



FIGURA 1. Cúrcuma india (*Curcuma longa* Vahl.).
Foto: B. Vanaclocha.

Depresión e inflamación: potencial terapéutico de curcumina

Inés Moragrega ^a

José Luis Ríos ^b

^a Departament de Psicobiologia
Facultat de Psicologia
Universitat de València

^b Departament de Farmacologia
Facultat de Farmàcia
Universitat de València

Dirección de contacto:

Inés Moragrega

Departament de Psicobiologia
Facultat de Psicologia
Universitat de València
Av. Blasco Ibáñez 21
46010 Valencia
ines.moragrega@uv.es

Resumen

La depresión es un síndrome caracterizado por una tristeza profunda y por la inhibición de las funciones psíquicas, a veces acompañado de trastornos neurovegetativos. Hay pérdida de interés, anhedonia, apatía, cambios en el sueño y el apetito, tristeza y posible ideación suicida. Se trata de un trastorno multifactorial, con disfunciones en redes neuronales y sistemas de neurotransmisión, afectando principalmente a las monoaminas. También son relevantes otros factores como el desajuste en la funcionalidad del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal y el aumento de diferentes mediadores proinflamatorios. Los daños oxidativo y nitrosativo causados por la disminución de las defensas antioxidantes están también implicados.

Existen múltiples estudios sobre plantas medicinales utilizadas en patologías del sistema nervioso central, y especialmente en depresión. Entre ellas destaca el potencial farmacológico de la cúrcuma que ha mostrado su efecto antiinflamatorio y antidepresivo en diferentes ensayos clínicos, tanto en animal de experimentación como en humanos. En consecuencia, esta revisión se centra en los principales estudios realizados con esta especie y especialmente con su principio de mayor potencial terapéutico, la curcumina.

Palabras clave

Depresión, mediadores proinflamatorios, cúrcuma, *Curcuma longa*, curcumina.

Depressão e inflamação: potencial terapêutico da curcumina

Resumo

A depressão é uma síndrome caracterizada por profunda tristeza e inibição das funções psíquicas, às vezes acompanhada de distúrbios neurovegetativos. Há perda de interesse, anedonia, apatia, alterações no sono e apetite, tristeza e possível ideação suicida. A depressão é uma doença multifactorial com disfunções em redes neuronais e sistemas de neurotransmissão, afectando principalmente as monoaminas, embora outros aspectos, como disfunções do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e o aumento de diferentes mediadores pró-inflamatórios também sejam relevantes. Estão também implicados nesta patologia os danos oxidativos e nitrosativos causados pela diminuição das defesas antioxidantes.

Há vários estudos sobre plantas medicinais utilizadas em patologias do sistema nervoso central, e especialmente na depressão. Destaca-se a raiz de cúrcuma como a de maior potencial farmacológico, estudada e reconhecida como anti-inflamatória e como antidepressiva em diferentes ensaios pré-clínicos e clínicos, tanto em animais como em seres humanos. Consequentemente, esta revisão centra-se nos principais estudos realizados com esta espécie e, especialmente, com o seu princípio activo de maior potencial terapêutico, a curcumina.

Palavras-chave

Depressão, mediadores pró-inflamatórios, cúrcuma, *Curcuma longa*, curcumina.

Introducción

Según el diccionario de la Real Academia Española la depresión es un síndrome caracterizado por tristeza profunda e la inhibición de las funciones psíquicas, a veces acompañado de trastornos neurovegetativos⁽¹⁾. En el Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales en su última edición (DSM-5), se define la depresión unipolar como una condición caracterizada por una pérdida de interés o capacidad para el placer (anhedonia), falta de energía (apatía), cambios en el sueño y el apetito, tristeza y posible ideación suicida⁽²⁾. El núcleo esencial de la depresión se caracteriza por tristeza, desesperanza, falta de ilusión y anhedonia, aunque el cuadro clínico puede ser ampliamente heterogéneo en curso, intensidad y duración. Sin embargo, para la mayoría de los pacientes, el trastorno es crónico y con episodios recurrentes, intercalado con períodos de mejoría sintomática⁽³⁾.

Depression and inflammation: therapeutic potential of curcumin

Abstract

Depression is a syndrome characterized by deep sadness and inhibition of psychic functions, sometimes accompanied by neurovegetative disorders. There is loss of interest, anhedonia, apathy, changes in sleep and appetite, sadness and possible suicidal ideation. Depression is a multifactorial disorder, with dysfunctions in neural networks and neurotransmission systems, mainly affecting monoamines, although other facets are relevant, such as the dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and different pro-inflammatory mediators. Oxidative and nitrosative damage caused by decreased antioxidant defenses is also implicated.

There are multiple studies on medicinal plants used in pathologies of the central nervous system, There are multiple studies on medicinal plants used in pathologies of the central nervous system, and especially in depression. Of these, turmeric stands out as having the greatest pharmacological potential, since it has been studied and recognized as an anti-inflammatory and antidepressant in different works, both in experimental animals and in humans, through clinical trials. Consequently, this review focuses on the main studies conducted with this species and especially with its most relevant principle, curcumin.

Keywords

Depression, pro-inflammatory mediators, turmeric, *Curcuma longa*, curcumin.

Epidemiología y etiología: hechos e interrogantes

La depresión se puede considerar la gran epidemia del siglo XXI, siendo la principal causa mundial de discapacidad con costes económicos que exceden los 200 mil millones de dólares anuales. El último informe de la OMS alerta sobre 2.408.700 casos de depresión en España, lo que supone un 5,2% de la población, con un incremento algo superior al 18% en la última década. A nivel global, esta enfermedad afectó en 2015 a más de 322 millones de personas, el 4,4% de la población mundial. Otra consideración importante es la comorbilidad que presenta con otros trastornos psíquicos, como la ansiedad; la OMS estima que el 4,4% de la población mundial sufre de trastorno depresivo y el 3,6% de trastorno de ansiedad (FIGURA 2)⁽⁴⁾.

La depresión es, con mucha diferencia, la principal causa de muerte no natural, ya que al año cerca de 788.000

Abreviaturas y símbolos

ACTH	Hormona adrenocorticotropa
AMPc	Adenosina monofosfato cíclico
BDI	Inventario de depresión de Beck (<i>Beck Depression Inventory</i>)
BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro (<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>)
CCL2	MCP-1
CGIS	Impresión clínica global-escala de gravedad (<i>clinical global impression-severity scale</i>)
COX-2	Ciclooxigenasa-2 (ciclooxigenasa inducible)
CREB	Elementos de respuesta a AMPc (<i>cAMP response element-binding</i>)
CRH	Hormona liberadora de corticotropina
CRS	Estrés por inmovilización y frío (<i>cold-restraint stress</i>)
CUMS	Modelo crónico e impredecible de estrés leve (<i>chronic unpredictable mild stress models</i>)
CXCL8	Interleucina-8 (IL-8)
DA	Dopamina
DSM	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (<i>Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders</i>)
FST	Test de natación forzada (<i>forced swimming test</i>)
GCSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos (<i>granulocyte-colony stimulating factor</i>).
HADS	Escala de ansiedad y depresión hospitalaria (<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>)
HAM	HDRS
HDRS	Escala de evaluación de la depresión de Hamilton (<i>Hamilton Depression Rating Scale</i>)

HHA	Eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (o HPA, <i>hypothalamic-pituitary-adrenal</i>)
5-HT	5-hidroxitriptamina (serotonina)
IDS-SR	Inventario de sintomatología depresiva autoevaluada' (<i>inventory of depressive symptomatology self-rated version</i>)
IFN	Interferón
IL	Interleucina
IL-1Ra	Antagonista del receptor de interleucina-1
iNOS	Óxido nítrico sintasa inducible
MADRS	Escala de evaluación de la depresión de Montgomery-Asberg (<i>Montgomery-Asberg depression rating scale</i>)
MAO	Monoaminoxidasa
MCP	Proteína quimiotáctica de monocitos (CCL2)
NA	Noradrenalina
NMDA	N-metil-D-aspartato
NO	Óxido nítrico
nNOS	Óxido nítrico sintasa neuronal
Nrf2	Factor 2 asociado con el factor nuclear eritroide 2 (<i>nuclear factor erythroid 2-like 2</i>)
PCR	Proteína C reactiva
sIL-2R	Receptores solubles de IL-2
SNC	Sistema nervioso central
STAI	Inventario de ansiedad estado-rasgo de Spielberger' (<i>Spielberger State-Trait Anxiety Inventory</i>).
TNF	Factor de necrosis tumoral
TST	Test de suspensión de la cola (<i>tail suspension test</i>)
TLR	Receptor tipo Toll (<i>Toll-like receptor</i>)

TABLA 1. Abreviaturas empleadas en el artículo.

personas se quitan la vida por depresión. En España, un total de 3.910 personas fallecieron por este motivo durante 2014, la cifra más alta alcanzada en los últimos 25 años. En 2015, 3.602 personas se quitaron la vida, 2.680 hombres y 922 mujeres, y a pesar de que la depresión es más frecuente en mujeres (5,1% frente a 3,6% en varones), la tasa de suicidio es tres veces menor, aunque el número de intentos sea mayor. Respecto a la edad, es más frecuente entre personas de 18-29 años que en mayores de 60. Además, el riesgo de sufrir depresión está muy relacionado con diferentes patologías, y con la existencia de antecedentes familiares y de maltrato, así como acontecimientos vitales estresantes que pueden actuar como desencadenantes⁽⁵⁾. Las interacciones entre múltiples genes de riesgo y el entorno temprano parecen explicar parte de la variabilidad individual^(6, 7). Muchas veces esta vulnerabilidad se esta-

blece en la primera infancia por un mecanismo que incluye constructos psicosociales que convierten una experiencia traumática transitoria en una vulnerabilidad a largo plazo. Por ejemplo, la pérdida de un progenitor o un pobre o inexistente cuidado parental puede dar como resultado una baja autoestima e inestabilidad emocional^(8, 9), afectando la calidad del apoyo social, siendo éste una variable protectora frente a la depresión y ansiedad⁽¹⁰⁾. Por otra parte, las experiencias tempranas de vida también determinan estilos característicos de procesamiento de la información. El pensamiento negativo que caracteriza a la persona deprimida refleja la activación de un "esquema cognitivo" negativo aprendido a través de experiencias infantiles adversas, como el rechazo, la crítica o la convivencia con un progenitor deprimido⁽¹¹⁾. Determinados factores de personalidad, como el neuroticismo, también pueden aportar

cierta vulnerabilidad. Estos factores son moderadamente hereditarios, pero también reflejan la experiencia temprana, y a su vez interactúan con factores cognitivos y sociales en la etiología de la depresión ⁽¹²⁾. Se sabe que en la depresión están implicados diferentes sucesos genéticos y ambientales, si bien es cierto que carecemos de variables de riesgo con capacidad predictiva y de marcadores biológicos específicos ⁽⁵⁾. En este sentido, es importante abrir vías de investigación que analicen, a través de la compleja heterogeneidad sindrómica y etiológica de los trastornos depresivos mayores, posibles marcadores para personali-

zar la prescripción de antidepresivos e incluso para identificar nuevas dianas terapéuticas.

Neurobiología de la depresión

La depresión es un trastorno multifactorial, y su desarrollo puede depender de distintas causas que interactúan y que pueden provocar disfunciones en redes neuronales y sistemas de neurotransmisión. En algunos pacientes deprimidos se encuentran disminuciones en las concentraciones de monoaminas: noradrenalina (NA), serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) y dopamina (DA), así como de sus metabolitos, además de los transportadores y precursores correspondientes, como en el caso de la 5-HT. Estos hallazgos favorecieron la formulación de la hipótesis monoaminérgica de la depresión, que desde su introducción hace casi 50 años, ha proporcionado la principal y casi única explicación neurobiológica, asociando el trastorno a una deficiencia absoluta o relativa de monoaminas en sitios receptores funcionalmente importantes en el cerebro, con el corolario de que los antidepresivos funcionan corrigiendo estas deficiencias ⁽¹³⁾. Sin embargo, esta teoría no es del todo cierta, ya que los antidepresivos no normalizan la actividad cerebral: el estado de ánimo y el comportamiento se restablecen a la normalidad, pero el cerebro del paciente tratado con antidepresivos se encuentra en un estado diferente al del no deprimido, lo que se evidencia en una alta tasa de recaída si el antidepresivo se retira demasiado rápido ⁽¹⁴⁾.

Muchos estudios han informado sobre la existencia de un desajuste en la funcionalidad del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HHA, o HPA, del inglés *hypothalamic-pituitary-adrenal*) subyacente a los trastornos depresivos. En condiciones normales, la liberación de hormona liberadora de corticotropina (CRH) en el núcleo paraventricular del hipotálamo, promueve la liberación de hormona adrenocorticotropa (ACTH) en la hipófisis y a su vez, induce la liberación de cortisol desde las glándulas suprarrenales. Este eje se regula por un *feedback* negativo; es decir, el cortisol frena la producción tanto de CRH como de ACTH. En pacientes deprimidos, en cambio, hay una hiperactividad del eje, que se demuestra por un aumento del cortisol circulante y una no supresión del cortisol tras la administración de dexametasona ⁽¹⁵⁾. Una alteración de la función de los receptores glucocorticoides o el deterioro del *feedback* negativo en el eje HHA, juegan un papel central en la resistencia a estas hormonas. Por esta razón, en general, se dice que estos

LAS CIFRAS DE LA DEPRESIÓN



SUICIDIOS EN ESPAÑA



FACTORES DESENCADENANTES



FIGURA 2. Cifras de la depresión en España y en el Mundo. Factores desencadenantes y muertes causadas. Noose by Kaleo, Stethoscope by Charlene Chen, Stress by priyanka y abuse by Lorie Shaull from the Noun Project.

cambios confieren una resistencia inmune a los glucocorticoides ⁽¹⁶⁾.

Depresión e inflamación

Múltiples teorías tratan de superar la hipótesis monoaminiérgica y dar explicación de los cambios biológicos que se producen en la depresión. Una perspectiva de creciente aceptación es la que relaciona depresión e inflamación ^(17, 18). En este sentido, se ha fundamentado que en el trastorno depresivo mayor subyace una disfunción psiconeuroinmunológica. Diversos estudios han documentado que los pacientes deprimidos tienen alterado el sistema inmunitario periférico y la inmunidad celular, así como niveles elevados de una amplia variedad de mediadores proinflamatorios ⁽¹⁹⁾. Estos marcadores inician las cascadas de señalización que activan el sistema inmunitario y se ven reflejados en los niveles de proteína C reactiva (PCR) y óxido nítrico (NO), citocinas tipo I, interferón (IFN)- γ y factor de necrosis tumoral (TNF)- α , que intensifican las respuestas inmunitarias celulares; también implican a las citocinas tipo II, interleucinas IL-6, IL-10 e IL-13, que participan en las respuestas de los anticuerpos. Consistente con estos resultados, se ha encontrado que la administración de citocinas induce cambios de conducta congruentes con los síntomas del trastorno depresivo mayor ⁽²⁰⁾.

Las citocinas parecen contribuir a la depresión tanto por su implicación en la neurotransmisión cerebral, como en la función neuroendocrina, así como en el volumen cerebral, circunstancias todas ellas relevantes en la etiología de la depresión ⁽²¹⁾.

En el caso de la neurotransmisión, las citocinas pueden iniciar una cascada de reacciones que disminuyen los niveles de 5-HT y refuerzan las acciones glutamatérgicas. La activación de la microglía durante los estados inflamatorios provoca que se produzca la degradación del triptófano por acción de la indoleamina 2,3-dioxigenasa, con lo que disminuye tanto la 5-HT como la melatonina. Además, se produce ácido quinólico, un agonista N-metil-D-aspartato (NMDA) que aumenta la neurotransmisión glutamatérgica. Parece que tanto la deficiencia serotoninérgica como la sobreestimulación glutamatérgica asociada contribuyen a la aparición de la sintomatología depresiva ⁽²²⁾.

En cuanto a la función neuroendocrina, el estrés agudo y crónico se asocia con un aumento de la disponibilidad de citocinas proinflamatorias, y por contra, un descenso de las antiinflamatorias. Este hecho puede relacionarse con la disminución de la respuesta de los glucocorticoides (resis-

tencia), incapaces de disminuir los efectos de la cascada inflamatoria ⁽²³⁾.

Respecto a los cambios en el volumen cerebral, se ha observado en las personas deprimidas una reducción considerable de la densidad de materia gris en tres zonas del cerebro: el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal, que alteran significativamente la homeostasis de la circuitería neuronal de la depresión ⁽²⁴⁾. Estos cambios a nivel cerebral no sólo influyen en la capacidad para regular las emociones (amígdala), sino que además se encuentran en la base de la pérdida de memoria (hipocampo), concentración y aparición de pensamientos negativos recurrentes (corteza orbitofrontal). El daño oxidativo y nitrosativo causado por una disminución de las defensas antioxidantes puede estar contribuyendo a los cambios en volumen y circuitería cerebral, puesto que provoca neurodegeneración, apoptosis, reducción de la neurogénesis y plasticidad neuronal, originando alteraciones mitocondriales, daño al ADN mitocondrial y reducción de la producción de ATP ^(21, 25-30).

Perspectivas en el tratamiento farmacológico de la depresión

Actualmente, para el tratamiento farmacológico de la depresión, se cuenta con 10 familias diferentes de antidepresivos, las cuales se recogen en la TABLA 2. En términos generales, se puede decir que las diferencias entre ellos no son tanto debidas a su eficacia, sino al perfil de tolerabilidad.

No hay una teoría concluyente que explique por qué funcionan los antidepresivos. Lo que sí es evidente es que funcionan para un amplio número de trastornos (ansiedad generalizada, trastorno obsesivo, fobia social y trastorno de pánico, entre otros) y esto puede poner de manifiesto un "efecto general inespecífico". En este sentido, uno de los mecanismos de acción de estos fármacos podría ser el aumento de la neurotrofina derivada del cerebro (BDNF), el restablecimiento del crecimiento y actividad neuronal, y la modulación de las interacciones entre las estructuras anatómicas que conforman el neurocircuito implicado en la depresión: el circuito córtico-hipocampal-amigdalino ⁽³¹⁾. Estos efectos podrían justificar que, más que en eliminar la depresión, dichas acciones se traduzcan clínicamente en "aumentar la resistencia al estrés" de los pacientes ⁽⁵⁾.

Además de lo expuesto, probablemente, en la respuesta al tratamiento antidepresivo también medie la inflamación ⁽³²⁾. Los síntomas de la depresión inducida por citocinas

Mecanismos farmacológicos de antidepresivos	Ejemplos de fármacos
Inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO)	Tranilcipromina, moclobemida, selegilina
Tríciclicos	Amitriptilina, imipramina, nortriptilina
Tetracíclicos	Maprotilina, mirtazapina
Inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT (ISRS)	Citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina, escitalopram
Antagonistas e inhibidores de la recaptación de 5-HT (ASIR)	Trazodona
Inhibidores selectivos de la recaptación de NA (ISRN);	Reboxetina
Inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT y NA (IRNS)	Venlafaxina, duloxetina
Antagonistas α_2 y 5-HT _{2A} (NaSSA)	Mirtazapina
Inhibidores de la recaptación de NA y DA (IRNA)	Bupropión
Agonistas de la melatonina	Agomelatina

TABLA 2. Antidepresivos actuales. Tipos estructurales y mecanismos de actuación.

en pacientes sometidos a inmunoterapia no difieren de un trastorno depresivo mayor de etiología desconocida, y los antidepresivos pueden ser eficaces para ambas. Se ha puesto de manifiesto que los antidepresivos disminuyen la respuesta inflamatoria y los factores proinflamatorios (IL-2, IL-6, TNF- α e INF- γ) y que estos mediadores se encuentran incrementados con mayor frecuencia en aquellas personas que no responden al tratamiento antidepresivo. Antiinflamatorios como los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), el ácido acetilsalicílico y los antagonistas del TNF pueden aumentar los efectos de los tratamientos antidepresivos en algunas personas, sugiriendo la posible existencia de un subtipo de depresión inflamatorio (fenotipo). La identificación de este fenotipo (y otros si los hubiere) podría ayudar a orientar adecuadamente el tratamiento farmacológico, que aún se realiza por ensayo y error, centrado en buscar dianas monoaminérgicas. Investigaciones recientes señalan que el cerebro se altera con años de depresión resistente y muestra niveles más altos de inflamación cerebral⁽³³⁾, sugiriendo un curso degenerativo de la enfermedad que la equipararía a la enfermedad de Parkinson o Alzheimer. Esta nueva perspectiva pone énfasis en hallar tratamientos preventivos que eviten la progresión de la enfermedad y lo más personalizados posibles. Factores como la alta tasa de recaídas si los antidepresivos se retiran demasiado rápido, la recurrencia sistemática de los episodios y la falta de respuesta al tratamiento en un tercio de los pacientes⁽³⁴⁾, hacen necesario asumir el reto

de hallar nuevas aproximaciones, tanto a la etiología como al tratamiento de la depresión.

Las plantas medicinales como agentes antidepresivos

En el mundo de las plantas medicinales y la fitoterapia existen muchas especies que se utilizan para patologías del sistema nervioso central (SNC), aunque la mayoría de ellas no han sido evaluadas en clínica. El uso popular y etnofarmacológico ha permitido seleccionarlas para su empleo fitoterápico, previa evaluación a nivel experimental. Hasta 389 especies de plantas medicinales con potencial acción antidepresiva o como fuente de principios activos han sido documentadas hasta la fecha. La mayoría ha sido objeto de diferentes estudios en animal de experimentación, básicamente en las pruebas de natación forzada (FST), suspensión de la cola (TST) y actividad locomotora. En general utilizan extractos etanólicos o metanólicos del órgano vegetal activo, mientras que otros artículos se centran en los principios mayoritarios presentes en la planta o extractos enriquecidos en compuestos fenólicos, saponósidos, etc. De éstos, un número relativamente importante ha desarrollado estudios a nivel de neurotransmisión (monoaminérgica y gabaérgica) o enzimas metabólicas, como la monoaminoxidasa (MAO). Solo un reducido grupo de estudios se ha centrado en la mejora de las funciones del eje HHA implicado en el desarrollo de la depresión.

Las potenciales especies activas se pueden localizar en las revisiones publicadas por Dhingra and Sharma⁽³⁵⁾, Sarris *et al.*⁽³⁶⁾, Farahani *et al.*⁽³⁷⁾, Peng *et al.*⁽³⁸⁾, Lee y Bae

(39), Bakhshaei (40), Rahman *et al.* (41) y las más recientes de Sarris (30) y Martins y Srijesh (42). Los enfoques varían desde la descripción del efecto en animal de experimentación (41) al estudio de mediadores concretos (potencial mecanismo de acción) (37, 42). Otras revisiones son simplemente descriptivas y recopilatorias de trabajos realizados por otros investigadores (35, 40), mientras que las referencias en humanos son en general limitadas (30, 39). Entre las especies citadas con resultados positivos en clínica destacan el azafrán (*Crocus sativus* L.), *Echium amoenum* Fisch. & C.A.Mey., kava (*Piper methysticum* G.Forst.), rodiola (*Sedum roseum* L.) Scop, sin: *Rhodiola rosea* L.), Espliego (*Lavandula angustifolia* Mill.), loto sagrado (*Nelumbo nucifera* Gaertn.), lavanda persa (*Nepeta menthoides* Boiss. & Buhse), *Cuscuta* sp., ginseng (*Panax ginseng* C.A. Mey.), y especialmente la hierba de San Juan o hipérico (*Hypericum perforatum* L.) y cúrcuma (*Curcuma longa* L.) (36, 39). Los nombres de las especies botánicas han sido actualizados de acuerdo con la última revisión de *The Plant List. A working list of all known plant species* (43).

De las especies citadas en estas revisiones, y con independencia de la mejor conocida (hipérico), se ha considerado la raíz de cúrcuma como la de mayor potencial farmacológico, ya que ha sido estudiada y reconocida como antiinflamatoria y como antidepresiva en diferentes trabajos, tanto en animal de experimentación como en humanos, a través de ensayos clínicos. Por todo ello, el objetivo de la presente revisión es presentar y discutir la evidencia que relaciona la inflamación y sus posibles mecanismos en la depresión y el papel que las plantas medicinales en general, y cúrcuma y curcumina en particular, podrían tener como coadyuvantes en el tratamiento de esta enfermedad. Aunque se necesita una mayor comprensión de los mecanismos y vías involucradas, esta revisión podría ayudar a dar luz a la identificación de nuevos objetivos farmacológicos y estrategias preventivas en una enfermedad considerada como la gran epidemia del siglo XXI.

Cúrcuma: características botánicas, químicas y farmacológicas

Curcuma longa L. (sinónimo: *Curcuma domestica* Valetón, Zingiberáceas) es la especie conocida como cúrcuma o azafrán de la India. Su principal uso es el culinario, como condimento y corrector de sabor, aunque su empleo en fitoterapia es también aceptado. La Real Farmacopea Española reconoce el rizoma entero sin superficie externa ni raíces, tratado por ebullición o vapor y desecado (Curcu-

mae longae rhizoma), el cual debe contener como mínimo un 3% de curcuminoides expresados como curcumina ($C_{21}H_{20}O_6$; M_r 368,4), y mínimo un 3% de aceite esencial, ambos referenciados en droga seca (44-49). También se utilizan con los mismos fines las especies *Curcuma aromatica* Salisb. y *Curcuma zanthorrhiza* Roxb.

Como se ha citado anteriormente, el rizoma de cúrcuma contiene aceite esencial (4,2-7,0%) formado por carburos terpénicos (zingiberenos y curcumenos) y cetonas sesquiterpénicas (turmeronas). Los compuestos fenólicos denominados curcuminoides constituyen entre el 3-5% de la materia seca. La composición de lípidos y polisacáridos varía según las fuentes de documentación, estando los polisacáridos entre el 40-69%, los lípidos en el 4,4-12,7% y la materia mineral entre 3-5%. También se han descrito otros principios como carotenos, vitamina C y péptidos hidrosolubles (44-46, 50, 51).

Los polisacáridos son principalmente las ukonanas (arabinogalactanas), moléculas compuestas por L-arabinosa: D-xilosa : D-galactosa : D-glucosa : L-ramnosa : ácido D-galacturónico, en una relación molar de 12:4:12:1:4:10 (ukonana A), 12:4:12:1:2:4 (ukonana B) y 8:3:6:14:2:3 (ukonana C) (52, 53). Los curcuminoides son derivados del dicinamolmetano y constituyen la materia colorante característica de esta droga vegetal, de las cuales la principal es la curcumina (FIGURA 3), principio mayoritario que constituye el 77% del grupo, pero otros compuestos también están presentes, como desmetoxicurcumina y bidesmetoxicurcumina (44-46, 50, 51). Algunos de los citados metabolitos han sido recopilados en la FIGURA 3.

Cúrcuma y curcumina como potenciales antidepresivos

El rizoma de cúrcuma tiene propiedades antiinflamatorias, digestivas, cardiovasculares, anticoagulantes, hormonales, metabólicas, antiinfecciosas y antitumorales (50). Tradicionalmente se usa en el tratamiento de trastornos digestivos que cursan con sensación de plenitud, digestión lenta y flatulencia. Se suele administrar como polvo de rizoma (1,5-3,0 g/día) o en diferentes tipos de extractos (infusión, tintura o extracto seco) y no está recomendado el uso en niños y adolescentes menores de 18 años (47-49). Además de los característicos estudios sobre la actividad antiinflamatoria y antiinfecciosa del rizoma de cúrcuma (50), algunos investigadores han analizado otras propiedades de interés, como la potencial actividad antidiabética (54) y neuroprotectora (55, 56), además de la antiinflamatoria ya comentada.

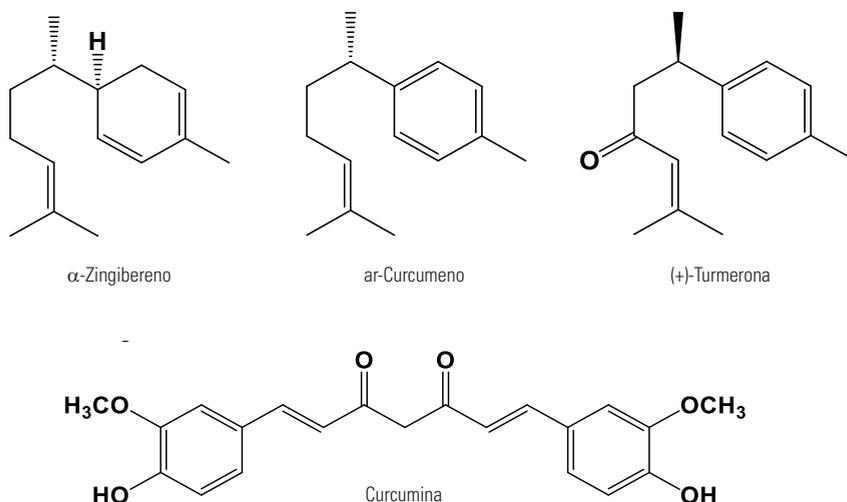


FIGURA 3. Estructura química de los principales componentes del aceite esencial de la raíz de cúrcuma y de su principal compuesto fenólico, la curcumina.

Una vez aceptado el hecho de que curcumina es el principal componente activo del rizoma de cúrcuma, diferentes investigadores han centrado su esfuerzo en demostrar sus propiedades farmacológicas y potencial terapéutico, especialmente en patologías del SNC. Como consecuencia de ello, su interés como posible agente antidepresivo ha crecido en los últimos años, por lo que la presente revisión se centrará en el interés de curcumina en este aspecto, enfocando su actividad antidepresiva en relación con sus propiedades antiinflamatorias.

Curcumina como potencial agente antidepresivo: estudios en animales

Estudios previos han demostrado las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes de curcumina, lo que en parte puede ser beneficioso para el tratamiento y prevención de la depresión ^(29, 57, 58). La mayoría de estas propiedades fueron demostradas en diferentes protocolos experimentales, favoreciendo su salto a la clínica. Entre los efectos antidepresivos en modelos animales destaca la acción sobre los neurotransmisores implicados en la depresión, la modificación de respuesta del eje HHA, y la reducción del estrés oxidativo y daño mitocondrial ⁽²⁹⁾ por sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes.

Se han realizado más de 40 estudios en animales de experimentación basados en las pruebas anteriormente comentadas, como FST o TST, aunque también se emplean otras técnicas más específicas, como privación de sueño, estrés por inmovilización y estrés por frío (CRS), incluso modelos de estrés crónico mediante los modelos crónicos e impredecibles de estrés leve (CUMS) en diferentes intervalos de tiempo, o bien mediante exposiciones a corticosterona, pentilentetrazol, reserpina, 4-aminopiridina, plomo y lipopolisacárido. También se han utilizado procedimientos quirúrgicos que comprenden bulbectomía olfativa bilateral y ligadura de nervios ciáticos ⁽⁵⁹⁾. En todos estos casos, y en función de los resultados, se puede establecer un posible efecto antidepresivo del fármaco en estudio.

A título de ejemplo se han seleccionado algunos de estos protocolos experimentales en los que se ha demostrado que la administración de curcumina a ratas y ratones mejora los parámetros del estudio seleccionado, tanto en experimentos agudos como crónicos de depresión ^(29, 59), siendo los efectos similares a los obtenidos con los fármacos de referencia fluoxetina e imipramina ⁽⁶⁰⁾. Parece que el mecanismo de curcumina está relacionado con el sistema serotoninérgico, y mediado por la interacción con los receptores 5-HT_{1A/1B} y 5-HT_{2C} ⁽⁶¹⁾, por la mejora de la vía adenilato ciclasa-adenosina monofosfato cíclico (AMPC) y

por la regulación de la vía de elementos de respuesta a AMPc (CREB, *cAMP response element-binding*), mediante el antagonismo de los receptores 5-HT_{1A/1B/7} previamente activados en un modelo de estrés crónico⁽⁶²⁾.

La curcumina a dosis de 10-80 mg/kg, en administración intraperitoneal (i.p.) a ratones, redujo el período de inmovilidad e incrementó los niveles de 5-HT y DA (a las dosis mayores) e inhibió ambas MAOs: MAO-A de forma dependiente de la dosis y MAO-B, no dependiente de la dosis. A dosis de 20 mg/kg (i.p.), la curcumina mejoró el efecto antiinmovilidad de las dosis subliminales de diversos fármacos antidepresivos como fluoxetina, venlafaxina o bupropión⁽⁶³⁾. Además, la combinación de curcumina (20 y 40 mg/kg, i.p., durante 21 días) con piperina (un potenciador de la biodisponibilidad, 2,5 mg/kg, i.p., durante 21 días) incrementó de manera significativa el efecto antiinmovilidad, la potenciación de los neurotransmisores 5-HT y DA, y los efectos inhibidores de la MAO-A respecto a curcumina administrada sola⁽⁶⁴⁾.

Otros estudios han establecido el efecto en ratas con bulbectomía olfativa bilateral, la cual provoca cambios en el comportamiento que conducen a características similares a las observadas en pacientes con depresión, ya que causa una disfunción importante en el circuito córtico-hipocampal-amigdalino similar a la observada en personas depresivas⁽⁶⁵⁾. A largo plazo, la administración de antidepresivos modifica los cambios provocados por la bulbectomía al igual que la curcumina, que tras administración oral repetida (1,25-10,0 mg/kg durante 14 días) redujo el tiempo de inmovilidad y revirtió las anomalías conductuales inducidas por dicho procedimiento⁽⁶⁶⁾. Otros modelos experimentales están basados en la depleción de monoaminas y en el incremento del estrés oxidativo con reserpina (1 mg/kg, subcutánea durante 3 días), efectos que son atenuados con la curcumina (100-300 mg/kg, i.p.)⁽⁶⁷⁾. La alteración del comportamiento de las ratas tras una inyección de corticosterona (40 mg/kg, subcutánea) durante 3 semanas, observable por disminución en el consumo de azúcar y un aumento en el tiempo de inmovilidad, fue atenuada por la administración conjunta de curcumina (20 mg/kg, oral) y corticosterona. Sus efectos fueron: incremento del 46% consumo de sacarosa y reducción del 57% el tiempo de inmovilidad respecto al control negativo sin curcumina⁽⁶⁸⁾. Además, el tratamiento con curcumina (10 y 20 mg/kg, oral, en ratas), puede revertir o proteger a las neuronas del hipocampo de un mayor daño en respuesta al estrés crónico vía regulación positiva de los receptores 5-HT_{1A} y

del BDNF, dos moléculas involucradas en la neurogénesis del hipocampo⁽⁶⁹⁾.

La curcumina puede regular, además, los niveles de NO, posiblemente a través de la inhibición de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). También disminuye de forma dosis dependiente la actividad de la NOS neuronal (nNOS) en humanos. Puesto que el NO está elevado en pacientes con depresión mayor, el descenso de estos niveles puede inducir efectos antidepresivos, especialmente a través de la modulación que ejerce el NO sobre la producción de neurotransmisores como NA, 5-HT y DA⁽²⁹⁾. En el caso de la relación entre depresión y estrés oxidativo, la curcumina reduce los marcadores incrementados del estrés oxidativo y produce un aumento regulado del factor de transcripción Nrf2 (*nuclear factor erythroid 2-like 2*), implicado en la expresión de diferentes genes, incluidos los de las enzimas antioxidantes⁽²⁹⁾.

Como resumen se puede establecer que la curcumina posee propiedades antidepresivas con efectos similares a los fármacos estándar utilizados en el tratamiento de la enfermedad. Especialmente su actividad puede ser comparable a los fármacos de referencia utilizados en los experimentos con animales, que son principalmente los inhibidores de la recaptación de 5-HT, fluoxetina (30 mg/kg, i.p.) e imipramina (10 mg/kg, i.p.)⁽²⁹⁾. Como conclusión, las propiedades antiinflamatorias y los efectos antioxidantes de la curcumina pueden ser los potenciales responsables de su efecto antidepresivo y podría coadyuvar en el tratamiento de la misma a través de diferentes mecanismos a los establecidos por la terapia estándar, aunque previamente se deberá resolver el aspecto de su baja biodisponibilidad^(70,71), como se comentará posteriormente.

En la TABLA 4 se recoge un resumen sucinto de los principales resultados obtenidos *in vivo* (animal de experimentación), con referencia al posible modo de actuación y mediadores implicados en el mecanismo de acción de curcumina como antidepresivo⁽⁵⁹⁾.

Curcumina como potencial agente antidepresivo: ensayos clínicos

La presencia de altos niveles de mediadores proinflamatorios en enfermos con depresión permitió establecer una clara relación entre depresión e inflamación. Esto condujo al desarrollo de modelos inflamatorios de depresión en los que se analizan y comparan síntomas y comportamientos generales en la enfermedad, y los síntomas particulares de la depresión como anorexia, alteraciones en el sueño,

Actividad curcumina <i>in vivo</i>	Mecanismos farmacológicos implicados
Actividad monoaminérgica	Modifica niveles cerebrales de 5-HT, DA y NA
	Disminuye actividad MAO-A
	Modifica actividad receptores 5-HT _{1A/1B} Y 5-HT _{2C} , 5-HT ₄
	Modifica actividad AChasa
Actividad HHA	Inhibe liberación de Glu
	Modifica efectos corticosteroides
	Modifica liberación de ACTH
	Modifica actividad receptores glucocorticoides
Estrés oxidativo y nitrosativo	Protege glándulas suprarrenales contra la degeneración
	Incrementa actividad enzimática antioxidante
	Incrementa catalasa, SOD y GST
	Incrementa mediadores antioxidantes (GSH y ácido úrico)
	Disminuye peroxidación lipídica
	Incremento regulado de Nrf2
Antiinflamatoria	Reduce niveles de NO
	Inhibe iNOS
	Reduce expresión génica de citocinas proinflamatorias
	Inhibe actividad del NF-κB
	Reduce niveles de TNF-α e IL-1β
Neuroprotección	Reduce expresión de COX-2
	Reduce niveles de caspasa 3
	Incrementa BDNF (hipocampo y amígdala)
	Incrementa DHA cerebral (curcumina + ácido α-linolénico)
	Incrementa actividad de cAMP
Mejora actividad mitocondrial	Estimula crecimiento neuronal
	Incrementa fosforilación de ERK
	Restaura actividad complejo enzimático mitocondrial I/II
	Protege mitocondrias del estrés oxidativo

TABLA 4. Actividad de curcumina *in vivo* y su posible relación con la actividad antidepresiva⁽⁶⁹⁾. AChasa: acetilcolinesterasa; ACTH: corticotropina; cAMP: adenosina monofosfato cíclica; COX-2: ciclooxigenasa-2; DA: dopamina; DHA: docosahexaenoico; ERK: cinasa regulada por señales extracelulares; Glu: glutamato; GSH: glutatión; GST: glutatión S-transferasa; HHA: eje hipotálamo-hipofísico-suprarrenal; 5-HT: serotonina; iNOS: óxido nítrico sintasa inducible; MAO-A: monoaminoxidasa A; NA: noradrenalina; NF-κB: factor nuclear kappa beta; NO: óxido nítrico; Nrf2: factor 2 asociado con el factor nuclear eritroide 2; SOD: superóxido dismutasa.

reducción de la actividad locomotora, anhedonia y perturbaciones cognitivas^(72, 73). Pero ¿es la depresión una forma o una consecuencia del comportamiento de una enfermedad? Aunque existen las similitudes ya comentadas entre el comportamiento en general de una enfermedad y el concreto de la depresión, en ésta se produce una transición a la sensibilización de las vías inmunoinflamatorias, daño progresivo en lípidos, proteínas y ADN por estrés oxidativo y nitrosativo, y se alteran las respuestas autoinmunes⁽⁷⁴⁾.

Bergman *et al.*⁽⁷⁵⁾ realizaron un estudio clínico piloto aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo utilizando la curcumina (500 mg/día) como tratamiento complementario antidepresivo. Un total de 40 pacientes con un primer episodio de depresión participaron durante 5 semanas, recibiendo curcumina concomitantemente con un antidepresivo (escitalopram o venlafaxina) y la evaluación se realizó mediante las escalas: impresión clínica global-escala de gravedad (CGIS), escala de evaluación de la depresión de Hamilton (HDRS o HAM), y escala de evaluación de la depresión de Montgomery-Asberg (MADRS). El análisis de los resultados demostró cambios positivos significativos en ambos grupos en todas las escalas, desde el inicio hasta el final del estudio, sin diferencias entre los tratados con la curcumina y el placebo, aunque los pacientes del grupo de curcumina presentaron un alivio más rápido de los síntomas depresivos respecto al placebo. En otro ensayo clínico -utilizando solo curcumina (1 g/día durante 30 días) o placebo- tampoco se modificaron significativamente las escalas del inventario de depresión de Beck (BDI)⁽⁷⁶⁾. Sin embargo, en un estudio abierto posterior con 111 pacientes con terapia estándar antidepresiva más una combinación de curcumina (1000 mg/día) y piperina (10 mg/día) o terapia antidepresiva estándar sola, durante un período de 6 semanas, sí se encontraron reducciones significativas en ansiedad y depresión (escala de ansiedad y depresión hospitalaria, HADS) en los pacientes tratados con curcumina/piperina frente a los antidepresivos estándar⁽⁷⁷⁾.

En otro estudio realizado durante 8 semanas con 56 pacientes diagnosticados con depresión mayor, el tratamiento con 1000 mg/día de curcumina (500 mg x 2) fue significativamente más efectivo que el placebo, mejorando los síntomas relacionados con el estado de ánimo, particularmente en individuos con depresión atípica según la escala "inventario de sintomatología depresiva autoevaluada" (IDS-SR₃₀) y el inventario de ansiedad estado-rasgo de Spielberger (STAI). Como conclusión se establece el apoyo parcial para los efectos antidepresivos de la curcumina en

personas con trastorno depresivo mayor, evidenciado por los beneficios que ocurren a las 4-8 semanas tras el tratamiento ⁽⁷⁸⁾. Además, un ensayo controlado aleatorizado obtuvo una eficacia similar entre la monoterapia con curcumina (1000 mg/día), monoterapia con fluoxetina (20 mg/día) y la combinación de ambas. La disminución de los síntomas depresivos con la combinación de fluoxetina y curcumina llegó al 78%, frente al 65% de la monoterapia con fluoxetina o al 63% con curcumina, aunque las diferencias no alcanzaron la significación estadística ⁽⁷⁹⁾.

Un estudio posterior aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo realizado por Lopresti *et al.* ⁽⁸⁰⁾ reafirmó la eficacia de la suplementación de curcumina (500 mg x 2, durante 8 semanas) en la reducción de los síntomas depresivos. En el estudio participaron 50 pacientes (18 a 65 años) diagnosticados con trastorno depresivo mayor, evaluando mediante el IDS-SR₃₀ como medida del resultado de la depresión primaria. El experimento se basó en el estudio de biomarcadores sanguíneos, salivares y urinarios con el fin de establecer potenciales mecanismos antidepressivos. Tras 8 semanas de tratamiento con curcumina se observó un incremento de tromboxano B₂ y sustancia P en orina, mientras que el grupo placebo presentó valores menores de aldosterona y cortisol. A nivel plasmático el aumento de leptina y endotelina-1 en el grupo tratado con curcumina se asoció con mayores reducciones en la puntuación IDS-SR₃₀ tras las 8 semanas de tratamiento. Aunque la interpretación de estos resultados es complicada, los autores plantean la hipótesis de que la curcumina puede potenciar la sensibilidad de los receptores de endotelina-1 o leptina, o algún otro mecanismo asociado con estos biomarcadores que, a su vez, tenga efectos antidepressivos ⁽⁸⁰⁾.

Un metanálisis posterior con seis ensayos clínicos apoya la administración de curcumina, ya que reduce los síntomas en pacientes con depresión mayor, tanto en nuevas formulaciones (por ejemplo, BCM-95[®] CG) como la fórmula convencional de curcumina-piperina, sin diferencias significativas entre ambas ⁽⁸¹⁾. Otra asociación de interés para el tratamiento de esta patología es la combinación de curcumina y azafrán. Para establecer el potencial interés de esta asociación, Lopresti y Drummond ⁽⁸²⁾ realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo, con 123 pacientes diagnosticados con trastorno depresivo mayor, estableciendo cuatro grupos: placebo, curcumina en dosis bajas (500 mg/día), curcumina en dosis altas (1.000 mg/día) o curcumina (500 mg/día) más azafrán (30 mg/día) durante 12 semanas, evaluando los efectos median-

te IDS-SR₃₀ (depresión) y STAI (ansiedad). Los resultados demostraron mejorías significativamente mayores en los síntomas depresivos y de ansiedad-estado en comparación con el placebo, siendo más eficaces en los pacientes con depresión atípica respecto al resto de los pacientes (65% versus 35%, respectivamente). Sin embargo, la mejoría no pudo atribuirse a la dosis de curcumina o a la potenciación de sus efectos con el azafrán.

Ng *et al.* ⁽⁸³⁾ revisaron seis ensayos clínicos (n = 377, duración 4-8 semanas), en los cuales se ha comparado la curcumina (dosis variable entre 500 y 1000 mg/día) con placebo. En pacientes con depresión establecida se respalda la eficacia clínica de la curcumina en la mejora de los síntomas depresivos. También se observaron efectos ansiolíticos significativos en tres de los ensayos, mientras que no se describieron efectos adversos en ninguno de ellos. Sin embargo, debido al pequeño número de estudios disponibles, no fue posible establecer ninguna evidencia sobre la eficacia y seguridad a largo plazo de la curcumina, aunque sí se confirma su seguridad, tolerabilidad y eficacia a corto plazo en pacientes con depresión.

Kanchanatawan *et al.* ⁽⁸⁴⁾ realizaron un estudio de 12-16 semanas con el fin de observar los efectos de altas dosis de curcumina como coadyuvante en el tratamiento de depresión mayor. El ensayo fue doble ciego, aleatorizado, controlado frente a placebo, y de los 65 participantes con depresión mayor, 33 recibieron curcumina (1500 mg/día) y 32 placebo. Todos los pacientes fueron tratados simultáneamente con su medicación estándar. La valoración de la MADRS y la HAM-D, se realizó al inicio del estudio y a las 2, 4, 8, 12 y 16 semanas, observándose que la curcumina fue más eficaz que el placebo en la mejora de la puntuación MADRS en las semanas 12 y 16, siendo los efectos más pronunciados en hombres que en mujeres, y no se observaron diferencias significativas en seguridad y tolerabilidad entre la curcumina y el placebo. Los autores hipotizaron que curcumina modifica las vías inmunoinflamatorias y oxidativo-nitrosativas, las cuales tienen una función clave en la fisiopatología de la depresión mayor, justificando su uso como monoterapia o en tratamiento coadyuvante para la depresión.

Una barrera importante para la eficacia clínica de la curcumina es su baja biodisponibilidad, por lo tanto, se han dedicado esfuerzos para desarrollar formulaciones de curcumina con mayor biodisponibilidad y distribución tisular sistémica. Sin embargo, su potencial como agente terapéutico puede no depender únicamente de su biodisponi-



FIGURA 2. Rizoma de cúrcuma fresco y pulverizado. Foto: Simon A. Eugster (licencia CC).

bilidad, sino que sus beneficios terapéuticos pueden estar influenciados positivamente por la microbiota intestinal⁽⁸⁵⁾, aunque con los datos experimentales y clínicos existentes hasta el momento, y el reducido número de ensayos existentes, su empleo se debe evaluar solo como una terapia coadyuvante conjuntamente con la medicación estándar⁽⁸⁶⁾.

Marcadores inflamatorios en depresión

En estudios preliminares se han buscado diferentes marcadores proinflamatorios en pacientes con depresión para establecer potenciales dianas para su posible tratamiento⁽⁸⁷⁾. Los análisis previos a 2010 han sido recopilados por Dowlati *et al.*⁽⁸⁸⁾ en una revisión sobre los ensayos clínicos realizados hasta la fecha, y de ellos se citan 24 estudios entre 1997 y 2008. Por su parte, Lopresti⁽⁸⁹⁾ recopiló los desarrollados hasta 2016 que analizaban los efectos antiinflamatorios de la terapia de comportamiento cognitivo en personas con depresión y otras afecciones médicas como cáncer, diabetes o enfermedad cardíaca. El trabajo de Dowlati *et al.*⁽⁸⁸⁾ recopiló 24 ensayos clínicos, con un total de 1383 individuos, de los cuales 767 eran enfermos con depresión diagnosticada y las escalas de evaluación fueron variables, principalmente el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM, *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders*) y HAM-D. En el caso de Lopresti⁽⁸⁹⁾ se revisaron 23 estudios con 1942 pacientes con terapia de comportamiento cognitivo y otras patologías asociadas. En el primer caso se concluyó que existe relación entre dos de las citocinas proinflamatorias (IL-6 y TNF- α) y la depresión mayor⁽⁸⁸⁾, sin embargo, otras citocinas analizadas (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-10 e IFN- γ) no tuvieron una implicación relevante. En la segunda revisión se concluyó que la administración de terapia cognitivo-

conductual reduce los síntomas depresivos y también las citocinas proinflamatorias citadas como relevantes (IL-6 y TNF- α), pero también otros mediadores y factores fueron modificados como la reducción en la señalización del receptor de tipo Toll (TLR, *Toll-like receptor*)-4, PCR, IL-1Ra, IL-5 y estimulación de factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF, *granulocyte-colony stimulating factor*).

Como conclusión, estas revisiones constataron que existe relación entre TNF- α e IL-6 y la depresión mayor, estando ambas citocinas incrementadas e implicadas en la respuesta de la fase aguda de la enfermedad. Aunque, siendo su presencia claramente significativa, no se ha podido establecer si es la causa o la consecuencia de la enfermedad⁽⁸⁸⁻⁹⁰⁾. Parecidos resultados obtuvieron Hannestad *et al.*⁽⁹¹⁾ en un metanálisis tras el cual establecieron que en general no existe efecto del tratamiento antidepresivo farmacológico sobre los niveles séricos de TNF- α , mientras que sí hubo efecto sobre los niveles de interleucina IL-1 β y posiblemente sobre los niveles de IL-6. Sin embargo, el análisis de los subgrupos estratificados por clases de anti-depresivos indicó que los inhibidores de la recaptación de 5-HT pueden reducir los niveles de IL-6 y TNF- α , mientras que otros antidepresivos eficaces para combatir los síntomas de la enfermedad no parecen reducir los niveles de estas citocinas. Otros grupos de mediadores implicados en la inflamación y la depresión son las quimiocinas, y en especial dos de ellas, la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP)-1 o CCL2, y la IL-8 (CXCL8)⁽⁹²⁾.

Aunque la presencia de otras citocinas parece no ser tan relevante, algunos autores se han centrado también en ellas, habiéndose establecido nuevas dianas: receptores solubles de IL-2 (sIL-2R); antagonista del receptor NMDA⁽⁹³⁻⁹⁵⁾, IL-1 β

(91, 96, 97), IL-6^(91, 96-98), TNF- α ^(91, 97) y algunos otros comentados anteriormente⁽⁹⁶⁾. Otros marcadores proinflamatorios evaluables son la COX-2 y su metabolito la prostaglandina E₂. Por ejemplo, COX-2 está asociada con la expresión incrementada de citocinas inflamatorias, como IL-6, lo que justifica la actividad antidepresiva de celecoxib⁽⁹⁹⁾.

Mecanismos antidepresivos de la curcumina. Relación con sus propiedades antiinflamatorias

En diferentes ensayos clínicos se ha establecido la relación entre el efecto antidepresivo de la curcumina y sus propiedades antiinflamatorias. Reconocido el potencial de la curcumina en el tratamiento de enfermedades en las cuales están implicadas el estrés oxidativo y la inflamación, se puede hipotetizar que sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias pueden ser en parte las responsables de su efecto farmacológico, también frente a la depresión^(84, 100).

Con el objetivo de establecer la relación entre depresión e inflamación, y de justificar el empleo de la curcumina como potencial agente antidepresivo por sus propiedades antiinflamatorias, monoaminérgicas (principalmente 5-HT, pero también DA y NA), antioxidantes e inmunomoduladoras, Lopresti *et al.*⁽²⁹⁾ revisaron los artículos publicados en la década pasada y concluyeron que, aunque se necesitan más ensayos clínicos, los prometedores resultados hallados con los inhibidores de la COX-2 en la depresión, apoyan el potencial del rizoma de cúrcuma como antidepresivo.

Entre los estudios más recientes está el de Yu *et al.*⁽⁹⁸⁾, en el cual se observó que una suplementación crónica de curcumina a 108 hombres adultos entre 31 y 59 años, con depresión mayor diagnosticada, redujo la HDRS-17 y las puntuaciones de la MADRS en los pacientes tratados con 1.000 mg de curcumina al día durante 6 semanas. Los estudios sobre mecanismo de acción demostraron que la curcumina puede disminuir las concentraciones de las citocinas proinflamatorias IL-1 β y TNF- α , aumentar los niveles plasmáticos del BDNF, y disminuir las concentraciones de cortisol salival en pacientes deprimidos respecto al grupo placebo⁽⁹⁸⁾. De los mediadores proinflamatorios implicados en la depresión, el TNF- α es clave y su reducción podría constituir uno de los objetivos para la lucha contra esta enfermedad. En el caso de la curcumina se ha avaluado su efecto inhibitor sobre la citocina proinflamatoria mediante un metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados. En ocho de ellos hubo una reducción significativa de las concentraciones circulantes de TNF- α tras la administración de curcumina, por lo que el análisis de los resultados

confirmó el efecto de la curcumina en la disminución de la concentración plasmática de esta citocina⁽¹⁰¹⁾.

En el caso de la segunda citocina relevante, IL-6, Derosa *et al.*⁽¹⁰²⁾ realizaron un metaanálisis para evaluar la eficacia de los curcuminoides sobre las concentraciones plasmáticas de IL-6 en ensayos controlados aleatorizados. En los nueve ensayos evaluados se observó una reducción significativa de IL-6 tras la administración de curcuminoides. La evaluación de los resultados del metaanálisis sugiere que la reducción significativa de la concentración plasmática de IL-6 es más evidente en pacientes con alto grado de inflamación sistémica, concluyendo que un estudio con individuos mejor seleccionados, y con la patología adecuada a la evaluación que se propone, tendría más interés para la posible asociación con enfermedades concretas, como la depresión en nuestro caso.

Como conclusión del análisis del conjunto de estudios y revisiones realizadas, se puede establecer que dependiendo del tipo de depresión (aguda o crónica), del tiempo de seguimiento y de la dosis empleada, la curcumina presenta un efecto positivo sobre la reducción de los síntomas depresivos, y su posible mecanismo de acción podría implicar diferentes aspectos. La FIGURA 4 resume de forma esquemática las principales vías y mediadores afectados por la curcumina. En lo referente a depresión-inflamación, hay que mencionar el efecto sobre la reducción de algunas citocinas proinflamatorias como TNF- α ⁽⁹⁸⁾ e IL-6^(90, 102), el incremento de BDNF, y la disminución de las concentraciones de cortisol^(98, 101), aunque otras vías y mediadores también están implicados, como la modulación de la endotelina-1 y la leptina^(80, 103).

Conclusiones

El rizoma de cúrcuma y su principal componente activo, la curcumina, tienen reconocidas propiedades farmacológicas entre las que destacan las digestivas, hormonales, metabólicas, antiinfecciosas y antitumorales, además de las cardiovasculares y antiinflamatorias. Algunos estudios han establecido además su potencial antidepresivo, el cual ha sido en parte justificado en algunos estudios experimentales y en ensayos clínicos. Sin embargo, la pobre absorción y distribución tisular hace que no tenga un futuro esperanzador en este sentido.

Diferentes estudios experimentales tanto en procesos agudos como crónicos de depresión han demostrado efectos similares a los obtenidos con los fármacos antidepresivos estándar, como son la fluoxetina e imipramina, demostrán-

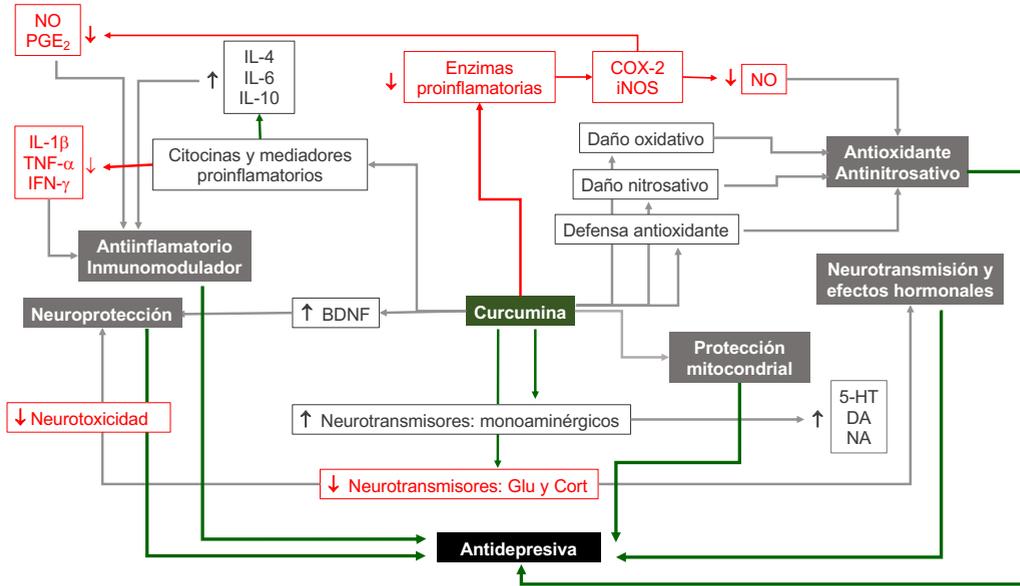


FIGURA 4. Principales vías y mediadores afectados por la curcumina y consecuencia positiva en el proceso de inflamación-depresión. BDNF: neurotrofina derivada del cerebro; Cort: cortisol; COX-2: ciclooxigenasa-2; DA: dopamina; Glu: glutamato; IFN-γ: interferón-γ; 5-HT: serotonina; IL: interleucina; iNOS: óxido nítrico sintasa inducible; NA, noradrenalina; NO: óxido nítrico; PGE₂: prostaglandina E₂; TNF-α: factor de necrosis tumoral-alfa.

dose a su vez que su mecanismo de acción está relacionado con el sistema serotoninérgico, lo que daría lugar a la mejora de la vía adenilato ciclasa-AMPC y a la vía CREB. Además, la curcumina también modifica los niveles de NO vía inhibición de la expresión de iNOS y la actividad de la nNOS en humanos. Además del NO, otros mediadores implicados en el proceso inflamatorio se ven también afectados, como TNF-α e IL-6, además de la enzima proinflamatoria COX-2. La curcumina reduce también los marcadores aumentados del estrés oxidativo e incrementa el Nrf2. Los diferentes ensayos clínicos realizados con enfermos con depresión diagnosticada también concluyen que existe relación entre la depresión mayor y dos citoquinas proinflamatorias, TNF-α e IL-6, por lo que el efecto de la curcumina sobre la producción de ambos mediadores puede justificar sus propiedades antidepresivas con efectos similares a los fármacos estándar utilizados en el tratamiento de la enfermedad, especialmente los inhibidores de la recaptación de 5-HT, fluoxetina e imipramina.

Como conclusión se puede establecer que las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes de curcumina pueden ser

los potenciales responsables de su efecto antidepresivo y podría coadyuvar en el tratamiento de la depresión a través de diferentes mecanismos a los establecidos por la terapia farmacológica estándar. Sin embargo, debido a su baja biodisponibilidad tras administración oral, es aconsejable la coadministración con piperina u otras formulaciones específicas, aunque bien es cierto que son necesarios más estudios para asegurar su eficacia y tolerabilidad a largo plazo.

Referencias bibliográficas

1. Real Academia Española. Diccionario de la Lengua Española. 22ª ed, Madrid: RAE, 2001.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, 5ª ed (DSM-5). Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013.
3. Judd LL, Akiskal HS, Zeller PJ, Paulus M, Leon AC, Maser JD, et al. Psychosocial disability during the long-term course of unipolar major depressive disorder. Arch Gen Psychiatry 2000; 57, 375-380.
4. Organización Mundial de la Salud. Depression and other common mental disorders. Global health estimates. Ginebra: OMS, 2017.

5. San Juan J. ¿Tratar la mente o tratar el cerebro? Hacia una integración entre psicoterapia y psicofármacos. Bilbao: Desclée de Brouwer, 2016.
6. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008; 455: 894-902.
7. Caspi A, Hariri AR, Holmes A, Uher R, Moffitt TE. Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 509-527.
8. Avagianou PA, Zafropoulou M. Parental bonding and depression: personality as a mediating factor. *Int J Adolesc Med Health* 2008; 20: 261-269.
9. Parsons CE, Young KS, Murray L, Stein A, Krangelbach ML. The functional neuroanatomy of the evolving parent-infant relationship. *Prog Neurobiol* 2010; 91: 220-241.
10. Bayliss AP, Tipper SP, Wakeley J, Cowen PJ, Rogers RD. Vulnerability to depression is associated with a failure to acquire implicit social appraisals. *Cogn Emot* 2017; 31: 825-833.
11. Beck AT. *Depression: Causes and Treatment*. Philadelphia: University of Pennsylvania Press, 1967.
12. Compas BE, Connor-Smith J, Jaser SS. Temperament, stress reactivity, and coping: implications for depression in childhood and adolescence. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2004; 33: 21-31.
13. Saveanu RV, Nemeroff CB. Etiology of depression: genetic and environmental factors. *Psychiatr Clin North Am* 2012; 35: 51-71.
14. Kaymaz N, van Os J, Loonen AJM, Nolen WA. Evidence that patients with single versus recurrent depressive episodes are differentially sensitive to treatment discontinuation: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1423-1436.
15. Holsboer F, Liebl R, Hofschuster E. Repeated dexamethasone suppression test during depressive illness. Normalisation of test result compared with clinical improvement. *J Affect Disord* 1982; 4: 93-101.
16. Carvalho LA, Pariante CM. In vitro modulation of the glucocorticoid receptor by antidepressants. *Stress* 2008; 11: 411-424.
17. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 46-56.
18. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol* 2016; 16: 22-34.
19. Cepeda MS, Stang P, Makadia R. Depression is associated with high levels of C-reactive protein and low levels of fractional exhaled nitric oxide: results from the 2007-2012 National Health and Nutrition Examination Surveys. *J Clin Psychiatry* 2016; 77: 1666-1671.
20. Miller AH, Raison CL. Immune system contributions to the pathophysiology of depression. *Focus* 2008; 6: 36-45.
21. Zinszain PA, Hegglu N, Pariante CM. Inflammation and depression. *Curr Topics Behav Neurosci* 2013; 14: 135-151.
22. Christmas DM, Potokar J, Davies SJ. A biological pathway linking inflammation and depression: activation of indoleamine 2,3-dioxygenase. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7: 431-439.
23. Pariante CM. Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017; 27: 554-559.
24. Frodl TS, Koutsouleris N, Bottlender R, Born C, Jäger M, Scupin I, et al. Depression-related variation in brain morphology over 3 years: effects of stress?. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 1156-1165.
25. Manji HK, Drevets WC, Charney DS. The cellular neurobiology of depression. *Nat Med* 2001; 7: 541-547.
26. Maes M, Yirmiya R, Norberg J, Brene S, Hibbeln J, Perini G, et al. The inflammatory and neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metab Brain Dis* 2009; 24: 27-53.
27. Raison CL, Miller AH. Is depression an inflammatory disorder? *Curr Psychiatry Rep* 2011; 13: 467-475.
28. Leonard B, Maes M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36: 764-785.
29. Lopresti AL, Hood SD, Drummond PD. Multiple antidepressant potential modes of action of curcumin: a review of its anti-inflammatory, monoaminergic, antioxidant, immune-modulating and neuroprotective effects. *J Psychopharmacol* 2012; 26: 1512-1524.
30. Sarris J. Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: 10-year updated review. *Phytother Res* 2018; 32: 1147-1162.
31. Palazidou E. The neurobiology of depression. *Br Med Bull* 2012; 101: 127-145.
32. Jha MK, Trivedi MH. Personalized antidepressant selection and pathway to novel treatments: clinical utility of targeting inflammation. *Int J Mol Sci*. 2018; 19: 233.
33. Setiawan E, Attwells S, Wilson AA, Mizrahi R, Rusjan PM, Miler L, et al. Association of translocator protein total distribution volume with duration of untreated major depressive disorder: a cross-sectional study. *Lancet Psychiatry*. 2018; 5: 339-347.
34. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: Implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*. 2006; 163: 28-40.
35. Dhingra D, Sharma A. A review on antidepressant plants. *Nat Prod Rad* 2006; 5: 144-152.
36. Sarris J, Panossian A, Schweitzer I, Stough C, Scholey A. Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: a review of psychopharmacology and clinical evidence. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21: 841-860.
37. Farahani MS, Bahramsoltani R, Farzaei MH, Abdollahi M, Rahimi R. Plant-derived natural medicines for the management of depression: an overview of mechanisms of action. *Rev Neurosci* 2015; 26: 305-321.
38. Peng W, Liu YJ, Wu N, Sun T, He XY, Gao YX, et al. *Areca catechu* L. (Arecaceae): a review of its traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology. *J Ethnopharmacol* 2015; 164: 340-356.
39. Lee G, Bae H. Therapeutic effects of phytochemicals and medicinal herbs on depression. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 6596241.

40. Bakhshaei S. Effect of nine medicinal plants as a traditional treatment on depression. *J Appl Pharm* 2017; 9: 244.
41. Rahman MR, Ali M, Sharif M, Tajmin A. A review study on the traditional plants has potential antidepressant property. *MOJ Cell Sci Rep* 2017; 4: 00100.
42. Martins J, Brijesh S. Phytochemistry and pharmacology of anti-depressant medicinal plants: A review. *Biomed Pharmacother* 2018; 104: 343-365.
43. The Plant List. A working list of all known plant species. Royal Botanic Gardens, Kew and Missouri Botanical Garden. Version 1.1 (September 2013). Disponible en la web <http://www.theplantlist.org/>. Consultado durante el periodo abril-junio 2018.
44. Blumenthal M (Ed). *The Complete German Commission E Monographs. Therapeutic Guide to Herbal Medicines*. Austin: American Botanical Council, 1998.
45. Vanaclocha B, Cañigüeral S. *Fitoterapia. Vademécum de Prescripción de Plantas Medicinales*. 4ª ed, Barcelona: Masson, 2003.
46. Sociedad Española de Fitoterapia - SEFIT. <http://www.fitoterapia.net/>
47. European Medicines Agency (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Draft assessment report on *Curcuma longa* L. (C. domestica Valetton), rhizome - Revision 1. London: EMA. Doc. Ref.: EMA/HMPC/749518/2016. Publicación: 8/12/2017.
48. European Medicines Agency (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Draft European Union herbal monograph on *Curcuma longa* L. (C. domestica Valetton), rhizome - Revision 1. London: EMA. Doc. Ref.: EMA/HMPC/329755/2017. Publicación: 8/12/2017.
49. European Medicines Agency (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Draft list of references supporting the assessment of *Curcuma longa* L. (C. domestica Valetton), rhizome - Revision 1. London: EMA. Doc. Ref.: EMA/434955/2017. Publicación: 8/12/2017.
50. Ammon HP, Wahl MA. Pharmacology of *Curcuma longa*. *Planta Med* 1991; 57: 1-7.
51. Kocaadam B, Sanlier N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017; 57: 2889-2895.
52. Gonda R, Tomoda M, Shimizu N, Kanari M. Characterization of polysaccharides having activity on the reticuloendothelial system from the rhizome of *Curcuma longa*. *Chem Pharm Bull* 1990; 38: 482-486.
53. Gonda R, Tomoda M, Takada K, Ohara N, Shimizu N. The core structure of ukonan A, a phagocytosis-activating polysaccharide from the rhizome of *Curcuma longa*, and immunological activities of degradation products. *Chem Pharm Bull* 1992; 40: 990-993.
54. Ríos JL, Francini F, Schinella GR. Natural products for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Planta Med* 2015; 81: 975-994.
55. Amro MS, Teoh SL, Norzana AG, Srijit D. The potential role of herbal products in the treatment of Parkinson's disease. *Clin Ter* 2018; 169 (1): e23-e33.
56. Srivastav S, Fatima M, Mondal AC. Important medicinal herbs in Parkinson's disease pharmacotherapy. *Biomed Pharmacother* 2017; 92: 856-863.
57. Kulkarni S, Dhir A, Akula KK. Potentials of curcumin as an anti-depressant. *ScientificWorldJournal* 2009; 9: 1233-1241.
58. Kulkarni SK, Dhir A. An overview of curcumin in neurological disorders. *Indian J Pharm Sci* 2010; 72: 149-154.
59. Lopresti AL. Curcumin for neuropsychiatric disorders: a review of in vitro, animal and human studies. *J Psychopharmacol* 2017; 31: 287-302.
60. Sanmukhani J, Anovadiya A, Tripathi CB. Evaluation of antidepressant like activity of curcumin and its combination with fluoxetine and imipramine: An acute and chronic study. *Acta Pol Pharm* 2011; 68: 769-775.
61. Wang R, Xu Y, Wu HL, Li YB, Li YH, Guo JB, et al. The antidepressant effects of curcumin in the forced swimming test involve 5-HT1 and 5-HT2 receptors. *Eur J Pharmacol* 2008; 578: 43-50.
62. Li YC, Wang FM, Pan Y, Qiang LQ, Cheng G, Zhang WY, Kong LD. Antidepressant-like effects of curcumin on serotonergic receptor-coupled AC-cAMP pathway in chronic unpredictable mild stress of rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33: 435-449.
63. Kulkarni SK, Bhutani MK, Bishnoi M. Antidepressant activity of curcumin: involvement of serotonin and dopamine system. *Psychopharmacology* 2008; 201: 435-442.
64. Bhutani MK, Bishnoi M, Kulkarni SK. Anti-depressant like effect of curcumin and its combination with piperine in unpredictable chronic stress-induced behavioral, biochemical and neurochemical changes. *Pharmacol Biochem Behav* 2009; 92: 39-43.
65. Song C, Leonard BE. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression. *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29: 627-647.
66. Xu Y, Ku BS, Yao HY, Lin YH, Ma X, Zhang YH, et al. Antidepressant effects of curcumin in the forced swim test and olfactory bulbectomy models of depression in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2005; 82: 200-206.
67. Arora V, Kuhad A, Tiwari V, Chopra K. Curcumin ameliorates reserpine-induced pain-depression dyad: Behavioural, biochemical, neurochemical and molecular evidences. *Psychoneuroendocrinology* 2011; 36: 1570-1581.
68. Huang Z, Zhong XM, Li ZY, Feng CR, Pan AJ, Mao QQ. Curcumin reverses corticosterone-induced depressive-like behavior and decrease in brain BDNF levels in rats. *Neurosci Lett* 2011; 493: 145-148.
69. Xu Y, Ku B, Cui L, Li X, Barish PA, Foster TC, et al. Curcumin reverses impaired hippocampal neurogenesis and increases serotonin receptor 1A mRNA and brain-derived neurotrophic factor expression in chronically stressed rats. *Brain Res* 2007; 1162: 9-18.
70. Antony B, Merina B, Iyer S, Judy N, Lennertz K, Joyal S. A pilot cross-over study to evaluate human oral bioavailability of BCM-95 CG (Biocurcmax), a novel bioenhanced preparation of curcumin. *Indian J Pharm Sci* 2008; 70: 445-450.
71. Cuomo J, Appendino G, Dern AS, Schneider E, McKinnon TP, Brown MJ, et al. Comparative absorption of a standardized curcuminoid mixture and its lecithin formulation. *J Nat Prod*. 2011; 74: 664-669.
72. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006; 27: 24-31.

73. Dantzer R, O'Connor JC, Lawson MA, Kelley KW. Inflammation-associated depression: From serotonin to kynurenine. *Psychoneuroendocrinology* 2011; 36: 426-436.
74. Maes M, Berk M, Goehler L, Song C, Anderson G, Gatecki P, Leonard B. Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways. *BMC Med* 2012; 10: 66.
75. Bergman J, Miodownik C, Bersudsky Y, Sokolik S, Lerner PP, Kreinin A, et al. Curcumin as an add-on to antidepressive treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot clinical study. *Clin Neuropharmacol* 2013; 36: 73-77.
76. Esmaily H, Sahebkar A, Iranshahi M, Ganjali S, Mohammadi A, Ferns G, et al. An investigation of the effects of curcumin on anxiety and depression in obese individuals: a randomized controlled trial. *Chin J Integr Med* 2015; 21: 332-338.
77. Panahi Y, Badeli R, Karami N, Sahebkar A. Investigation of the efficacy of adjunctive therapy with bioavailability-boosted curcuminoids in major depressive disorder. *Phytother Res* 2015; 29: 17-21.
78. Lopresti AL, Maes M, Maker GL, Hood SD, Drummond PD. Curcumin for the treatment of major depression: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Affect Disord* 2014; 167: 368-375.
79. Sanmukhani J, Satodia V, Trivedi J, Patel T, Tiwari D, Panchal B, et al. Efficacy and safety of curcumin in major depressive disorder: a randomized controlled trial. *Phytother Res* 2014; 28: 579-585.
80. Lopresti AL, Maes M, Meddens MJ, Maker GL, Arnoldussen E, Drummond PD. Curcumin and major depression: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial investigating the potential of peripheral biomarkers to predict treatment response and antidepressant mechanisms of change. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25: 38-50.
81. Al-Karawi D, Al Mammori DA, Tayyar Y. The role of curcumin administration in patients with major depressive disorder: mini meta-analysis of clinical trials. *Phytother Res* 2016; 30: 175-183.
82. Lopresti AL, Drummond PD. Efficacy of curcumin, and a saffron/curcumin combination for the treatment of major depression: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Affect Disord* 2017; 207: 188-196.
83. Ng QX, Koh SSH, Chan HW, Ho CYX. Clinical use of curcumin in depression: a meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2017; 18: 503-508.
84. Kanchanatawan B, Tangwongchai S, Sughondhabhirom A, Suppakitorn S, Hemrunroj S, Carvalho AF, et al. Add-on treatment with curcumin has antidepressive effects in Thai patients with major depression: results of a randomized double-blind placebo-controlled study. *Neurotox Res* 2018; 33: 621-633.
85. Lopresti AL. The problem of curcumin and its bioavailability: could its gastrointestinal influence contribute to its overall health-enhancing effects? *Adv Nutr* 2018; 9: 41-50.
86. Kaufmann FN, Gazal M, Bastos CR, Kaster MP, Ghisleni G. Curcumin in depressive disorders: An overview of potential mechanisms, preclinical and clinical findings. *Eur J Pharmacol* 2016; 784: 192-198.
87. Lotrich FE. Inflammatory cytokine-associated depression. *Brain Res* 2015; 1617: 113-125.
88. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 446-457.
89. Lopresti AL. Cognitive behaviour therapy and inflammation: A systematic review of its relationship and the potential implications for the treatment of depression. *Aust N Z J Psychiatry* 2017; 51: 565-582.
90. Ghandadi M, Sahebkar A. Curcumin: an effective inhibitor of interleukin-6. *Curr Pharm Des.* 2017; 23: 921-931.
91. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: A meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36: 2452-2459.
92. Eyre HA, Air T, Pradhan A, Johnston J, Lavretsky H, Stuart MJ, et al. A meta-analysis of chemokines in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016; 68: 1-8.
93. Loix S, De Kock M, Henin P. The anti-inflammatory effects of ketamine: State of the art. *Acta Anaesthesiol Belg* 2011; 62: 47-58.
94. Mathew SJ, Shah A, Lapidus K, Clark C, Jarun N, Ostermeyer B, et al. Ketamine for treatment-resistant unipolar depression: Current evidence. *CNS Drugs* 2012; 26: 189-204.
95. Pérez-Esparza R. Ketamine for treatment-resistant depression: a new advocate. *Rev Invest Clin* 2018; 70: 65-67.
96. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: A meta-analysis. *Psychosom Med* 2009; 71: 171-186.
97. Liu Y, Ho RC, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: A meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord.* 2012; 139: 230-239.
98. Yu JJ, Pei LB, Zhang Y, Wen ZY, Yang JL. Chronic supplementation of curcumin enhances the efficacy of antidepressants in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2015; 35: 406-410.
99. Abbasi SH, Hosseini F, Modabbernia A, Ashrafi M, Akhondzadeh S. Effect of celecoxib add-on treatment on symptoms and serum IL-6 concentrations in patients with major depressive disorder: Randomized double-blind placebo-controlled study. *J Affect Disord* 2012; 141: 308-314.
100. Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: a review of its' effects on human health. *Foods* 2017; 6: pii: E92.
101. Sahebkar A, Cicero AFG, Simental-Mendía LE, Aggarwal BB, Gupta SC. Curcumin downregulates human tumor necrosis factor- α levels: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2016; 107: 234-242.
102. Derosa G, Maffioli P, Simental-Mendía LE, Bo S, Sahebkar A. Effect of curcumin on circulating interleukin-6 concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2016; 111: 394-404.
103. Mantzorou M, Pavlidou E, Vasios G, Tsagalioti E, Giaginis C. Effects of curcumin consumption on human chronic diseases: A narrative review of the most recent clinical data. *Phytother Res* 2018; 32: 957-975.