



## EFFECTO DE LOS ANTIDEPRESIVOS SOBRE LA INFLAMACIÓN

## EFFECT OF ANTIDEPRESSANTS ON INFLAMMATION

Oscar Martin Santiago, Joana Isabel Goncalves Cerejeira, Isabel Santos Carrasco, Carolina Alario Ruiz, Guillermo Guerra Valera, Carmen Capella Meseguer

[omartinsantiago@hotmail.com](mailto:omartinsantiago@hotmail.com)

Antidepresivos; Inflamación; Citocinas

Antidepressants; Inflammation; Cytokines

## RESUMEN

El consumo de antidepresivos es muy frecuente en la población general y su uso a dosis bajas o moderadas, particularmente de los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina (ISRS), generalmente se tolera bien. Entre los posibles efectos beneficiosos de los antidepresivos diversos estudios sugieren una reducción significativa de los procesos inflamatorios hiperactivos observados en individuos con trastorno depresivo mayor después del tratamiento con antidepresivos. Estos estudios, realizados principalmente con ISRS, respaldan que el uso de antidepresivos se asocia con niveles plasmáticos reducidos de varias citocinas proinflamatorias, y podrían ser más intensos para los ISRS que los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN). Por otra parte, se ha observado que los fármacos antidepresivos pueden ejercer un agonismo sobre el receptor sigma1 ( $\sigma$ -1). Este receptor está involucrado en la regulación de producción de citoquinas, así, los fármacos que activan el receptor  $\sigma$ -1 podrían proteger a los pacientes del deterioro clínico, a través de la modulación inmune ejercida por el agonismo del receptor  $\sigma$ -1.

## **EFFECTO DE LOS ANTIDEPRESIVOS SOBRE LA INFLAMACIÓN**

De este modo, en un estudio que comprobó como la fluvoxamina, con alta afinidad por el receptor  $\sigma$ -1, redujo los efectos dañinos de la respuesta inflamatoria y disminuyó el shock. Otro ensayo clínico reciente observó que un grupo de pacientes ambulatorios adultos con COVID-19 tratados con fluvoxamina tenían una menor probabilidad de deterioro clínico. Otros antidepresivos también han mostrado efectos similares en este contexto. En esta revisión planteamos los efectos potencialmente efectivos de los antidepresivos, y más específicamente los ISRS, sobre los procesos inflamatorios.

### **ABSTRACT**

The use of antidepressants is frequent in the general population. They are used at low or moderate doses, particularly Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs), and are generally well tolerated. Among the possible beneficial effects of antidepressants, various studies suggest a significant reduction in the hyperactive inflammatory processes observed in individuals with the major depressive disorder after treatment with antidepressants. These studies, conducted primarily with SSRIs, support that antidepressant use is associated with reduced plasma levels of several proinflammatory cytokines. They could be more potent for SSRIs than serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs). Otherwise, antidepressant drugs can be agonists of the sigma1 ( $\sigma$ -1) receptor. This receptor regulates cytokine production. Thus drugs that activate the  $\sigma$ -1 receptor could protect patients from clinical deterioration through immune modulation by  $\sigma$ -1 receptor agonist. Thus, in a study that confirmed how fluvoxamine, with a high affinity for the  $\sigma$ -1 receptor, reduced the damaging effects of the inflammatory response and decreased shock. Another recent clinical trial found that a group of adult COVID-19 outpatients treated with fluvoxamine had a lower likelihood of clinical deterioration. Other antidepressants have also shown similar effects in this setting. We discuss in this review the potential effects of antidepressants, and more specifically SSRIs, on inflammatory processes

## **EFFECTO DE LOS ANTIDEPRESIVOS SOBRE LA INFLAMACIÓN**

### **DESARROLLO**

Desde su descubrimiento a mitad del siglo XX los antidepresivos supusieron una revolución en el tratamiento no solo de los pacientes con depresión sino también de aquellos aquejados de ansiedad. El consumo de antidepresivos es muy frecuente en la población general y su uso a dosis bajas o moderadas, particularmente de los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina (ISRS), generalmente se tolera bien. Las ventajas de su utilización no solo se han limitado a los trastornos psiquiátricos, existiendo una amplia gama de otras patologías que se han beneficiado de su incorporación. Sus ventajas potenciales en otras áreas de la medicina son amplias y el estudio e investigación en estos fármacos puede arrojar importantes avances en otros campos médicos más allá de la psiquiatría.

Por otra parte, en los últimos años, diversos estudios han puesto de relieve la relación entre depresión e inflamación. Entre los posibles efectos beneficiosos de los antidepresivos diversos estudios sugieren una reducción significativa de los procesos inflamatorios hiperactivos observados en individuos con trastorno depresivo mayor después del tratamiento con antidepresivos.

Algunos de estos estudios se han centrado en el papel que los antidepresivos puedan tener sobre la inflamación no solo a nivel cerebral sino también a nivel sistémico. Se ha sugerido que existe una reducción significativa de los procesos inflamatorios hiperactivos tras el tratamiento con antidepresivos, observándose incluso con niveles plasmáticos reducidos de varias citocinas proinflamatorias. Estos estudios, realizados principalmente con ISRS, respaldan que el uso de antidepresivos podría reducir los niveles plasmáticos de varias citocinas proinflamatorias de manera más intensa para los ISRS que para los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN).

Recientemente el efecto antiinflamatorio de los antidepresivos ha sido ampliamente estudiado tras la pandemia por COVID-19.

## **EFFECTO DE LOS ANTIDEPRESIVOS SOBRE LA INFLAMACIÓN**

Varios estudios han observado que los pacientes en tratamiento con antidepresivos tenían un menor riesgo de hospitalización y muerte, además, de una respuesta mayor de lo esperado en pacientes deprimidos tras sufrir COVID-19, que podría indicar el beneficio de sus efectos como antiinflamatorio.

Por otra parte, estas acciones antiinflamatorias pueden ser ejercidas por diversos mecanismos. Uno de los que más atención está recibiendo recientemente es la del agonismo que estos fármacos antidepresivos pueden ejercer sobre el receptor sigma-1. Este receptor está involucrado en la regulación de producción de citoquinas, así, los fármacos que activan el receptor sigma-1 podrían proteger a los pacientes del deterioro clínico, a través de la modulación inmune ejercida por el agonismo del receptor sigma-1. De este modo, en un estudio que comprobó como la fluvoxamina, con alta afinidad por el receptor sigma-1, redujo los efectos dañinos de la respuesta inflamatoria y disminuyó el shock. Otro ensayo clínico reciente observó que un grupo de pacientes ambulatorios adultos con COVID-19 tratados con fluvoxamina tenían una menor probabilidad de deterioro clínico. Otros antidepresivos también han mostrado efectos similares en este contexto. En esta revisión planteamos los efectos potencialmente efectivos de los antidepresivos, y más específicamente los ISRS, sobre los procesos inflamatorios.

## **TEORÍA DE LA INFLAMACION EN LA DEPRESION**

Se han propuesto diversas teorías biológicas para explicar el desarrollo del cuadro depresivo. Por un lado, la bien conocida hipótesis de las monoaminas y más recientemente la hipótesis neurotrófica que explica la aparición de síntomas depresivos como consecuencia de trastornos neuroplasticidad, neurogénesis y resiliencia causadas por la disminución de los factores neurotróficos a nivel cerebral. Los estudios han confirmado que los fármacos antidepresivos no solo actúan en los mecanismos de la neurotransmisión, sino que también restablecen estos factores neurotróficos. Por otra parte, la hipótesis proinflamatoria propone que las citoquinas proinflamatorias pueden inducir los síntomas depresivos.<sup>1</sup>

## EFFECTO DE LOS ANTIDEPRESIVOS SOBRE LA INFLAMACIÓN

La asociación entre el sistema inmunitario y el cerebro puede ofrecer una nueva comprensión mecánica y conocimientos para nuevas terapias para la depresión. En líneas generales se ha observado que los estímulos inmunitarios agudos y crónicos, que aumentan los niveles séricos de citoquinas inflamatorias, pueden provocar síntomas depresivos en humanos, además, diversos estudios han mostrado que los medicamentos antiinflamatorios y anti-TNF- $\alpha$  pueden mejorar los síntomas depresivos.<sup>2,3</sup>

En primer lugar, se ha observado que la presencia de síntomas depresivos es muy común (una de cada cuatro) después del tratamiento con interferón, un potente inductor de citocinas, en pacientes afectados por el virus de la hepatitis C.<sup>4</sup> La inmunoactivación experimental en voluntarios sanos provoca síntomas depresivos y reduce el rendimiento cognitivo. Se sabe que la administración experimental de interleucinas 1 $\beta$  y 6 (IL-1 $\beta$ , IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) ejerce un efecto depresivo que incluye fatiga, ansiedad y somnolencia.<sup>5,6</sup>

En segundo lugar, los pacientes con trastorno depresivo tienen niveles elevados de citoquinas proinflamatorias en la sangre, incluso en ausencia de enfermedades médicas, se asocia con niveles elevados de las citocinas inflamatorias, TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 beta.<sup>7-10</sup> Los metanálisis de estudios transversales confirman niveles elevados de citoquinas inflamatorias circulantes en pacientes deprimidos, y los estudios longitudinales han demostrado que los niveles séricos elevados de citocina preceden, por lo que pueden causar síntomas depresivos.<sup>7-10</sup> Las citocinas proinflamatorias activan el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, deterioran neuroplasticidad, disminuir los mecanismos antioxidantes, perturbar las funciones neuroendocrinas y metabolismo de los neurotransmisores, especialmente la serotonina, pudiendo participar así en el cuadro depresivo.<sup>11-13</sup> Por otro lado, la depresión es altamente comórbida con enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico o múltiples esclerosis.<sup>11,12,14</sup>

El papel de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), administrados como tratamiento único o como complemento de los antidepresivos, indica que pueden ser más efectivos que el placebo en el tratamiento de la depresión en un metanálisis de ensayos controlados aleatorios.<sup>2</sup>

## **EFFECTO DE LOS ANTIDEPRESIVOS SOBRE LA INFLAMACIÓN**

Aunque existen limitaciones de estos estudios, ya que muchos de estos ensayos se basan en personas con enfermedades físicas crónicas y no está claro si la mejoría en la depresión se debe a la mejoría en la enfermedad física.<sup>5</sup>

En último lugar, se ha comprobado que el tratamiento con anticitoquinas mejora los síntomas depresivos. Los moduladores de citoquinas, que incluyen anticuerpos monoclonales e inhibidores de citoquinas, constituyen una clase antiinflamatoria más pura porque se dirigen a vías de citoquinas específicas. De este modo, en un ensayo con infliximab, un anticuerpo monoclonal específico del TNF- $\alpha$ , se informó de mejoría en pacientes con depresión resistente al tratamiento caracterizada por una inflamación alta al inicio del estudio.<sup>15</sup>

Los síntomas neurovegetativos como la fatiga, que se desarrollan rápidamente después de la activación inmunitaria en humanos, se atribuyen a las acciones de las citocinas inflamatorias en el cerebro. Por lo tanto, es posible que el efecto antidepresivo del tratamiento con anticitoquinas esté mediado por mejoras en síntomas neurovegetativos. Los fármacos anticitoquinas parecen ofrecer efectos de tratamiento en el rango de tamaños de efecto pequeños a moderados.

## **ASOCIACIÓN ENTRE ANTIDEPRESIVOS, CITOCINAS E INFLAMACION**

Las citoquinas y las quimioquinas actúan como reguladores de la función inmune, algunos de estos mediadores son predominantemente proinflamatorios, mientras que otros son principalmente antiinflamatorios). La hipótesis de las citoquinas de la depresión postula que las citoquinas juegan un papel clave en la fisiopatología del trastorno depresivo.

Numerosas revisiones han demostrado que la depresión en su conjunto se asocia con un aumento de la inflamación.<sup>8,16-19</sup> Por su parte, estudios preclínicos han informado de los efectos antiinflamatorios de los antidepresivos,<sup>20,21</sup> así como en numerosas muestras clínicas.<sup>17,19</sup> De hecho, se ha sugerido que estos efectos antiinflamatorios pueden ser uno de los muchos mecanismos por los cuales los antidepresivos ejercen su efecto terapéutico.

## EFFECTO DE LOS ANTIDEPRESIVOS SOBRE LA INFLAMACIÓN

Se ha demostrado que los antidepresivos tienen efectos antiinflamatorios tanto en las células inmunitarias periféricas como en la microglía del SNC, siendo estas últimas las principales células responsables del proceso inflamatorio en el cerebro.<sup>20,22</sup>

Los antidepresivos pueden disminuir la inflamación periférica y su impacto en el cerebro,<sup>23</sup> aunque la inflamación periférica sólo puede ser observada en un conjunto, pero no en todos, los individuos con depresión. Ésta relación entre inflamación periférica y depresión puede ser mediada por las citocinas periféricas, ya que también pueden ejercer efectos sobre el SNC al ingresar al cerebro a través de la difusión de volumen o mediante transportadores de citocinas activos en la barrera hematoencefálica.

Sin embargo, aunque este efecto antiinflamatorio de los antidepresivos pueda ser suficiente en muchos casos para revertir la respuesta inflamatoria general observada en la depresión, aquellos con enfermedades más graves o crónicas, este efecto puede no ser suficiente por sí mismo para normalizar la inflamación.

Se ha dedicado mucha atención al estudio de la interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), la IL-6 y el TNF- $\alpha$ , que se han encontrado elevados en suero/plasma y líquido cefalorraquídeo de pacientes deprimidos en la ausencia de enfermedades somáticas comórbidas.<sup>8</sup> La evidencia metaanalítica sugiere que IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10, el receptor soluble de IL-2, la quimiocina del ligando 2 del CC (CCL-2), IL-12, IL-13, IL-18, el antagonista del receptor de IL-1 y de la proteína C reactiva (PCR) están elevados en individuos con trastorno depresivo en comparación con los controles sanos.<sup>9,24,25</sup> Por su parte, las citoquinas antiinflamatorias, como IL-4 e IL-10, pueden tener niveles más bajos en personas deprimidas.<sup>19,26</sup> Además, los metanálisis sugieren que el tratamiento con fármacos antidepresivos puede disminuir los niveles periféricos de IL-1 $\beta$ , disminuyen los niveles de IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10 y CCL-2.<sup>17,27</sup> Los tratamientos antidepresivos también influyen así en los procesos inflamatorios, específicamente la reducción de las citocinas periféricas, produciendo varios efectos, como alterar la quimiotaxis de los monocitos periféricos al cerebro o actuando sobre las células T reguladoras que ejercen principalmente un efecto antiinflamatorio.

## **EFFECTO DE LOS ANTIDEPRESIVOS SOBRE LA INFLAMACIÓN**

### **EFICACIA DE ANTIDEPRESIVA Y CITOCINAS**

Predecir la respuesta al tratamiento antidepresivo ha sido un desafío clínico para el trastorno depresivo. La hipótesis de la inflamación de la depresión sugiere que las citocinas juegan un papel clave en la fisiopatología del trastorno y que las alteraciones en los niveles de citocinas periféricas están asociadas con el resultado del tratamiento antidepresivo. Así los procesos inflamatorios están involucrados en el desarrollo del trastorno depresivo y también en la mediación de la respuesta al tratamiento antidepresivo.

La falta de respuesta al tratamiento contribuye en gran medida a la carga de enfermedades afectivas; es común, afecta al menos a un tercio de los pacientes y generalmente se asocia con peores resultados a largo plazo. En la resistencia al tratamiento en los trastornos afectivos es probable que existan varios factores contribuyentes en cada paciente individual. Sin embargo, la evidencia reciente sugiere que la resistencia al tratamiento podría estar asociada con una mayor inflamación y los niveles de inflamación pueden modificarse con el tratamiento farmacológico,<sup>17,19,28</sup> mediante los mecanismos inmunitarios que puedan contribuir a los beneficios terapéuticos de algunos de estos fármacos.<sup>23</sup> De hecho, la activación del sistema inflamatorio reflejada por concentraciones elevadas de marcadores inflamatorios en suero predice una respuesta antidepresiva deficiente, y los pacientes resistentes al tratamiento continúan mostrando niveles elevados de citoquinas.<sup>29,30</sup>

Las investigaciones para definir las fuentes de heterogeneidad y examinar la potencialidad del uso de citoquinas inflamatorias como nuevos marcadores predictivos para el tratamiento farmacológico del trastorno depresivo han dado resultados diversos. Por un lado, algunos investigadores demostraron que las disminuciones de citocinas proinflamatorias eran más pronunciadas en pacientes que respondieron al tratamiento.<sup>6,11-13</sup> Sin embargo, al evaluar a los pacientes con trastorno depresivo como un grupo completo, esos estudios no pueden diferenciar la reducción en los niveles de citoquinas entre los pacientes que responden a los antidepresivos y los que no responden.

## EFFECTO DE LOS ANTIDEPRESIVOS SOBRE LA INFLAMACIÓN

Los estudios han sugerido que la disminución de ciertos niveles de citoquinas, por ejemplo, TNF- $\alpha$ , se observó solo en los respondedores a los ISRS.<sup>12,31</sup> Por otra parte, se ha informado que los niveles iniciales de citoquinas están involucrados en la respuesta al tratamiento antidepresivo. Por ejemplo, niveles más altos de IL-6 se asociaron con depresión refractaria al tratamiento.

En un metanálisis, que investigó la relación entre los niveles de citocinas periféricas y la respuesta al tratamiento con antidepresivos en la depresión, sugiere que los pacientes con trastorno depresivo que mostraron una mejor respuesta al tratamiento antidepresivo tenían niveles basales de IL-8 más bajos en comparación con los que no respondieron, mientras que el tratamiento antidepresivo redujo significativamente los niveles de TNF- $\alpha$ , IL-5 y GM-CSF solo en los que respondieron.<sup>32</sup> En un estudio previo se informó que varias citoquinas, incluidas TNF- $\alpha$  e IL-10, disminuyeron después del tratamiento antidepresivo.<sup>5</sup> Sin embargo, el mantenimiento de niveles elevados de citocinas, por ejemplo, TNF- $\alpha$ , posiblemente indica la falta de mejoría clínica de los que no responden. De este modo, se ha sugerido que los niveles de TNF- $\alpha$  se redujeron solo en los respondedores, y los respondedores tenían niveles significativamente más bajos de TNF- $\alpha$  en comparación con los que no respondieron. Por lo tanto, la resistencia al tratamiento se asoció con un TNF- $\alpha$  persistentemente elevado. Esto implica que el mantenimiento de niveles elevados de inflamación puede al menos contribuir a la refractariedad al tratamiento y, por lo tanto, los agentes antiinflamatorios pueden proporcionar un mecanismo para la resistencia al tratamiento en individuos con niveles persistentemente altos de TNF- $\alpha$ . Además, un estudio anterior sugiere que las personas con MDD y mayor inflamación periférica pueden responder al antagonista del TNF- $\alpha$  infliximab, mientras que en pacientes con depresión y niveles más bajos de inflamación periférica, los efectos de infliximab no difieren significativamente del placebo.<sup>15</sup> En esta misma línea, otro estudio mostró los efectos beneficiosos de infliximab para los casos de depresión resistente al tratamiento solo en aquellos con niveles séricos elevados de la PCR en la línea de base.<sup>15</sup>

## **EFFECTO DE LOS ANTIDEPRESIVOS SOBRE LA INFLAMACIÓN**

Teniendo en cuenta que alrededor de un tercio de todos los pacientes deprimidos son resistentes a los antidepresivos y alrededor de un tercio de todos los pacientes deprimidos tienen PCR sérica elevada,<sup>33</sup> esto puede no ser una coincidencia. Por lo tanto, es probable que la terapia de modulación de citoquinas sea beneficiosa para un subgrupo de pacientes deprimidos, específicamente aquellos con evidencia de inflamación. Por su parte, un metanálisis confirmó que el tratamiento con celecoxib atenuó los síntomas depresivos.<sup>5</sup> En un estudio donde se comparó el tratamiento estándar con sertralina con el tratamiento con sertralina y celecoxib adyuvante, el brazo de terapia combinada logró reducciones más significativas en IL-6 después tratamiento y sobre todo mejor porcentaje de remisión.

Los marcadores inflamatorios elevados predicen una peor respuesta a los antidepresivos, y que aquellos que no responden a los tratamientos antidepresivos muestran una inflamación persistentemente elevada. Los niveles elevados de inflamación contribuyen a la resistencia al tratamiento. La combinación de biomarcadores inflamatorios podría resultar una herramienta útil para mejorar el diagnóstico y la detección de la refractariedad al tratamiento. Además, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos pueden ser beneficiosos como tratamientos complementarios en trastornos depresivos<sup>2,34,35</sup> y el antagonista del TNF- $\alpha$  infliximab puede ser beneficioso en personas deprimidas con antecedentes de resistencia al tratamiento y alta inflamación.<sup>15</sup> Aunque los hallazgos muestran mejoras sólidas en los síntomas depresivos después de la terapia con anticitoquinas (anticuerpo monoclonal o inhibidor de citoquinas) con un efecto de tamaño pequeño a moderado. Estos resultados sugieren que las citoquinas inflamatorias pueden tener un papel clave en la patogenia de la depresión.

## **UTILIDAD DE ANTIDEPRESIVOS EN LA INFECCIÓN POR COVID-19**

Los fármacos utilizados para tratar la COVID-19 en pacientes graves han sido los corticoides. Sin embargo, debido a la urgencia de la situación, la reutilización de medicamentos (es decir, probar la eficacia de los medicamentos existentes utilizados anteriormente para tratar otras enfermedades), ha sido un objetivo básico para identificar posibles opciones terapéuticas efectivas.

## EFFECTO DE LOS ANTIDEPRESIVOS SOBRE LA INFLAMACIÓN

Desde esta idea de reutilizar medicamentos para el tratamiento antiviral, se han probado la actividad in vitro de varios antipsicóticos y antidepresivos. Este enfoque pudo identificar muchas sustancias con actividad "anti-COVID" in vitro.

Varios estudios encontraron que fármacos como la clorpromazina, fluoxetina y fluvoxamina son bastante potentes en estos estudios. Sin embargo, aunque la actividad antiviral de la clorpromazina y otros antipsicóticos de fenotiazina contra varias especies de coronavirus se conocen desde hace muchos años, las concentraciones efectivas son bastante altas por lo que no se consideró como una opción terapéutica.

Los fármacos antidepresivos se han asociado con efectos beneficiosos en el curso de la COVID-19. Esta observación se encontró para la mayoría de las clases de antidepresivos y no diferenció los ISRS de los IRSN. Aunque hay pocas pruebas de que los efectos beneficiosos de estos fármacos en la COVID-19 estén mediados por los efectos clásicos de los antidepresivos sobre la neurotransmisión catecolaminérgica y serotoninérgica y que estos neurotransmisores se vean afectados específicamente por la COVID-19.

Por su parte los ISRS, con disponibilidad generalizada y un perfil de tolerabilidad óptimo, pueden ejercer a través de varios mecanismos un efecto beneficioso en esta nueva enfermedad infecciosa. Así se ha observado que el tratamiento con fluoxetina inhibía la infección por SARS-CoV-2 en la línea de células epiteliales bronquiales humanas, además disminuyó la expresión de proteínas virales y con la combinación de fluoxetina con remdesivir inhibía la producción de partículas infecciosas. Por su parte, la fluvoxamina se cree que puede prevenir el deterioro clínico en pacientes con COVID-19 al regular la producción de citocinas proinflamatorias.

Numerosos estudios in vitro han delineado cuidadosamente múltiples vías inflamatorias en las que los ISRS y los IRSN podrían ser beneficiosos para reducir la inflamación. Además, las personas deprimidas a menudo presentan niveles sanguíneos elevados de citoquinas proinflamatorias y los ISRS pueden reducir estos niveles.<sup>17,23</sup>

## **EFFECTO DE LOS ANTIDEPRESIVOS SOBRE LA INFLAMACIÓN**

### **ACCIÓN ANTIINFLAMATORIA DE LOS ANTIDEPRESIVOS: SEROTONINA, ISRS E INMUNIDAD**

El concepto de inflamación como uno de los factores que contribuyen a la fisiopatología de los trastornos neuropsiquiátricos como la esquizofrenia y la depresión es bastante antiguo y ha recibido cada vez más apoyo en los últimos años (al igual que los informes de que la medicación complementaria con ciertos medicamentos antiinflamatorios de la terapia con fármacos antipsicóticos y/o antidepresivos podría ser de utilidad).<sup>14,17</sup> La terapia con antidepresivos puede reducir la elevación de los marcadores inflamatorios, el mecanismo de estos efectos antiinflamatorios aún no se comprende definitivamente, pero parece ser una propiedad intrínseca de algunos de los fármacos psicotrópicos.<sup>14</sup> El tratamiento con fármacos antidepresivos obviamente reduce los síntomas afectivos no solo por los efectos clásicos sobre los neurotransmisores sino también por sus efectos antiinflamatorios directos.<sup>14</sup> Así los efectos beneficiosos sobre los síntomas psiquiátricos en pacientes con COVID-19 pueden provenir de sus efectos antiinflamatorios.

Si bien muchas citocinas proinflamatorias diferentes forman parte de la reacción inmunitaria global del COVID, la IL-6 desempeña un papel destacado con elevaciones de más de cien veces por encima del valor inicial en algunos pacientes. Curiosamente, la IL-6 también representa la principal citocina elevada en el plasma de pacientes depresivos.<sup>22</sup> Además, el tratamiento de pacientes con antidepresivos tiene un gran impacto en los niveles de IL-6.<sup>22</sup> La IL-6 también representa la principal citoquina liberada en modelos animales de tormenta de citoquinas, donde la liberación de citoquinas es iniciada por la lipopolisacaridasa. La liberación de citoquinas inducida por lipopolisacaridasa y la elevación de IL-6 están reguladas por los sitios sigma-1.<sup>37,38</sup> Esta interacción también está respaldada por las observaciones de que los pacientes con COVID19 que habían sido tratados durante la hospitalización con medicamentos anticitoquinas, incluido el antagonista de la IL-6 tocilicumab, se quejaron menos de síntomas depresivos tres meses después del alta que los pacientes sin anticitoquinas.<sup>39</sup> Por otro lado, los ISRS tienen efectos antiinflamatorios y logran este efecto mediante la disminución de la producción de citoquinas proinflamatorias y el aumento de citoquinas antiinflamatorias.

## EFFECTO DE LOS ANTIDEPRESIVOS SOBRE LA INFLAMACIÓN

Se ha observado previamente que los ISRS pueden tener propiedades antiinflamatorias mediadas por una reducción de varias citocinas proinflamatorias, incluida la IL-6 y el factor de necrosis tumoral.<sup>17,40</sup>

La serotonina se ha asociado con la depresión al observarse niveles bajos de serotonina en pacientes con depresión. Además, la serotonina desempeña un papel fundamental en los tejidos periféricos, incluido el sistema inmunitario. Las plaquetas sanguíneas transportan serotonina periférica (cerca del 95 % de la serotonina total del cuerpo) a varios tejidos y representan la principal fuente de serotonina para las células inmunitarias. Los receptores de serotonina se expresan en varias células inmunitarias humanas y de roedores, incluidos monocitos/macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, mastocitos, eosinófilos, células B y células T. Por lo tanto, la serotonina y los agentes moduladores de la serotonina pueden tener un efecto directo sobre la función inmunitaria. De hecho, la serotonina participa en la modulación de la producción de citocinas/quimiocinas proinflamatorias, la inducción de la producción de citocinas antiinflamatorias, la activación de células asesinas naturales (o células NK), la migración y el reclutamiento de células inmunitarias, la activación de monocitos humanos, la prevención de la apoptosis de monocitos y protección de las células contra el estrés oxidativo. Las concentraciones fisiológicas de serotonina reducen la producción de TNF- $\alpha$  e interferón-gamma por los leucocitos sanguíneos humanos.

La serotonina también puede modular la función de las células dendríticas humanas al aumentar la liberación de la citoquina IL-10, una citoquina potente con propiedades antiinflamatorias acreditadas. La IL-10 también reduce los niveles de TNF- $\alpha$  e IL-6. Por tanto, según estos estudios, la regulación farmacológica del sistema serotoninérgico puede modular la función inmunitaria.

Por otra parte, se ha demostrado que los ISRS alteran varios aspectos del funcionamiento de las células inmunitarias. La exposición in vitro de células mononucleares a fluoxetina y paroxetina aumenta directamente la actividad de las células NK.<sup>41</sup>

## **EFFECTO DE LOS ANTIDEPRESIVOS SOBRE LA INFLAMACIÓN**

Varios autores también encontraron aumentos significativos en los recuentos o la actividad de las células NK después del tratamiento con ISRS de personas deprimidas. En un estudio con escitalopram se observó que puede tener un efecto proliferativo de linfocitos, incluso se ha sugerido que el posible el tratamiento de la depresión en pacientes con alteraciones inmunológicas con escitalopram debe realizarse con precaución.<sup>42</sup> Otros autores encontraron que una mayor concentración de paroxetina y sertralina se asocia a la inhibición de la proliferación de células T y la reducción de la secreción de TNF- $\alpha$ .

### **Efecto antiviral de los antidepresivos**

En la literatura se han propuesto varios mecanismos por los cuales los ISRS pueden reducir la gravedad de los síntomas de COVID-19. Alguna evidencia sugiere que los ISRS y especialmente la fluoxetina podrían tener efecto antiviral directo. En estos estudios, se informó que muchos antidepresivos y fármacos antipsicóticos eran activos contra el virus SARSCoV2 in vitro, lo que confirma estudios más antiguos que indican actividad in vitro contra varios otros virus.<sup>43-45</sup>

Algunos estudios que muestran posibles efectos antivirales de los ISRS parecían bastante prometedores y dieron lugar a más estudios sobre su posible uso clínico para tratar la COVID-19.

Las propiedades antivirales in vitro se han conocido para muchos pero no para todos los fármacos antidepresivos en los últimos años con concentraciones efectivas en el rango micromolar.<sup>44,46,47</sup> La fluoxetina resultó ser una de las moléculas más potentes en este sentido.

Se ha informado el papel de la serotonina en la respuesta inmune en infecciones virales específicas. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un modelo principal para el estudio de la serotonina durante la infección. La serotonina controla la replicación del VIH en los linfocitos y modula la activación de las células NK en pacientes infectados por el VIH. Las células NK son linfocitos del sistema inmunitario innato que son importantes para las reacciones inmunitarias tempranas y eficaces contra las infecciones.

## **EFFECTO DE LOS ANTIDEPRESIVOS SOBRE LA INFLAMACIÓN**

Además, la serotonina disminuye la infección por VIH en los macrófagos humanos al regular a la baja la expresión del receptor de quimiocinas CC tipo 5 (CCR5), un co-receptor esencial para la entrada del VIH, y reduce la síntesis de ADN proviral (51%), probablemente a través del receptor de serotonina serotonina1A. En un estudio se sugirió que el tratamiento con citalopram inhibe la entrada y la replicación de las células del VIH, mediante la regulación negativa de la expresión de CD4 y del receptor de quimiocinas (CCR5, CXCR4), y puede reducir la susceptibilidad de las células inmunitarias a la infección por el VIH y disminuir la inflamación.

Además, la administración de citalopram a mujeres seropositivas para el VIH ejercía una serie de efectos inmunomoduladores, incluida una mayor inmunidad innata de las células NK, una disminución de la replicación del VIH en líneas celulares de macrófagos y células T con infección latente, e inhibición de la infección aguda por VIH de los macrófagos. Por lo tanto, se podría decir que los ISRS pueden tener un papel de medicación adyuvante en la restitución inmune de pacientes infectados con VIH.<sup>48,49</sup> Otro estudio también informó que los ISRS (citalopram y sertralina) pueden reducir la replicación del VIH en el líquido cefalorraquídeo y mejorar el rendimiento neuropsicológico.<sup>50</sup>

### **Inhibición del sistema de la ceramida por los antidepresivos**

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina también pueden ser beneficiosos para los pacientes con COVID-19 a través de su efecto inhibitor sobre el sistema de esfingomielinasa ácida/ceramida, que puede tener un papel importante en la infección por SARS-CoV-2. Se ha descubierto que el virus de la COVID-19 activa el sistema de ceramidas que luego facilita la entrada del virus en las células,<sup>51</sup> mediante la formación de dominios de membrana que facilitan la entrada viral y la infección al agrupar la enzima convertidora de angiotensina 2, el receptor celular del SARS-CoV-2. Los ISRS pueden alterar el sistema de esfingomielina/ceramida para reducir los niveles de ceramida y esto puede prevenir la replicación de COVID-19.

## **EFFECTO DE LOS ANTIDEPRESIVOS SOBRE LA INFLAMACIÓN**

Los antidepresivos como moléculas lipófilas con una estructura catiónica (amina secundaria o terciaria), se absorben fácilmente en orgánulos celulares ácidos (p. ej., lisosomas). Una vez dentro del lisosoma, quedan atrapados y pueden interferir con la liberación del virus del lisosoma al reducir la concentración de ceramida.

Se ha demostrado que la inhibición sobre el sistema de esfingomielinasa ácida/ceramida por la fluoxetina y algunos otros antidepresivos, incluida la amitriptilina, reduce los niveles de ceramida en el cerebro.<sup>52</sup> Debido al importante papel de la ceramida en el procesamiento de diferentes especies de virus en el lisosoma, la actividad antiviral de la fluoxetina se ha explicado por su efecto inhibitorio sobre la enzima esfingomielinasa ácida (que se expresa ampliamente en los lisosomas y libera ceramida),<sup>52</sup> por lo tanto, lleva a la reducción de la ceramida.

Por otra parte, muchos antidepresivos son fármacos catiónicos anfífilos con propiedades lisosomotrópicas y pueden alterar la función lisosomal. Dado que los lisosomas desempeñan un papel importante en el procesamiento de virus, muchos catiónicos anfífilos muestran actividad antiviral *in vitro*. Sin embargo, este efecto no es específico de los fármacos antidepresivos, ya que las propiedades similares a la CAD son una característica común de muchos otros fármacos, incluidos los antipsicóticos, los antihistamínicos y otros. Se ha descubierto que varios fármacos antidepresivos con propiedades catiónicos anfífilos poseen una actividad antiviral comparable contra el SARS-CoV2 *in vitro*, incluidos clomipramina, doxepina, amitriptilina y vortioxetina.

### **Modulación del receptor Sigma-1 por los antidepresivos**

Otro de los mecanismos por los cuales los ISRS pueden reducir la gravedad de los síntomas de COVID-19 es el papel de algunos de los ISRS, como la fluoxetina y la fluvoxamina, para modular la vía del receptor Sigma-1, reduciendo así los aspectos dañinos de la respuesta inflamatoria.

Los sitios de unión o receptores de Sigma-1 son proteínas chaperonas principalmente a nivel del retículo endoplasmático y están involucrados en la regulación de muchas funciones celulares, especialmente en el cerebro.

## EFFECTO DE LOS ANTIDEPRESIVOS SOBRE LA INFLAMACIÓN

El receptor de Sigma-1 se ubica en la interfaz del retículo endoplásmico-mitocondria que regula la autofagia, un proceso importante en el escape del virus de la célula. Tiene propiedades citoprotectoras y antiinflamatorias. Muchos fármacos antipsicóticos y antidepresivos son ligandos potentes para los sitios Sigma-1 además de su principal mecanismo de acción, pero aún se discute si esta propiedad adicional contribuye significativamente a sus efectos farmacológicos o terapéuticos.

El inhibidor específico de la recaptación de serotonina, la fluvoxamina, es un potente agonista del receptor Sigma-1 y reduce la inflamación en modelos animales de estrés por citoquinas. La fluvoxamina posee la mayor afinidad de unión al receptor de Sigma-1 de todos los ISRS. Al activar el receptor Sigma-1, la fluvoxamina ejerce efectos inmunomoduladores y puede reducir la producción de citoquinas. Otros ISRS no activan el receptor Sigma-1 con tanta potencia.

Por otro lado, los hallazgos de que los receptores sigma-1 desempeñan un papel en la regulación de la inflamación masiva y la tormenta de citoquinas después de la sepsis son otro vínculo que sugiere efectos beneficiosos de la fluvoxamina en pacientes con COVID-19.<sup>37</sup> Se ha demostrado que los agonistas de Sigma-1 como la fluvoxamina y muchos otros antidepresivos reducen el estrés del retículo endoplasmático en varios modelos preclínicos de sepsis e inflamación.<sup>37</sup> En un estudio de supervivencia en modelos de inflamación y sepsis en ratones se observó que la fluvoxamina, actuando como ligando del S1R, mejoró la supervivencia y puede inhibir la respuesta inflamatoria en las células sanguíneas.<sup>37</sup> En conjunto estos efectos pueden ser importantes para controlar la inflamación masiva y la tormenta de citoquinas que sigue a las infecciones por SARS-CoV-2.<sup>37,53</sup> Lo que es más importante, a diferencia de otros agonistas de Sigma-1 (como la clorpromazina y otros antipsicóticos), los niveles plasmáticos terapéuticos de fluvoxamina son suficientes para efectos similares en los pacientes, ya que una dosis diaria de fluvoxamina de 300 mg conduce a la ocupación completa de los sitios sigma-1 en el cerebro humano.

## **EFFECTO DE LOS ANTIDEPRESIVOS SOBRE LA INFLAMACIÓN**

La hipótesis de que el agonista sigma-1 fluvoxamina podría ser beneficioso durante el curso de la inflamación masiva que sigue a las infecciones por SARS-CoV-2 se confirmó en un estudio doble ciego controlado con placebo donde el tratamiento con fluvoxamina fue superior al placebo para reducir el deterioro de la función respiratoria y otros síntomas de inflamación en pacientes con COVID-19. Otros estudios han apuntado resultados similares, confirmando en conjunto, la posible utilidad de la fluvoxamina en el tratamiento de la COVID-19.

Otros estudios también han demostrado que los ISRS ejercen efectos antiinflamatorios en la microglía, las principales células del SNC que regulan y responden a los factores inflamatorios. Otros estudios preclínicos han demostrado la actividad antiviral de la fluoxetina, un ISRS con propiedades similares a las de la fluvoxamina, contra las células Vero E6 infectadas con SARS-CoV-24 y el tejido pulmonar humano.

## **ESTUDIOS CLINICOS DE ACTIVIDAD DE LOS ANTIDEPRESIVOS EN EL COVID-19**

Diferentes estudios, realizados a raíz de la pandemia de COVID-19, han informado del papel entre el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), específicamente clorhidrato de fluoxetina y maleato de fluvoxamina, con una disminución de la mortalidad entre pacientes con COVID-19. Aunque los hallazgos de algunos estudios han sugirió que el diagnóstico psiquiátrico, incluidos los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad, puede ser un factor de riesgo independiente para la infección por COVID-19,<sup>54</sup> otros estudios han sugerido que la depresión mayor podría estar asociada con una mortalidad reducida en COVID-19,<sup>55</sup> posiblemente debido al uso de antidepresivos en esta población.<sup>56</sup>

En un ensayo clínico aleatorizado se realizó seguimiento a 152 sujetos que recibieron fluvoxamina y se observó una disminución de la gravedad de la enfermedad en pacientes con COVID-19.<sup>57</sup>

Sin embargo, la duración del seguimiento de este estudio fue corta, sólo 30 días, por lo que se desconocen los resultados de los pacientes más allá de este período de tiempo.

## EFFECTO DE LOS ANTIDEPRESIVOS SOBRE LA INFLAMACIÓN

En otro ensayo clínico prospectivo se administró fluvoxamina a 113 pacientes que recibieron tratamiento de manera temprana. Se encontró que recibieron el tratamiento con fluvoxamina no fueron hospitalizados o no tenían síntomas residuales, a diferencia de los pacientes no tratados; sin embargo, este estudio también tuvo un seguimiento de corta duración, sólo 14 días, y estuvo sujeto a posibles sesgos al ser un ensayo abierto.<sup>58</sup> Otra investigación importante sobre ISRS tuvo lugar a principios de la pandemia en un hipódromo del Área de la Bahía de San Francisco.<sup>58</sup> Una gran cantidad de empleados de hipódromos fueron diagnosticados con COVID-19 en un período de tiempo muy breve. El médico del hipódromo ofreció fluvoxamina a los empleados del hipódromo infectados y aproximadamente el 50 % de los empleados tomaron el medicamento, mientras que el resto disminuyó. No había tratamiento disponible para la intervención temprana en COVID-19 en ese momento además de la atención de apoyo. Según este estudio, la fluvoxamina evitó el deterioro clínico grave y la hospitalización.

Recientemente se completó en Brasil un ensayo clínico aleatorizado prospectivo más grande sobre fluvoxamina dirigido por investigadores de Brasil y Canadá.<sup>59</sup> Este estudio parece respaldar el valor de la fluvoxamina en la intervención temprana en pacientes con COVID-19 para prevenir la progresión, las complicaciones graves y la mortalidad.

Al principio de la pandemia, un gran estudio retrospectivo multicéntrico francés<sup>56</sup> sugirió el papel beneficioso de los ISRS en la prevención de la intubación y la muerte en pacientes hospitalizados con COVID-19. Los ISRS debían continuarse dentro de las primeras 48 h del ingreso hospitalario. Se realizó un gran estudio observacional del uso de antidepresivos en COVID-19. Realizaron un estudio de cohortes multicéntrico retrospectivo que examinó la asociación entre el uso de antidepresivos y el riesgo de intubación o muerte en 7345 adultos hospitalizados con COVID-19 en Francia, en 2020. De estos, 257 pacientes recibieron ISRS, 71 recibieron IRSN, 59 recibieron antidepresivos tricíclicos, 94 antidepresivos tetracíclicos, 44 recibieron antidepresivos antagonistas  $\alpha_2$  y 6885 no recibieron tratamiento antidepresivo. Los autores concluyeron que el tratamiento con ISRS (fluoxetina y escitalopram) e IRSN (venlafaxina) redujo el riesgo de intubación o muerte en pacientes hospitalizados con COVID-19.<sup>56</sup>

## EFFECTO DE LOS ANTIDEPRESIVOS SOBRE LA INFLAMACIÓN

En otro estudio de cohorte retrospectivo publicado por la Universidad de California, San Francisco y la Universidad de Stanford (UCSF/Stanford) sugiere que los ISRS pueden estar asociados con una disminución de la mortalidad por COVID. En este estudio se diseñó para comparar pacientes tratados con ISRS y controles emparejados no tratados con ISRS dentro de una gran base de datos, que representa una población de 83 584 pacientes diagnosticados con COVID-19 de enero a septiembre de 2020 en 87 centros de atención médica en los EE. UU. y se encontró que la reducción de la mortalidad era significativa a los que tomaban fluvoxamina y fluoxetina. Es importante destacar que los autores solo consideraron a los pacientes que tomaban ISRS dentro de un período de tiempo definido (10 días antes y cuatro días después de un diagnóstico de COVID-19). Aunque también se observó una pequeña reducción estadísticamente significativa del 8 % en el RR de mortalidad entre los pacientes con COVID-19 a los que se les recetó ISRS (no fluoxetina ni fluvoxamina), no siendo estadísticamente significativa, en comparación con los controles emparejados. Sin embargo, se halló una reducción estadísticamente significativa del 28 % en el RR de mortalidad para los pacientes tratados con fluoxetina y del 26 % para los pacientes tratados con fluoxetina o fluvoxamina.<sup>60</sup>

En otro estudio realizado en Croacia, 51 pacientes con COVID-19 y enfermedad grave que requirió ingreso en la UCI, comenzaron con fluvoxamina durante 15 días, además de la terapia estándar para la infección. Estos pacientes se compararon prospectivamente con 51 controles con COVID-19 que no recibieron fluvoxamina. La mortalidad global fue menor en el grupo de fluvoxamina, 58,8% que en el grupo control, 76,5%.<sup>61</sup>

El otro estudio retrospectivo que pretendía determinar si los pacientes con COVID que ya tomaban ISRS al ingresar al hospital tenían mortalidad reducida en comparación con los pacientes con COVID que no reciben tratamiento crónico con ISRS. Para ello, se consultaron los registros médicos electrónicos de 9044 pacientes con COVID-19 de seis hospitales. Los ISRS se interrumpen con frecuencia en el paciente de la UCI, a menudo se interrumpen inadvertidamente porque no se consideran importantes en la enfermedad aguda.

## **EFFECTO DE LOS ANTIDEPRESIVOS SOBRE LA INFLAMACIÓN**

Sin embargo, diferentes observaciones han mostrado que esta interrupción produce resultados adversos en la UCI, ya que puede causar una mayor agitación entre estos pacientes y la necesidad de sedación adicional, lo que a su vez puede deprimir el centro respiratorio, con una mayor tasa de complicaciones y efectos negativos. En esta muestra, ningún paciente que ingresó con ISRS fue interrumpido durante el ingreso. Se halló que no hubo una diferencia significativa en probabilidades de muerte entre los pacientes con COVID en tratamiento previo con ISRS frente a los que no toman ISRS, después de realizar un control estadístico por categoría de edad, sexo y raza.<sup>62</sup> Este estudio concluye que el uso de SSRI/SNRI no tiene una ventaja particular en la población de pacientes que ya toman estos medicamentos, ni haya algún beneficio en mantener a los pacientes con ISRS en la UCI. Si bien otros estudios parecen apoyar el uso de fluoxetina/fluvoxamina en la reducción de la mortalidad y evitar las complicaciones y el ingreso hospitalario.

## EFFECTO DE LOS ANTIDEPRESIVOS SOBRE LA INFLAMACIÓN

### BIBLIOGRAFIA

1. Halaris, A. *et al.* Does escitalopram reduce neurotoxicity in major depression? *J. Psychiatr. Res.* **66–67**, 118–126 (2015).
2. Müller, N. *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* **11**, 680–684 (2006).
3. Tying, S. *et al.* Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet Lond. Engl.* **367**, 29–35 (2006).
4. Udina, M. *et al.* Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry* **73**, 1128–1138 (2012).
5. Köhler, O. *et al.* Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry* **71**, 1381–1391 (2014).
6. Gupta, R., Gupta, K., Tripathi, A. K., Bhatia, M. S. & Gupta, L. K. Effect of Mirtazapine Treatment on Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  in Patients of Major Depressive Disorder with Severe Depression. *Pharmacology* **97**, 184–188 (2016).
7. Howren, M. B., Lamkin, D. M. & Suls, J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom. Med.* **71**, 171–186 (2009).
8. Dowlati, Y. *et al.* A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol. Psychiatry* **67**, 446–457 (2010).
9. Haapakoski, R., Mathieu, J., Ebmeier, K. P., Alenius, H. & Kivimäki, M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 $\beta$ , tumour necrosis factor  $\alpha$  and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain. Behav. Immun.* **49**, 206–215 (2015).
10. Goldsmith, D. R., Rapaport, M. H. & Miller, B. J. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol. Psychiatry* **21**, 1696–1709 (2016).

## EFFECTO DE LOS ANTIDEPRESIVOS SOBRE LA INFLAMACIÓN

11. Li, Z. *et al.* Venlafaxine inhibits the upregulation of plasma tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) in the Chinese patients with major depressive disorder: a prospective longitudinal study. *Psychoneuroendocrinology* **38**, 107–114 (2013).
12. Yoshimura, R. *et al.* Plasma levels of interleukin-6 and selective serotonin reuptake inhibitor response in patients with major depressive disorder. *Hum. Psychopharmacol.* **28**, 466–470 (2013).
13. Schmidt, F. M. *et al.* Pro- and anti-inflammatory cytokines, but not CRP, are inversely correlated with severity and symptoms of major depression. *Psychiatry Res.* **239**, 85–91 (2016).
14. Baumeister, D., Ciufolini, S. & Mondelli, V. Effects of psychotropic drugs on inflammation: consequence or mediator of therapeutic effects in psychiatric treatment? *Psychopharmacology (Berl.)* **233**, 1575–1589 (2016).
15. Raison, C. L. *et al.* A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry* **70**, 31–41 (2013).
16. Miller, A. H., Maletic, V. & Raison, C. L. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol. Psychiatry* **65**, 732–741 (2009).
17. Hannestad, J., DellaGioia, N. & Bloch, M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* **36**, 2452–2459 (2011).
18. Hiles, S. A., Baker, A. L., de Malmanche, T. & Attia, J. Interleukin-6, C-reactive protein and interleukin-10 after antidepressant treatment in people with depression: a meta-analysis. *Psychol. Med.* **42**, 2015–2026 (2012).
19. Hiles, S. A., Baker, A. L., de Malmanche, T. & Attia, J. A meta-analysis of differences in IL-6 and IL-10 between people with and without depression: exploring the causes of heterogeneity. *Brain. Behav. Immun.* **26**, 1180–1188 (2012).

## EFFECTO DE LOS ANTIDEPRESIVOS SOBRE LA INFLAMACIÓN

20. Xia, Z., DePierre, J. W. & Nässberger, L. Tricyclic antidepressants inhibit IL-6, IL-1 beta and TNF-alpha release in human blood monocytes and IL-2 and interferon-gamma in T cells. *Immunopharmacology* **34**, 27–37 (1996).
21. Connor, T. J., Harkin, A., Kelly, J. P. & Leonard, B. E. Olfactory bulbectomy provokes a suppression of interleukin-1beta and tumour necrosis factor-alpha production in response to an in vivo challenge with lipopolysaccharide: effect of chronic desipramine treatment. *Neuroimmunomodulation* **7**, 27–35 (2000).
22. Tynan, R. J. *et al.* A comparative examination of the anti-inflammatory effects of SSRI and SNRI antidepressants on LPS stimulated microglia. *Brain. Behav. Immun.* **26**, 469–479 (2012).
23. Leonard, B. E. Impact of inflammation on neurotransmitter changes in major depression: an insight into the action of antidepressants. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **48**, 261–267 (2014).
24. Eyre, H. A. *et al.* A meta-analysis of chemokines in major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **68**, 1–8 (2016).
25. Köhler, C. A. *et al.* Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr. Scand.* **135**, 373–387 (2017).
26. Sutcgil, L. *et al.* Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in major depression: effect of sertraline therapy. *Clin. Dev. Immunol.* **2007**, 76396 (2007).
27. Köhler, C. A. *et al.* Peripheral Alterations in Cytokine and Chemokine Levels After Antidepressant Drug Treatment for Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol. Neurobiol.* **55**, 4195–4206 (2018).
28. Janssen, D. G. A., Caniato, R. N., Verster, J. C. & Baune, B. T. A psychoneuroimmunological review on cytokines involved in antidepressant treatment response. *Hum. Psychopharmacol.* **25**, 201–215 (2010).
29. Maes, M. *et al.* Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. *Cytokine* **9**, 853–858 (1997).

## EFFECTO DE LOS ANTIDEPRESIVOS SOBRE LA INFLAMACIÓN

30. O'Brien, S. M., Scully, P., Fitzgerald, P., Scott, L. V. & Dinan, T. G. Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy. *J. Psychiatr. Res.* **41**, 326–331 (2007).
31. Lanquillon, S., Krieg, J. C., Bening-Abu-Shach, U. & Vedder, H. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* **22**, 370–379 (2000).
32. Kappelmann, N., Lewis, G., Dantzer, R., Jones, P. B. & Khandaker, G. M. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Mol. Psychiatry* **23**, 335–343 (2018).
33. Wium-Andersen, M. K., Ørsted, D. D., Nielsen, S. F. & Nordestgaard, B. G. Elevated C-reactive protein levels, psychological distress, and depression in 73, 131 individuals. *JAMA Psychiatry* **70**, 176–184 (2013).
34. Nery, F. G. *et al.* Celecoxib as an adjunct in the treatment of depressive or mixed episodes of bipolar disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Hum. Psychopharmacol.* **23**, 87–94 (2008).
35. Akhondzadeh, S. *et al.* Clinical trial of adjunctive celecoxib treatment in patients with major depression: a double blind and placebo controlled trial. *Depress. Anxiety* **26**, 607–611 (2009).
36. Mosiołek, A. *et al.* Effects of Antidepressant Treatment on Peripheral Biomarkers in Patients with Major Depressive Disorder (MDD). *J. Clin. Med.* **10**, 1706 (2021).
37. Rosen, D. A. *et al.* Modulation of the sigma-1 receptor-IRE1 pathway is beneficial in preclinical models of inflammation and sepsis. *Sci. Transl. Med.* **11**, eaau5266 (2019).
38. Hashimoto, K. Repurposing of CNS drugs to treat COVID-19 infection: targeting the sigma-1 receptor. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **271**, 249–258 (2021).
39. Benedetti, F. *et al.* Can Cytokine Blocking Prevent Depression in COVID-19 Survivors? *J. Neuroimmune Pharmacol. Off. J. Soc. NeuroImmune Pharmacol.* **16**, 1–3 (2021).
40. Sacre, S., Medghalchi, M., Gregory, B., Brennan, F. & Williams, R. Fluoxetine and citalopram exhibit potent antiinflammatory activity in human and murine models of rheumatoid arthritis and inhibit toll-like receptors. *Arthritis Rheum.* **62**, 683–693 (2010).

## EFFECTO DE LOS ANTIDEPRESIVOS SOBRE LA INFLAMACIÓN

41. Frank, M. G., Hendricks, S. E., Johnson, D. R., Wieseler, J. L. & Burke, W. J. Antidepressants augment natural killer cell activity: in vivo and in vitro. *Neuropsychobiology* **39**, 18–24 (1999).
42. Canan, F. & Ataoglu, A. Effect of escitalopram on white blood cells in patients with major depression. *J. Clin. Med. Res.* **1**, 290–291 (2009).
43. Cong, Y. *et al.* MERS-CoV pathogenesis and antiviral efficacy of licensed drugs in human monocyte-derived antigen-presenting cells. *PloS One* **13**, e0194868 (2018).
44. Weston, S. *et al.* Broad Anti-coronavirus Activity of Food and Drug Administration-Approved Drugs against SARS-CoV-2 In Vitro and SARS-CoV In Vivo. *J. Virol.* **94**, e01218-20 (2020).
45. Khosravi, M. Candidate Psychotropics against SARS - CoV - 2: A Narrative Review. *Pharmacopsychiatry* **55**, 16–23 (2022).
46. Villoutreix, B. O., Beaune, P. H., Tamouza, R., Krishnamoorthy, R. & Leboyer, M. Prevention of COVID-19 by drug repurposing: rationale from drugs prescribed for mental disorders. *Drug Discov. Today* **25**, 1287–1290 (2020).
47. Yousefi, H., Mashouri, L., Okpechi, S. C., Alahari, N. & Alahari, S. K. Repurposing existing drugs for the treatment of COVID-19/SARS-CoV-2 infection: A review describing drug mechanisms of action. *Biochem. Pharmacol.* **183**, 114296 (2021).
48. Evans, D. L. *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitor and substance P antagonist enhancement of natural killer cell innate immunity in human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome. *Biol. Psychiatry* **63**, 899–905 (2008).
49. Benton, T. *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitor suppression of HIV infectivity and replication. *Psychosom. Med.* **72**, 925–932 (2010).
50. Letendre, S. L. *et al.* The role of cohort studies in drug development: clinical evidence of antiviral activity of serotonin reuptake inhibitors and HMG-CoA reductase inhibitors in the central nervous system. *J. Neuroimmune Pharmacol. Off. J. Soc. NeuroImmune Pharmacol.* **2**, 120–127 (2007).
51. Carpinteiro, A. *et al.* Pharmacological Inhibition of Acid Sphingomyelinase Prevents Uptake of SARS-CoV-2 by Epithelial Cells. *Cell Rep. Med.* **1**, 100142 (2020).

## EFFECTO DE LOS ANTIDEPRESIVOS SOBRE LA INFLAMACIÓN

52. Gulbins, E. *et al.* Acid sphingomyelinase-ceramide system mediates effects of antidepressant drugs. *Nat. Med.* **19**, 934–938 (2013).
53. Sukhatme, V. P., Reiersen, A. M., Vayttaden, S. J. & Sukhatme, V. V. Fluvoxamine: A Review of Its Mechanism of Action and Its Role in COVID-19. *Front. Pharmacol.* **12**, 652688 (2021).
54. Wang, Q., Xu, R. & Volkow, N. D. Increased risk of COVID-19 infection and mortality in people with mental disorders: analysis from electronic health records in the United States. *World Psychiatry Off. J. World Psychiatr. Assoc. WPA* **20**, 124–130 (2021).
55. Diez-Quevedo, C. *et al.* Mental disorders, psychopharmacological treatments, and mortality in 2150 COVID-19 Spanish inpatients. *Acta Psychiatr. Scand.* **143**, 526–534 (2021).
56. Hoertel, N. *et al.* Association between antidepressant use and reduced risk of intubation or death in hospitalized patients with COVID-19: results from an observational study. *Mol. Psychiatry* **26**, 5199–5212 (2021).
57. Lenze, E. J. *et al.* Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **324**, 2292–2300 (2020).
58. Seftel, D. & Boulware, D. R. Prospective Cohort of Fluvoxamine for Early Treatment of Coronavirus Disease 19. *Open Forum Infect. Dis.* **8**, ofab050 (2021).
59. Reis, G. *et al.* Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial. *Lancet Glob. Health* **10**, e42–e51 (2022).
60. Oskotsky, T. *et al.* Mortality Risk Among Patients With COVID-19 Prescribed Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. *JAMA Netw. Open* **4**, e2133090 (2021).
61. Calusic, M. *et al.* Safety and efficacy of fluvoxamine in COVID-19 ICU patients: An open label, prospective cohort trial with matched controls. *Br. J. Clin. Pharmacol.* (2021) doi:10.1111/bcp.15126.
62. Rauchman, S. H. *et al.* Ongoing Use of SSRIs Does Not Alter Outcome in Hospitalized COVID-19 Patients: A Retrospective Analysis. *J. Clin. Med.* **11**, 70 (2022).

## **EFFECTO DE LOS ANTIDEPRESIVOS SOBRE LA INFLAMACIÓN**