



EPISODIO DEPRESIVO TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE INFLIXIMAB

DEPRESSIVE EPISODE AFTER ADMINISTRATION OF INFLIXIMAB

María Lucía Povedano García, Yolanda Morant Luján, Andrés Sánchez Pavesi, Miguel Alcántara Gutiérrez, Lorena Navarro Morrejón, Raquel Calles Marbán, Patricia Delgado García, María Belén Arencibia Arencibia, María Rosario Cejas Mendéz.

lucgar92@gmail.com

Depresión, inflamación, citoquinas, marcadores, infliximab.

Depression, inflammation, cytokines, markers, infliximab.

RESUMEN

Varón de 55 años con antecedentes de enfermedad de Crohn y linfoma centrofolicular, entre otros, que ingresa en psiquiatría por episodio depresivo. Estaba en tratamiento con prednisona, hidrocortisona, metrotexate e infliximab, última administración de este último, 9 días previos al ingreso. A lo largo del ingreso, se instaurará tratamiento antidepresivo con venlafaxina y se suspende la próxima administración de infliximab. El paciente mejora sustancialmente y se va de alta con seguimiento ambulatorio. Hemos realizado una revisión de la últimas publicaciones sobre la teoría etiopatogénica de la depresión en relación con la inflamación hemos encontrado que abogan por una mejoría clínica al introducir tratamiento antiinflamatorios, debido a la interacción del sistema nervioso y el sistema inmunitario. Proponiendo, estos estudios, los marcadores de la inflamación como citoquinas proinflamatorias, entre ellas, IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral; y otros más inespecíficos como proteína C reactiva como posibles marcadores de vulnerabilidad para estados depresivos y conductas suicidas. En nuestro caso hemos encontrado un ejemplo contrario a esto, ya que el empeoramiento anímico de nuestro paciente concuerda cronológicamente con la fecha de administración del tratamiento antiinflamatorio, en concreto anti-TNF alpha, estando esto recogido como efecto secundario del mismo.

ABSTRACT

A 55-year-old man with a history of Crohn's disease and centrofollicular lymphoma, among others, admitted to psychiatry due to a depressive episode. I was under treatment with prednisone, hydrocortisone, metrotexate and infliximab, last administration of the latter, 9 days before admission. Throughout the admission, antidepressant treatment with venlafaxine will be instituted and the next infliximab administration is suspended. The patient improves substantially and goes on discharge with ambulatory follow-up. We have made a review of the latest publications on the etiopathogenic theory of depression in relation to inflammation we

EPISODIO DEPRESIVO TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE INFlixMAB

have found that they advocate a clinical improvement when introducing anti-inflammatory treatment, due to the interaction of the nervous system and the immune system. Proposing, these studies, the markers of inflammation as proinflammatory cytokines, among them, IL-1, IL-6, tumor necrosis factor; and others more nonspecific as C-reactive protein as possible markers of vulnerability for depressive states and suicidal behaviors. In our case, we found an example contrary to this, since the mood deterioration of our patient is in chronological order with the date of administration of the anti-inflammatory treatment, specifically anti-TNF alpha, being this a secondary effect of it.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Antecedentes médico-quirúrgicos:

- Sin alergias conocidas.
- Enfermedad de Crohn. Enteritis-Colitis granulomatosa, regional o transmural.
- Gastritis y duodenitis
- Linfoma centrofolicular en remisión completa
- Diverticulitis de colon
- Intervenido de cataratas.

Antecedentes psiquiátricos:

- En seguimiento en la Unidad de Salud Mental de referencia desde 2015 con diagnóstico de trastorno paranoide de la personalidad, depresión e insomnio. Fue valorado por primera vez por psiquiatría de enlace por alteraciones de conducta en el contexto de brote de la enfermedad de Crohn que requirió ingreso hospitalario.

Tratamiento previo al ingreso hospitalario.

- Alprazolam 0.5 mg 1/8h
- Exenatida 2 mg 4 plumas precargadas 0.65 ml 1/1s
- Calcio carbonato 1500 mg (600mg calcio) - colecalciferol 400 ui 1-0-0-0
- Prednisona 5 mg 1/24h
- Ácido fólico 5 mg oral 1/24h
- Hidrocortisona 20 mg 0,75-0-0,25-0
- Lormetazepam 2 mg oral 1/24h
- Metformina 850 mg oral 1-0-0-0
- Metrotexate 25 mg/0.5 ml 0.5 ml 1/1s
- Olanzapina 5 mg 0-0-1-0
- Omeprazol 20 mg 1-0-0-0
- Amisulpiride 400 mg (0-0-1)
- Administración i.v. Infliximab cada mes, última 9 días antes del ingreso.

EPISODIO DEPRESIVO TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE INFLIXMAB

Enfermedad actual:

Varón de 55 años que acude al Servicio de Urgencias acompañado por sus familiares por sedación excesiva y tendencia a la clinofilia. El paciente comenta que desde hace unos días ha empeorado su estado anímico abandonando sus actividades habituales y con sueño no reparador que percibe como insomnio. A la entrevista dirigida niega factor estresante. Refiere que era una persona extrovertida, alegre y divertida en su juventud pero que desde hace 1-2 años comienza a sentirse más desganado, con tendencia creciente a la clinofilia y abandono casi absoluto de las actividades básicas de la vida. Esto concuerda cronológicamente con la ruptura de su matrimonio y el empeoramiento de su enfermedad digestiva de base pero que el paciente no relaciona con el empeoramiento anímico.

Exploración psicopatológica al llegar al Servicio de Urgencias:

Consciente, orientado en las tres esferas. Pffeiffer: 1. Abordable y colaborador. Inhibido psicomotorizmente, escaso pestañeo. Aspecto descuidado. Escaso contacto visual. Fascies amimica. Euprosexico. No impresiona de déficit mnésicos ni cognitivos a la exploración grosera. Lenguaje parco en palabras con discurso pobre, que requiere entrevista directiva. No ideación delirante ni alteraciones sensoperceptivas. En la esfera afectiva refiere hipotimia, apato-abulia, no anhedonia. Pérdida de apetito sin pérdida de peso. Sueño no reparador. Ideas pasivas de muerte no estructuradas sin ideación autolítica activa.

Pruebas complementarias:

- Hemograma, hemostasia y bioquímica sin alteraciones de interés
- Ácido fólico y vitamina B dentro de valores normales
- Screening tiroideo sin alteraciones
- Electroencefalograma, único hallazgo significativo, actividad cerebral lentificada.
- Tomografía computarizada de cráneo: Mínimas hipodensidades parchedas de localización en sustancia blanca perivascular frontal en relación con leucopatía de pequeño vaso. Sistema ventricular de tamaño y morfología normal sin desplazamiento de la línea media. Fosa posterior sin anormalidades. Ensanchamiento de surcos cerebrales.
- Resonancia magnética cerebral. Se visualizan múltiples hiperintensidades pequeñas en secuencia T2 y Flair localizadas en sustancia blanca bifrontal, ambos centros semiovais y coronas radiadas: No tienen traducción en la secuencia de difusión y no presentan realce tras administración de gadolina intravenoso. Hallazgos de probable etiología vascular crónica. No se observan zonas focales de restricción de la difusión que sugieran proceso isquémico agudo o subagudo. No se identifican lesiones ocupantes de espacio intracraneales. Patrón de surcos, cisternas y sistema ventricular dentro de la normalidad. Línea media centrada. Senos venosos duros y venas internas permeables.

EPISODIO DEPRESIVO TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE INFLIXMAB

- Test de MOCA y test de Barcelona con puntuaciones que corresponde con deterioro cognitivo pero se debe reevaluar en una situación clínica estable.

Diagnóstico diferencial:

- Tristeza normal. En nuestro caso, no encontramos situaciones reactivas al cuadro clínico y tener repercusiones importantes en la vida del paciente tanto en la esfera social como en los biorritmos.
- Depresión de origen orgánico. Con los importantes antecedentes somáticos del paciente, se descartó de forma oportuna y con la colaboración de otros Servicios del Hospital, descompensación de origen orgánico que pudiera empeorar el cuadro, obteniendo todas las evaluaciones dentro de la normalidad.
- Psicosis esquizofrénicas con predominio de síntomas negativos. No hay datos previos de sintomatología positiva esquizofrénica, ni en el momento actual. No impresionaba de bloqueo. Además de datos epidemiológicos como la edad del paciente más propia de los cuadros afectivos, aunque habría que seguir evolución en el tiempo.
- Demencia. En estos casos, puede ser un diagnóstico diferencial complicado debido a que la depresión por sí misma, puede causar déficit en la capacidad de atención y de concentración dando esto como consecuencias disminución de la memoria y fallos en la orientación. Pero en nuestro caso, hubo una mejoría rápida en el cuadro del paciente, lo que sugiere un cuadro depresivo más que una demencia avanzada.
- Trastorno de angustia. El cuadro principal del paciente, no incluía hiperreactividad a estímulos, ni temor o amenaza a que suceden acontecimientos negativos, ni fobias ni crisis de angustia, por lo que hace menos probable este diagnóstico clínico.
- Depresión inducida por el tratamiento

Diagnóstico principal:

Episodio depresivo moderado sin síntomas psicóticos (CIE-10 F32.2)¹.

Evolución:

A su llegada a la planta el paciente estaba consciente, orientado, con una facies amímicas donde destacaba el escaso pestañeo. Discurso parco y pobre en contenido. Afecto hipotímico con tendencia a la clinofilia, además de referir un sueño no reparador.

Se comienza con tratamiento antidepresivo con Venlafaxina 150 mg, además de Olanzapina 10mg y su tratamiento habitual. Se pone límites a su estancia en la cama, permitiendo solo una hora por la mañana y otra por la tarde. En los primeros días de ingreso el paciente colabora escasamente en las entrevistas, refiriendo cansancio físico y mental pero termina accediendo a las mismas. Se solicitan pruebas complementarias para despistaje orgánico y determinar si el proceso mental actual podría estar en relación con su enfermedad de base (Enfermedad de Crohn- Linfoma centrofolicular), estando dentro de límites normales.

Se realiza interconsulta al Servicio de Digestivo quienes señalan la posibilidad de que el empeoramiento en los días previos al ingreso del paciente sea debido a la introducción de un

EPISODIO DEPRESIVO TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE INFLIXMAB

nuevo tratamiento (infliximab) para su enfermedad de Crohn el 10 de agosto; reintroducen tratamiento (metrotexate y corticoides).

Durante los últimos días de su estancia en hospitalización, y con las medidas conductuales mencionadas anteriormente, el paciente va progresivamente estando más activo, con más contacto con los compañeros y desapareciendo la angustia asociado a no estar encamado. Afecto cada vez menos hipotímico con mejor resonancia afectiva, un discurso más espontáneo aunque continua siendo pobre en contenido.

Tratamiento al alta:

- Venlafaxina 150mg
- Olanzapina 10mg
- Trazodona hidrocloreuro 100mg
- Alprazolam 1mg/día
- Amisulpiride 400mg/día
- Omeprazol 20mg/día
- Metformina 850mg/día
- Prednisona 5mg/día
- Hidrocortisona 200mg/día
- Metrotexate 15g semanal

DISCUSIÓN

La depresión se considera una alteración del estado de ánimo. Este se define como el tono emocional y afectivo dominante y mantenido en el tiempo que el sujeto experimenta interiormente e influye en su conducta y en la percepción de la realidad. El afecto es la expresión externa del estado de ánimo. El estado de ánimo puede ser normal, expansivo o deprimido². El término depresión se puede utilizar en varios sentidos: síntoma, síndrome y enfermedad³. La depresión abarca todas las esferas del funcionamiento tanto somático como psicológico, siendo los síntomas predominantes los sentimientos de tristeza, desesperanza e infelicidad, junto a una disminución de la energía vital y un desentendimiento en mayor o menor medida del entorno. La astenia o fatiga vital con mejoría vespertina (cuadros endógenos) propia de una variabilidad circadiana, la cual no se aprecia en los cuadros reactivos, es una de las principales manifestaciones psicopatológicas. Derivados a esta, presentan síntomas como la apatía o desinterés generalizado, la anhedonia, pudiendo llegar en casos extremos a la inhibición emocional completa. En el ámbito psicomotor, es frecuente encontrar inhibición, tanto en la expresividad facial (fascies hipomímicas) como en el lenguaje (bradifasia) y en los movimientos. No debemos olvidar que estas alteraciones psicopatológicas tienen una traducción en alteraciones de tipo neurovegetativo, incluyendo el apetito y estado ponderal, el sueño, la variación diurna o estacional de los síntomas y el funcionamiento en la esfera sexual⁴. En el campo del pensamiento, la lentitud y los contenidos de tonalidad

EPISODIO DEPRESIVO TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE INFLIXMAB

negativa marcan la pauta. Las vivencias de desánimo e incapacidad ocupan el pensamiento de estos enfermos, vivencias que en casos especialmente graves (como en ciertas depresiones endógenas) pueden cristalizar en auténticas ideas delirantes, cuyo contenido gira alrededor de la culpa, la ruina y la hiponcondría³.

Pero, ¿cuáles son los aspectos fisiológicos que están alterados para que se produzca este cuadro clínico? No sabemos, en la actualidad, el mecanismo exacto por el que ocurren estas alteraciones, pero se han planteado una serie de hipótesis para intentar explicarlo. Una de las teorías más conocidas implica la participación de tres neurotransmisores cerebrales (noradrenalina, serotonina y dopamina) lo que comprende el sistema de neurotransmisión monoaminérgico⁵.

Esta teoría se basa en que la depresión resulta de una deficiencia de una o más de estas monoaminas. Según esto, la persona retorna a su estado normal con antidepresivos que incrementen la acción de monoaminas sinápticas, tales como las que bloquean los transportadores presinápticos de las monoaminas (también llamados bombas de recaptación). La disminución de la actividad de la neurotransmisión monoaminérgica causaría una retroalimentación negativa en relación con los receptores, aumentando el número de estos. Uno de los neurotransmisores implicado en la depresión es la serotonina o 5-hidroxi-triptamina o 5HT, que es sintetizada a partir del ácido triptófano⁶. La serotonina está implicada en múltiples funciones tales como la regulación hormonal, el estado de ánimo, la ansiedad, la cognición, el patrón de sueño, de alimentación, ritmo circadiano, etc⁷. El segundo neurotransmisor implicado en esta hipótesis sería la noradrenalina. Esta es producida a partir del aminoácido tirosina⁵. La noradrenalina tiene una de sus funciones más importantes en relación con el *Locus coeruleus*, estructura del encéfalo que está en relación con la vigilia y los episodios de estrés, estando aumentada la actividad de las neuronas del mismo. La carencia de este neurotransmisor o su desequilibrio en relación con la serotonina pueden estar involucrado en la patogenia de la depresión⁸. Otras de las funciones importantes en las que está implicada la noradrenalina es en el mantenimiento de la atención, regulación del sistema nervioso autónomo y efecto sobre el estado motivacional y energético⁹. El tercero de los neurotransmisores que hemos mencionado, es la dopamina, la cual es sintetizada a partir del aminoácido tirosina en las neuronas de la *pars compacta* del *Locus niger* y en neuronas de la parte ventral del tegmento mesencefálico⁷. La dopamina es un neurotransmisor que participa en el mantenimiento del estado de alerta, en patrones de conducta y en la función motriz⁸. Muchos de los tratamientos antidepresivos que se utilizan hoy en día apoyan esta teoría.

Otra de las teorías sobre la etiopatogenia de la depresión se basa en las interacciones existentes entre el sistema inmune y el sistema nervioso central (SNC). Esto juega un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis y el desarrollo de enfermedades, incluyendo enfermedades mentales¹⁰.

EPISODIO DEPRESIVO TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE INFLIXMAB

Las reacciones inmunológicas, cuya vía final es la activación de los mediadores de la inflamación, pueden ser puestas en marcha por reacciones de estrés. La inflamación puede definirse como una reacción desencadenada por cualquiera de los agentes etiológicos conocidos, que cursa clínicamente con manifestaciones locales y un número variable de manifestaciones sistémicas, en la que participan sistemas amplificadores y que son modificadas por factores individuales¹¹. La función principal del sistema inmune es reconocer y destruir patógenos externos e internos. Para llevar a cabo esta función cuenta con dos sistemas intercomunicados, que son la inmunidad innata o inespecífica y la inmunidad adquirida o específica, que a su vez esta se puede dividir en inmunidad celular y humoral¹².

Unos de los mediadores solubles o celulares de la inflamación son las citoquinas proinflamatorias, entre otros, que fomentan y median los procesos inflamatorios, además de otras funciones biológicas. Estas son sintetizadas y liberadas por múltiples estirpes celulares (inmunológicas y no inmunológicas), aunque su principal fuente son las células del sistema mononuclear fagocítico. Entre las más importantes se encuentran la interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 6 (IL-6) y el Factor de necrosis tumoral (TNF). La interleuquina 1 tiene múltiples acciones biológicas entre las que destaca su papel en la inflamación como inductor en la producción de otras citoquinas y procoagulante, acciones directas sobre las células hematopoyéticas y linfoides y acciones a nivel sistémico¹¹. El factor necrosis tumoral (TNF), interviene en la apoptosis de ciertas líneas celulares e inicia la cascada de otras citoquinas proinflamatorias¹². La interleuquina 6 (IL-6) interviene sobre el tejido nervioso de forma directa y a través de la secreción de factor de crecimiento neural de las astrocitos, por lo que interviene en la reparación de lesiones en el sistema nervioso central. Además interviene en la liberación de hormonas a nivel hipofisario (hormona adrenocorticotropa)¹¹. Estas son las principales citoquinas que intervienen en el proceso inflamatorio pero a tener en cuenta, que existen muchas más que completan el proceso.

Los sistemas nervioso e inmunitario representan dos redes dentro del cuerpo con interacciones entre ellas. Se ha demostrado que los procesos de aprendizaje y el estrés psicológico pueden influir sobre la función inmunológica. Los acontecimientos estresantes pueden aumentar la probabilidad de sufrir enfermedades infecciosas. Se ha observado también en pacientes con trastorno depresivo mayor la presencia de concentraciones séricas elevadas de las citoquinas proinflamatorias IL-1 e IL-6, así como aumento de proteínas de fase aguda¹⁰. Se ha visto también una relación entre las citoquinas y el comportamiento suicida. Una de las hipótesis que se plantea en este caso es que los niveles elevados contribuyen a la psicopatología del comportamiento suicida. Los estresores inducen una disregulación en el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA), dando como resultado una alteración en los niveles de citoquinas. Por otro lado, esto induce la inflamación que interviene en la producción de ácido quinolínico que forma parte de la vía de la quinurenina. Esta vía es la principal ruta de degradación del triptófano, aminoácido esencial para la síntesis de varios de los neurotransmisores

EPISODIO DEPRESIVO TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE INFlixMAB

mencionados anteriormente y podría conducir a síntomas de suicidio¹³. Como ya hemos mencionado, las citoquinas son uno de los elementos que intervienen en el proceso inflamatorio, pero no el único. Otros estudios abogan por que los incrementos en los niveles de proteína C reactiva (PCR), un marcador inespecífico de inflamación a nivel sistémico sintetizada por el hígado, pueden ser un marcador de vulnerabilidad suicida¹⁴. Otros estudios también han demostrado que las citoquinas propias de la inflamación que mencionamos anteriormente suelen estar elevadas en estados depresivos y se pueden asociar a la resistencia monoaminérgica del tratamiento. Encontrando como resultado que los tratamientos anti-citoquinas y más concretamente los que intervienen en el factor de necrosis tumoral como adalimumab, etanercept, infliximab y tocilizumab pueden producir mejoría en los síntomas depresivos. Estos hallazgos indican un papel potencialmente causal para las citoquinas en la depresión y que los tratamientos para estos pueden tener un papel en los sujetos con inflamación crónica. Por lo que según esta teoría, dirigir la inflamación, en particular las citoquinas inflamatorias, podría proporcionar un beneficio terapéutico para los pacientes con depresión. Estos fármacos, podrían aclarar la relevancia de la inflamación en el tratamiento de la depresión¹⁵. Estos estudios, también plantean la opción de que si la mejora de la depresión depende también de la mejora física de posibles enfermedades somáticas que pudieran presentar las personas que estaban con tratamiento antiinflamatorio^{16,17}.

En nuestro caso, el paciente estaba en tratamiento con infliximab, anticuerpo monoclonal IgG1 humanomurino quimérico contra el factor de necrosis tumoral- α producido en las células de hibridoma muerino mediante tecnología de ADN recombinante¹⁷. Según la teoría de la inflamación respecto a la depresión que acabamos de exponer, estos tratamientos podrían formar parte principal del abordaje principal terapéutico o como adyuvantes y mejorarían el estado anímico¹⁵. Pero tanto en la ficha técnica del mismo como otros estudios han visto que el infliximab y otros inmunosupresores, pueden producir de novo trastorno depresivos y ansiedad en pacientes que estén expuestos al tratamiento^{17,18}. Es importante tener esto presente porque una de las complicaciones más graves de la depresión es el suicidio, como ya hemos comentado anteriormente. Por lo que conviene valorar el riesgo frente al beneficio al comenzar tratamiento inmunosupresores por los efectos secundarios reconocidos a nivel neuropsiquiátrico, tanto el insomnio, como la depresión, como amnesia como un síndrome confusional, entre otros¹⁹. Además la depresión en un paciente diagnosticado de enfermedad de Crohn en tratamiento con infliximab es un factor de riesgo para las recaídas y la no remisión de la misma. Esto se ve agravado porque la depresión, en concreto la depresión mayor, es el diagnóstico psiquiátrico más frecuente en pacientes con enfermedad de Crohn, ya sea como efecto secundarios del tratamiento como por una posible etiología similar^{20,21}.

Por lo que, no queda muy claro, si en nuestro caso, el empeoramiento anímico del paciente, que concuerda de forma cronológica con la administración de infliximab y estando recogido en su ficha técnica como efecto secundario, pudo ser el desencadenante del cuadro, no habiendo

EPISODIO DEPRESIVO TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE INFLIXMAB

estresores vitales importantes ni otros cambios en la vida del paciente y tras haberse descartado un empeoramiento de su enfermedad somática de base por el Servicio de Digestivo. Este, decidió suspender el tratamiento con infliximab, tras haber valorado riesgo/beneficio y con la consecuente mejoría anímica del paciente.

Dentro de las limitaciones con la cuenta nuestra exposición, en forma de esta pequeña revisión de las publicaciones en cuanto a las teorías de la interacción entre el sistema inmune, en nuestro caso por medio de la depresión y las alteraciones psiquiátricas que puede producir, se encontraría que partimos de la base de un caso puntual con lo cual no se puede establecer de forma exacta la relación de causalidad entre estas variables. Aun así, nos pareció de importancia la realización de esta revisión y aportar dicho caso al conjunto bibliográfico científico, por las complicaciones relevantes de la depresión, la más grave de ellas el suicidio, sin olvidar otras como la pérdida de peso, el insomnio, (pudiendo acarrear esto un estado de vulnerabilidad para otras enfermedades), y siendo una de las principales causas de incapacidad laboral a nivel mundial, con las pérdidas económicas que conlleva²².

BIBLIOGRAFÍA

1. Clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento. CIE-10: CID-10. Editorial Panamericana. 2000.
2. Sadock. B., Sadock. V., Kaplan & Sadock. Manual de bolsillo de psiquiatría clínica. 5ª Edición. Editorial Lippincott Williams & Wilkins. Barcelona 2011.
3. Vallejo Ruiloba. J. Introducción a la psicopatología y a la psiquiatría. 8ª Edición. Editorial Elsevier España. Barcelona 2015.
4. Eguíluz, I., Segarra, R. Introducción a la psicopatología. Editorial Ars XXI de comunicación. Barcelona 2005.
5. Stahl, S. Psicofarmacología esencial de Sthal. 4ª edición. Editorial Aula médica. Madrid 2013.
6. Constanza, A., D'Orta I., Perroud, N., Nurkhardt, S., Maladosse, A., Mangin, P., La Harpe, R. Neurobiology of suicide: do biomarkers exist? Int J Legal Med (2014) 128:73-82.
7. Sthal, S. Antidepresivos. 1ª edición. Editorial Aula Médica. Madrid 2010.
8. Guadarrama, L., Escobar, A., Zhang, L. Bases neuroquímicas y neuroanatómicas de la depresión. Rev Fac Med UNAM Vol.49 No.2 Marzo-Abril, 2006.
9. Hall, J.E. & Guyton, A.C. (2006). Textbook of Medical Physiology. 11a edición. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier.
10. Sadock, V. A., Ruiz, P., Kaplan & Sadock's. Synopsis of psychiatry. 11th edition. Ed. Wolters Kluwer. New York. 2015.
11. Pérez Arellano, J.L., Sisinio de Castro. Manual de patología general. 6ª Edición. Editorial Elsevier Masson, Barcelona. 2006.

EPISODIO DEPRESIVO TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE INFLIXMAB

12. Sánchez, P.T., Sirena R., Peiró G., Palmero, F. Estrés, depresión, inflamación y dolor. Revista electrónica de motivación y emoción. Volumen: xi número: 28. 2008.
13. Ducasse, D., Olié, E., Guillaume, S., Artero, S., Courtet, P., A meta-analysis of cytokines in suicidal behavior. *Brain, behavior, and immunity* 46 (2015) 203-211.
14. Courtet, P., Jaussent, I., Genty, C., Dupuy, A., Guillaume, A., Ducasse, D., Olié, E. Increased CRP levels may be a trait marker of suicidal attempt. *European neuropsychopharmacology*, 1824-1831. 2015.
15. Kappelmann, N., Lewis, G, Dantzer, R., Jones, PB, Khandaker, GM. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Molecular Psychiatry*, 00, 1-9. 2016.
16. Xiao-Yan. F.; Hai-Yan; Qing-Song; Ting; Xin-Hui; Qi-Xin; Hong-Mei . Infiximab ameliorating depression-like behavior through inhibiting the activation of the IDO-HAAO pathway mediated by tumor necrosis factor-[alpha] in a rat model. *Neuroreport*. 27(13):953-959, September 7, 2016.
17. Ficha técnica de infliximab, aceptada por la Agencia Europea del Medicamento. <http://www.ema.europa.eu>.
18. Iglesias, M., Barreriro, M., Figueiras, I., Vázquez, L., Nieto, R., Gómez, A., Lorenzo, J., Domínguez Muñoz, E. Ansiedad y depresión en paciente con Enfermedad de Crohn en remisión. *Gastroenterología y Hepatología*. Volume 32, Page 208, March 2009.
19. Chiappe, M., Scublinsky, D. Efectos adversos neuropsiquiátricos de drogas inmunosupresores utilizadas en Reumatología. *Rev Arg Reumatol*. 2013; 24(4): 38-44.
20. Persoons, P., Vermeire, S., Demyttenaere, K., Fischler, B., Vandenberghe, J., Van Oudenhove, L., Pierik, M., Hlavaty, T., Van Assche, G., Noman, M., Rutgeerts, P. The impact of major depressive disorder on the short- and long-term outcome of Crohn's disease treatment with infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 101-110.
21. Raison. C, Rutherford, E., Bobbi, J., Woolwine, MSW., Chen Shou, MS., Schettler, P. A Randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist Infiximab for treatment-resistant depression. *Jama psychiatry*, Vol 70 (NO.1), JAN 2013.
22. Tamayo. J., Rosales-Barrera, J., Villaseñor-Bayardo, S., Rojas-Malpica. C. Definición e impacto de las depresiones resistentes/refractarias al tratamiento. *Salud Mental* 2011; 34:247-255.