



# Cerebro e Inflamación:

## Diferentes Vías, un Mismo Destino

ORGANIZADO POR



# Neuroplasticidad y Depresión:

## Abriendo Nuevas Vías para el Tratamiento

**Dr. Javier de Diego Adeliño**

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Universidad Autònoma de Barcelona (UAB)

Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental  
(CIBERSAM)

# Conflicto de intereses



He proporcionado **asesoramiento científico** a Johnson&Johnson, Lundbeck, Pfizer y Neuraxpharm



He participado en **reuniones médicas** organizadas por Johnson&Johnson, Lundbeck, Pfizer, Neuraxpharm, Esteve



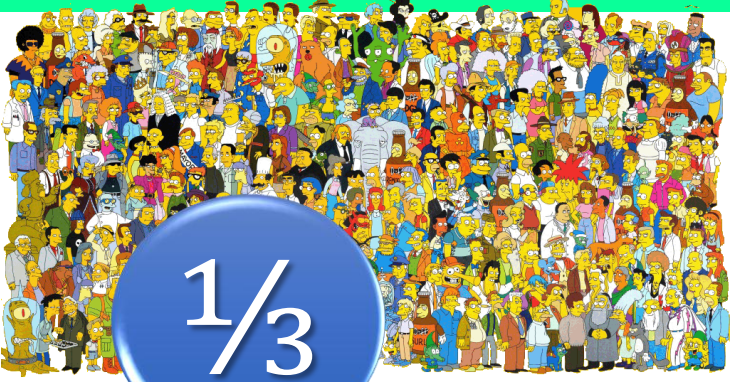
He recibido **fondos para investigación** del Instituto de Salud Carlos III y de la Fundació la Marató de TV3



He recibido pagos por **presentaciones y asesoría** de Johnson&Johnson, Lundbeck, Pfizer, Neuraxpharm, Esteve, Viatrix y Amgen



Recibo honorarios por **esta presentación**

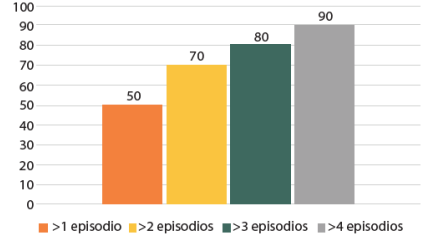


1/3

### PREVALENCIA

300 millones de personas en el mundo<sup>11</sup>  
Casi 1 de cada 5 ciudadanos Europeos<sup>12</sup>

A lo largo de la vida, la padecerán<sup>13</sup>  
1 de cada 5 mujeres  
1 de cada 8 hombres



### RECURRENCIA & CRONICIDAD

Un 15% de primeros episodios tendrán un curso crónico<sup>7</sup>  
Más de la mitad de los pacientes presentarán al menos una recurrencia<sup>8-9</sup>



### SUICIDIO y MORBIMORTALIDAD

Acortamiento expectativa de vida de 7 a 10 años<sup>10</sup>  
Causas cardiovasculares, principal razón de muerte



### DISCAPACIDAD

1ª causa discapacidad en el mundo en 2030<sup>0</sup>  
1ª causa médica de años perdidos de vida por discapacidad (DALYs) en nuestro país, por encima de otras muchas enfermedades somáticas generales<sup>1</sup>

# DEPRESIÓN

### SINTOMAS RESIDUALES

Más del 70 % de los pacientes que responden siguen presentando **síntomas residuales**<sup>5,6</sup>

### COSTES



Gran impacto en **consumo de recursos** sanitarios y en la **productividad** del individuo<sup>2-4</sup>

0. Mathers and Loncar, 2006; 1. Gènova-Maleras R Public Health 2012; 2. Wells KB, 1989; 3. Alonso J, 2004; 4. Moussavi, 2007; 5. McClintock SM, et al. 2011;31(2):180-6; 6. Conradi HJ, et al 2011; 7. Eaton et al. Arch Gen Psych 2008; 8. Gelenberg AJ, et al. Practice Guideline for treatment of MDD, APA. 2010; 9. Bircusa SL, et al. Clin Psychol Rev. 2007; 10. Chang et al. Plos One, 2011; 11. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx) <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>; 12. Eder J et al. Eur Psychiatry. 2023;13. Wang et al. Lancet 2007

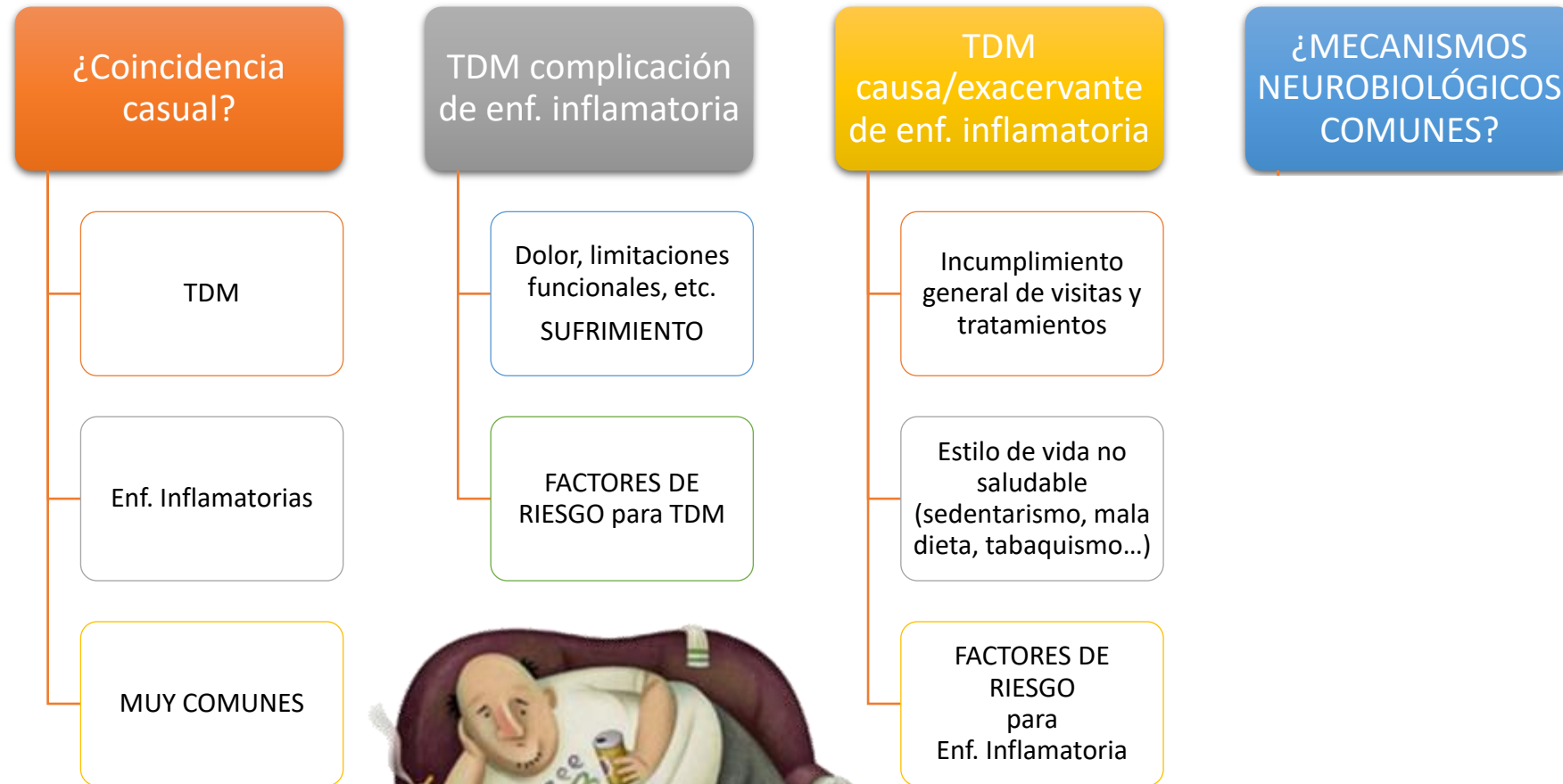
“Con una depresión, el dolor del alma pasa al cuerpo”

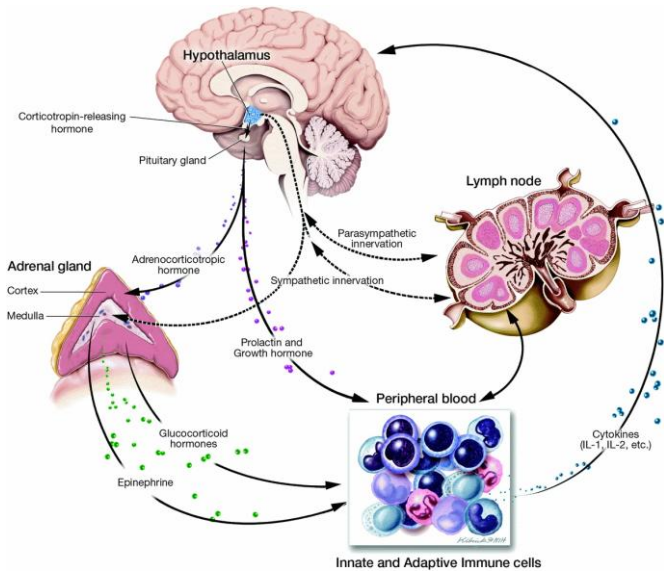


Vídeo “*Amb una depressió, el dolor de l'ànima passa al cos*” extraído de la serie #HISTORIAS HUMANAS del canal [@HospitalSantPau](#) (Barcelona) disponible en **YouTube®**



# Enfermedades inflamatorias y TDM





## Respuesta inmune innata en TDM

### ⊕ Sistema inmune periférico



- ↑ Granulocitos y monocitos
- ↑ Citoquinas pro-inflamatorias y sus receptores
- ↑ Quimioquinas
- ↑ Reactantes de fase aguda
- ↑ Prostaglandinas

Maes, 1995; Miller et al, 2009

### ↑ Monocitos/Macrófagos → conducta depresiva

- Citoquinas pro-inflamatorias circulantes
- Invasión monocitos en SNC (CPF, hipocampo, amígdala)



Wohleb et al, 2013

## Sistema inmune adaptativo en TDM

### Linfocitos B y T



- ↓ Linfocitos B regulatorios
- ↓ Núm Linfocitos T y ↓ capacidad para responder a la estimulación
- ↑ ratio Th CD4+/Th CD8+
- ↑ ratio Th1/Th2, ↑ Th17 y ↓ Linfoc. T regulatorios
- Antidepresivos → restablecen Th1/Th2

Abmetaspahic et al, 2018; Martino et al, 2012

Ratas linfopénicas → conductas depresivas que se reversion con infusión Linf.B

¿RESILIENCIA? → Efectos “anti-estrés” al recibir Linf. B de ratas sometidas a estrés



Filiano et al, 2016; Brachman et al, 2015

## Citoquinas y quimioquinas en TDM



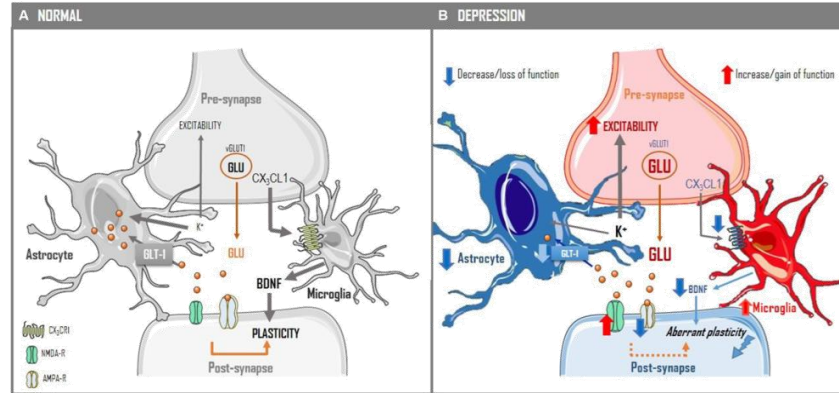
- ↑ Citoquinas proinflamatorias (IL-6, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ )
- ¿ ↓ citoquinas proinflamatorias como IFN- $\gamma$  ?
- ↑ PCR (marcador periférico de Sist. Inm. Periférico)
- ↑ Citoquinas anti-inflamatorias (menos replicado)
  - IL-2
  - IL-4
  - IL-10
  - TGF- $\beta$

Alt. de la expresión de ARNm de citoquinas en CPF de suicidios consumados

Kohler et al, 2017; Hernandez et al, 2008; Shelton et al, 2011



## Sistema inmune de SNC en TDM

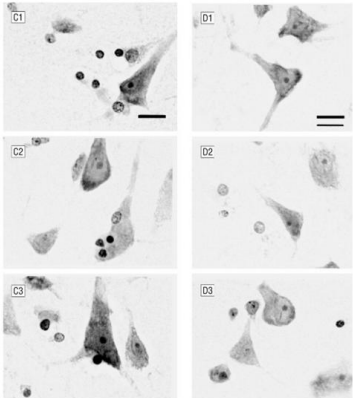


### ⊖ ASTROCITOS / ⊕ MICROGLÍA

Deterioro función neuronal, endotoxicidad y neuroinflamación

## Astrocytes en cerebros de pacientes con TDM

Controles vs TDM



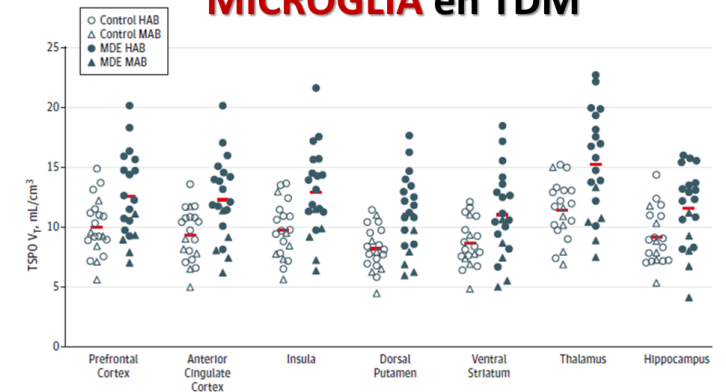
Menor recuento y alteración en la integridad  
**Cel. Gliales**  
DLPFC, OFC, SgPFC, Amígdala, Hipocampo  
de pacientes con TDM

(Rajowska & Miguel-Hidalgo, 2007)

Modelo Sanacora y cols. (2003)

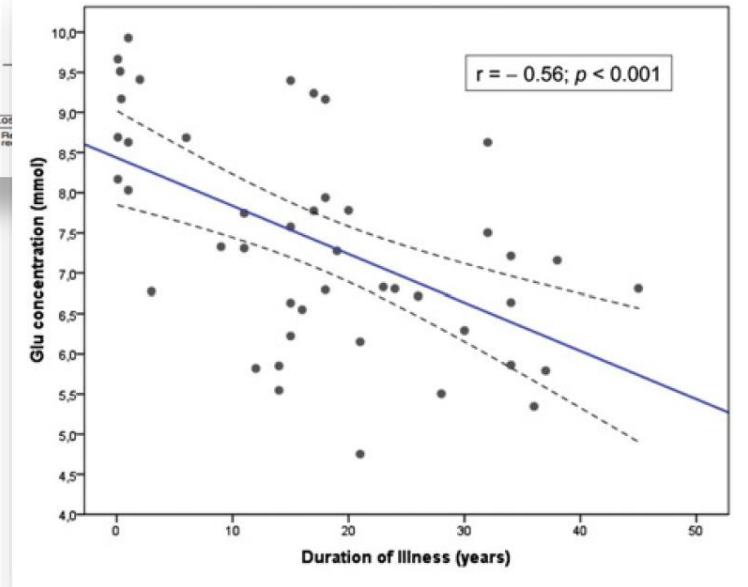
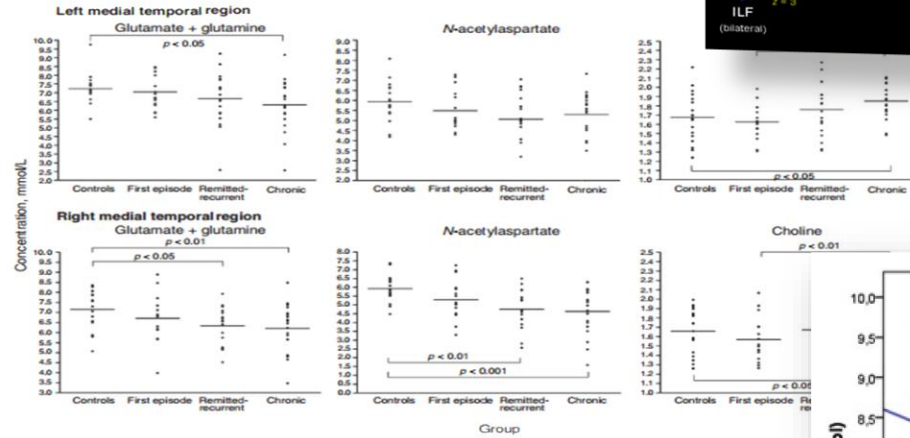
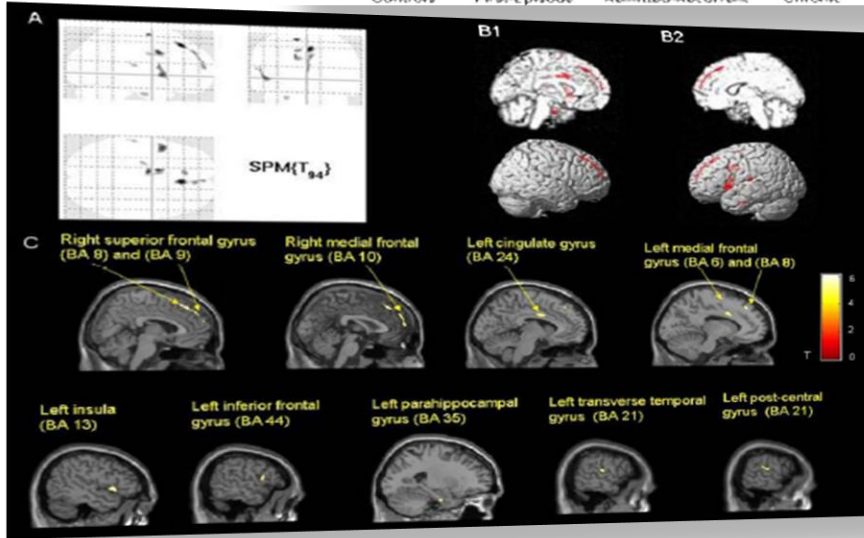
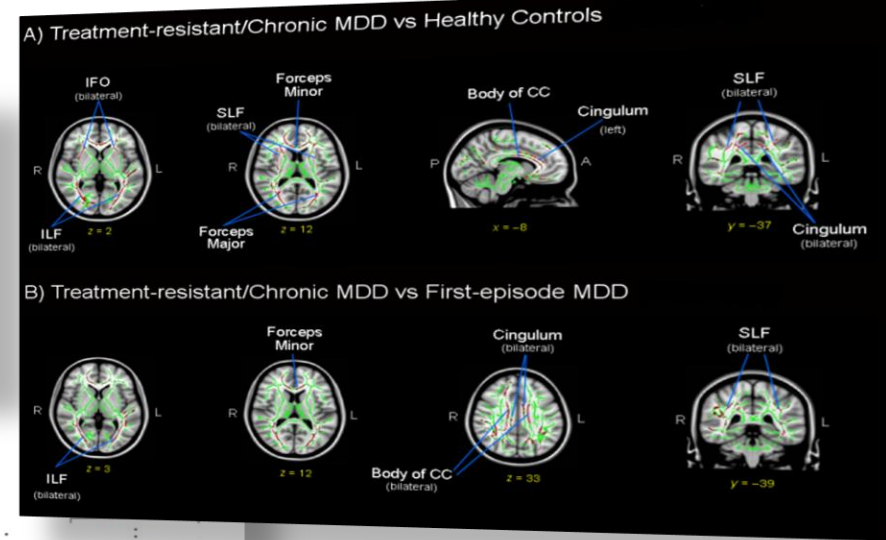
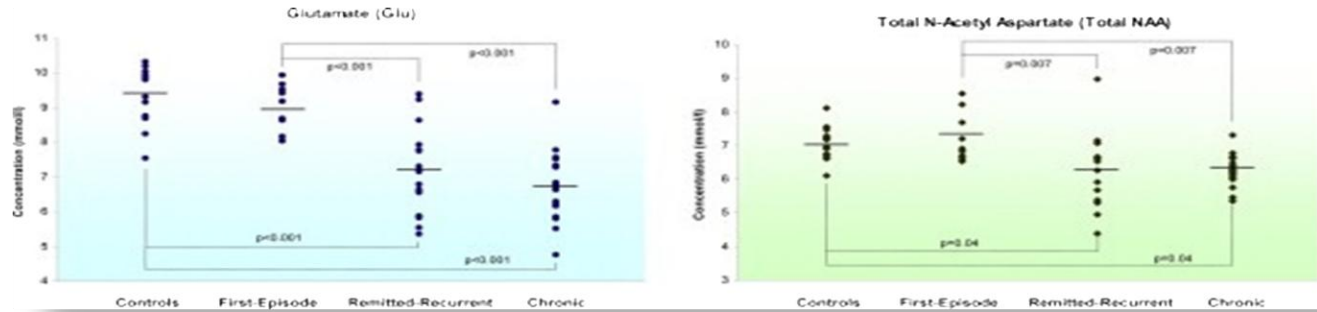


## MICROGLÍA en TDM



↑ **Densidad de la Proteína Translocadora (TSPO)**  
—marcador de **microglía** activada—  
en pacientes con TDM en regiones neuroanatómicas clave para la fisiopatología de la depresión

# Neurotoxicidad en TRD



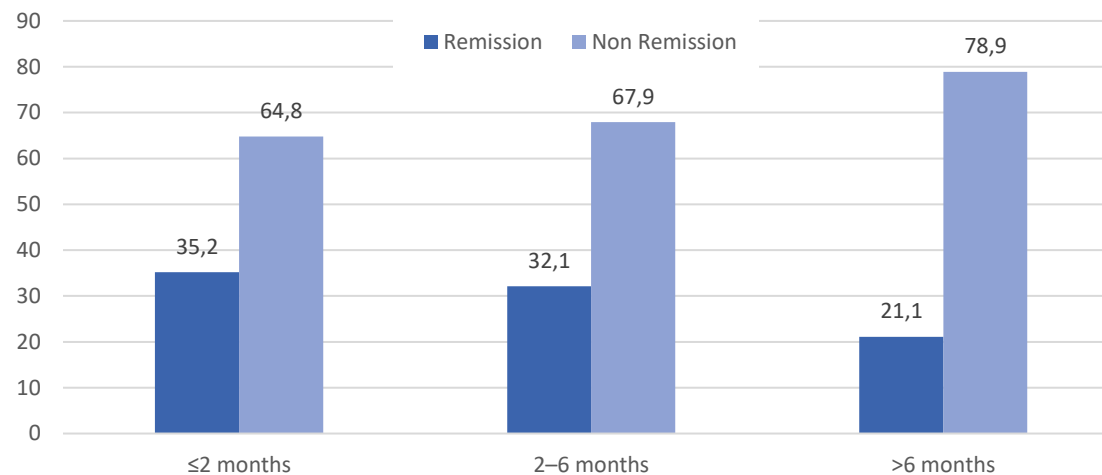
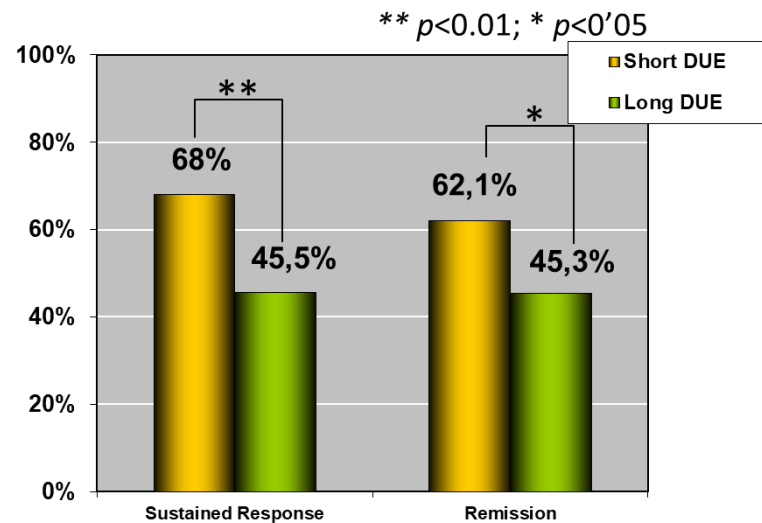
## •CURSO REFRACTARIO y/o RECURRENTE asociado a:

- ✓ Menores volúmenes (VBM)
- ✓ Alteraciones de la sustancia blanca (DTI)
- ✓ Alteraciones de los metabolitos estructurales (MRS) como NAA o Glutamato-glutamina

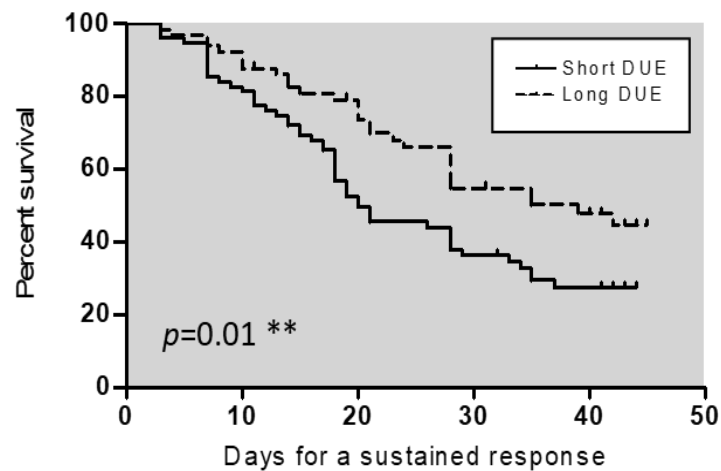
**Hipocampo**  
**CPFvm**  
**Zonas frontotemporales**



# El tiempo apremia también en Depresión



Adaptada de Bukh JD, Bock C, Vinberg M, Kessing LV. The effect of prolonged duration of untreated depression on antidepressant treatment outcome. *J Affect Disord.* 2013 15;145(1):42-8.



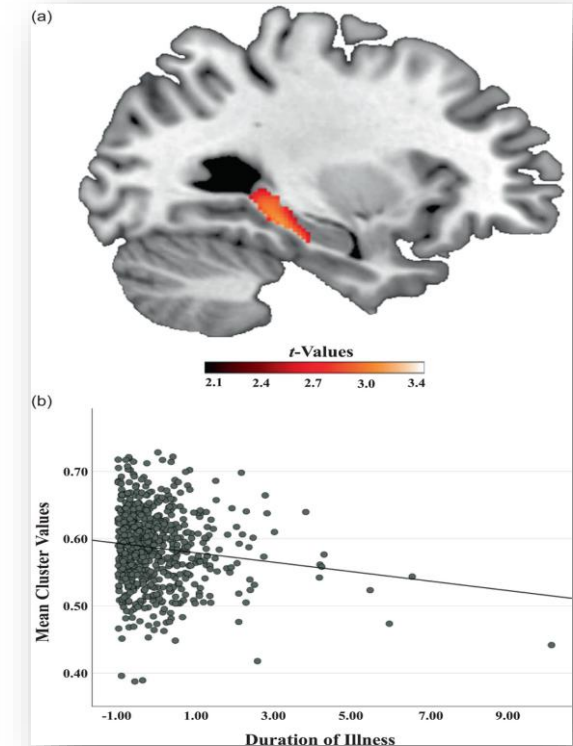
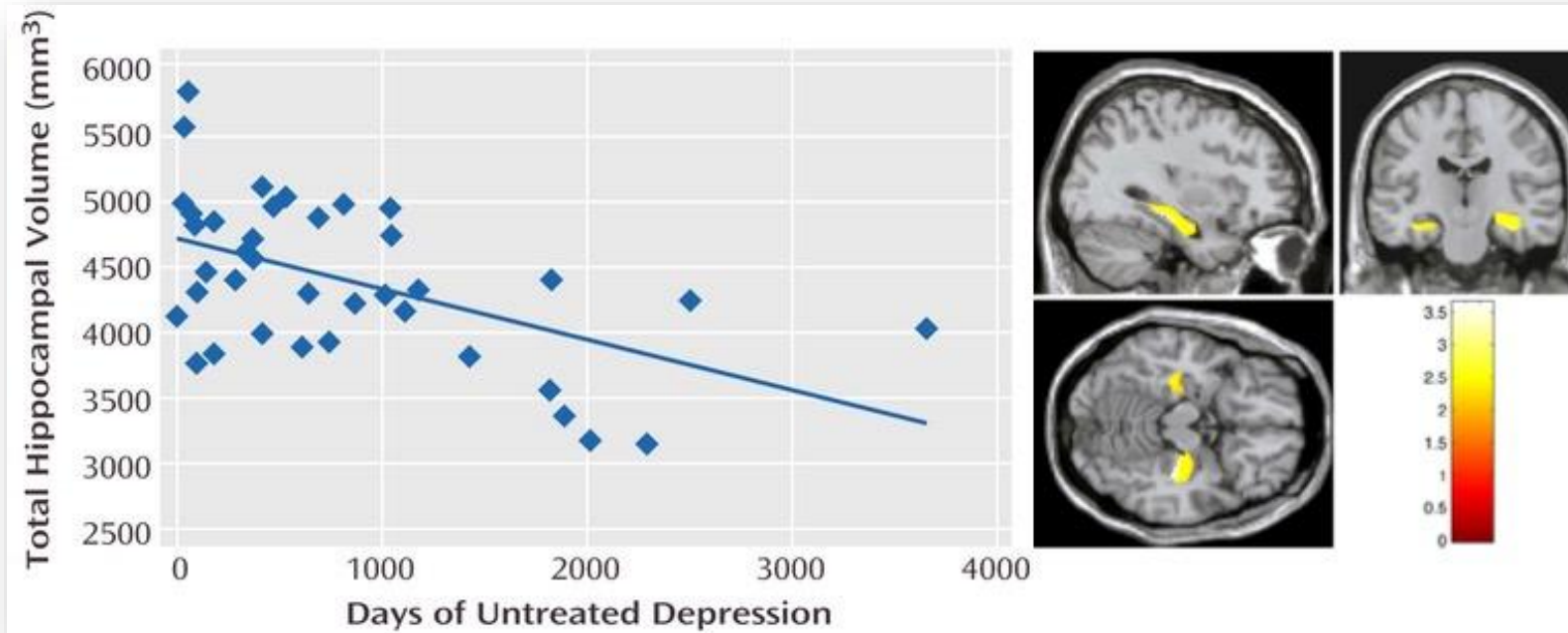
Extraídas de Diego-Adeliño J. et al. A short duration of untreated illness (DUI) improves response outcomes in first-depressive episodes. *J. Affect. Disord.* (2009)

Study or Subgroup	Short Duration		Long Duration		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	Year	M-H, Fixed, 95% CI	
DeDiego 2010	22	39	16	44	23.1%	1.55 [0.96, 2.50]	2010		
Okuda 2010	32	47	26	86	28.2%	2.25 [1.55, 3.28]	2010		
Bukh 2013	32	91	47	179	48.7%	1.34 [0.92, 1.94]	2013		
<b>Total (95% CI)</b>		<b>177</b>		<b>309</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.65 [1.31, 2.07]</b>			
Total events	86		89						
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 3.91$ , $\text{df} = 2$ ( $P = 0.14$ ); $I^2 = 49\%$									
Test for overall effect: $Z = 4.22$ ( $P < 0.0001$ )									

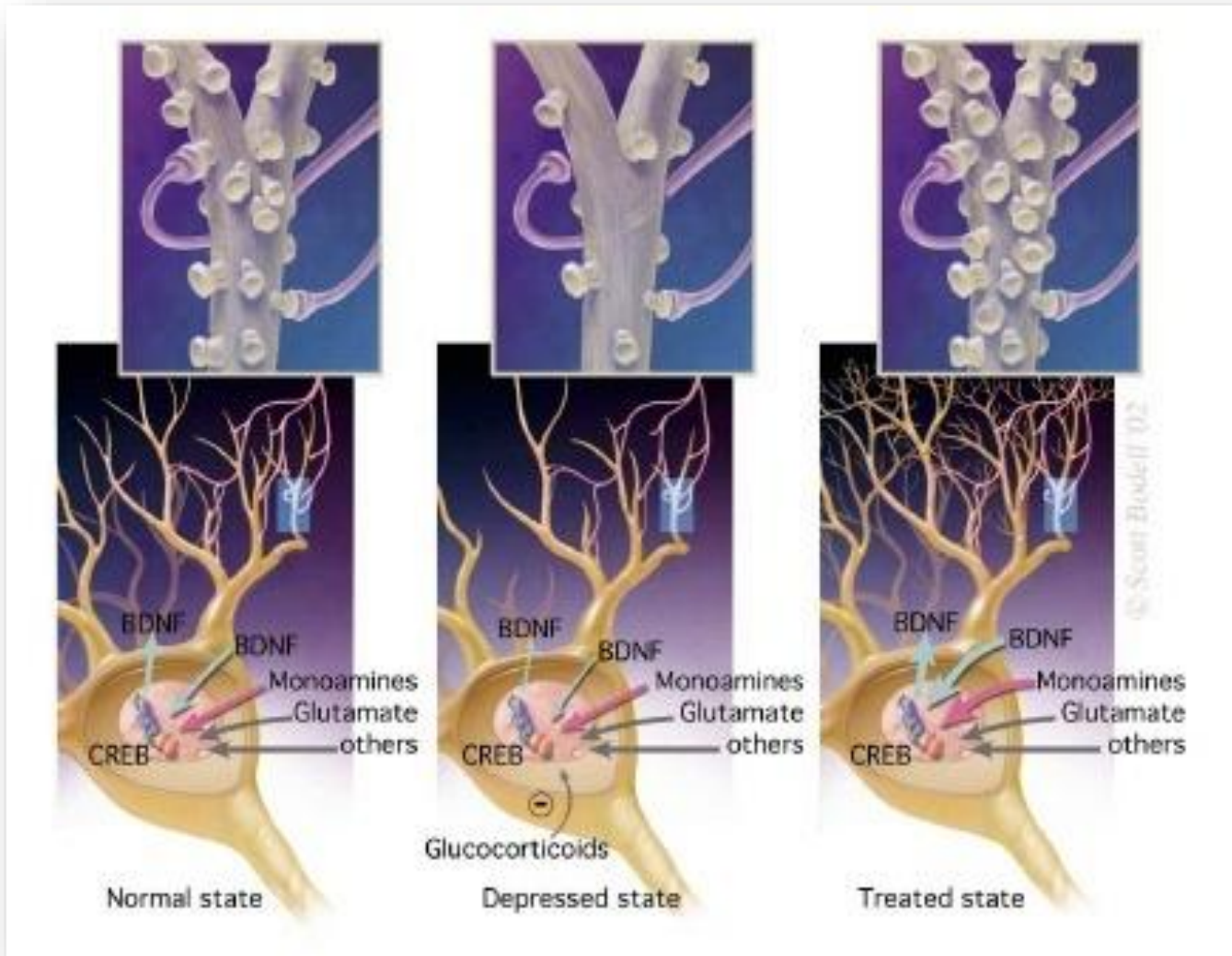
0.01 0.1 1 10 100  
Long duration Short duration

Ghio L, Gotelli S, Marcenaro M, Amore M, Natta W. Duration of untreated illness and outcomes in unipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2014 Jan;152-154:45-51

# Impacto de la demora del tratamiento en Depresión

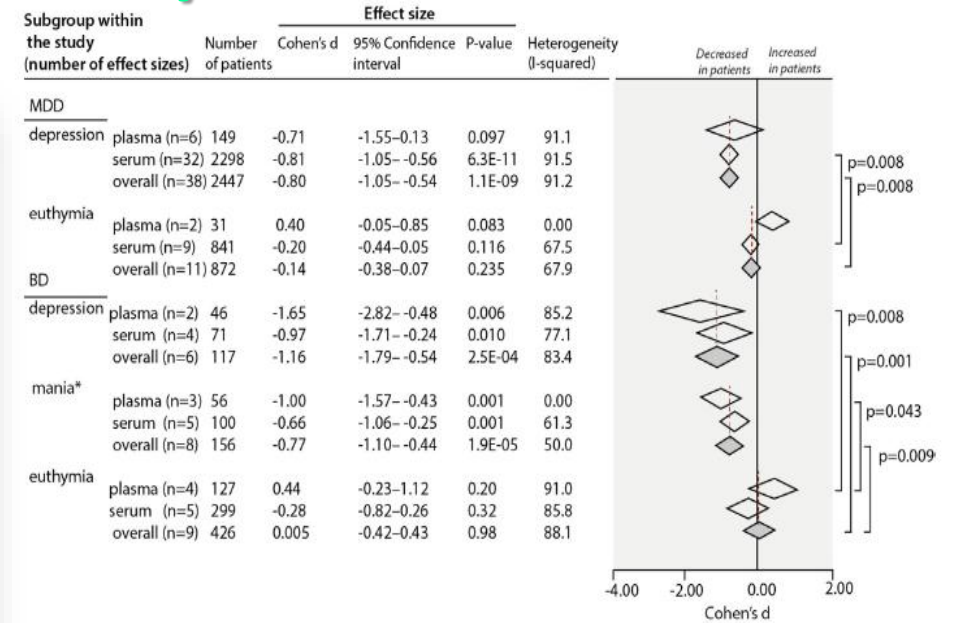


# BDNF: proteína clave en la supervivencia neuronal y arborización dendrítica



Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, et al. *Neuron*. 2002;34(1):13-25

Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, et al. *J Affect Disord*. 2015;174:432-40



Meta-analysis comparing plasma and serum levels of BDNF between major depressive disorder (MDD) and bipolar disorder (BD) in respective mood states. Cross-sectional studies. SMD standardized mean difference. \*Study by Barbosa et al. (2010) was excluded from the meta-analysis as it investigated patients with long-term BD. SMD-standardized mean difference. The dashed lines illustrate mean values for MDD and BD when compared with the control cohort. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article).

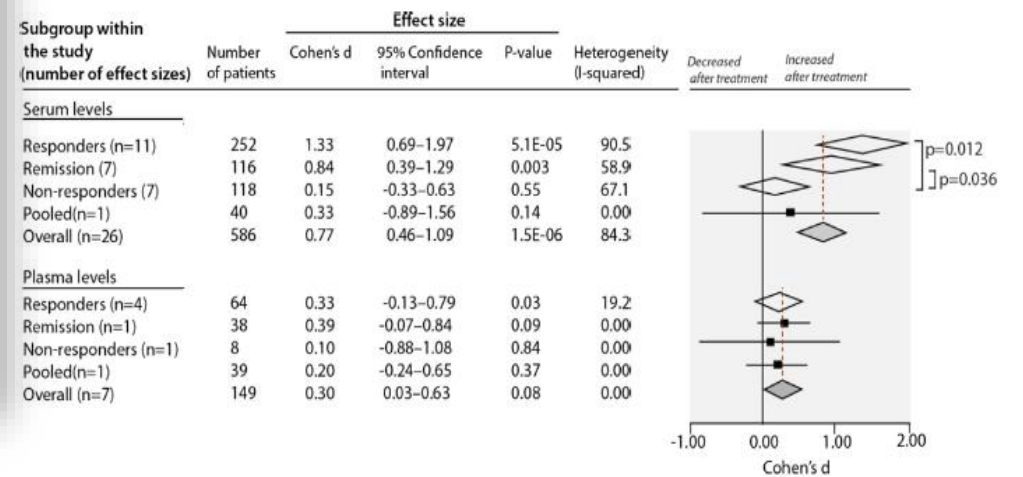


Fig. 3. Meta-analysis investigating treatment effects on serum and plasma levels of BDNF with regard to treatment efficacy in major depressive disorder (MDD). Longitudinal studies. SMD-Standardized mean difference. The dashed lines illustrate mean treatment effects for serum and plasma BDNF in MDD. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article).

# BDNF y respuesta antidepressiva a Antagonistas NMDA

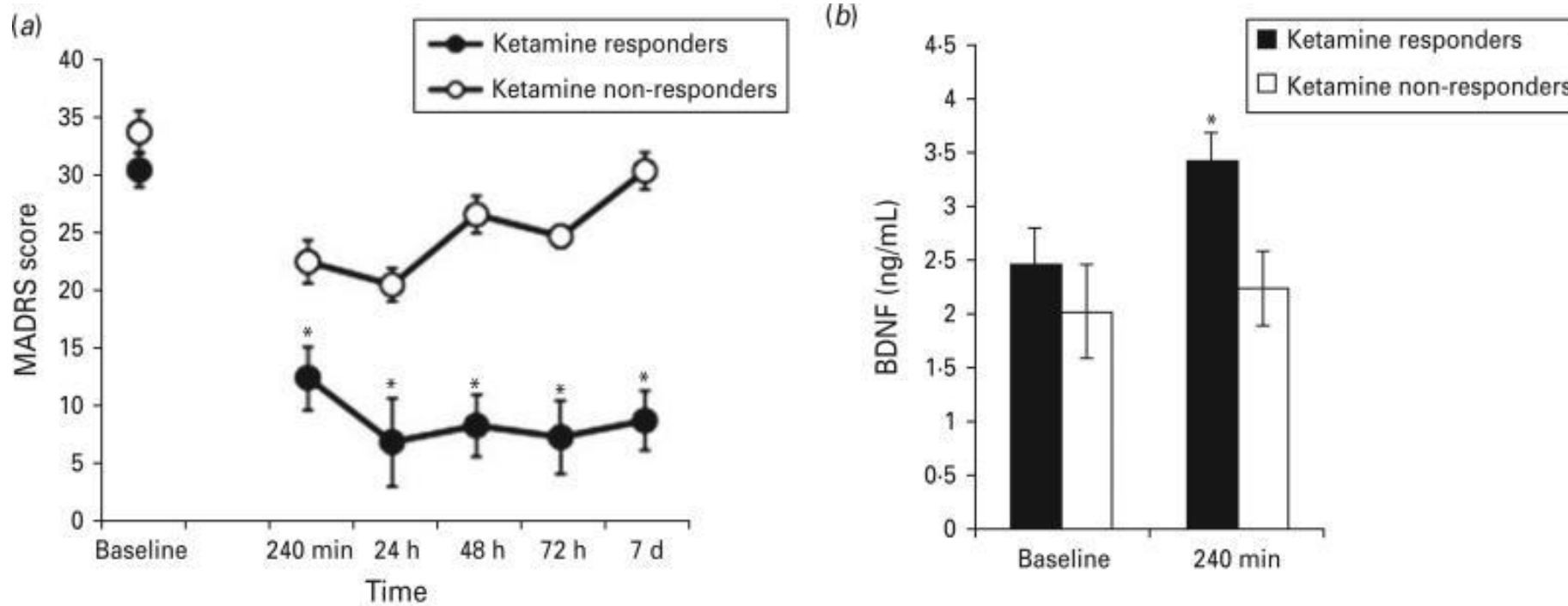
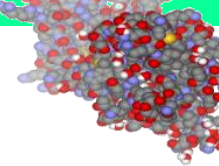


Table 1. Multiple linear regression Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale scores and plasma BDNF

	240 min	24 h	48 h	72 h	7 d
BDNF 240 min	$r = -0.897, p = 0.002$	$r = -0.791, p = 0.038$	$r = -0.944, p = 0.001$	$r = -0.777, p = 0.023$	$r = -0.659, p = 0.098$

↑ BDNF en los **pacientes respondedores a ketamina** y cuanto mayor era ese aumento a las pocas horas, mayor era la respuesta a las 24, 48 y 72 horas siguientes



# ESKETAMINA intranasal para Depresión Resistente

		DRT	
		<65 AÑOS	≥65 AÑOS
<b>Semanas 1-4</b>		<b>Dosis inicial</b>	
FASE DE INDUCCIÓN	2 sesiones por semana		
		<b>Dosis posteriores**</b>	
<b>Semanas 5-8*</b>			
FASE DE MANTENIMIENTO*	1 sesión por semana		
	<b>Desde semana 9#</b>	<b>Se recomienda continuar el tratamiento durante al menos 6 meses tras la mejoría de los síntomas<sup>1</sup></b>	
	1 sesión por semana o cada 2 semanas	Figura adaptada a partir de Tablas 1 y 2 de la Ficha Técnica de SPRAVATO®	

Esquema de posología y dosificación en DRT\*

En caso de ser necesario usar más de un dispositivo, esperar **5 minutos** entre ellos.<sup>1,2</sup>

<b>28 mg</b>	<b>56 mg</b>	<b>84 mg</b>

<b>2 horas</b>	<b>30 min</b>	<b>1 hora</b>



Se debe indicar a los pacientes que no realicen actividades potencialmente peligrosas que exijan alerta mental y coordinación motriz completas, **como conducir un vehículo o manejar maquinaria**, hasta el día siguiente después de un **sueño reparador**.<sup>2</sup>

Para mayor información de la administración de Esketamina pulverizador nasal, consultar la sección 4.2 de la Ficha Técnica.<sup>1</sup> Esketamina pulverizador nasal debe administrarse con un ISRS o IRSN para la indicación en DRT. Se deben hacer ajustes de la dosis basados en la eficacia y la tolerabilidad de la dosis previa. <sup>2</sup>Todos los cambios de dosis se deben hacer en incrementos de 28 mg. <sup>3</sup>Se deben evaluar los signos de efectos beneficiosos del tratamiento al final de la fase de inducción para determinar la necesidad de continuar el tratamiento. <sup>4</sup>Se recomienda mantener en la fase de mantenimiento la dosis que reciba el paciente al final de la fase de inducción. Durante la fase de mantenimiento, la dosis de Spravato se debe individualizar a la frecuencia más baja para mantener la remisión/respuesta. <sup>5</sup>La necesidad de continuar el tratamiento se debe reexaminar periódicamente. Todo lo detallado anteriormente deberá seguir criterio médico.





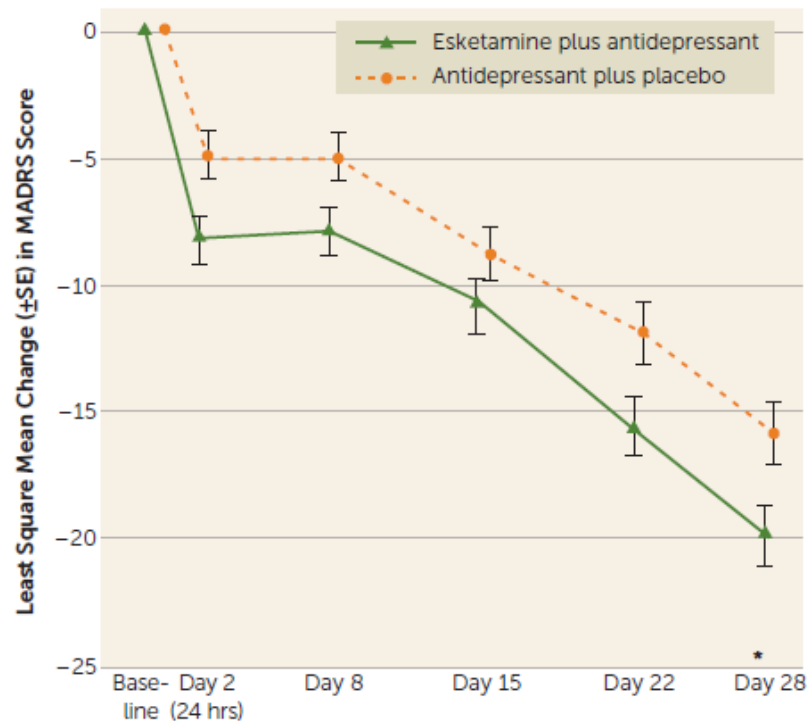


# Esketamina+AD vs Pbo+AD y cambios a las 24h y 28 días

N=227

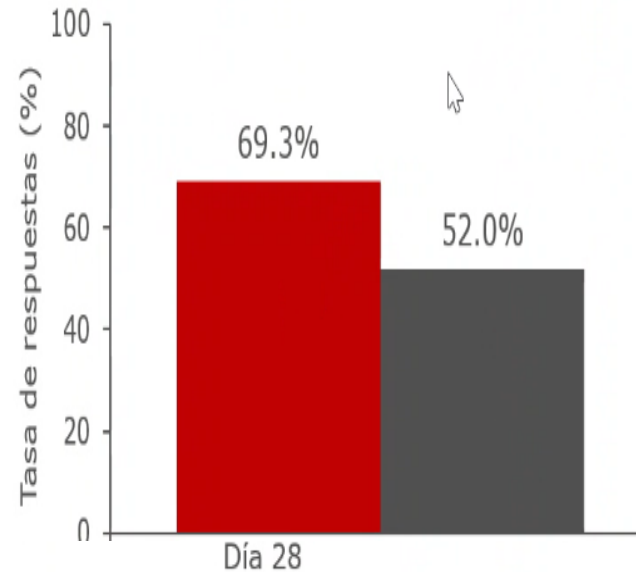
Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study

FIGURE 1. Least square mean change in Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) score over time in the double-blind treatment phase of a randomized controlled trial of esketamine nasal spray for treatment-resistant depression<sup>a</sup>



## Tasa de respuesta

NNT (IC del 95 %) = 6 (1,3; 10,2) para la respuesta y 5 (1,8; 7,5) para la remisión



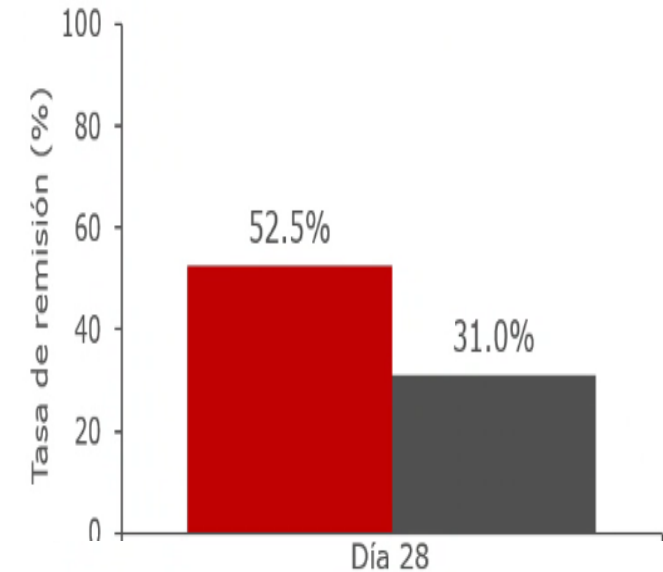
Respuesta = mejoría  $\geq 50$  % en la puntuación de la MADRS con respecto al valor basal

■ ESK + AD (n=101)

■ Placebo + AD (n=100)

Respuesta en el nivel 3 del estudio STAR\*D = 17 %; Remisión = 14 %<sup>2</sup>

## Tasa de remisión

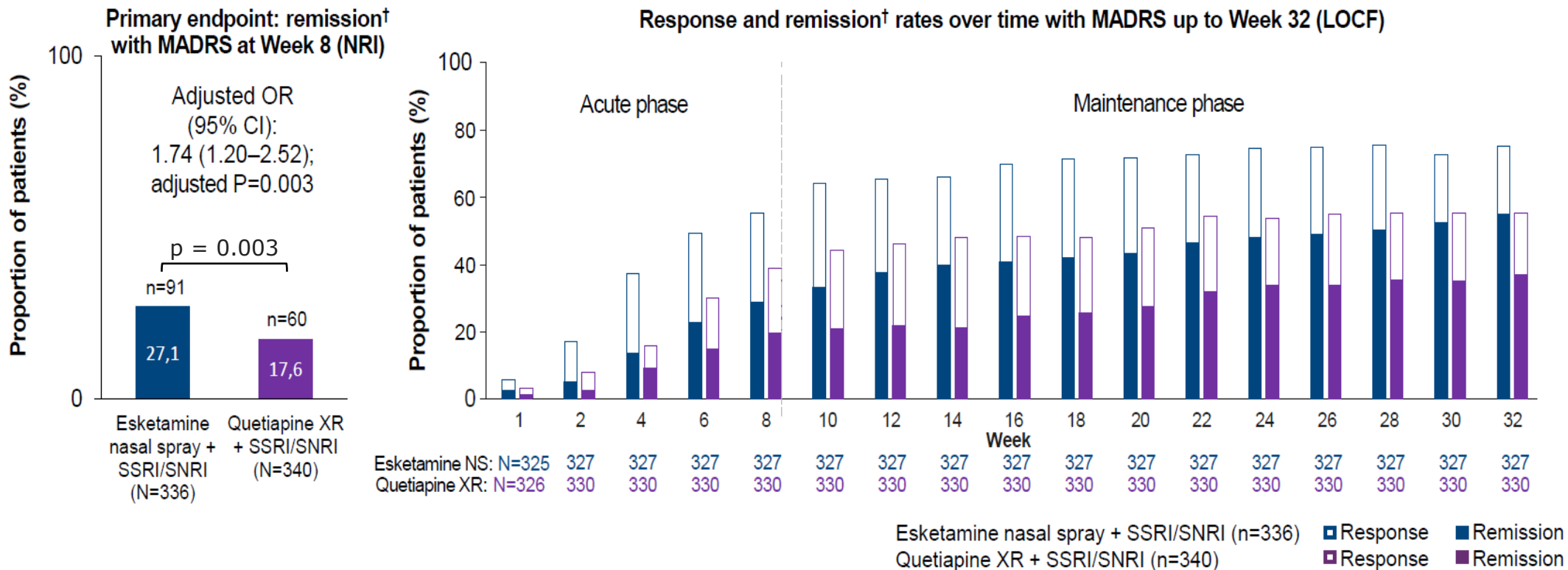


Remisión = puntuación total de la MADRS  $\leq 12$



# EFICACIA Y SEGURIDAD: ESK IN vs. QUETIAPINA XR

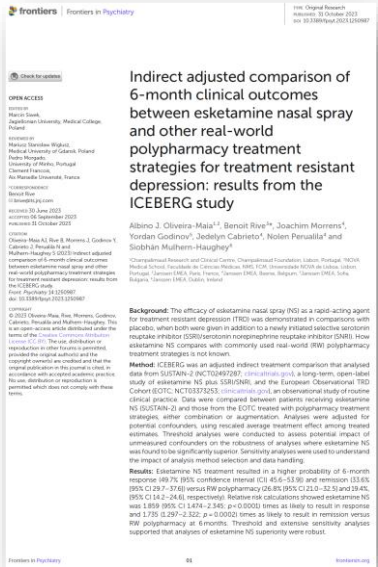
Más pacientes lograron respuesta y remisión MADRS con ESK IN+ ISRS/IRSN que con quetiapina XR + ISRS/IRSN.<sup>1,2</sup>



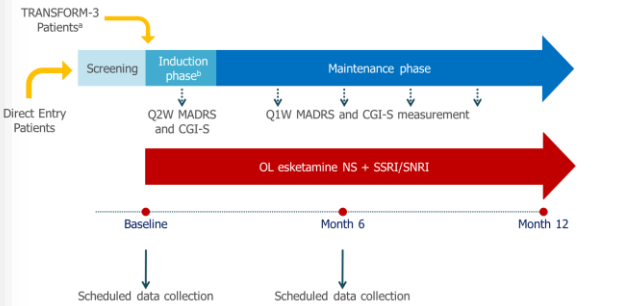
# ESK IN vs Ttos de potenciación/combinación en vida real



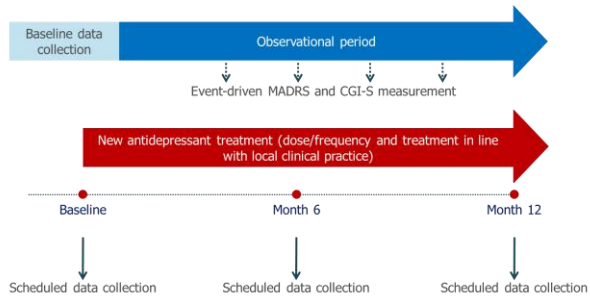
**ESK IN + ISRS/IRSN tuvo un beneficio significativo sobre estrategias de potenciación/combinación individualizadas en pacientes con TDM/DRT basadas en respuesta y remisión.<sup>1,2</sup>**



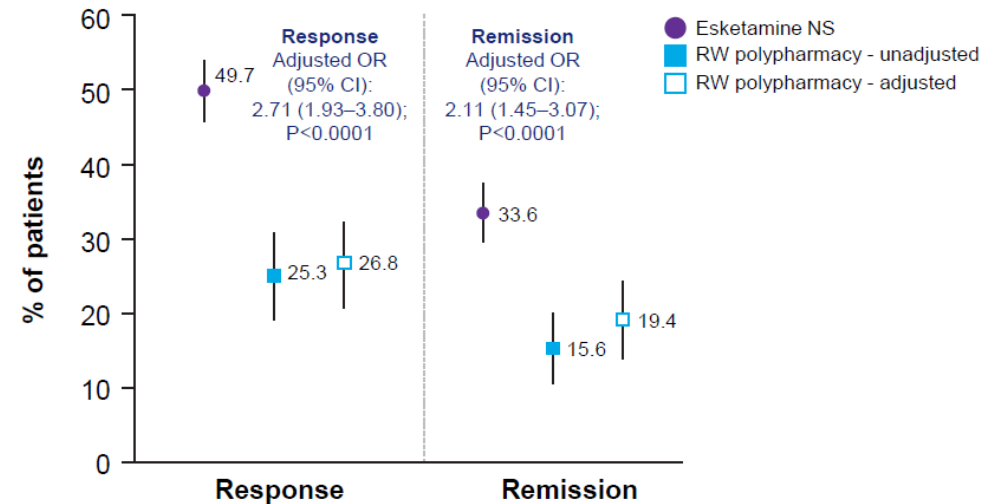
## Sustain-2 cohort study con ↓ en tto con ESK IN + ISRS/IRSN



## European Observational TRD Cohort Study con ↓ en tto con potenciación/combinación



**Pacientes que recibieron ESK IN tuvieron mayor probabilidad de respuesta y remisión a los 6 meses frente a estrategias de polifarmacia.<sup>2</sup>**

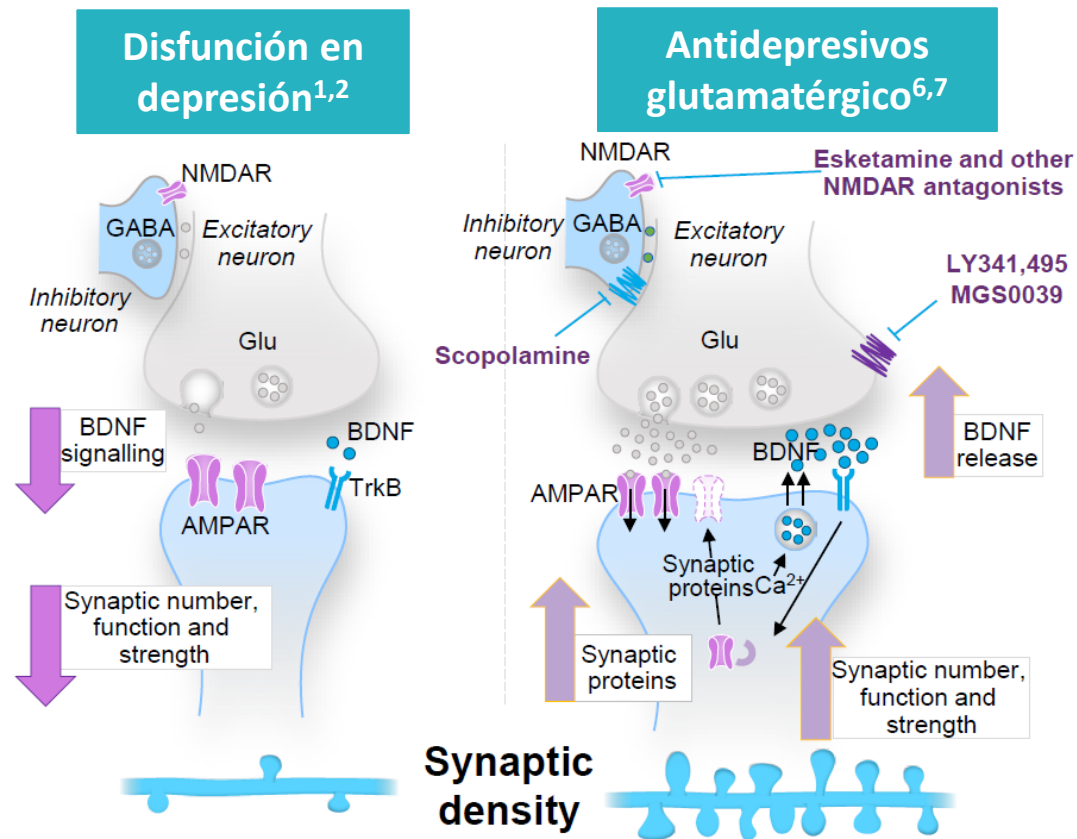


**↑85% la probabilidad de RESPUESTA**

**↑73% la probabilidad de REMISIÓN**



# ANTIDEPRESIVOS GLUTAMATÉRGICOS PUEDEN AYUDAR A RESTAURAR LA FUNCIÓN SINÁPTICA<sup>1-5</sup>



La evidencia sugiere que a través del **bloqueo del receptor NMDA**, la esketamina produce un aumento en la **liberación de glutamato**.

Este aumento en la transmisión de glutamato conduce a una mayor **estimulación del receptor AMPA**.

La estimulación del receptor AMPA conduce a la **liberación de BDNF**, lo que activa la señalización neurotrófica posterior para **aumentar la síntesis de proteínas sinápticas y la sinaptogénesis**.

**Restauración de la función sináptica**

AMPA,  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor; BDNF, brain-derived neurotrophic factor; Ca<sup>2+</sup>, calcium; GABA, gamma-aminobutyric acid; Glu, glutamate; MDD, major depressive disorder; NMDAR, N-methyl-D-aspartate receptor; TrkB, tropomyosin receptor kinase B; TRD, treatment-resistant depression.

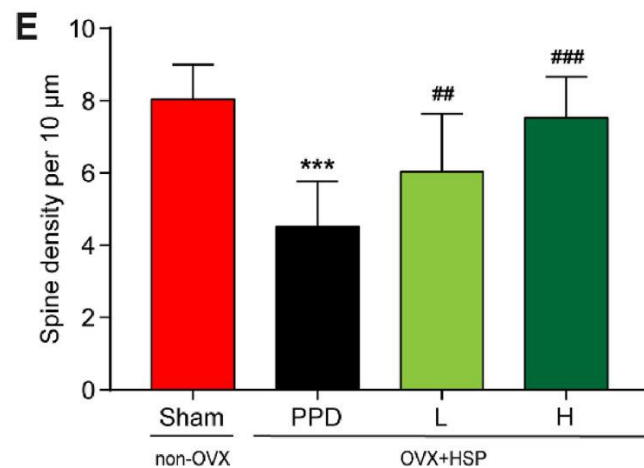
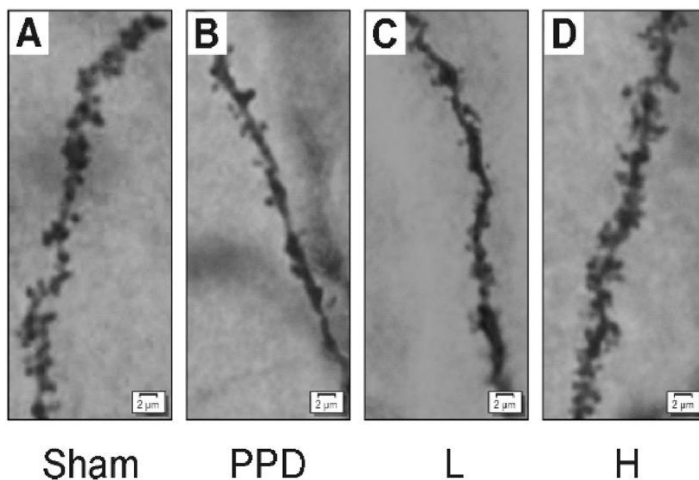
Figura adaptada de Duman RS, et al. Nat Med 2016;22:238–49.

1. Murrough JW, et al. Nat Rev Drug Discov 2017;16:472–486; 2. Sanacora G, et al. Neuropharmacology 2012;62:63–77; 3. Duman RS. Dialogues Clin Neurosci 2014;16:11–27; 4. Duman RS, et al. Nat Med 2016;22:238–49; 5. Dale E. Biochem Pharmacol 2015;95:81–97; 6. Duman RS. F1000 Res 2018;7:659; 7. Duman RS, et al. Neuron 2019;102:75–90

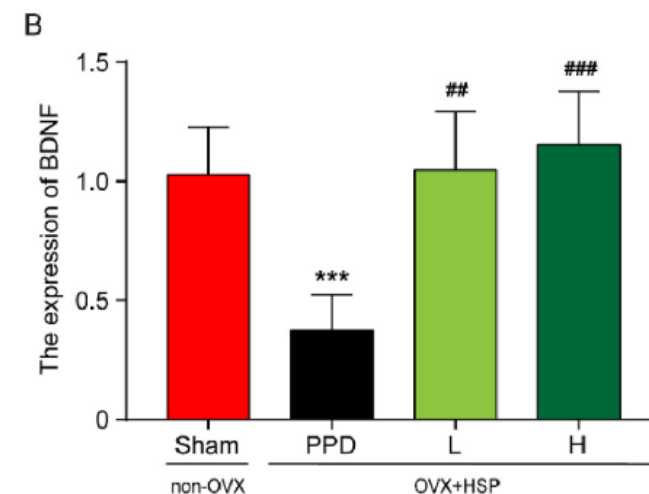


# EFECTO DE ESKETAMINA EN LA DENSIDAD DE LAS ESPINAS DENDRÍTICAS Y LA EFICIENCIA DE LA TRANSMISIÓN SINÁPTICA<sup>1</sup>

Dosis altas (H) y dosis bajas (L) de **esketamina** aumentan la **densidad de espinas dendríticas** de forma significativa en comparación con las ratas del grupo con depresión posparto (PPD).



La **esketamina** aumenta los niveles de proteínas sinápticas (i.e. **BDNF**, PSD-95 y SYN-1) lo que puede **mejorar la eficiencia de la transmisión sináptica y revertir la conducta depresiva**



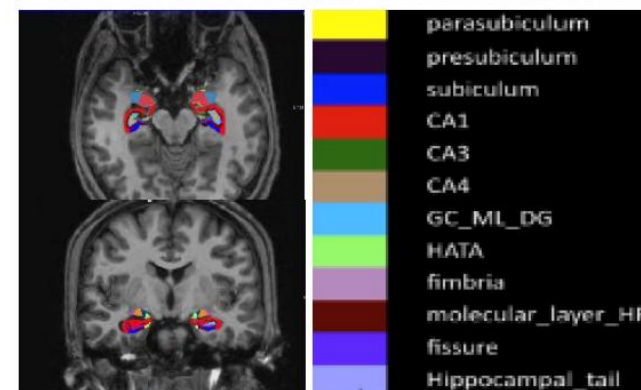
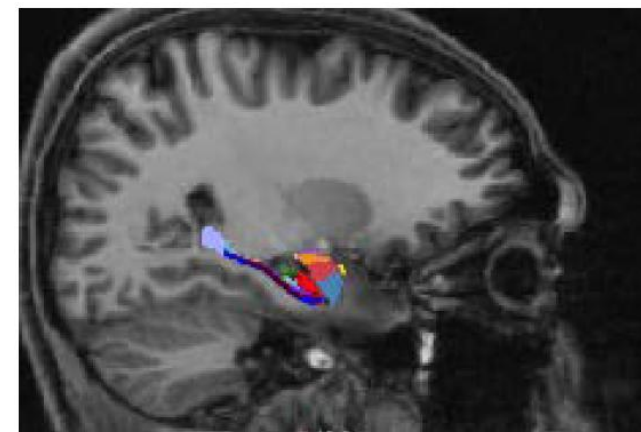
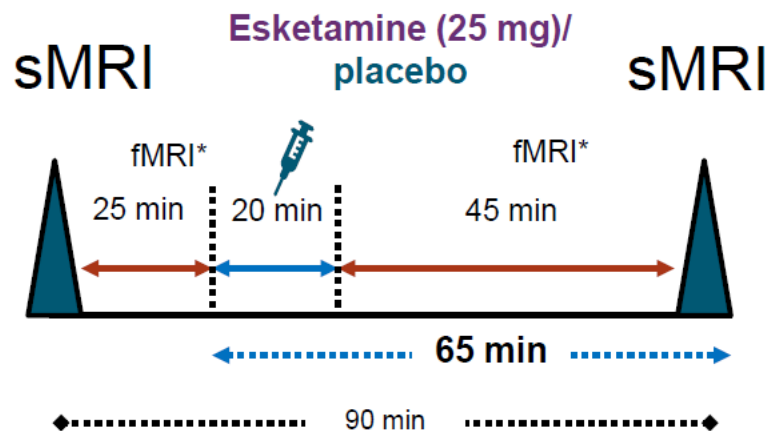


# CAMBIOS DE VOLUMEN EN EL HIPOCAMPPO: (esketamina > placebo) después de 65 min

Los pacientes con TDM<sup>1</sup> pueden tener un volumen del hipocampo disminuido.

La infusión de **esketamina aumentó el volumen general** de los diversos **subcampos del hipocampo en controles sanos**, lo que sugiere que la esketamina puede facilitar **efectos neuroplásticos rápidos**.<sup>2</sup>

El volumen general de subregiones del hipocampo fue significativamente mayor en el grupo esketamina frente al grupo placebo 65 minutos después de la infusión IV.



fMRI, resonancia magnética funcional; HATA: área de transición hipocampo-amigdalóide; IV, intravenoso; TDM, trastorno depresivo mayor; SMRI, resonancia magnética estructural; TRD, depresión resistente al tratamiento.



Original Investigation | META-ANALYSIS  
**Effect of Anti-inflammatory Treatment on Depression, Depressive Symptoms, and Adverse Effects: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials**  
 Ole Köhler, MD; Michael E. Benros, PhD; Merete Nordentoft, PhD; Michael E. Farkouh, MD; Rupa L. Iyengar, MPH; Ole Mors, PhD; Jesper Krogh, MD

## Antagonistas

- TNF $\alpha$**  ADALIMUMAB, ETANERCEPT, INFLIXIMAB
- IL12/IL23** USTEKINUMAB
- IL-6** TOCILIZUMAB
- IL-4R $\alpha$**  DUPILUMAB
- COX-2** CELECOXIB > Otros AINEs

con efecto AD

ANTIDEPRESIVOS

CITOQUINAS

## Antidepresivos

- ↓ IL-6, TNF $\alpha$  e IL-1 $\beta$  **ISRS**
- ↑ IL-6, TNF $\alpha$  **IRSN**
- Efectos específicos de cada antidepresivo 
- Algunos ↑ IL-10 o TGF $\beta$  **AD que ANTI Inflam.**

con efecto antinflam.

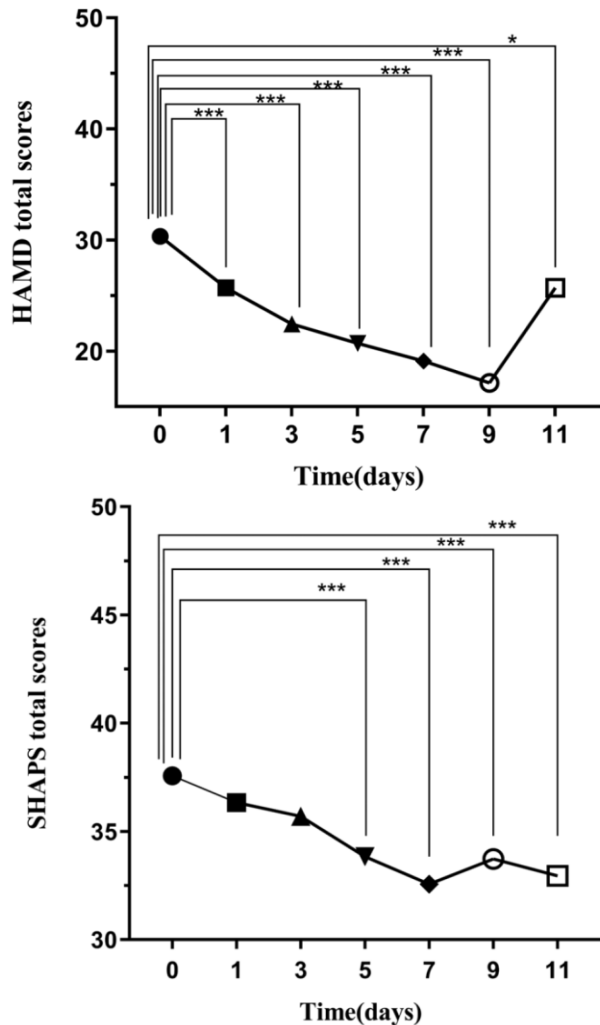
Psychological Medicine (2012), 42, 2015–2026. © Cambridge University Press 2012  
 doi:10.1017/S0954579412000128  
**Interleukin-6, C-reactive protein and interleukin-10 after antidepressant treatment in people with depression: a meta-analysis**  
 S. A. Hiles<sup>1\*</sup>, A. L. Baker<sup>2</sup>, T. de Malmarche<sup>3</sup> and J. Altia<sup>3,4</sup>

REVIEW ARTICLE

The Effect of Antidepressant Medication Treatment on Serum Levels of Inflammatory Cytokines: A Meta-Analysis  
 Jonas Hannestad<sup>1\*</sup>, Nicole DellaCioppa<sup>1</sup> and Michael Bloch<sup>1,2</sup>



# Esketamina también modula los marcadores inflamatorios



**Table 2** Paired t-test for HAMD, SHAPS, IL-4, IL-6, TNF- $\alpha$  and Cortisol pre-post scores

	Baseline	Last injection	t/X <sup>2</sup>	P
HAMD (scores)	30.33 ± 1.07	25.68 ± 1.17	2.926	0.004
SHAPS (scores)	37.57 ± 1.00	32.95 ± 1.00	3.252	0.001
IL-4 (pg/ml)	27.75 ± 0.87	54.99 ± 8.89	-3.050	0.003
IL-6 (pg/ml)	44.72 ± 0.75	29.54 ± 0.89	13.008	<0.001
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	64.71 ± 1.35	37.15 ± 1.18	15.346	<0.001
Cortisol (nmol/L)	411.44 ± 6.67	278.18 ± 6.55	14.250	<0.001

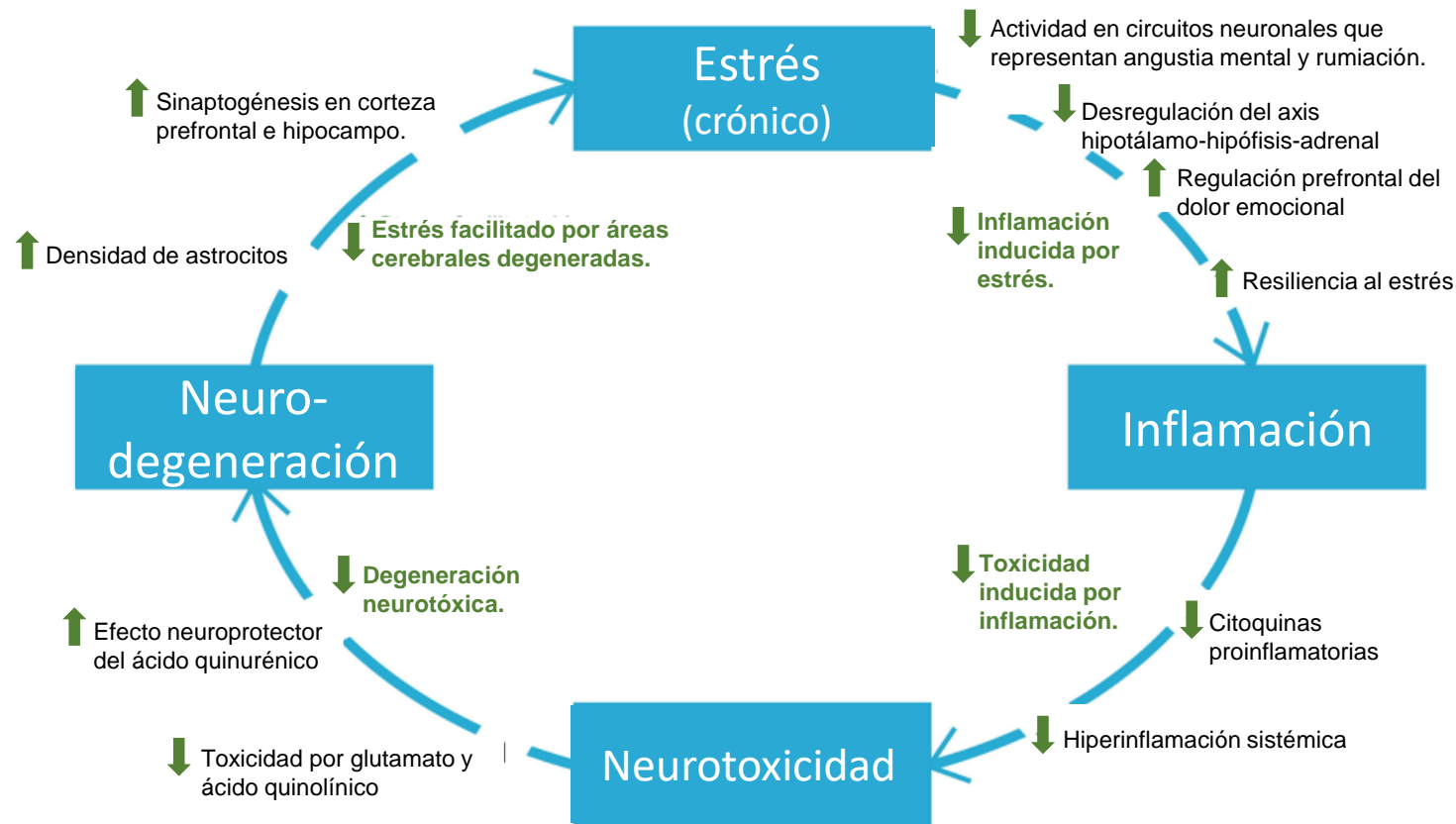
Data were presented in Mean ± SD

*HAMD* Hamilton Rating Scale for Depression-24, *SHAPS* Snaith Hamilton Pleasure Scale, *IL-4* interleukin-4, *IL-6* interleukin-6, *TNF- $\alpha$*  tumor necrosis factor-alpha

Infusiones repetidas de ESKETAMINA produjeron una reducción del **cortisol** y **citoquinas proinflamatorias** junto a una mejoría de la **sintomatología depresiva** y la **anhedonia**



# Esketamina actúa rompiendo varios puntos del ciclo de desregularización del TDM<sup>1</sup>



El papel de ketamina/esketamina como regulador homeostático único de inflamación y disfunción inmune inducida por el estrés tiene amplias implicaciones en los procesos altamente entrelazados que mantienen la depresión, puesto que la interrupción de un proceso podría atenuar los efectos posteriores que contribuyen al empeoramiento progresivo.<sup>2</sup>

# Muchas gracias por vuestra atención

