

Depresión inflamatoria: revisión sobre los avances en fisiopatología, implicaciones clínicas y tratamiento

Inflammatory depression: a review of advances in pathophysiology, clinical implications, and treatment

Francisco Carlos Juárez-Paredes^{1a}, Jessica Juárez-Ugalde^{1b}

Resumen

El trastorno depresivo mayor (TDM) es un trastorno altamente prevalente y, aunque los tratamientos convencionales enfocados en los neurotransmisores han sido útiles, muchos pacientes no responden adecuadamente. En los últimos años, diversas investigaciones han señalado a la inflamación sistémica como un componente central en la fisiopatología del TDM. La activación del sistema inmune puede influir de forma negativa en la neurotransmisión, la neuroplasticidad y el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), además de inducir la activación de células gliales, todo lo cual puede contribuir a la resistencia terapéutica. Este fenómeno ha llevado a proponer el concepto de “*depresión inflamatoria*” como un subtipo específico dentro del espectro depresivo. Reconocer este endotipo inflamatorio resulta fundamental para avanzar hacia una medicina de precisión y optimizar la toma de decisiones clínicas. Se postula que estos pacientes podrían beneficiarse de intervenciones antiinflamatorias, incluyendo fármacos, nutraceuticos, ejercicio físico regular y estrategias dietéticas con impacto inmunomodulador. A pesar de su potencial terapéutico, aún se requieren estudios clínicos más robustos que permitan establecer protocolos estandarizados y mejorar la selección de pacientes con base en su perfil inflamatorio, asegurando así intervenciones más eficaces y personalizadas.

Abstract

Major depressive disorder (MDD) is a highly prevalent and disabling condition, and although conventional treatments focused on monoaminergic neurotransmission have been helpful for many individuals, a substantial proportion of patients fail to achieve adequate symptom remission. Over the past decade, accumulating evidence has highlighted systemic inflammation as a central component in the pathophysiology of MDD, suggesting that immune dysregulation may characterize a distinct subgroup of patients. Activation of the immune system can adversely influence neurotransmission, impair neuroplasticity, disrupt the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, and promote glial cell activation, all of which can contribute to chronicity and resistance to standard therapies. This understanding has led to the proposal of “*inflammatory depression*” as a specific endotype within the broader depressive spectrum. Recognizing this profile is essential for advancing precision medicine and improving clinical decision-making. It is increasingly postulated that these patients may benefit from targeted anti-inflammatory strategies, including pharmacologic agents, nutraceuticals, structured physical exercise, and dietary interventions with immunomodulatory effects. Despite these promising avenues, more rigorous clinical trials are needed to establish standardized protocols and refine patient selection based on inflammatory biomarkers, ensuring more effective and personalized treatment approaches.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 20, Servicio de Psiquiatría. Puebla, Puebla, México

ORCID: 0000-0003-4734-599X^a, 0000-0002-5820-1484^b

Palabras clave

Trastorno Depresivo Mayor
Inflamación
Antiinflamatorios
Medicina de Precisión
Endotipo

Keywords

Major Depressive Disorder
Inflammation
Anti-Inflammatory Agents
Precision Medicine
Endotype

Fecha de recibido: 14/11/2025

Fecha de aceptado: 14/01/2026

Comunicación con:

Francisco Carlos Juárez Paredes
✉ pacojuarezup@gmail.com
☎ 55 4141 2175

.....
Cómo citar este artículo: Juárez-Paredes FC, Juárez-Ugalde J. Depresión inflamatoria: revisión sobre los avances en fisiopatología, implicaciones clínicas y tratamiento. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2026;64(4):e6996. doi: 10.5281/zenodo.19076243

Introducción

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una condición altamente prevalente y asociada a una carga significativa de discapacidad, caracterizada por síntomas como estado de ánimo deprimido y anhedonia.¹ Aunque los tratamientos antidepresivos convencionales han sido efectivos en muchos casos, entre el 30 y el 50% de los pacientes no alcanzan la remisión completa, lo que sugiere mecanismos fisiopatológicos más complejos que la hipótesis monoaminérgica tradicional.^{1,2} En este contexto, el TDM se entiende hoy como un trastorno multifactorial en el que convergen factores psicológicos, genéticos, ambientales y biológicos.²

En las últimas décadas, un volumen creciente de evidencia ha subrayado la participación del sistema inmune y la inflamación en la etiología y fisiopatología del TDM.^{2,3} Durante las últimas décadas ha emergido evidencia robusta que vincula la inflamación sistémica con la fisiopatología del TDM.^{2,3} Los pacientes suelen mostrar niveles elevados de marcadores inflamatorios como PCR, IL-6, IL-1 β y TNF- α ,⁴ y la administración de citocinas (también llamadas citoquinas) proinflamatorias (como IFN- α) puede inducir síntomas depresivos.⁵ La neuroinflamación, que implica la activación de células gliales, es un pilar fundamental.⁶

Las citocinas proinflamatorias pueden afectar la síntesis, liberación y recaptación de los neurotransmisores. También pueden desviar el metabolismo del triptófano hacia la vía de la quinurenina, impactando la neurotransmisión glutamatergica y la neuroplasticidad.⁷ La inflamación crónica afecta procesos como la neurogénesis hipocampal y la función sináptica. La desregulación del eje HHA por la inflamación perpetúa un estado de estrés crónico. Además, la disfunción de las barreras biológicas (barrera hematoencefálica y barrera intestinal), exacerbada por la inflamación crónica —principalmente de bajo grado—, puede permitir el paso de mediadores inflamatorios y productos microbianos al torrente sanguíneo.⁸

La identificación de un subgrupo de pacientes con TDM con marcadores inflamatorios elevados ha llevado a la conceptualización de la “*depresión inflamatoria*” como un nuevo endotipo. Esta distinción es relevante, ya que la alta inflamación basal se ha asociado con una menor respuesta a los antidepresivos.⁸ Esta observación, junto con la evidencia creciente sobre la interacción sistema inmune-cerebro en la depresión, justifica la necesidad de sintetizar el conocimiento actual para guiar el desarrollo de terapias y la estratificación de pacientes;⁸ por lo que este artículo de revisión tiene como objetivo sintetizar la evidencia actual que conecta la inflamación con la fisiopatología del TDM.

Se profundizará en los mecanismos inflamatorios que contribuyen a la sintomatología, así como en los potencia-

les biomarcadores inflamatorios para identificar el fenotipo de “*depresión inflamatoria*” y predecir la respuesta al tratamiento.⁸ Finalmente, se revisarán las opciones terapéuticas dirigidas a modular la inflamación en la depresión, incluyendo agentes farmacológicos y no farmacológicos,⁹ con el fin de explorar su potencial para enfoques de medicina de precisión en el tratamiento del TDM.^{9,10}

Metodología

Se realizó una búsqueda narrativa en *PubMed*, complementada con la herramienta de inteligencia artificial *Open Evidence*, utilizando como palabras clave: *trastorno depresivo mayor*, *inflamación sistémica*, endotipo, estrategias antiinflamatorias y medicina de precisión, seleccionadas de los tesauros MeSH y DeCS. Los términos clave se emplearon de manera cruzada mediante operadores booleanos (AND/OR) y el uso de paréntesis para combinar conceptos y sinónimos.

Se incluyeron artículos publicados en los últimos cinco años, limitados a revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados que contuvieran en el título o el resumen al menos una de las palabras clave definidas, mientras que los estudios que no cumplieron estos criterios fueron excluidos.

Resultados

1. Bases fisiopatológicas de la inflamación en la depresión

A pesar de los avances, una proporción significativa de pacientes no logra la remisión completa con las terapias centradas en la hipótesis monoaminérgica.¹¹ Esta limitación terapéutica ha impulsado la exploración de otros mecanismos fisiopatológicos subyacentes.¹² En las últimas décadas, una creciente evidencia ha destacado la implicación de los procesos inflamatorios en la patogenia del TDM, sugiriendo que constituyen un factor causal en un subgrupo de pacientes.¹²

Esto ha llevado a la postulación de la “*hipótesis inflamatoria de la depresión*”. Particularmente, la inflamación crónica de bajo grado, caracterizada por un aumento en los niveles circulantes de compuestos proinflamatorios, se considera un paso crucial.¹³ La fisiopatología es compleja y multifacética, e involucra interacciones bidireccionales entre el sistema nervioso central (SNC), el sistema inmune y el sistema endocrino.

1.1. Rol de las citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α , IL-1 β)

Las citocinas son proteínas con una amplia gama de actividades biológicas, secretadas tanto por células inmunes como no inmunes.¹⁴ Desempeñan un doble papel: defensa inmune y mantenimiento de la homeostasis. Se clasifican en proinflamatorias (p. ej., IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- α) y antiinflamatorias (p. ej., IL-4, IL-10).¹⁵

Numerosos estudios han demostrado que los pacientes con TDM a menudo presentan niveles elevados de citocinas proinflamatorias en sangre y, en algunos casos, en líquido cefalorraquídeo (LCR), en comparación con individuos sanos.¹⁶ IL-6, TNF- α e IL-1 β son las citocinas proinflamatorias más consistentemente asociadas con la depresión.¹⁶ Se considera que estas son elementos clave que inician la respuesta inflamatoria.¹⁷

La administración experimental de IFN- α o IL-1 β , en voluntarios sanos o pacientes con otras afecciones, induce síntomas depresivos y conductuales similares a los observados en el TDM, incluyendo fatiga, pérdida de interés y anhedonia.¹⁸ Los niveles elevados de citocinas proinflamatorias no solo se asocian con la presencia de síntomas depresivos, sino también con su gravedad y persistencia, y permiten predecir una respuesta deficiente a los antidepresivos convencionales.^{18,19} Esto subraya el papel central de estas moléculas en la fisiopatología de la “*depresión inflamatoria*”.¹⁹

1.2. Disfunción del eje HHA (hipotálamo-hipófisis-adrenal)

El eje HHA es un sistema neuroendocrino crucial que coordina las respuestas fisiológicas al estrés y mantiene la homeostasis interna.²⁰ Se inicia con la liberación de hormona liberadora de corticotropina (CRH) desde el hipotálamo, que estimula la hipófisis para secretar hormona adrenocorticotrófica (ACTH). La cual, a su vez, induce la síntesis y secreción de glucocorticoides (GCs) (como el cortisol) desde las glándulas suprarrenales.²⁰

Los GCs tienen efectos en casi todo el cuerpo, incluyendo la regulación de la función neuronal y la mediación de efectos antiinflamatorios e inmunosupresores a través de receptores de glucocorticoides (RGs).^{11,20} La homeostasis del eje HHA se mantiene mediante bucles de retroalimentación negativa mediados por los RGs.^{16,20}

La disfunción del eje HHA es una característica común del TDM, particularmente la hiperactividad del eje y la resistencia a la retroalimentación negativa. Un alto porcentaje de

pacientes con TDM presenta niveles elevados de cortisol en plasma y saliva.²⁰

Existe una estrecha relación bidireccional entre la inflamación y la disfunción del eje HHA en la depresión. Las citocinas proinflamatorias (IL-1 β , TNF- α e IL-6) pueden estimular la activación del eje HHA.^{14,20} Además, pueden inducir resistencia a los glucocorticoides al afectar la función de los RGs.²⁰

La resistencia a los GCs, es decir, la alteración en la función de los RGs, resulta en una falla para disminuir la liberación de GCs, lo que contribuye a la hiperactividad del eje HHA. A su vez, los niveles elevados de GCs pueden activar la microglía para liberar citocinas proinflamatorias, creando un círculo vicioso que exacerba tanto la disfunción del eje HHA como la neuroinflamación.^{16,20}

1.3. Disrupción de la neurotransmisión: serotonina y glutamato

La inflamación ejerce efectos significativos sobre diversos sistemas de neurotransmisores implicados en la fisiopatología de la depresión, como la serotonina y el glutamato.^{16,20} Uno de los mecanismos centrales es la intervención en el metabolismo del triptófano (TRP), aminoácido precursor de la serotonina.²¹ Las citocinas (especialmente el IFN- γ) activan la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), que metaboliza una gran proporción del TRP a quinurenina (KYN).²¹ Además, los GCs activan la enzima triptófano 2,3-dioxigenasa (TDO), que también metaboliza el TRP a KYN.^{16,21}

Esta desviación del metabolismo del TRP hacia la vía de la quinurenina resulta en una menor disponibilidad de TRP para la síntesis de serotonina, lo que exacerba su deficiencia y contribuye tanto al TDM como a su gravedad.^{2,21} La KYN se metaboliza a compuestos neuroactivos, como el ácido quinolínico (QUIN) y el ácido quinurénico (KYNA). El QUIN es considerado una neurotoxina y un agonista de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Su sobreproducción puede conducir a efectos excitotóxicos mediados por el glutamato, dañando la integridad neuronal y afectando la síntesis de factores neurotróficos como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).^{10,21}

Las citocinas proinflamatorias pueden exacerbar la excitotoxicidad al reducir la recaptación de glutamato en la hendidura sináptica, mediada por astrocitos.²¹ También se ha reportado que activan los transportadores de serotonina (SERT/5-HTT), lo que podría disminuir la cantidad de serotonina disponible en la sinapsis.²² Además de la serotonina y el glutamato, la inflamación puede afectar otros neuro-

transmisores, como la síntesis de dopamina al interrumpir la disponibilidad del cofactor tetrahidrobiopterina (BH4), y alterar la neurotransmisión en el sistema GABAérgico.²²

1.4. Microglía y neuroinflamación

La microglía representa las células inmunes residentes en el SNC y desempeña un papel crucial en el mantenimiento de la homeostasis y la defensa inmune del cerebro,^{12,22} vigilando continuamente el entorno cerebral para detectar factores que puedan perturbar el equilibrio. Puede activarse en respuesta a citocinas y otras señales proinflamatorias, y exhibe un espectro de estados de activación: M1 (“*activación clásica*”) y M2 (“*activación alternativa*”).²²

La activación M1 se considera generalmente proinflamatoria, secretando citocinas como TNF- α , IL-1 β e IL-6, mientras que la activación M2 es antiinflamatoria.^{11,22} El estrés, la inflamación y las infecciones pueden desencadenar la proliferación y activación M1 de la microglía.²³ Cuando la microglía se activa de manera crónica, puede generar una variedad de neurotoxinas y citocinas proinflamatorias, lo que puede resultar en disfunción neuronal.^{22,23}

La evidencia de activación microglial en pacientes con TDM proviene de estudios de tomografía por emisión de positrones (PET), que muestran una elevación del volumen de distribución total de la proteína de translocación (TSPO), marcador de activación microglial, en diversas regiones cerebrales.^{22,23} Estudios post mortem también han reportado cambios en la microglía en pacientes con depresión.²³

La microglía desregulada contribuye a la neuroinflamación y puede deteriorar la neuroplasticidad y la neurogénesis, generando pérdida sináptica; por ello, constituye un pilar patológico fundamental de la depresión.^{14,23} Las citocinas proinflamatorias liberadas por la microglía amplifican las señales inflamatorias dentro del SNC, promoviendo el mantenimiento de los ciclos proinflamatorios previamente descritos e induciendo la génesis de un subtipo de astrocitos reactivos y funcionalmente deteriorados.²³

1.5. Estrés oxidativo y disfunción mitocondrial

La inflamación sostenida favorece un desequilibrio redox con incremento de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ROS/RNS), lo que se traduce en daño oxidativo a lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. En el contexto del TDM, este fenómeno se vincula estrechamente con la activación inmune central: la microglía en fenotipo proinflamatorio puede aumentar la producción de mediadores oxidantes y amplificar la neurotoxicidad, contribuyendo a la

disfunción neuronal, la pérdida sináptica y el deterioro de la neuroplasticidad.^{14,23}

De forma paralela, el estrés oxidativo se asocia con disfunción mitocondrial, ya sea como consecuencia del microambiente proinflamatorio o como mecanismo que lo perpetúa. La alteración de la cadena respiratoria y la reducción de la producción de ATP pueden promover un “*ciclo*” de mayor generación de ROS, facilitando la vulnerabilidad neuronal y síntomas como fatiga, enlentecimiento psicomotor y compromiso cognitivo. Además, el daño oxidativo puede potenciar otros mecanismos ya descritos en esta revisión, como la excitotoxicidad glutamatérgica y la disminución de factores neurotróficos, reforzando el carácter multifactorial del endotipo inflamatorio.^{22,23}

1.6. Alteración del eje microbiota-intestino-cerebro

La microbiota intestinal es crucial para la salud, ya que influye en la homeostasis inmune, la regulación hormonal y la producción de metabolitos.^{12,23} Existe una comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro a través del eje microbiota-intestino-cerebro.^{11,23}

Las investigaciones asocian la depresión con alteraciones en la composición y diversidad de la microbiota intestinal, un estado conocido como disbiosis.²³ Aunque los hallazgos varían, se reporta una reducción específica de bacterias productoras de butirato, como *Faecalibacterium* y *Coprococcus* (vinculadas con una mejor calidad de vida), así como un aumento de géneros potencialmente proinflamatorios.²³

La disbiosis puede dañar la barrera hematointestinal, aumentando su permeabilidad.^{12,23} Esto permite que componentes bacterianos (como los lipopolisacáridos [LPS]) pasen al torrente sanguíneo.²⁴ Se han detectado niveles elevados de anticuerpos contra LPS en pacientes con TDM, lo que sugiere esta mayor permeabilidad. El LPS y las citocinas inflamatorias pueden desencadenar inflamación sistémica que contribuye a la neuroinflamación y a los síntomas depresivos.²⁴

La microbiota intestinal también modifica la función y el desarrollo de la microglía a través de metabolitos microbianos (como los ácidos grasos de cadena corta [AGCC]).^{23,24} Además, la disbiosis afecta el metabolismo del triptófano, desviándolo hacia la vía de la quinurenina.²⁴

El nervio vago es una conexión fundamental y directa en el eje microbiota-intestino-cerebro, que facilita la comunicación bidireccional.²⁵ Sus fibras aferentes (sensoriales) en el intestino detectan citocinas inflamatorias y productos

microbianos (LPS y AGCC), y transmiten esta información a través del núcleo del tracto solitario (NTS), el hipotálamo y el sistema límbico. Esta vía neural permite que las señales inflamatorias y las provenientes de la microbiota intestinal influyan en la función cerebral, la neuroinmunidad y el comportamiento.^{24,25} Además, el nervio vago media el reflejo inflamatorio, un mecanismo mediante el cual el cerebro puede modular las respuestas inmunes periféricas y la inflamación intestinal. La disrupción de la función vagal puede exacerbar la neuroinflamación mediada por la disbiosis intestinal.²⁵

2. Implicaciones clínicas del modelo inflamatorio de la depresión

2.1. Concepto de “inmunofenotipo depresivo” o “depresión inflamatoria”

La evidencia creciente sobre la participación de la inflamación en el TDM ha llevado al reconocimiento de que la depresión presenta un componente inflamatorio relevante en un subgrupo de pacientes, caracterizado por la presencia de “*inflamación crónica de bajo grado*”, definida por niveles elevados de marcadores inflamatorios circulantes (PCR, hs-PCR, IL-1 β , IL-6 y TNF- α). Estos pacientes a menudo

exhiben falta de respuesta o resistencia a los tratamientos antidepresivos dirigidos principalmente a los sistemas monoaminérgicos, y presentan un conjunto de síntomas depresivos atípicos asociados con disregulaciones energéticas y mecanismos inmunometabólicos.^{21,25}

Estos marcadores inflamatorios se proponen como posibles biomarcadores para identificar este inmunofenotipo.²⁶ Asimismo, podrían ser útiles para seleccionar y guiar el tratamiento, abriendo nuevas vías hacia la medicina de precisión en el manejo de la depresión en aquellos pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse.²⁶ Los pacientes con síntomas atípicos de depresión (endofenotipo inflamatorio) se caracterizan clínicamente por presentar mayor anhedonia, fatigabilidad, reactividad emocional conservada, hipersomnia, hiperfagia, aumento de peso u obesidad.²⁶

2.2. Potenciales biomarcadores para diagnóstico, estratificación y seguimiento

En el **cuadro I** se resumen los principales biomarcadores inflamatorios estudiados en el contexto del TDM, organizando su utilidad clínica en tres categorías: diagnóstico, estratificación de la gravedad y seguimiento/pronóstico.^{25,26}

Cuadro I Biomarcadores propuestos para el abordaje del inmunofenotipo inflamatorio de la depresión

Biomarcador	Diagnóstico	Estratificación de gravedad	Seguimiento / Pronóstico
TSPO	Elevación en PET cerebral de pacientes con depresión	Correlación con HDRS en corteza cingulada	Evaluación de neuroinflamación y respuesta al tratamiento
CRP / hs-CRP	Marcador accesible de inflamación de bajo grado	Niveles altos vinculados a depresión no melancólica y riesgo suicida	Predice respuesta a antidepresivos y eficacia de antiinflamatorios
Citocinas (IL-1β, IL-6, TNF-α)	Elevadas en TDM, asociadas con gravedad y suicidio	Perfil inmunológico correlacionado con síntomas	Indicadores de resistencia a tratamiento y evolución clínica
Genes en Monocitos	Distinguen depresión inflamatoria de otros subtipos	Firma genética positiva en TDM resistente	Predicen baja respuesta a tratamiento
Proteína S100β	Elevación sérica en depresión	—	Predice respuesta y remisión con tratamiento
ICAM-1 / VCAM-1 / PAI-1	Indicadores de ambiente proinflamatorio	Asociados a síntomas afectivos	Relación con respuesta a tratamiento y vulnerabilidad
BDNF	Disminuido en TDM y TAB	Inversamente relacionado con gravedad	Se incrementa tras tratamiento eficaz
Vía Quinurenina	Alteraciones en TDM y somatización	Asociación con conducta suicida	Cambio con ketamina y probióticos mejora síntomas
NLR	Asociado a depresión	—	—

TSPO: proteína de translocación; CRP: Proteína C Reactiva; ICAM-1: molécula de adhesión intercelular 1; VCAM-1: molécula de adhesión celular vascular 1; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno-1; BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; NLR: Relación neutrófilo-linfocito

3. Estrategias terapéuticas con efecto inmunomodulador y/o antiinflamatorio

El abordaje terapéutico de la depresión desde la perspectiva inflamatoria puede clasificarse en dos grandes grupos: farmacológico y no farmacológico.²⁷

3.1. Estrategias farmacológicas

En el ámbito farmacológico, se ha documentado que los antidepresivos convencionales (incluidos los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina [ISRS], los inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina [IRSN] y los antidepresivos tricíclicos [ATC]) poseen propiedades inmunomoduladoras.²⁷ Estos no solo ejercen su acción clásica sobre los sistemas monoaminérgicos, sino que además atenúan la activación microglial y astrocitaria y contribuyen a la reducción de marcadores inflamatorios periféricos (IL-6, TNF- α e IL-1 β).²⁸

Más recientemente, han cobrado interés los agentes antiinflamatorios utilizados como coadyuvantes.²⁸ Los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) (como el celecoxib) han demostrado mejorar la eficacia de los antidepresivos en el TDM. Una estrategia aún más específica la constituyen los inhibidores de citocinas, considerados una forma “pura” de intervención antiinflamatoria.^{27,28} Entre estos destacan los antagonistas del TNF (como el infliximab y el etanercept), que han mostrado potencial antidepresivo en subgrupos de pacientes con depresión e inflamación elevada. Asimismo, los agentes dirigidos a citocinas (IL-6, IL-12 e IL-23) han reportado efectos positivos, particularmente en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas comórbidas (artritis reumatoide, psoriasis, entre otras).^{21,28}

También se han explorado los inhibidores de mTORC1 (como la rapamicina), que han demostrado prolongar los efectos antidepresivos de la ketamina, modular la función del receptor de glucocorticoides y restaurar la retroalimentación negativa del eje HHA. Por último, la metformina y la pioglitazona, cuyo perfil antiinflamatorio, antioxidante y neuroprotector las convierte en opciones coadyuvantes atractivas.²⁸ A ello se suman los nutraceuticos, entre los cuales los ácidos grasos omega-3, en particular el eicosapentaenoico (EPA), han mostrado eficacia en pacientes con TDM e inflamación elevada.²⁹

3.2. Estrategias no farmacológicas

Las estrategias no farmacológicas han cobrado gran relevancia, especialmente en el marco de la medicina del estilo de vida.^{28,29} El ejercicio físico regular ha demostrado

consistentemente efectos antiinflamatorios, asociados con una disminución de los niveles de estrés, mejor regulación inmunitaria y mejoría de la calidad de vida. Las terapias mente-cuerpo, como el yoga, la meditación y el tai chi, también ejercen efectos beneficiosos al modular la respuesta emocional frente al estrés, lo que se refleja en la reducción de biomarcadores como la PCR.²⁹

Las intervenciones dietéticas constituyen otro recurso importante, ya que una dieta rica en polifenoles y otros compuestos antiinflamatorios puede modular el sistema inmune a través de la microbiota intestinal. En este sentido, el uso de probióticos y prebióticos representa una estrategia prometedora, pues la modulación del eje intestino-cerebro ha mostrado capacidad para mejorar síntomas depresivos y reducir niveles de hs-CRP.^{28,29} Otra intervención innovadora es la estimulación del nervio vago, que busca restaurar la homeostasis inmunológica.²⁹

Discusión

La evidencia revisada respalda de manera consistente la existencia de un endotipo inflamatorio dentro del TDM, lo que representa un cambio de paradigma frente a la hipótesis monoaminérgica clásica.^{27,29} La activación inmunitaria periférica y central modifica procesos clave como la neurotransmisión, la neuroplasticidad y la regulación del eje HHA, mediante mecanismos que incluyen la activación glial, la disfunción de las barreras intestinal y hematoencefálica y alteraciones en la vía de la KYN.^{28,29}

Resulta necesario considerar que el modelo inflamatorio puede integrarse con otras dimensiones biológicas emergentes que también contribuyen a explicar la heterogeneidad clínica del TDM. Estudios recientes han mostrado que ciertos perfiles inmunometabólicos, caracterizados por resistencia a la insulina, disfunción mitocondrial y aumento de marcadores de estrés oxidativo, pueden interactuar con la inflamación sistémica para amplificar la vulnerabilidad al TDM.³⁰ Estas alteraciones metabólicas podrían modular la sensibilidad a citocinas proinflamatorias, alterar la disponibilidad de triptófano y potenciar la activación microglial, estableciendo así un eje inflamación-metabolismo-neuroplasticidad con relevancia clínica.³⁰

Por otra parte, la evidencia derivada de estudios transcriptómicos y epigenéticos sugiere que la inflamación crónica puede inducir modificaciones en la expresión génica relacionadas con la neuroinmunomodulación, la plasticidad sináptica y la regulación del eje HHA.^{19,30} Esto podría explicar la persistencia de síntomas en pacientes con curso crónico o de difícil tratamiento (aproximadamente 30 a 50% de los pacientes). Integrar estos hallazgos en futuros modelos

permitirá esclarecer mejor los mecanismos causales y delimitar subgrupos clínicos más precisos.

En este sentido, el avance hacia una psiquiatría personalizada no solo dependerá de la identificación de biomarcadores inflamatorios fiables, sino también de su combinación con métricas metabólicas, neuroendocrinas y moleculares,^{25,30} lo que permitirá construir perfiles biológicos integrados. Este enfoque multimodal facilitará intervenciones más específicas y la selección óptima de estrategias antiinflamatorias, metabólicas o combinadas, contribuyendo al desarrollo de algoritmos clínicos capaces de mejorar la predicción de respuesta y la toma de decisiones terapéuticas.^{27,28,29,30}

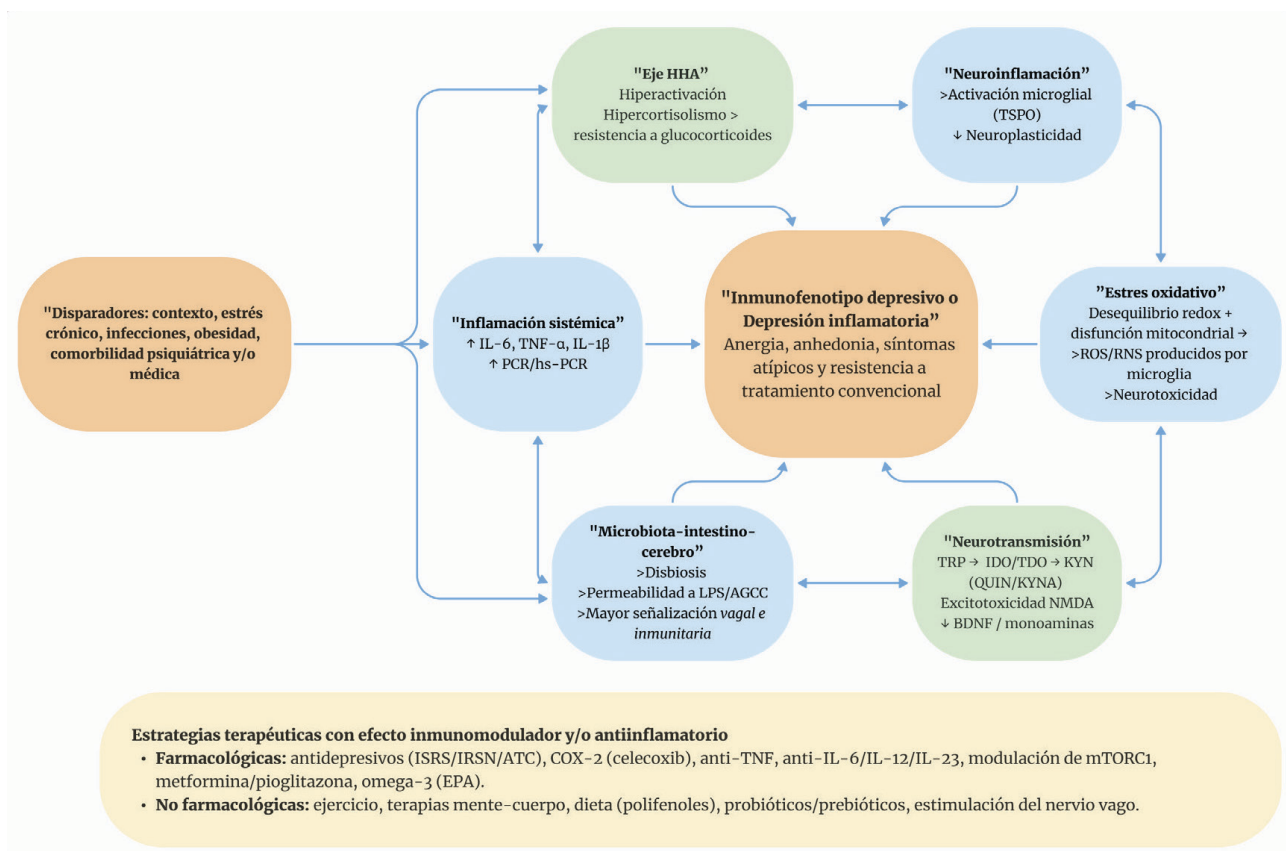
La literatura sugiere que los agentes antiinflamatorios poseen un potencial antidepressivo específico, aunque condicionado a la adecuada estratificación de los pacientes.^{28,29} Ensayos clínicos y metaanálisis han mostrado que los inhibidores de la COX-2 mejoran la respuesta al combinarse con antidepressivos, mientras que su efecto es limitado en monoterapia y en muestras no seleccionadas.³⁰ Un patrón similar se observa con nutraceuticos como el ácido eicosapentaenoico (EPA), más eficaz en individuos con inflamación basal elevada (hs-CRP ≥ 1 mg/L).^{11,30}

Por el contrario, estudios con infliximab o minociclina arrojan resultados inconsistentes cuando no se diferencian los perfiles inflamatorios, lo que resalta la importancia de diseños que integren los marcadores inflamatorios. La falta de homogeneidad en las poblaciones estudiadas, la variabilidad en la duración de los ensayos y la ausencia de consensos sobre las dosis óptimas explican en buena medida estas discrepancias.³⁰

Más allá de los fármacos, las estrategias no farmacológicas muestran un papel complementario en la modulación inflamatoria.^{28,30} El ejercicio físico regular ha demostrado reducir biomarcadores inflamatorios y mejorar los síntomas depresivos, mientras que la modulación de la microbiota mediante probióticos y prebióticos, así como el uso de omega-3, consolidan un enfoque integrativo.³⁰ Incluso, intervenciones innovadoras como la estimulación del nervio vago abren nuevas perspectivas al incidir directamente en el eje intestino-cerebro. Estas alternativas, respaldadas por mecanismos fisiológicos plausibles, refuerzan el interés en explorar abordajes combinados y personalizados^{29,30} (figura 1).

Sin embargo, la investigación enfrenta limitaciones significativas que obstaculizan su traslación clínica. Una de las principales es la heterogeneidad metodológica: los estudios

Figura 1 Diagrama de la fisiopatología y tratamiento del inmunofenotipo depresivo o depresión inflamatoria



difieren en el tipo de intervención, la duración del tratamiento y las escalas empleadas para medir síntomas, lo que dificulta la comparación de resultados. A nivel diagnóstico, aún no existen criterios consensuados ni biomarcadores específicos para la depresión inflamatoria.^{28,30} Aunque marcadores como la hs-PCR y la IL-6 son útiles para la estratificación, carecen de especificidad, ya que se elevan en diversas condiciones médicas y psiquiátricas. Asimismo, sigue sin resolverse la cuestión de la direccionalidad de la relación inflamación-depresión, un aspecto fundamental para orientar la investigación terapéutica. A esto se suma que la inhibición indiscriminada de citocinas puede comprometer funciones fisiológicas esenciales y generar efectos adversos, lo que obliga a un uso cauteloso de estas estrategias.³⁰

Conclusiones

La depresión inflamatoria constituye un modelo robusto que explica parte de la heterogeneidad clínica del TDM y ofrece oportunidades concretas para avanzar hacia la medicina personalizada. La clave para la próxima generación de

tratamientos no radica en aplicar intervenciones antiinflamatorias de manera universal; por lo tanto, la investigación futura debe enfocarse en establecer consensos internacionales que definan biomarcadores confiables y criterios diagnósticos específicos, además de realizar estudios longitudinales con muestras amplias que permitan esclarecer la causalidad y la seguridad a largo plazo.

En la actualidad, será clave integrar dimensiones inmunológicas, microbianas, neuronales, psicológicas y ambientales para caracterizar endotipos de depresión y validar intervenciones tanto farmacológicas como no farmacológicas. De cara al futuro, se recomienda incorporar la evaluación de biomarcadores inflamatorios en la valoración inicial de los pacientes con TDM y alinear los tratamientos según el perfil inmunológico de cada individuo.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Doney E, Cadoret A, Dion-Albert L, et al. Inflammation-driven brain and gut barrier dysfunction in stress and mood disorders. Robinson O, editor. *European Journal of Neuroscience*. 2021 May 17;55(9-10):2851–94. <https://doi.org/10.1111/ejn.15239>
2. Mosiolek A, Pięta A, Jakima S, et al. Effects of Antidepressant Treatment on Peripheral Biomarkers in Patients with Major Depressive Disorder (MDD). *Journal of Clinical Medicine*. 2021 Apr 15;10(8):1706. <https://doi.org/10.3390/j.2021.10.8.1706>
3. Réus GZ, Manosso Luana M, Quevedo J, et al. Major depressive disorder as a neuro-immune disorder: Origin, mechanisms, and therapeutic opportunities. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2023 Dec;155:105425. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105425>
4. Hartmann TE, Robertson CV, Miller TD, et al. Associations between exercise, inflammation and symptom severity in those with mental health disorders. *Cytokine*. 2021 Oct;146:155648. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155648>
5. Dregan A, Matcham F, Harber-Aschan L, et al. Common mental disorders within chronic inflammatory disorders: a primary care database prospective investigation. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020 May;78(5):688–95. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214676>
6. Yirmiya R. The inflammatory underpinning of depression: An historical perspective. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2024 Nov;122:433–43. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2024.08.048>
7. Kouba BR, de Araujo Borba L, Borges de Souza P, et al. Role of Inflammatory Mechanisms in Major Depressive Disorder: From Etiology to Potential Pharmacological Targets. *Cells*. 2024 Feb 28;13(5):423. <https://doi.org/10.3390/cells13050423>
8. Suneson K, Söderberg Veibäck G, Lindahl J, et al. Omega-3 fatty acids for inflamed depression – A match/mismatch study. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2024 May;118:192–201. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2024.02.029>
9. Hang X, Zhang Y, Li J, et al. Comparative Efficacy and Acceptability of Anti-inflammatory Agents on Major Depressive Disorder: A Network Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*. 2021 Jul 1;12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.691200>
10. Suneson K, Lindahl J, Chamli Hårsmar S, et al. Inflammatory Depression—Mechanisms and Non-Pharmacological Interventions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Feb 6;22(4):1640. <https://doi.org/10.3390/ijms22041640>
11. Yin Y, Ju T, Zeng D, et al. “Inflamed” depression: A review of the interactions between depression and inflammation and current anti-inflammatory strategies for depression. *Pharmacological Research*. 2024 Sep;207:107–322. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107322>
12. Kopschina Feltes P, Doorduyn J, Klein HC, et al. Anti-inflammatory treatment for major depressive disorder: implications for patients with an elevated immune profile and non-responders to standard antidepressant therapy. *Journal of Psychopharmacology*. 2020 Jun 27;31(9):1149–65. <https://doi.org/10.1177/0269881117711708>
13. Arteaga-Henríquez G, Simon MS, Burger B, et al. Low-Grade Inflammation as a Predictor of Antidepressant and Anti-Inflammatory Therapy Response in MDD Patients: A Systematic Review of the Literature in Combination With an Analysis of Experimental Data Collected in the EU-MOODINFLAME Consortium. *Frontiers in Psychiatry*. 2020 Jul 9;10. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00458>
14. Sălcudean A, Popovici RA, Pitic DE, et al. Unraveling the Complex Interplay Between Neuroinflammation and Depression: A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025 Feb 14;26(4):1645. <https://doi.org/10.3390/ijms26041645>

15. Su WJ, Hu T, Jiang CL. Cool the Inflamed Brain: A Novel Anti-inflammatory Strategy for the Treatment of Major Depressive Disorder. *Current Neuropharmacology*. 2024 May;22(5):810–42. <https://doi.org/10.2174/1570159X21666230809112028>
16. Chang J, Jiang T, Shan X, et al. Pro-inflammatory cytokines in stress-induced depression: Novel insights into mechanisms and promising therapeutic strategies. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2024 Apr;131:110931. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2023.110931>
17. Kappelmann N, Lewis G, Dantzer R, et al. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Molecular Psychiatry*. 2020 Oct;23(2):335–43.
18. Hu P, Lu Y, Pan B, et al. New Insights into the Pivotal Role of the Amygdala in Inflammation-Related Depression and Anxiety Disorder. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Sep 21;23(19):11076. <https://doi.org/10.3390/ijms231911076>
19. Sforzini L, Marizzoni M, Bottanelli C, et al. Transcriptomic profiles in major depressive disorder: the role of immunometabolic and cell-cycle-related pathways in depression with different levels of inflammation. *Molecular Psychiatry*. 2024 Sep 13;30(4):1308–18. <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02736-w>
20. Alotiby A. Immunology of Stress: A Review Article. *Journal of Clinical Medicine*. 2024 Oct 25;13(21):6394. <https://doi.org/10.3390/jcm13216394>
21. Steffen J, Focken N, Çalışkan G. Recognizing depression as an inflammatory disease: the search for endotypes. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2024 Jul 1;327(1):C205–12. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00246.2024>
22. Patil C, Gawli C, Bhatt S. Targeting inflammatory pathways for treatment of the major depressive disorder. *Drug Discovery Today*. 2023 Sep;28(9). <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103697>
23. Donoso F, Cryan JF, Olavarria-Ramirez L, et al. Inflammation, Lifestyle Factors, and the Microbiome-Gut-Brain Axis: Relevance to Depression and Antidepressant Action. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2022 Apr 5;113(2):246–59. <https://doi.org/10.1002/cpt.2581>
24. Benedetti F, Zanardi R, Mazza MG. Antidepressant psychopharmacology: is inflammation a future target? *International Clinical Psychopharmacology*. 2022 Mar 31;37(3):79–81. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000403>
25. Vreijling SR, Chin Fatt CR, Williams LM, et al. Features of immunometabolic depression as predictors of antidepressant treatment outcomes: pooled analysis of four clinical trials. *The British Journal of Psychiatry*. 2023 Dec 22;224(3):89–97. <https://doi.org/10.1192/bjp.2023.148>
26. Bayes A, Weickert TW, Parker G, et al. Peripheral inflammatory markers in melancholic versus non-melancholic depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2024 Jan;159:106418. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2023.106418>
27. Miller AH. Advancing an Inflammatory Subtype of Major Depression. *American Journal of Psychiatry*. 2025 Jun 1;182(6):516–24. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20250289>
28. Upthegrove R, Corsi-Zuelli F, Couch ACM, et al. Current Position and Future Direction of Inflammation in Neuropsychiatric Disorders. *JAMA Psychiatry*. 2025 Jul 9. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2025.1369>
29. Liu P, Liu Z, Wang J, et al. Immunoregulatory role of the gut microbiota in inflammatory depression. *Nature Communications [Internet]*. 2024 Apr 8;15(1):3003. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-024-47273-w30>.
30. Nava RG, Adri AS, Filgueiras IS, et al. Modulation of neuroimmune cytokine networks by antidepressants: implications in mood regulation. *Translational Psychiatry*. 2025 Aug 23;15(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-025-03532-y>