-10 secretion. *Neuropsychopharmacology*, 20(4), 370-379. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(98\)00088-8](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(98)00088-8)
- Maier, S. F. y Watkins, L. R. (1998). Cytokines for psychologists: Implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. *Psychological Review*, 105(1), 83-107. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.105.1.83>
- McCusker, R. H. y Kelley, K. W. (2013). Immune-neural connections: How the immune system's response to infectious agents influences behavior. *Journal of Experimental Biology*, 216(1), 84-98. <https://doi.org/10.1242/jeb.073411>
- Miller, G. E., Chen, E., Sze, J., Marin, T., Arevalo, J. M., Doll, R., Ma, R. y Cole, S. W. (2008). A functional genomic fingerprint of chronic stress in humans: Blunted glucocorticoid and increased NF- κ B signaling. *Biological Psychiatry*, 64(4), 266-272. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.03.017>
- Mohn, C. E., Fernandez Solari, J., De Laurentiis, A., Bornstein, S. R., Ehrhart-Bornstein, M. y Rettori, V. (2011). Adrenal gland responses to lipopolysaccharide after stress and ethanol administration in male rats. *Stress*, 14(2), 216-226. <https://doi.org/10.3109/10253890.2010.532254>
- Müller, N. y Schwarz, M. J. (2007). The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: Towards an integrated view of depression. *Molecular Psychiatry*, 12(11), 988-1000. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002006>
- Mueller, A. S., Abrutyn, S., Pescosolido, B. y Diefendorf, S. (2021). The social roots of suicide: Theorizing how the external social world matters to suicide and suicide prevention. *Frontiers in Psychology*, 12, 621569. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.621569>
- O'Brien, S. M., Scott, L. V. y Dinan, T. G. (2004). Cytokines: Abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment. *Human Psychopharmacology*, 19(6), 397-403. <https://doi.org/10.1002/hup.609>
- O'Connor, J. C., Lawson, M. A., André, C., Moreau, M., Lestage, J., Castanon, N., Kelley, K. W. y Dantzer, R. (2009). Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. *Molecular Psychiatry*, 14(5), 511-522. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002148>
- Oliveira, J. F., Gomes, C. A., Vaz, S. H., Sousa, N. y Pinto, L. (2016). Editorial: Glial plasticity in depression. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 10, 163. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00163>
- Pace, T. W., Mletzko, T. C., Alagbe, O., Musselman, D. L., Nemeroff, C. B., Miller, A. H. y Heim, C. M. (2006). Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *American Journal of Psychiatry*, 163(9), 1630-1633. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.9.1630>
- Pariante, C. M. y Miller, A. H. (2001). Glucocorticoid receptors in major depression: Relevance to pathophysiology and treatment. *Biological Psychiatry*, 49(5), 391-404. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)01088-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)01088-X)
- Quan, N., Whiteside, M. y Herkenham, M. (1998). Time course and localization patterns of interleukin-1 β messenger RNA expression in brain and pituitary after peripheral

- administration of lipopolysaccharide. *Neuroscience*, 83(1), 281-293. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(97\)00350-3](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(97)00350-3)
- Raison, C. L., Capuron, L. y Miller, A. H. (2006). Cytokines sing the blues: Inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology*, 27(1), 24-31. <https://doi.org/10.1016/j.it.2005.11.006>
- Ramírez, L. A., Pérez Padilla, E. A., García Oscos, F., Salgado, H., Atzori, M. y Pineda, J. C. (2018). A new theory of depression based on the serotonin/kynurenine relationship and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. *Biomédica*, 38(3), 437-450. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i3.3688>
- Ramirez, K. y Sheridan, J. F. (2016). Antidepressant imipramine diminishes stress-induced inflammation in the periphery and central nervous system and related anxiety- and depressive-like behaviors. *Brain, Behavior, and Immunity*, 57, 293-303. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.05.008>
- Rosas Ballina, M., Olofsson, P. S., Ochani, M., Valdés Ferrer, S. I., Levine, Y. A., Reardon, C., Tusche, M. W., Pavlov, V. A., Andersson, U., Chavan, S., Mak, T. W. y Tracey, K. J. (2011). Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. *Science*, 334(6052), 98-101. <https://doi.org/10.1126/science.1209985>
- Remus, J. L. y Dantzer, R. (2016). Inflammation models of depression in rodents: Relevance to psychotropic drug discovery. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(9), pyw028. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw028>
- Sankowski, R., Mader, S. y Valdés-Ferrer, S. I. (2015). Systemic inflammation and the brain: Novel roles of genetic, molecular, and environmental cues as drivers of neurodegeneration. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9, 28. <https://doi.org/10.3389/fn-cel.2015.00028>
- Sapolsky, R. M. y Pulsinelli, W. A. (1985). Glucocorticoids potentiate ischemic injury to neurons: Therapeutic implications. *Science*, 229(4720), 1397-1400. <https://doi.org/10.1126/science.4035356>
- Slavich, G. M., O'Donovan, A., Epel, E. S. y Kemeny, M. E. (2010). Black sheep get the blues: A psychobiological model of social rejection and depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(1), 39-45. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.01.003>
- Slavich, G. M. y Cole, S. W. (2013). The emerging field of human social genomics. *Clinical Psychological Science*, 1(3), 331-348. <https://doi.org/10.1177/2167702613478594>
- Smith, R. S. (1991). The macrophage theory of depression. *Medical Hypotheses*, 35(4), 298-306. [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(91\)90272-Z](https://doi.org/10.1016/0306-9877(91)90272-Z)
- Sun, J. D., Liu, Y., Yuan, Y. H., Li, J. y Chen, N. H. (2012). Gap junction dysfunction in the prefrontal cortex induces depressive-like behaviors in rats. *Neuropsychopharmacology*, 37(5), 1305-1320. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.319>
- Tang, M. M., Lin, W. J., Pan, Y. Q., Guan, X. T. y Li, Y. C. (2016). Hippocampal neurogenesis dysfunction linked to depressive-like behaviors in a neuroinflammation-induced model of depression. *Physiology & Behavior*, 161, 166-173. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.04.034>
- Ulrich-Lai, Y. M. y Herman, J. P. (2009). Neural regulation of endocrine and autono-

- mic stress responses. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 397-409. <https://doi.org/10.1038/nrn2647>
- Viviani, B., Boraso, M., Marchetti, N. y Marinovich, M. (2014). Perspectives on neuroinflammation and excitotoxicity: A neurotoxic conspiracy? *Neurotoxicology*, 43, 10-20. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.03.004>
- Vogelzangs, N., de Jonge, P., Smit, J. H., Bahn, S. y Penninx, B. W. (2016). Cytokine production capacity in depression and anxiety. *Translational Psychiatry*, 6(5), e825. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.92>
- Walker, A. K., Budac, D. P., Bisulco, S., Lee, A. W., Smith, R. A., Beenders, B., Kelley, K. W. y Dantzer, R. (2013). NMDA receptor blockade by ketamine abrogates lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in C57BL/6J mice. *Neuropsychopharmacology*, 38(9), 1609-1616. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.71>
- Watkins, L. R., Wiertelak, E. P., Goehler, L. E., Mooney-Heiberger, K., Martinez, J., Furness, L., Smith, K. P. y Maier, S. F. (1994). Neurocircuitry of illness-induced hyperalgesia. *Brain Research*, 639(2), 283-299. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)91742-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)91742-6)
- Watters, T. M., Kenny, E. F. y O'Neill, L. A. (2007). Structure, function and regulation of the Toll/IL-1 receptor adaptor proteins. *Immunology and Cell Biology*, 85(6), 411-419. <https://doi.org/10.1038/sj.icb.7100095>
- Wichers, M. C. y Maes, M. (2004). The role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon-alpha-induced depression. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 29(1), 11-17.
- Xu, Y., Tao, X., Shen, B., Horng, T., Medzhitov, R., Manley, J. L. y Tong, L. (2000). Structural basis for signal transduction by the Toll/interleukin-1 receptor domains. *Nature*, 408(6808), 111-115. <https://doi.org/10.1038/35040600>
- Yeh, K. Y., Shou, S. S., Lin, Y. X., Chen, C. C., Chiang, C. Y. y Yeh, C. Y. (2015). Effect of Ginkgo biloba extract on lipopolysaccharide-induced anhedonic depressive-like behavior in male rats. *Phytotherapy Research*, 29(2), 260-266. <https://doi.org/10.1002/ptr.5247>
- Zunszain, P. A., Anacker, C., Cattaneo, A., Carvalho, L. A. y Pariante, C. M. (2011). Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 35(3), 722-729. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.04.011>
- Zunszain, P. A., Anacker, C., Cattaneo, A., Choudhury, S., Musaelyan, K., Myint, A. M., Thuret, S., Price, J. y Pariante, C. M. (2012). Interleukin-1 β : A new regulator of the kynurenine pathway affecting human hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology*, 37(4), 939-949. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.277>