

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2018/19

DOCTORANDO: **ÁLVAREZ DE MON GONZÁLEZ, MIGUEL ÁNGEL**
D.N.I./PASAPORTE: ****2591T

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D420-CIENCIAS DE LA SALUD**
DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: **BIOLOGÍA DE SISTEMAS**
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 28/06/19, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **MANUEL RODRIGUEZ ZAPATA // JORGE MONSERRAT SANZ**.

Sobre el siguiente tema: *CONSIDERACIÓN SOCIAL DE LA ENFERMEDAD MENTAL E IMPLICACIONES PATOGENICAS DEL SISTEMA INMUNO/INFLAMATORIO EN LA DEPRESIÓN MAYOR*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL¹ de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): **SOBRESALIENTE**

Alcalá de Henares, 28 de Junio de 2019

EL PRESIDENTE



Fdo.: AGUSTÍN ALBILLOS MARTINEZ
GONZALEZ

EL SECRETARIO



Fdo.: FRANCISCO FERRE NAVARRETE

EL VOCAL



Fdo.: JOSÉ ANTONIO GIRÓN

Con fecha 24 de Julio de 2019 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"
 No conceder la Mención de "Cum Laude"

FIRMA DEL ALUMNO,



Fdo.: ÁLVAREZ DE MON GONZÁLEZ, MIGUEL ÁNGEL

La Secretaria de la Comisión Delegada



¹ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.



Universidad
de Alcalá

VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN
Y TRANSFERENCIA

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 24 de julio, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por **ÁLVAREZ DE MON GONZÁLEZ, MIGUEL ÁNGEL**, el día 28 de junio de 2019, titulada, **CONSIDERACIÓN SOCIAL DE LA ENFERMEDAD MENTAL E IMPLICACIONES PATOGENICAS DEL SISTEMA INMUNO/INFLAMATORIO EN LA DEPRESIÓN MAYOR** para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

EL VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA

F. Javier de la Mata de la Mata

Documento fechado y firmado digitalmente

Copia por e-mail a:

Doctorando: **ÁLVAREZ DE MON GONZÁLEZ, MIGUEL ÁNGEL**

Secretario del Tribunal: **FRANCISCO FERRE NAVARRETE**

Director/a de Tesis: **MANUEL RODRIGUEZ ZAPATA // JORGE MONSERRAT SANZ**

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ. PATRIMONIO DE LA HUMANIDAD

Código Seguro De Verificación:	KN2pEJRVmt0P9/Q6smkwiQ==	Estado	Fecha y hora	
Firmado Por	Francisco Javier De La Mata De La Mata - Vicerrector de Investigación Y Transferencia	Firmado	31/07/2019 00:07:30	
Observaciones		Página	3/45	
Url De Verificación	https://vfirma.uah.es/vfirma/code/KN2pEJRVmt0P9/Q6smkwiQ==			



Universidad
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO
Servicio de Estudios Oficiales de
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D^a _____
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo
presentado la misma en formato: soporte electrónico impreso en papel, para el depósito de la
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: _____ se procede, con
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a _____ de _____ de 20 _____



Fdo. El Funcionario



**Programa de Doctorado en
Ciencias de la Salud**

**Consideración social de la enfermedad mental e implicaciones
patogénicas del sistema inmuno/inflamatorio en la depresión
mayor.**

**Tesis Doctoral presentada
por**

**MIGUEL ÁNGEL ÁLVAREZ DE
MON GONZÁLEZ**

Directores:

DR. MANUEL RODRÍGUEZ ZAPATA

DR. JORGE MONSERRAT SANZ

Alcalá de Henares, 2019



A mi familia

AGRADECIMIENTOS

La presente tesis doctoral se ha podido realizar gracias a la ayuda, conocimiento y experiencia de cada una de las personas que han estado a mi lado durante las diferentes fases de su desarrollo.

En primer lugar, me gustaría dar las gracias a los profesores Jorge Monserrat Sanz y Manuel Rodríguez Zapata, directores de esta tesis doctoral, por brindarme la oportunidad y los medios necesarios para la realización de esta investigación, por su dedicación y por transmitirme sus conocimientos y experiencia. De igual forma me gustaría agradecer al profesor Melchor Álvarez de Mon Soto por su inestimable apoyo, por haberme guiado y orientado durante mi formación, por el tiempo y la paciencia que ha dedicado para enseñarme.

Por otro lado, debo agradecer la colaboración de los profesionales del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Príncipe de Asturias y del de la Clínica Universidad de Navarra. En particular por su apoyo a la Dra. Arantxa Orozco y al Dr. Guillermo Lahera, por haber contribuido de forma directa en la realización de esta tesis, por su colaboración en el reclutamiento de los pacientes y facilitándome la obtención de las muestras de sangre y datos clínicos. Al Dr. Ángel Asúnsolo por su ayuda en los estudios estadísticos. Así mismo, también me gustaría dar las gracias a las secretarías del Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, por su dedicación, por realizar cada trámite que ha sido necesario y por cada duda resuelta.

También me gustaría dar las gracias a mis compañeros de residencia, especialmente a Víctor Pereira Sánchez, Rodrigo Sánchez Bayona y María Vallejo Valdivielso porque gracias a ellos las tardes analizando tuits se vuelven más amenas. Al equipo de investigación del laboratorio, y de manera especial quiero agradecer a Ana Gómez Lahoz.

Por supuesto, quiero dar las gracias a mi familia. A mis padres, Melchor y Nieves, por todos los ánimos que siempre me han dado, por confiar en mí desde el principio, por apoyarme, por su ejemplo. A mis hermanos, Edurne y Melchor, y a mi cuñada, Ana, por demostrarme cada día que me quieren, porque aunque estemos lejos, seguimos estando unidos.

A María, por su apoyo, comprensión y ánimos; y por querer compartir su vida conmigo.

*Manuel Rodríguez Zapata y, Jorge Monserrat Sanz Profesores titulares de
Medicina del Departamento de Medicina y Especialidades Médicas de la
Universidad de Alcalá,*

INFORMAN QUE:

El trabajo de investigación presentado por D. **Miguel Ángel Álvarez de Mon
González**, realizado bajo nuestra dirección, y titulado **“Consideración social de la
enfermedad mental e implicaciones patogénicas del sistema
inmuno/Inflamatorio en la depresión mayor”**, reúne los requisitos científicos,
metodológicos, formales y de originalidad suficientes para ser defendido como Tesis
Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que conste donde proceda, a los efectos oportunos, se firma la presente en
Alcalá de Henares a siete de mayo de dos mil diecinueve.



Dr. D. Pedro de la Villa Polo, Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

INFORMA que la Tesis Doctoral titulada **CONSIDERACIÓN SOCIAL DE LA ENFERMEDAD MENTAL E IMPLICACIONES PATOGENICAS DEL SISTEMA INMUNO/INFLAMATORIO EN LA DEPRESIÓN MAYOR**, presentada por D. MIGUEL ÁNGEL ÁLVAREZ DE MON GONZÁLEZ bajo la dirección del Dr. D. Manuel Rodríguez Zapata y del Dr. D. Jorge Monserrat Sanz, reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal. Esta Comisión ha tenido también en cuenta la evaluación positiva anual del doctorando, habiendo obtenido las correspondientes competencias establecidas en el Programa.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 13 de mayo de 2019.

Pedro de la Villa Polo



Fdo.: Pedro de la Villa Polo

Índice

Abreviaturas

Índice de Figuras y Tablas

Resumen

Summary

Introducción	23
1. Impacto social	23
1.1. Interés de la sociedad y de los ciudadanos por la salud mental.	
1.2. Interés y valoración social de una entidad patológica de salud mental de nueva aparición.	
1.3. Interés y valoración social de entidades patológicas de salud mental establecidas. Análisis de la estigmatización de la enfermedad psiquiátrica	
1.4. Actitud de los médicos por la enfermedad mental.	
2. Trastornos depresivos	33
2.1. Depresión y concepto.	
2.2. Características clínicas.	
2.3. Criterios diagnósticos.	
2.4. Curso de la enfermedad.	
2.5. Etiopatogenia.	
2.5.1. Factores genéticos	
2.5.2. Factores sociodemográficos, económicos y culturales	
2.5.3. Factores psicológicos	
2.5.4. Factores relacionados con el estilo de vida	
2.5.5. Factores neuroendocrinos	
2.5.6. Factores neuroquímicos	
2.5.7. Factores neuroinflamatorios	
3. Sistema Inmunológico	63
3.1. Concepto	
3.2. Componentes celulares	

3.2.1. Monocitos	
3.2.2. Células dendríticas	
3.2.3. Linfocitos T	
3.3. Componentes moleculares	
3.4. Mecanismos de regulación del sistema inmunológico	
3.4.1. Interacciones de neurotransmisores y neuropéptidos con el Sistema Inmune	
3.4.2. Interacciones de hormonas con el Sistema Inmune	
3.4.3. Interacciones de citoquinas con el Sistema Nervioso	
Hipótesis y Objetivos	87
Material y Métodos	91
1. Protocolo del Objetivo 1	91
1.1. Análisis de medios de comunicación	
1.2. Estrategia de búsqueda	
1.3. Herramienta de búsqueda utilizada	
1.4. Análisis estadístico	
2. Protocolo del Objetivo 2	94
2.1. Estrategia de búsqueda y herramienta utilizada	
2.2. Análisis de contenido	
2.3. Análisis estadístico	
2.4. Consideraciones éticas	
3. Protocolo del Objetivo 3	99
3.1. Estrategia de búsqueda y herramienta utilizada	
3.2. Análisis de contenido	
3.3. Consideraciones éticas	
3.4. Análisis estadístico	
4. Protocolo del Objetivo 4 y 5	103

4.1.	Tipo de estudio	
4.2.	Aislamiento de células mononucleares de sangre periférica	
4.3.	Caracterización fenotípica celular por citometría de flujo	
4.4.	Niveles de citoquinas en suero	
4.5.	Niveles séricos de marcadores de integridad de la barrera intestinal y de translocación bacteriana	
4.6.	Estudio estadístico	
Resultados	114
1.	Resultados del Protocolo 1	114
1.1.	Los medios de comunicación mostraron interés por las enfermedades mentales y su patrón de distribución de tuits condicionó la respuesta e interés de los usuarios de Twitter	
1.2.	Crecimiento continuo en el número de tuits generados sobre enfermedades mentales por los medios de comunicación y del número de retuits generados por sus seguidores en Twitter	
2.	Resultados del Protocolo 2	121
3.	Resultados del Protocolo 3	126
3.1.	Los tuits con contenidos peyorativos y contenidos inadecuados predominan en los relacionados con psicosis.	
3.2.	La pertinencia de los contenidos médicos de los tuits referentes a psicosis es elevada y predominan sobre la prevención de la enfermedad.	
3.3.	Los tuits relacionados con la psicosis son los que consiguen mayor frecuencia de retuits	
3.4.	Los tuits relacionados con psicosis tienen una limitada difusión en la red	
4.	Resultados del Protocolo 4	132
4.1.	Variables Sociodemográficas	
4.2.	Los pacientes con TDM muestran una expansión de la subpoblación de monocitos intermedios CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺⁺ .	
4.3.	Los pacientes con TDM muestran un patrón alterado de producción de citoquinas en las distintas subpoblaciones de monocitos.	

4.4.	Los pacientes con TDM mostraron un aumento de los niveles circulantes de LBP.	
5.	Resultados del Protocolo 5	138
5.1.	Variables Sociodemográficas.	
5.2.	Los pacientes con TDM muestran un incremento de la frecuencia de Tregs en los diferentes estadios de maduración.	
5.3.	Los linfocitos T reguladores CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ FoxP3 ⁺ de pacientes con TDM muestran un incremento significativo de la expresión de CCR6 y CCR2, pero normal de CCR5.	
5.4.	Los pacientes con TDM presentan un incremento en la producción de IL10 por las poblaciones de linfocitos T reguladores CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ FoxP3 ⁺ .	
5.5.	Los linfocitos T CD4 ⁺ de los pacientes con TDM muestran un patrón alterado de producción de citoquinas con aumento de la producción de IL-17A y TNF.	
Discusión	148
6.1.	Consideración social de la enfermedad mental en Twitter	148
6.2.	Alteraciones del sistema inmunoinflamatorio en el TDM	159
Conclusiones	166
Referencia	168
Anexos	201

Índice de figuras y tablas

Figuras

1. Diagnóstico diferencial de los síntomas depresivos.
2. Diagnóstico diferencial de la depresión.
3. Diferenciación de las células T CD4⁺. Tras la activación, los linfocitos T CD4⁺ novatos se pueden diferenciar en Th1, Th2, Th17, Th22, Thf o en Tregs. APC: Célula presentadora de antígenos.
4. Estadios de activación/diferenciación de linfocitos T CD4⁺.
5. Medios de Comunicación seleccionados.
6. Proceso de análisis (Hikikomori).
7. Ratio retuit-tuit de las enfermedades mentales y de las enfermedades control.
8. Evolución temporal de los tuits (panel de la izquierda) y de los retuits (panel de la derecha) de las enfermedades mentales (azul) y de las enfermedades control (rojo).
9. Patrón mensual de los tuits.
10. Países fuera de Japón en los que se hace referencia a Hikikomori.
11. Correlación significativa (<0.001) entre los índices de retuits y likes, siendo esta correlación moderada (Spearman's rho: 0.54).
12. Evolución temporal.
13. Porcentaje de tuits con contenido médico y no-médico en cada enfermedad estudiada.
14. Total de monocitos circulantes y el total de monocitos de las distintas subpoblaciones (panel de la izquierda); y el porcentaje del total de monocitos que constituye cada subpoblación (panel de la derecha).
15. Expresión intracelular de TNF, IL-1 β , IL-6 y IL-10 en el total de monocitos y en las distintas subpoblaciones (clásicos, intermedios, no-clásicos) después de ser estimulados con LPS.
16. Número potencial de monocitos circulantes que podrían expresar TNF, IL-1 β , IL-6 e IL-10.

17. Concentraciones séricas de IL-1, IL-6, TNF y IL-10 (panel de la izquierda) y de LBP, I-FABP y zonulina (panel de la derecha) en pacientes con TDM (gris) y en el grupo de controles sanos (blanco).
18. Niveles séricos de LBP, Zonulina y I-FABP en pacientes con TDM con LBP++ (gris) y en pacientes con LBP normal. Número total de monocitos y de monocitos de cada subpoblación en ambos grupos. Porcentaje de monocitos de cada subpoblación respecto al total de monocitos.
19. Cifras absolutas y porcentajes de linfocitos T regs en sangre periférica de pacientes con TDM y controles sanos.
20. Cifras absolutas (A, B y C) y porcentajes (D, E y F) de linfocitos T regs (A y D) y de sus subpoblaciones CD25^{hi}FoxP3⁺ (B y E) y CD25^{low}FoxP3⁺ (C y E) en sangre periférica de pacientes con TDM (rectángulos negros) y controles sanos (rectángulos grises).
21. Porcentaje de expresión de CCR2 (A), CCR5(B), y CCR(C) por la población total de Tregs y de subpoblaciones CD25^{hi}FoxP3⁺) y CD25^{low}FoxP3⁺ (CyE) en sangre periférica de pacientes con TDM (rectángulos negro) y controles sanos (rectángulos grises)
22. Expresión de IL-10 por el total de T regs y por sus subpoblaciones por estadios de activación/diferenciación tras estimulación con PMA e ionomicina (A) y niveles séricos de IL10 (B) de pacientes con TDM (rectángulos negros) y controles sanos (rectángulos grises).

Tablas

1. Resumen de los Trastornos depresivos en DSM-5.
2. Patologías médicas que pueden cursar con cuadros afectivos.
3. Trastornos mentales (sin incluir Trastornos Afectivos) que pueden presentar sintomatología depresiva.
4. Poblaciones de Monocitos.
5. Células dendríticas de origen mieloide (MDC) y de origen linfoide (PDC).
6. Citoquinas implicadas en la respuesta inmune innata.
7. Sistema de clasificación (Hikikomori).
8. Ejemplos de tuits médicos.
9. Ejemplos de tuits no médicos.
10. Tuits y retuits de enfermedades psiquiátricas.
11. Total de tuits y retuits de enfermedades del grupo control.
12. Tuits clasificados por idiomas y categorías (Hikikomori).
13. La probabilidad de retuit y like de los tuits de cada categoría.
14. Hashtags más frecuentemente asociados por idioma.
15. Número total de tuits sobre psicosis y enfermedades control, y su clasificación según contenido médico o no-médico.
16. Número total de tuits no médicos clasificado por su tono y contenido en cada una de las enfermedades estudiadas.
17. Número total de tuits médicos clasificado por su tono y contenido en cada una de las enfermedades estudiadas.
18. Potencial Impacto, potencial alcance y número de retuits por cada categoría.
19. Características basales (Monocitos).

RESUMEN

Introducción: Las redes sociales como Twitter constituyen un medio de comunicación en nuestra sociedad de implementación generalizada. Su análisis permite conocer el interés y las valoraciones de la sociedad sobre diversas temáticas. La etiopatogenia de la depresión es multifactorial y se asocia a alteraciones del sistema inmunoinflamatorio.

Hipótesis y objetivos: Se plantea que la sociedad actual tiene interés por las enfermedades mentales (EM) y nos propusimos investigarlo en términos cuantitativos y cualitativos en la red Twitter. También avanzamos en el conocimiento de la posible disfunción de la población monocitaria y del compartimento linfocitario CD4 en pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM).

Métodos: Se investigaron los tweets emitidos por los medios de comunicación y por los usuarios sobre EM y en relación al recientemente identificado Hikikomori así como por una enfermedad de alta morbilidad como es la psicosis. Se utilizaron como control enfermedades médicas relevantes. Para estudiar las variables inmunológicas se realizó un estudio transversal en las células mononucleares circulantes de 30 pacientes con TDM y 30 controles sanos por citometría de flujo policromática. Se midieron citoquinas circulantes y marcadores de la barrera intestinal y traslocación bacteriana por Luminex Multiplex y ELISA.

Resultados: Los medios de comunicación y los usuarios de Twitter muestran mayor interés por las EM que por las enfermedades médicas. Se evidencia una consideración de Hikikomori como un problema de salud mental y un uso peyorativo del término psicosis. En pacientes con TDM se demostró una alteración de la distribución de las subpoblaciones monocitarias y de su función secretora de citoquinas así como de los linfocitos T reguladores (Tregs) y de los T cooperadores productores de interleucina (IL) 17 y TNF. Se objetivó aumento de los niveles séricos de IL-1 β y TNF, de proteína de unión a lipopolisacárido y de I-FABP.

Conclusiones: Los usuarios de Twitter muestran mayor interés por la EM que por enfermedades médicas con especial focalización en algunos procesos de forma independiente a su prevalencia. Se mantiene en la red el estigma por la psicosis. El TDM se asocia a disfunción monocitaria y de linfocitos T CD4+ con inflamación sistémica y con alteración de la barrera intestinal y aumento de la traslocación bacteriana.

Palabras clave: Twitter, Infodemiología, Hikikomori, Psicosis, Depresión, Linfocitos, Monocitos, Citoquinas, Translocación bacteriana.

SUMMARY

Introduction: Social networking sites are a relatively new communication channel that enable interaction. The analysis of tweets could represent an effective indicator of “real world-performance”. Major Depressive Disorder (MDD) patients suffer a systemic inflammatory stage. **Hypothesis and Objectives:** Our aim was to quantify and characterize the interest of society in Mental Disorders (MD). Furthermore, we aimed to study alterations in monocytes and lymphocytes in MDD. **Methods:** We investigated tweets generated about MD among mainstream general communication media outlets, as well as tweets generated by Twitter users about Hikikomori and psychosis. As a control, we analyzed tweets generated about other relevant medical conditions. In order to study immunological alterations we recruited 30 patients and 30 matched healthy controls. We used polychromatic flow cytometry, Luminex and Elisa. **Results:** Mass media and the general public showed a preferential interest for psychiatric disorders on Twitter. Hikikomori is mostly addressed as a mental problem and is psychosis is frequently misused. MDD patients showed a marked alteration of circulating monocytes with expansion of the intermediate subset as well as increased serum levels of TNF, IL-1 β , LBP and I-FABP. Furthermore, MDD patients showed an expansion of Tregs and their CD25^{hi}FoxP3⁺ and CD25^{low}FoxP3⁺ subsets with increased frequency of those in T_N activation/differentiation stage. Tregs showed increased CCR6 and CCR2 expression. **Conclusions:** Twitter users are interested in MD, especially for a select number of conditions. Stigmatic attitudes towards psychosis remain stable. MDD is associated to alterations in the number and function of monocytes and lymphocytes, to gut barrier damage and bacterial translocation.

Palabras clave: Twitter, Infodemiology, Hikikomori, Psychosis, Major Depressive Disorder, Lymphocytes, Monocytes, Cytokines, Bacterial translocation, Gut-Brain Axis.

INTRODUCCIÓN

1. Impacto social

1.1. Interés de la sociedad y de los ciudadanos por la salud mental.

Los trastornos mentales tienen una elevada prevalencia en nuestra sociedad. En 2015 aproximadamente 44 millones de personas en EEUU sufrió algún tipo de trastorno mental, siendo la depresión y la ansiedad las patologías más frecuentes (1). Las enfermedades mentales producen deterioro de la calidad de vida y discapacidad en las personas que las sufren. Es relevante destacar que la esperanza de vida es menor en las personas que padecen estos procesos; se calcula que mueren de media diez años antes que la población general (2).

Una forma relevante de investigación del interés y valoración por la enfermedad mental en nuestra sociedad es el análisis de los sistemas de información y de comunicación entre las personas. La difusión de las noticias y el acceso al público ha cambiado significativamente en los últimos años, afectando también a la forma en que los médicos comparten la información médica (3). En la actualidad, además de los medios de comunicación convencionales, disponemos de las redes sociales, que se han convertido en potentes difusores y propagadores de información. Internet ha introducido muchos cambios en la forma de vivir, y de relacionarse las personas entre sí, e incluso se puede afirmar que esta transformado la sociedad (4). Como se ha comentado, uno de los cambios que ha traído consigo internet es la aparición y el desarrollo de las redes sociales, que se han incorporado al día a día de una gran parte de las personas de nuestra sociedad. Estos cambios también han afectado a la forma en la que la población accede y comparte información sobre la salud y la medicina. En la actualidad, la adquisición de información médica vía internet es cada vez más común y es ya el recurso más habitual para la búsqueda de información y consejo médico en nuestro medio (5). Las redes sociales también juegan un papel protagonista en la difusión y adquisición de información y valoraciones individuales sobre la salud y la

enfermedad (6,7). Constituyen además un espacio que permite la interacción entre muchas personas, incluyendo pacientes sufriendo las mismas patologías.

Un ejemplo significativo del impacto de las redes sociales es Twitter, una de las más extendidas a nivel mundial y con mayor número de usuarios (8). En esta red social los usuarios pueden compartir información personal, difundir la que han publicado otros usuarios y realizar valoraciones sobre lo referido por otros mediante “likes” o “favourites”. Esta red social permite muchas herramientas para interactuar entre usuarios, lo que la convierte en un medio social dinámico e interactivo.

Los medios de comunicación tradicionales siguen poseyendo una enorme influencia en la sociedad y son considerados motores de la opinión pública (9). En su estrategia de difusión de noticias y opiniones y desde que comenzó a extenderse el uso de las redes sociales, los medios de comunicación crearon sus propios perfiles, para utilizar estos nuevos canales de información en el acceso a los ciudadanos y a la sociedad en general (10). De esta manera, tienen muchos seguidores que leen sus noticias a tiempo real y las comparten en sus perfiles.

Debe señalarse que diferentes agentes en el área de salud y enfermedad como instituciones implicadas en su promoción, control, proveedores de servicio médicos, sociedades científicas y los propios profesionales sanitarios se han creado perfiles en las redes sociales, incluyendo Twitter, para acceder a información médica, interactuar y difundir su propia información (11).

El análisis cuantitativo y cualitativo de los tuits ha sido objeto de numerosos estudios, con el objetivo de medir los intereses de la sociedad respecto a una determinada área, y la medicina no ha sido una excepción. Así, se ha aplicado a la investigación de la actitud de la población hacia múltiples áreas de salud, incluyendo vacunas, enfermedades cardiovasculares u oncológicas (12–15). Twitter es un escenario único para estudiar los sentimientos, creencias, conocimientos y conducta de la población, y en especial de los jóvenes. Sin embargo, debe señalarse que esta estrategia

de análisis y cuantificación del sentir de la sociedad ha sido cuestionada por algunos autores (16).

Este escenario es objeto de un número cada vez más creciente de investigaciones médicas de características cualitativas y cuantitativas, utilizando múltiples aproximaciones distintas que incluyen desde descripciones cuantitativas hasta análisis de contenido manual o automatizado de tuits referentes a Alzheimer (17), epilepsia (18), cáncer de mama (19), anorexia nerviosa (20), esquizofrenia (21) y depresión (22). Adicionalmente, investigaciones previas de nuestro grupo han destacado el interés creciente de los usuarios de Twitter por las enfermedades psiquiátricas (8). Por tanto, Twitter constituye un entorno social rico y una comunidad online apropiada para explorar los trastornos mentales, e identificar y llegar a individuos poco accesibles por otras vías (23,24).

1.2. Interés y valoración social de una entidad patológica de salud mental de nueva aparición.

Hikikomori es el término empleado para describir un fenómeno complejo de patología de salud mental de reciente identificación caracterizado por el aislamiento social (25–27). La definición ha ido evolucionado en estos años, pero la manifestación esencial es la reclusión voluntaria de los individuos afectados que hace que permanezcan la mayor parte del tiempo en su propio domicilio, repercutiendo esta conducta en su desarrollo personal (por ejemplo: por presentar dificultades o incluso incapacidad para mantener el ritmo normal de un curso escolar) (28,29).

Este fenómeno comenzó a describirse por primera vez en Japón en las últimas décadas del siglo XX (26), donde es considerado una enfermedad psiquiátrica con una prevalencia del al menos un 1% (30). Su creciente aumento en este país le ha convertido en un problema de salud pública relevante porque afecta especialmente a individuos jóvenes a los que esta enfermedad les hace más vulnerables a las adversidades de la vida, al estrés psicológico, al estigma social o a sufrir marginalización (31). Además se asocia a deterioro de la salud física y pérdida de oportunidades académicas y laborales

(32). Todos estos factores contribuyen al sufrimiento de las personas con Hikikomori y de sus familias y en último término, repercuten también en la sociedad (33) (34).

En los últimos años, clínicos e investigadores de todo el mundo han descrito casos similares de pacientes con aislamiento social extremo (35). Se ha diagnosticado pacientes en diversos entornos geográficos y sociales como Hong Kong (36), China (37), South Korea, India o Estados Unidos (29), Oman (38), España (39–42), Italia (43), Francia (44,45) o Brasil (46). Recientemente, un grupo de investigadores en nuestro país ha descrito una serie de 190 pacientes con aislamiento social severo que cumplen los criterios diagnósticos de Hikikomori, y es hasta el momento una de las mayores cohortes de pacientes con estas características fuera de Japón (39). Estos hallazgos, ponen en duda la visión de Hikikomori como un síndrome limitado a Japón, lo cual ya había sido sugerido por algunos investigadores años atrás (47). Todavía quedan muchas cuestiones por dilucidar respecto a la prevalencia de este fenómeno en otros países, y sus múltiples manifestaciones clínicas.

Sin embargo, existen opiniones contrarias a la consideración de Hikikomori como una enfermedad psiquiátrica. Hay autores que consideran que es un estilo de vida, sin psicopatología asociada (48). Esta corriente de opinión en ocasiones concluye en el debate de que estos individuos son lo que comúnmente conocemos como nini “ni estudia, ni trabaja”, en inglés llamados NEET (“not in employment, education nor training”) (31). Algunos autores defensores de esta corriente de opinión, postulan que Hikikomori es una forma de reacción de algunas personas contra las presiones actuales de un mundo globalizado con un mercado laboral capitalista y una cultura cada vez más competitiva; y más que individuos enfermos, es la sociedad la que ha enfermado (48,49).

Los individuos con Hikikomori, precisamente por las características de su comportamiento, son una población a la que es difícil llegar, y que por iniciativa propia rara vez reciben asistencia médica. Una consecuencia directa, es que también resulta difícil investigar esta enfermedad. Algunos autores han hipotetizado sobre el parentesco sindrómico de Hikikomori y la adicción a internet y nuevas tecnologías, basándose

principalmente en lo extendido que está el uso de redes sociales en esta población (50). Por todo lo descrito anteriormente, internet y las redes sociales, pueden ser un espacio apropiado dónde estos individuos puedan pedir ayuda por iniciativa, o puedan ser identificados y así ofrecerles recursos y apoyo desde las instituciones.

La utilización de Twitter para estudiar Hikikomori ofrece varias fortalezas. En primer lugar, aspectos relacionados con el lenguaje empleado en los tuits y el patrón temporal pueden ser analizados. Además, el análisis de contenido puede ser utilizado para clasificar los tuits en distintas categorías según el tema que traten. Finalmente, el análisis del contenido de Hikikomori en Twitter puede aportar información para orientar el desarrollo de futuras intervenciones en esta población a través de las redes sociales. Y en cualquier caso, es importante alcanzar a estos individuos para poderles difundir información médica veraz, lo cual supone un desafío por la gran cantidad de tiempo que pasan en sus habitaciones, y las resistencias que presentan para recibir ayuda. Igual de importante es, luchar frente al estigma social y concienciar a la sociedad. Intervenciones a través de redes sociales han demostrado ser eficaces en población con Hikikomori (50) y en otros grupos poblaciones en riesgo de sufrir aislamiento o marginalización como son los veteranos militares (51).

1.3. Interés y valoración social de entidades patológicas de salud mental establecidas. Análisis de la estigmatización de la enfermedad psiquiátrica.

El concepto de estigma social puede ser variable, pero se puede concretar en un conjunto de actitudes de connotación negativa que un grupo social mantiene con sectores minoritarios que presentan algún tipo de rasgo diferencial (52). Participan en esta valoración, de modo directo o indirecto, diversas razones como creencias inapropiadas, actitudes grupales, comportamientos sociales, etc. La asociación entre estigma y enfermedad es muy antigua. La lepra, la tuberculosis o la epilepsia son ejemplos de enfermedades claramente estigmatizadas en épocas antiguas. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sería una forma moderna de estigmatización (53).

Los procesos y enfermedades relacionados con la salud mental han constituido un caldo de cultivo para los procesos de estigmatización social y desafortunadamente persisten en la actualidad (54). Se ha señalado que uno de los factores que contribuye negativamente a la experiencia vital de los pacientes con enfermedades mentales es precisamente su estigmatización (54). A pesar de los esfuerzos realizados en los últimos años, todavía existe evidencia de su persistencia hacia las patologías psiquiátricas, lo que genera una visión negativa de la enfermedad y de los pacientes que la sufren, y favorece actitudes discriminatorias hacia estas personas (55). El estigma puede provocar que los pacientes sufran rechazo social y se sientan avergonzados de experimentar síntomas psicóticos, perjudicando su auto-estima y limitando sus oportunidades (56). Precisamente por su impacto negativo sobre el paciente y sus familiares, es importante intervenir tanto a nivel individual como colectivo. Se han hecho campañas anti-estigma en muchos países con resultados dispares. Una de las iniciativas más potentes en este sentido es la campaña inglesa “Time to change” en la que se ha implicado a múltiples instituciones, sociedades y asociaciones de familiares, e incluía actividades muy diversas con el objetivo de reducir el estigma asociado a las enfermedades mentales (57,58). Los resultados obtenidos hasta el momento son esperanzadores: después de un año de implantación de esta iniciativa, los pacientes participantes referían haber sufrido menos experiencias discriminatorias por parte de su familia y amigos, y también había mejorado su experiencia a la hora de buscar y encontrar trabajo.

El incumplimiento del tratamiento es un problema común en la práctica médica. Entre las enfermedades psiquiátricas, por sus especiales características, los trastornos esquizofrénicos ofrecen las cifras más altas de falta de adherencia y en la psicosis oscilan entre el 40-80% (59,60). En la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos es la mayor causa de recaídas. La cronicidad de las enfermedades psiquiátricas, la falta de conciencia de enfermedad por parte del paciente o su familia, y el elevado grado de estigma que acompaña a estos trastornos, agravan el problema del cumplimiento terapéutico (61). La adherencia terapéutica, implica mucho más que tomar o no la medicación prescrita.. Supone también acudir a las citas programadas, modificar hábitos alimentarios o realizar ejercicio físico. Se han descrito como predictores de un peor cumplimiento la pobre introspección, las actitudes negativas hacia la enfermedad, la limitada alianza

terapéutica y una inadecuada planificación del alta en caso de hospitalización (62). La dificultad para acceder al empleo ha sido una constante para las personas con enfermedad grave y prolongada. Se estima que al menos entre el 20 y el 40% de los pacientes con esquizofrenia no encuentran trabajo nunca, y que entre los que lo encuentran, la mayoría de las veces son trabajos breves en los que no consolidan el empleo. En consecuencia, el padecimiento de esquizofrenia ha sido una limitación para el acceso al empleo por muchas razones, y por ello el objetivo de integración laboral ha de constituir uno de los objetivos de la atención médica desde el primer momento. La inserción laboral, es un componente fundamental para facilitar la autonomía, la independencia y la integración social de cualquier persona, de modo que la consecución de un trabajo por la persona con esquizofrenia se asocia con su bienestar, autoestima, satisfacción con la vida y el pronóstico de la enfermedad.

Una de las enfermedades psiquiátricas con mayor carga histórica de estigmatización es la psicosis en general y la esquizofrenia en particular. Así, múltiples estudios han demostrado que las enfermedades del espectro de la esquizofrenia son todavía poco consideradas por la sociedad (63). Los trastornos psicóticos se encuentran entre las principales causas de discapacidad a nivel mundial (2,64). La prevalencia a lo largo de la vida de sufrir un trastorno psicótico es del 2-3% (65). Estos trastornos se asocian a una carga social y económica notoria (66). La esquizofrenia se asocia a una esperanza de vida de al menos 10-15 años menos que la población general, y esta tendencia no parece disminuir de (67).

El análisis del estigma social de la enfermedad mental puede realizarse por diferentes estrategias de análisis. Las actitudes estigmatizantes hacia la enfermedad mental, y en especial hacia la psicosis, perviven claramente a día de hoy, y se han trasladado al mundo virtual y redes sociales (21,68,69), a pesar de los esfuerzos de algunos grupos e instituciones científicas y sociales. El análisis de los tuits referentes a enfermedades psiquiátricas se ha convertido en los últimos años en un campo relevante para estudiar la actitud, sensibilidad y áreas de interés de la sociedad, de los pacientes (13,15,20,70-73). Se han descrito hallazgos preocupantes sobre la trivialización, estigmatización y burla hacia estas enfermedades por parte de los usuarios de Twitter

(68,69,74–77). Respecto a los trastornos psicóticos, no se han descrito hasta la actualidad cuáles son las áreas de interés de los usuarios de Twitter, y por tanto no se conocen que temas médicos o no médicos son de interés para la población general en este campo. Un tercio de los pacientes con esquizofrenia utiliza redes sociales, entre las que se encuentra Twitter, diariamente (78). El análisis de los tweets puede ser un buen reflejo de la sociedad, de lo que habitualmente se conoce como “real-world performance” (79–82).

Uno de los grandes retos de la sociedad en general, y de los profesionales dedicados a la salud mental en particular, es reducir la estigmatización de las enfermedades mentales, por sus indudables, previamente comentadas, repercusiones negativas en aspectos psicológicos, sociales o laborales de los pacientes y sus familiares (57,83). La consideración social hacia la enfermedad mental es un elemento clave para lograr una mejor valoración de estas enfermedades, logrando así que las personas que las sufren encuentren comprensión y apoyo. La sensibilidad de la sociedad hacia una determinada enfermedad influye indirectamente en el desarrollo de ese área de la medicina de muchos modos. Uno de ellos es la obtención de fondos públicos y privados para la investigación y el desarrollo de tratamientos, que depende en gran medida de lo prioritario que la sociedad en su conjunto lo considere. Por tanto, estudiar la consideración de la enfermedad mental por parte de la sociedad es relevante para el desarrollo de la psiquiatría y la psicología (84).

1.4. Actitud de los médicos por la enfermedad mental.

La actitud de los profesionales sanitarios en general y de los médicos en particular, hacia la enfermedad mental y los enfermos que la padecen ha sido objeto de investigación y de actuación para intentar revertir las percepciones negativas y de discriminación que los pacientes referían por parte del personal sanitario (58)(85). Esta desviación en la valoración de estos pacientes ha sido descrita en múltiples países de culturas muy diferentes (86,87). Resulta preocupante porque esta estigmatización en el ámbito sanitario es parcialmente responsable de la peor atención médica que en muchas ocasiones reciben estas personas, contribuyendo así a su peor estado global de

salud. En un estudio realizado en el Reino Unido siguieron durante cuatro décadas a 2723 pacientes con primeros episodios psicóticos, con una media de seguimiento por paciente de 11,5 años, los investigadores encontraron que esta población tenían mayor mortalidad que la población general, que sus muertes se debían principalmente a causas naturales y que estas diferencias entre ambos grupos se estaban agravando progresivamente (88). A día de hoy conocemos la existencia de esta mayor mortalidad en pacientes con trastornos psicóticos, y cuáles son las comorbilidades y enfermedades físicas implicadas, pero todavía no conocemos en que medida la estigmatización contribuye a ello (89,90). Los estereotipos negativos contribuyen a que los médicos y demás profesionales sanitarios presten menos dedicación y esfuerzo, a evaluar las quejas físicas de estos pacientes (91). En varios estudios se ha visto que los médicos toman decisiones diagnósticas y terapéuticas diferentes cuando se trata de pacientes con antecedentes psiquiátricos. En ocasiones se excluye a estos pacientes de determinadas opciones terapéuticas, como por ejemplo de procedimientos como la revascularización coronaria (92). En esta misma línea, se ha visto que pacientes diabéticos con antecedentes psiquiátricos que acuden a Urgencias por complicaciones derivadas de su diabetes son menos propensos a ser ingresados que los pacientes que no tienen estos antecedentes (93). Esta desigualdad en la atención médica recibida en ocasiones es también responsable de un retraso en el diagnóstico de las enfermedades, incluso cuando se trata de entidades clínicas tan relevantes como esclerosis múltiple (94).

Un modelo de análisis de esta actitud de los facultativos es su aproximación a la depresión. Esta enfermedad, como se analizará posteriormente es uno de los procesos más comunes en la población general. Se estima que presenta una prevalencia a lo largo de la vida entre el 10.6% - 16.2%. La Atención Primaria (AP) juega una función fundamental en la atención a estos pacientes, de hecho, la mayoría son valorados y atendidos en este nivel asistencial. Sin embargo, se ha estimado que hasta un 1/3 de los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) no son adecuadamente diagnosticados y tratados en AP (95). Esta situación se puede explicar, por diversos factores, algunos de los cuáles son específicos de cada país o región. En el sistema español de salud público, dos de los factores implicados en la peor asistencia a este tipo de pacientes son por un

lado, el elevado número de pacientes que tienen que atender que los médicos de atención primaria (MAP) y por otro, la escasa formación en depresión que reciben durante el periodo formativo estos profesionales. Además, el correcto diagnóstico de esta enfermedad también se ve dificultado por la estigmatización que todavía existe en nuestra sociedad hacia la enfermedad mental, haciendo que los propios pacientes eviten manifestar sintomatología depresiva o que los propios profesionales tengan una actitud negativa hacia los mismos. Por otra parte, en los últimos años, se ha descrito que en AP se produce un sobrediagnóstico de depresión, lo que produce una medicalización de la tristeza y los sufrimientos de la vida ordinaria y una patologización de los acontecimientos adversos normales. Resulta prioritario mejorar la formación en salud mental de los MAP para así mejorar la calidad de nuestro sistema de salud (96).

Se han propuesto múltiples estrategias para mejorar el manejo clínico de la depresión por parte de los MAP. Las publicaciones en este campo, respaldan la noción de que es necesario intervenciones complejas que impliquen de alguna manera al profesional, al paciente y a las instituciones. La implementación de programas de formación se deben de acompañar de una evaluación posterior que determine el impacto que tiene en los conocimientos de los profesionales y en su práctica clínica. Para cuantificar el impacto de programas de formación en depresión se han utilizado diferentes parámetros: prescripción de antidepresivos, conocimientos teóricos, utilización de escalas clínicas, adherencia a las guías clínicas o las tasas de suicidio. Se ha sugerido, que en el caso de la depresión, también influye significativamente en el manejo de la enfermedad la visión que el profesional tenga de la misma. Algunos estudios se han centrado en examinar estas actitudes utilizando herramientas de medición estandarizadas para entender mejor su impacto en la comunicación médico-enfermo, alianza terapéutica y toma de decisiones. Una actitud empática de los MAP, unido a una visión más holística del paciente y sus motivos de consulta parecen ser elementos clave para mejorar el correcto reconocimiento de la depresión. Por el contrario, ocuparse exclusivamente de las enfermedades físicas tiene un efecto contrario. Se ha sugerido que las aptitudes hacia la depresión de los MAP están asociadas con el entrenamiento previo que hayan recibido en salud mental (incluyendo seminarios, programas educativos breves, formación en psicoterapia) (96). En estudios

retrospectivos, realizados con MAP, se ha visto que la realización de cursos de formación en salud mental, aun siendo una formación no reglada ni oficial, tiene efectos positivos en el profesional que se siente más seguro en el manejo de la enfermedad, y además, parece redundar en un mejor tratamiento.

2. Trastornos Depresivos

2.1. Depresión y concepto

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la salud mental como “un estado de bienestar en el cual el individuo es consciente de sus propias capacidades, puede afrontar las tensiones normales de la vida, puede trabajar de forma productiva y es capaz de hacer una contribución a su comunidad”. Se estima que este estado de bienestar mental se pierde en algún momento de la vida, al menos de forma temporal, en un 25% de la población mundial (97).

Las enfermedades mentales son patologías de gran prevalencia, generan un marcado deterioro en la calidad de vida de los pacientes y de su entorno próximo, con elevados costes sociales y económicos (98). Las personas que sufren estas enfermedades además son especialmente diana de exclusión personal, profesional y colectiva (62) y las enfermedades mentales constituyen un área médica de especial relevancia social (63). Son la segunda causa de pérdida de años de vida ajustados por discapacidad en la región europea de la OMS (1). Además, presentan elevadas comorbilidades con asociación con diversas enfermedades físicas crónicas, lo que empeora el pronóstico de ambas condiciones. Diferentes factores incrementan la cronicidad, las recaídas o la mortalidad por diversas causas. Por tanto, la patología mental es uno de los grandes retos de la medicina del siglo XXI; de los clínicos en general y de los psiquiatras en particular (96).

La depresión es una enfermedad de la afectividad, cuya característica central es la *tristeza patológica* que se distingue de la que se experimenta de forma no patológica ante un problema o una adversidad importante (99). En la depresión, la persona está

triste incluso sin que detecte causas externas, o bien es desproporcionada en intensidad y/o duración con relación al motivo que la desencadena. Esta tristeza patológica se acompaña en mayor o menor medida de otras experiencias vitales relacionadas (99). En muchas ocasiones, los pacientes perciben la sensación de “pérdida de sentimientos”. Echan de menos la capacidad que poseían para ilusionarse, para disfrutar de las cosas, para interesarse por los demás y relacionarse. También aparecen ideas de tinte negativo respecto a sí mismo, su entorno, su pasado o su futuro. La depresión se caracteriza por constituir un síndrome, es decir, un conjunto de síntomas relacionados entre sí, entre los que destacan además del ánimo bajo, la disminución de la capacidad para interesarse y disfrutar de las cosas, y una disminución de la vitalidad que lleva a reducir su actividad y a presentar un cansancio desproporcionado (100).

A lo largo de la historia se han propuesto distintas formas de clasificar los trastornos afectivos (101). La primera referencia conceptual y clínica de la melancolía corresponde a Hipócrates (siglo V a. de C). En su libro “Las epidemias” describe con gran precisión un caso de melancolía, que atribuyó a una alteración de uno de los cuatro humores corporales (la bilis negra), entendiendo que su exceso o un cambio cualitativo alteraba el equilibrio armónico entre ellos. Más tarde, Areteo de Capadocia (siglo II d. De C.) describió con bastante detalle la sintomatología de la manía y la melancolía, y una posible conexión entre ambos estados de ánimo. En el Renacimiento, R. Burton (1577-1640) retomó la descripción de este fenómeno de alternancia de episodios hipertímicos y melancólicos, y en su libro “Anatomía de la melancolía” (1621) postula una etiología multifactorial de la depresión. La primera distinción moderna basada en la etiología corresponde a Griesinger (1817-1868), quién consideraba la melancolía básicamente como un trastorno funcional del cerebro aunque reconocía la importancia de los factores psicológicos como precipitantes. Kraepelin se fijó en el curso longitudinal de los trastornos para poder llevar a cabo el diagnóstico clínico (1899), y enunció el concepto de “locura maniaco-depresiva” como entidad nosológica independiente para referirse a lo que hoy se denomina trastorno bipolar. Retomaba así la clasificación de los trastornos afectivos basada en el curso de los síntomas. Además, observó que los cuadros afectivos presentan características comunes como el carácter hereditario, sintomatología afectiva, sucesión alternativa o periódica de fases maníacas o melancólicas y pronóstico

uniforme; distinguiéndolos de la “demencia precoz” (tal como se denominaba entonces a la esquizofrenia) por no evolucionar hacia el deterioro y la demencia. Bleuler (1924) propuso la denominación de “psicosis afectivas endógenas”. K. Schneider (1963) apoyándose en la psicopatología de Jaspers con su noción de “reacción psíquica” y las aportaciones de Max Scheler diferencia entre una “depresión endógena inmotivada” que asienta sobre los sentimientos vitales, y la “depresión reactiva” que sí está motivada y asienta sobre sentimientos anímicos, que se modifican con la experiencia. Fue el psiquiatra alemán K. Leonhard (1957) el primero en separar los trastornos afectivos en “bipolares” y “monopolar”, superando así el bajo concepto genérico de “maniaco-depresivo”. Actualmente se clasifican los trastornos afectivos según forma (unipolares, bipolares), intensidad y número de episodios.

2.2. Características clínicas

Como ya se ha mencionado previamente, el síntoma más característico de la depresión es la tristeza, aunque puede no estar presente o no ser evidente. Los pacientes se encuentran desesperanzados, se perciben inútiles y se sienten con un dolor emocional que es una agonía. En los pacientes deprimidos es común la visión negativa del mundo y de sí mismos. Unos dos tercios de los pacientes deprimidos se plantean el suicidio y entre un 10-15% llegan a cometerlo (100). Otros síntomas característicos son la apatía, la anhedonia, la anergia y la astenia. Junto a estos síntomas pueden estar presentes numerosas alteraciones a nivel del pensamiento, la atención y la memoria, los impulsos, los hábitos básicos y los ritmos circadianos, otras áreas de la afectividad, la psicomotricidad y aspectos somáticos (100).

Los síntomas somáticos están presentes con gran frecuencia como alteración psicomotriz o múltiples manifestaciones inespecíficas (102,103). La expresión en la motricidad incluye tanto la inhibición completa como la agitación grave, de cierto enlentecimiento a la inquietud psicomotriz, y la torpeza motora y el retardo psicomotor y de la marcha. Los síntomas corporales son múltiples en distintos órganos y aparatos. Incluyen cefaleas, visión borrosa, sequedad de boca, mareo, acúfenos, opresión precordial, sensación de nudo en la garganta o en el estómago, molestias abdominales

inespecíficas como dispepsia y estreñimiento, diarrea, falta de fuerza en los miembros, alteración de la libido, astenia, falta de energía general, dolores inespecíficos y migratorios, etc. Pueden predominar en el cuadro clínico o incluso no expresarse los síntomas afectivos o enmascararlos.

Debido a la elevada prevalencia de estos trastornos, es recomendable que en el ámbito de la atención primaria se pregunte de manera sistemática por la presencia de estos síntomas, mediante cuestiones sencillas, por ejemplo: *si en el último mes se ha sentido con frecuencia desanimado, deprimido o sin esperanza, o si en el último mes se ha sentido molesto por tener poco interés o disfrutar menos al hacer cosas cotidianas que normalmente le gustaban* (95). La United States Preventive Services Task Force (USPSTF) señaló que la detección sistemática de depresión con estas dos preguntas puede ser tan razonable como cuestionarios más largos de 20 o más ítems que requieren más tiempo para ser completados (103).

2.3. Criterios diagnósticos

En la actualidad, los sistemas de clasificación más empleados para el diagnóstico de los trastornos mentales, son el DSM (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos mentales) propuesto por la APA (*American Psychiatric Association*) y la CIE (Clasificación Internacional de las Enfermedades) impulsada por la OMS (Organización Mundial de la Salud) (104,105). En el capítulo de trastornos depresivos de la DSM-V (última versión) se diferencian diferentes entidades clínicas: 1) Trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo; 2) Trastorno de depresión mayor (incluye el episodio depresivo mayor); 3) Trastorno depresivo persistente (distimia); 4) Trastorno disfórico premenstrual; 5) Trastorno inducido por una sustancia o medicamento; 6) Trastorno depresivo debido a otra afección médica; 7) Otro Trastorno depresivo especificado; y 8) Trastorno depresivo no especificado (105). No se incluyen otras condiciones con características depresivas como el trastorno bipolar.

	T. disregulación disruptiva del estado de ánimo	T. depresión mayor	T. depresivo persistente (distimia)	T. disfórico premenstrual
Duración	12 meses	2 semanas	2 años (niños y adolescentes, 1 año)	Durante los días premenstruales
Pacientes	6-18 años	Niños, adolescentes, adultos y ancianos	Adultos, niños, adolescentes y ancianos	Mujeres en edad fértil
Síntomas principales	Explosiones de rabia graves y recurrentes. Irritabilidad o enfado persistente.	Síndrome depresivo. Puede asociar síntomas ansiosos, obsesivos o psicóticos	Síndrome depresivo más leve	Labilidad emocional, irritabilidad, síndrome depresivo y síntomas ansiosos

Tabla 1: Resumen de los Trastornos depresivos en DSM-5

El trastorno de depresión mayor (TDM) es la más relevante de estas entidades y una de las enfermedades psiquiátricas más comúnmente diagnosticadas (). Representa una condición de patocronía variable con predominio del patrón recurrente asociada a un deterioro marcado de la calidad de vida, altos costes farmacológicos y sanitarios, una gran carga de sufrimiento personal y familiar, frecuentes comorbilidades, mayor riesgo de suicidio y una elevada tasa de mortalidad. La prevalencia anual de depresión mayor se sitúa en torno al 6%, variable según los países (106); y a lo largo de la vida del 15-18%, lo que supone que cerca del 20% de la población sufrirá al menos un episodio depresivo

mayor en algún momento de su vida. En España se ha estimado que esta prevalencia es del 10,6%, situándose entre los países de Europa con menores tasas de depresión (107). Esta frecuencia baja ocurre también en otros países del sur de Europa. Este hecho se atribuye a un posible efecto protector de la dieta y cultura mediterránea, de carácter más tradicional y donde existe un apoyo social más fuerte debido sobre todo a la mayor cohesión familiar, algunas redes sociales más estables o mayor práctica religiosa, que en otras regiones europeas (108–110).

Para establecer el diagnóstico de Trastorno de Depresión Mayor se requiere que los síntomas estén presentes al menos durante dos semanas. A continuación se presentan los criterios diagnósticos según los criterios de la DSM-V (105):

- A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes que deben estar presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o de placer. No se deben incluir síntomas que se pueden atribuir claramente a otra afección médica.
 1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva (p. ej., se siente triste, vacío, sin esperanza) o de la observación por parte de otras personas (p. ej., se le ve lloroso). En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable.
 2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación).
 3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (p. ej., modificación de más del 5% del peso corporal en un mes) o disminución o aumento del apetito casi todos los días. En los niños, considerar el fracaso para el aumento de peso esperado.
 4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
 5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros; no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o de enlentecimiento).
 6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.

7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).
 8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días (a partir de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas).
 9. Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.
- B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.
 - C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.

Los Criterios A–C constituyen un episodio de depresión mayor.

- D. El episodio de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.
- E. Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaníaco.

Las respuestas a una pérdida significativa (p. ej., duelo, ruina económica, pérdidas debidas a una catástrofe natural, una enfermedad o discapacidad grave) pueden incluir el sentimiento de tristeza intensa, rumiación acerca del evento, insomnio, anorexia y disminución de peso que figuran en el Criterio A, y pueden simular un episodio depresivo. Aunque estos síntomas pueden ser comprensibles o considerarse apropiados a la pérdida, también se debería considerar la presencia de un episodio de depresión mayor, independientemente de la respuesta normal a una circunstancia adversa significativa. Esta decisión requiere inevitablemente el criterio clínico basado en la historia del individuo y en las normas culturales para la expresión del malestar en el contexto de la pérdida (111).

Los síntomas de los criterios diagnósticos del trastorno depresivo mayor deberían aparecer diariamente para poderlos considerar, con la excepción del cambio de peso y la ideación suicida (105). El ánimo deprimido persiste la mayor parte del tiempo de vigilia. A menudo los síntomas de presentación son el insomnio y la fatiga, y el trastorno se infradiagnostica si no se reconocen los otros síntomas depresivos acompañantes. Al principio, el paciente quizá niegue que está triste, pero esta se puede reconocer a través de la entrevista o deducir de la expresión facial o la conducta. En los pacientes que se centran en una queja somática, los clínicos deberían determinar si el malestar de esa queja se asocia a síntomas depresivos específicos. Aparecen astenia y alteración del sueño en una alta proporción de casos, y las alteraciones psicomotoras son mucho menos frecuentes, pero son indicativas de una mayor gravedad global, al igual que la presencia de una culpa delirante o casi delirante.

La evaluación de los síntomas de un episodio depresivo mayor es especialmente difícil cuando ocurren en un paciente que, además, tiene una afección médica general (p. ej., cáncer, infarto cerebral, infarto de miocardio, diabetes, embarazo). Algunos de los signos y síntomas de los criterios del episodio depresivo mayor son idénticos a los de esas afecciones médicas generales (p. ej., la pérdida de peso en la diabetes mellitus sin tratar, la astenia en el cáncer, la hipersomnolia al comienzo del embarazo, el insomnio en el avanzado o en el posparto y menopausia). Tales manifestaciones clínicas cuentan para el diagnóstico del episodio depresivo mayor, excepto cuando son clara y totalmente atribuibles a la afección médica general. En esos casos se deberían evaluar con especial cuidado los síntomas no vegetativos de disforia, anhedonia, culpa o inutilidad, la alteración de la concentración o la indecisión, y los pensamientos de suicidio. Las definiciones de episodios de depresión mayor que se han modificado para incluir sólo esos síntomas no vegetativos parecen identificar casi los mismos pacientes que cuando se utilizan todos los criterios.

En el diagnóstico diferencial de la depresión se deben de contemplar síndromes orgánicos, otros trastornos mentales y los distintos trastornos del estado de ánimo.



Figura 1. Diagnóstico diferencial de los síntomas depresivos.

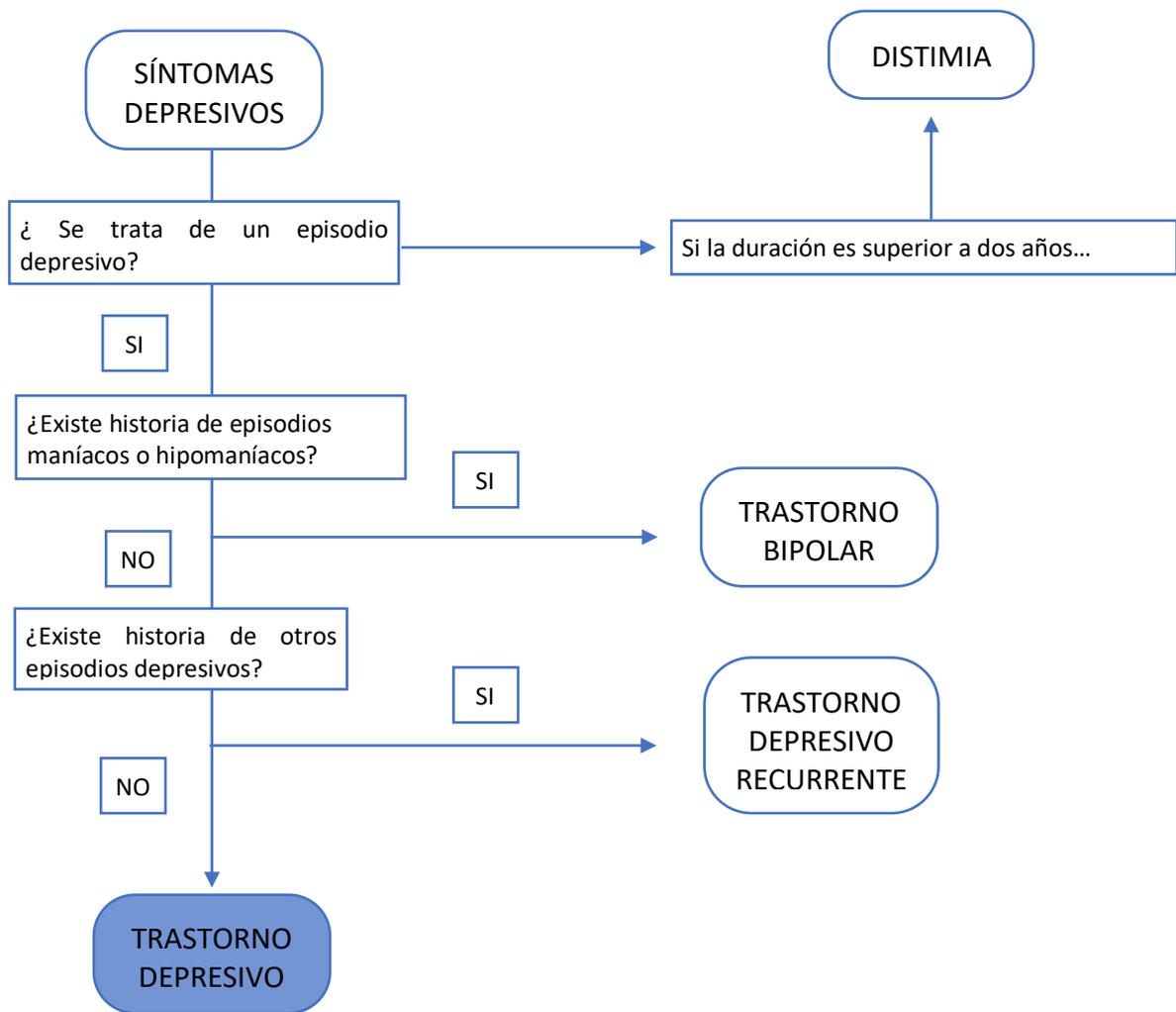


Figura 2. Diagnóstico diferencial de la depresión.

La sintomatología depresiva puede aparecer en distintos trastornos o afecciones orgánicas. En el siguiente cuadro aparecen algunas patologías médicas que pueden cursar con cuadros afectivos, y que deberán ser descartadas para hacer un diagnóstico de Trastorno Depresivo.

Endocrino / Metabólicas	Patología tiroidea Diabetes Anemia severa Enfermedad de Cushing Enfermedad de Adisson Porfiria
Infeciosas	Tuberculosis Infección por el virus Epstein - Barr VIH Sífilis terciarias Otras infecciones
Neurológicas	Enfermedad de Alzheimer Esclerosis múltiple Enfermedad de Parkinson Ictus Epilepsia
Neoplasias	Carcinomatosis Cáncer páncreas, riñón, hígado etc
Otros	Dolor crónico

* Extraído de la Guía de Práctica Clínica para la Depresión en el Adulto.

Tabla 2. Patologías médicas que pueden cursar con cuadros afectivos.

Asimismo, la sintomatología depresiva es muy frecuente en otros trastornos mentales (sin incluir el grupo de Trastornos afectivos), por lo que se debe establecer un diagnóstico diferencial de las siguientes patologías psiquiátricas:

Trastornos de ansiedad	<ul style="list-style-type: none"> - Cuando la ansiedad es primaria, no suele aparecer anhedonia ni pensamientos de muerte - La ansiedad subjetiva coexiste con la depresión en un 70-80% de los casos
Trastornos adaptativos	<ul style="list-style-type: none"> - Se diagnostica un cuadro adaptativo cuando se considera que la sintomatología está directamente relacionada con un estresor identificable, y su remisión se relaciona con la finalización de dicho estresor
Trastornos del sueño	<ul style="list-style-type: none"> - Aunque la fatiga es un síntoma común, los pacientes deprimidos no suelen tener somnolencia diurna ni ataques repentinos de sueño
Trastornos del espectro psicótico (especialmente Trastorno esquizoafectivo)	<ul style="list-style-type: none"> - Los trastornos formales del pensamiento (del discurso y lenguaje) son menos frecuentes en la depresión - En las depresiones con síntomas psicóticos, los delirios y alucinaciones suelen ser congruentes con el estado de ánimo
Trastornos somatomorfos	<ul style="list-style-type: none"> - En cuadros depresivos pueden aparecer quejas somáticas vagas, sin embargo en los Trastornos somatomorfos existe una gran preocupación por una enfermedad u órgano concreto - En los Trastornos somatomorfos existe una actitud recelosa ante el diagnóstico psiquiátrico

Tabla 3. Trastornos mentales (sin incluir Trastornos Afectivos) que pueden presentar sintomatología depresiva.

Finalmente, una vez descartada patología orgánica subyacente y otro Trastorno psiquiátrico que pudiera explicar la sintomatología, debemos, ante la presencia de síntomas depresivos, clasificarlos dentro del grupo de Trastornos afectivos.

Instrumentos de evaluación para los trastornos depresivos

Existen escalas, generales y específicas, que evalúan los síntomas presentes con el objetivo de orientar el diagnóstico (112). Un instrumento de evaluación general es la MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional, que es una entrevista diagnóstica estructurada de breve duración (15 minutos de media) que explora los principales trastornos psiquiátricos (113). Entre las escalas específicas para la evaluación de sintomatología depresiva las dos probablemente más utilizadas en la actualidad son la Escala Hamilton para la depresión, que evalúa el perfil sintomatológico y la gravedad del cuadro depresivo, y la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg, que presenta la ventaja frente a la de Hamilton de no estar contaminada por ítems que evalúan la ansiedad, aunque sigue manteniendo varios somáticos o vegetativos que dificultan su administración en pacientes con enfermedades físicas (112). Ambas escalas son heteroaplicadas, es decir, deben de ser administradas por un clínico. Entre las escalas autoaplicadas la más extendida es el Inventario de Depresión de Beck, que evalúa fundamentalmente los síntomas clínicos de melancolía y los pensamientos intrusivos presentes en la depresión. De todas las escalas mencionadas existen varias versiones de diferentes extensiones. En pacientes hospitalizados por enfermedad no psiquiátrica en la que se sospeche sintomatología ansiosa o depresiva es recomendable el empleo de la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión, y en el caso de que puntúe como positivo debe de complementarse con las escalas específicas mencionadas anteriormente.

También existen escalas para evaluar sintomatología depresiva en situaciones clínicas específicas. Así para la detección de probables casos de depresión en el puerperio puede ser recomendable emplear la Escala de Depresión Postnatal de Edimburgo (112). La Escala de Depresión Geriátrica es específica para detectar la posible existencia de depresión en ancianos, y cuando existe deterioro cognitivo el instrumento

más específico para evaluar sintomatología depresiva es la Escala de Cornell para la Depresión en la Demencia.

2.4. Curso de la enfermedad

La edad media de aparición del trastorno depresivo mayor tiene un primer pico en la segunda década de la vida y uno posterior en la quinta (95,100). Además, los periodos en los que se producen cambios vitales potencialmente estresantes son considerados de especial riesgo, como por ejemplo la adolescencia o vejez. El curso del trastorno depresivo mayor es bastante variable, de modo que algunos pacientes apenas presentan remisiones (períodos de 2 o más meses sin síntomas o con sólo uno o dos síntomas leves), si es que suceden, mientras que otros permanecen durante muchos años pauci o asintomáticos (95,100). Es importante distinguir a los pacientes que acuden en busca de tratamiento durante una exacerbación de una enfermedad depresiva crónica de aquellos cuyos síntomas han aparecido recientemente. La persistencia clínica aumenta sustancialmente la probabilidad de que existan trastornos subyacentes de personalidad, ansiedad y consumo de sustancias, y disminuye la probabilidad de que se siga el tratamiento hasta la remisión completa. Resulta, por tanto, útil pedir a los pacientes que acuden con síntomas depresivos que identifiquen el último periodo de al menos dos meses durante el cual estuvieron completamente asintomáticos.

La recuperación se inicia normalmente dentro de los tres meses siguientes al comienzo en dos de cada cinco pacientes con TDM y en el plazo de un año en cuatro de cada cinco enfermos. El carácter reciente del inicio es un determinante fuerte de la probabilidad de recuperación a corto plazo y se puede esperar que muchos pacientes que sólo han estado deprimidos durante varios meses se recuperen de modo espontáneo. Las características que se asocian a tasas de recuperación menores, además de la duración del episodio actual, son los rasgos psicóticos, la ansiedad intensa, los trastornos de personalidad y la gravedad de los síntomas (100).

El riesgo de recurrencia se relaciona inversamente con la duración de la remisión, así como con el nivel de respuesta alcanzado. Tienen mayor riesgo de recurrencia los

pacientes con un episodio previo grave o recurrente y los sujetos jóvenes (114). La persistencia de síntomas depresivos durante la remisión, aunque sean leves, es un factor que predice claramente la recurrencia.

Muchas enfermedades bipolares comienzan con uno o más episodios depresivos, y en una proporción considerable de pacientes que inicialmente parecen tener un TDM se acaba probando con el tiempo que en realidad padecen un trastorno bipolar. Esto es más probable que ocurra en los pacientes en que la enfermedad se inicia en la adolescencia, en los que tienen rasgos psicóticos y en los que tienen antecedentes familiares de trastorno bipolar. La presencia del especificador "con rasgos mixtos" también aumenta el riesgo de un futuro diagnóstico de manía o hipomanía. El trastorno bipolar, en particular con rasgos psicóticos, puede convertirse también en esquizofrenia, siendo este cambio mucho más frecuente que el contrario.

2.5. Etiopatogenia

Anteriormente hemos descrito como durante muchos años se ha distinguido entre depresión endógena versus reactiva atendiendo a la supuesta etiología del proceso. De esta forma, las depresiones endógenas tendrían un origen más biológico (genético o adquirido), mientras que las formas reactivas responderían a una causa exógena. En este segundo tipo de depresión el acontecimiento vital tendría un valor etiológico (101). Sin embargo, en la actualidad se conoce que la depresión es un trastorno multifactorial en el que la visión freudiana (causas psicológicas o ambientales) y la kraepeliniana (causas biológicas) tienen cabida. Existe un cierto consenso en que los trastornos afectivos parecen ser el resultado de la interacción entre vulnerabilidad o predisposición (factores genéticos, experiencias vividas en edades tempranas y determinadas características de la personalidad), factores precipitantes y la ineficacia de los factores de protección individuales.

Los determinantes de su inicio o recurrencia pueden ser de tipo neurobiológico primario o secundario a alteraciones sistémicas, genético, psicológico, ambiental,

socioeconómico o cultural. Dichos factores se distribuyen desigualmente en la sociedad y predisponen a las personas de formas muy diversas.

2.5.1. Factores genéticos

En la actualidad se considera que múltiples genes pueden participar en la predisposición al desarrollo de TDM y que condicionan el desarrollo cerebral (115). El componente hereditario ha sido establecido a través de la observación reiterada de una concordancia de aparición de TDM en gemelos univitelinos de alrededor del 40% (99). La relevancia patogénica del bagaje genético es variable y se ha descrito que es mayor en mujeres que en hombres y las TDM de aparición en la juventud o en la vejez. Los familiares de primer grado de pacientes con TDM presentan con mayor frecuencia depresión, hasta tres veces más de riesgo, que individuos que no tienen estos antecedentes familiares (116,117).

Sin embargo, los hallazgos moleculares indican que múltiples genes pueden participar en la predisposición para el desarrollo de TDM aunque con una relevancia limitada cada uno de ellos. Por lo tanto, quedan todavía cuestiones por dilucidar acerca de la participación genética en la depresión como el modelo transmisión y relevancia patogénica. Sin embargo, los estudios de asociación del genoma humano (GWAS: genome-wide association studies) no han conseguido identificar de forma fidedigna los genes responsables (118–120). El gen que codifica el promotor del transportador de serotonina (SERT) se ha asociado a un mayor riesgo de aparición de depresión y con el grado de respuesta al tratamiento con los antidepresivos ISRS (121). Debe señalarse que esta asociación patogénica ha sido rebatida (42). También es controvertida la relevancia predisponente de la enfermedad del polimorfismo de un nucleótido (rs2251219) en el cromosoma 3 (116,118). Se ha descrito que dos loci del cromosoma 10 pueden contener genes relevantes para el desarrollo de TDM (120). Polimorfismos del gen del receptor tipo 1 del factor liberador de corticotropina se han descrito como protectores para la TDM (122). Genes relacionados con la respuesta inmunoinflamatoria también participan en la predisposición al desarrollo de TDM. Algunos estudios han descrito que

mutaciones en genes relacionados con la inflamación, como IL-6 o PCR, incrementan el riesgo de desarrollar TDM.

Por último, se ha observado que la regulación epigenética también participa en la patogenia de la TDM. Factores estresantes en las fases iniciales de la vida o que actúan de forma mantenida inducen cambios en la metilación del ácido desoxiribonucleico y en la acetilación de las histonas (123,124).

2.5.2. Factores demográficos, socioeconómicos y culturales.

La prevalencia de depresión en las mujeres es aproximadamente el doble que los varones (114). Las épocas de mayor frecuencia en las mujeres son el posparto y el periodo premenstrual; sin embargo, los factores hormonales no explican por sí mismos esta diferencia entre ambos sexos. La mayor susceptibilidad femenina se explica también por factores de tipo psicológico, y socio-económicos, incluyendo los roles culturales que pueden favorecer la discriminación o diversas formas de violencia contra la mujer.

Por otro lado, tanto el bajo nivel educativo como socioeconómico se han asociado consistentemente con un mayor riesgo de depresión con un patrón gradual dosis-respuesta. No obstante, estos factores podrían tener mayor influencia en la persistencia de la depresión que en su desarrollo. Este fenómeno se puede explicar, al menos parcialmente, porque precisamente por enfermar, los pacientes con depresión ven reducidas sus oportunidades de trabajo, desarrollo y prosperidad, creándose un círculo vicioso conocido como círculo de Horwitz. Existe evidencia de la relación entre pobreza y enfermedad (125).

La exclusión social y el aislamiento favorecen el desarrollo de trastornos mentales y, en especial, de la depresión. Cada vez se está dando mayor importancia a la calidad de las relaciones sociales y familiares, y su relación con la salud. Diversos estudios epidemiológicos han encontrado que un mayor capital social, donde se incluye la participación en la comunidad, el sentido de pertenencia a una sociedad y la solidez,

confianza y fortaleza de los vínculos familiares, laborales y también religiosos, se asocia a menor riesgo de depresión (109,126–128). Diversos mecanismos pueden explicarlo, como la influencia sobre conductas relacionadas con la salud, la participación en actividades sociales, el intercambio y transferencia de apoyo social o el acceso a recursos materiales. En un estudio transversal español, el estado civil se asocia fuertemente con la prevalencia de depresión, con una OR de 1,8 (IC al 95%: 1,2-2,7) para separados, divorciados o viudos en comparación con el estado civil de casado (107).

Las previamente señaladas menores tasas de depresión y suicidio en el sur de Europa podrían relacionarse con un posible efecto protector de la dieta y con la cultura mediterránea, de carácter más tradicional y donde existe un apoyo social más fuerte debido sobre todo a la mayor cohesión familiar, algunas redes sociales más estables o mayor práctica religiosa, que en otras regiones europeas (107).

2.5.3. Factores psicológicos

Múltiples orientaciones psicológicas han identificado modelos y factores individuales que explican la aparición y mantenimiento de un cuadro depresivo. La consideración del entorno psicosocial y de los eventos que tuvieron lugar durante la infancia del paciente resultan fundamentales en la evaluación de un paciente depresivo. Desde el modelo cognitivo de Beck, la depresión se caracteriza por un procesamiento negativamente distorsionado de la realidad (129). En estos pacientes está presente una visión negativa del Yo, del mundo y del futuro, denominada tríada cognitiva. Todo esto sería responsable del mantenimiento y la exacerbación de la sintomatología depresiva. Desde la perspectiva psicodinámica se ha puesto el foco en el papel que desempeñan las pérdidas en la infancia, la auto-estima, y las dificultades en las relaciones interpersonales, así como la capacidad de adaptación del individuo a las adversidades. La perspectiva conductual se ha centrado en estudiar la importancia de las conductas aprendidas, en las que influyen sustancialmente los elementos familiares y ambientales, y que pueden contribuir a crear y perpetuar distorsiones cognitivas y conductas desadaptativas que favorezcan la depresión.

Entre los acontecimientos vitales estresantes identificados por varios estudios como factores de riesgo de los trastornos depresivos destacan la pérdida de empleo, la separación matrimonial o la pérdida del cónyuge, especialmente en ancianos. En adolescentes y jóvenes, el fracaso académico puede actuar como desencadenante de la depresión.

Los factores que interfieren en el desarrollo y maduración psicológica normales de los niños y adolescentes, la presencia de morbilidad psiquiátrica, suicidio o divorcio de los padres, así como el número de cambios en la estructura familiar se han asociado con efectos adversos a largo plazo e incrementan el riesgo de depresión en la edad adulta. Esto no es contradictorio con el hecho de que en algunos casos el desarrollo emocional de niños que crecen en familias muy conflictivas mejore a corto plazo tras la separación.

Los rasgos de personalidad que se ha descrito que aumentan el riesgo de presentar un episodio depresivo son el neuroticismo, la hipersensibilidad y dependencia emocional, perfeccionismo, elevada autoexigencia, inhibición conductual, introversión, baja autoestima o escasa tolerancia a la frustración. La tendencia a la ansiedad o la baja autoestima se han asociado a mayor riesgo de depresión. Estos rasgos de personalidad podrían ser síntomas depresivos o el resultado de la interacción genes-ambiente, por lo que su contribución causal a la depresión debe interpretarse con cautela (130).

2.5.4. Factores relacionados con el estilo de vida

El tabaquismo tiene una conocida relación con el riesgo de depresión. Un metaanálisis en adolescentes encontró un riesgo relativo (RR) = 1,73 para la depresión predicha por el consumo previo de tabaco, y un RR = 1,41 para el tabaquismo predicho por la depresión previa (131). La depresión se ha asociado consistentemente al uso problemático de alcohol, aunque se han planteado dudas sobre la direccionalidad de la asociación. Un estudio epidemiológico español, la cohorte SUN encontró una relación en J (bajo riesgo con bajo consumo, y alto riesgo para consumo excesivo) para la asociación entre consumo de alcohol y riesgo de desarrollar depresión, obteniendo el

menor riesgo en participantes con consumos de 5-15 g/día (132). Respecto al cannabis, se ha demostrado en múltiples estudios su efecto adverso sobre el riesgo de depresión. Un metaanálisis reciente demuestra que el consumo de cannabis en la adolescencia se asocia a un mayor riesgo de sufrir depresión en la edad adulta y a un mayor riesgo de suicidio (133). A pesar de que el tamaño del efecto es pequeño, es relevante tener en consideración esta asociación debido a lo extendido que está el consumo de cannabis.

Numerosos estudios han encontrado un efecto preventivo y terapéutico de la actividad física frente al desarrollo de depresión o síntomas depresivos. Un estudio publicado recientemente en una de las revistas más prestigiosas ha confirmado nuevamente esta efecto beneficioso del ejercicio físico (134). Los investigadores han analizado datos de más de un millón de individuos de EEUU comparando a los participantes según el nivel de actividad física y han encontrado que los participantes que realizaban actividad física regular reportaban mejores niveles de bienestar mental que los que se declaraban sedentarios.

El papel de la dieta en la prevención y el tratamiento de la enfermedad mental en general y de la depresión en particular constituye uno de los temas emergentes en epidemiología. Parece que la depresión, la obesidad, el síndrome metabólico y la enfermedad cardiovascular comparten factores de riesgo (110). El posible efecto beneficioso de la dieta mediterránea en la prevención de la depresión se ha comentado previamente. Estos efectos pudieran ser directos sobre la fisiología cerebral o indirectos por su efecto modulador sobre el sistema inmunoinflamatorio.

2.5.5. Factores neuroendocrinos

Hasta principios del siglo XX se mantuvo la idea de que tanto la coordinación y regulación de las funciones de diferentes partes del organismo, como el control de la relación de éste con el medio que le rodea, dependía exclusivamente del sistema

nervioso. Con el nacimiento, al inicio del siglo pasado, de la Endocrinología, definida como “la ciencia de las secreciones internas”, se empezó a conocer que las hormonas están implicadas en la regulación de las funciones fisiológicas (metabolismo energético, nutrición, desarrollo, crecimiento, etc). Aunque implícitamente también se sabía de las acciones que las hormonas ejercen sobre la conducta, no fue hasta la mitad del siglo XX cuando se empezó a investigar de forma sistemática las influencias mutuas que se establecen entre ellas, dando origen estos estudios a una nueva disciplina, *Psiconeuroendocrinología*. Aún cuando es arriesgado señalar una fecha de nacimiento a un área de estudio, parece que la publicación del libro de Frank A. Beach (1911-1988), *Hormones and Behavior* (1984), marcó el inicio de la Psiconeuroendocrinología, siendo reconocido el autor como padre de esta disciplina. Las investigaciones de Beach se centraban en los efectos que producían las lesiones cerebrales sobre la conducta reproductora de las ratas. Tras la lesión, algunas ratas mantenían una conducta sexual normal, mientras que en otras ésta se alteraba por completo. A partir de estos datos planteó la hipótesis de que las lesiones podrían alterar de alguna manera el sistema endocrino, así que administró aquellas hormonas cuya producción supuso que podía estar afectada en las ratas que tras la lesión no se apareaban. El tratamiento fue eficaz para restaurar la conducta, abriendo el camino para la investigación posterior en psiconeuroendocrinología. Esta disciplina centra su interés en conocer los mecanismos por lo que las hormonas afectan la conducta y a los procesos psicológicos, y cómo éstos a su vez pueden influir en la liberación y funcionamiento las hormonas.

En este contexto, el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) ha sido objeto de múltiples estudios. Uno de los hallazgos más replicados ha sido el aumento de cortisol plasmático en depresión severa con rasgos melancólicos, atribuido a un exceso de producción y una alteración en los mecanismos inhibitorios del eje mediados por los receptores de glucocorticoides. La persistencia de alteraciones del eje HHA después del tratamiento antidepresivo se ha asociado a una peor respuesta clínica y a un mayor riesgo de recaída (135). Sin embargo, no se ha logrado encontrar ninguna opción terapéutica que actúe a través de este eje. Los ensayos realizados, como por ejemplo antagonistas de receptores de glucocorticoides, han fracasado (136).

En los últimos años se han publicado varios estudios que sugieren una implicación etiopatogénica de los estrógenos y la progesterona en la depresión, que podría explicar, al menos parcialmente, por qué la depresión es dos veces más frecuente en mujeres que en hombres, hallazgo descrito en diversas poblaciones de culturas y regiones diferentes. Un estudio de cohorte prospectivo realizado en Dinamarca en el que participaron más de un millón de mujeres encontró que las usuarias de anticonceptivos orales tenían mayor riesgo de ser diagnosticadas de depresión que las no usuarias y un RR mayor de uso de antidepresivos, de 1,23 (IC 95%: 1,22 – 1,25). Los análisis estratificados por edad hallaron que las mujeres adolescentes (15-19 años) eran especialmente vulnerables, y que el riesgo disminuía en mujeres de más edad (137). Otro estudio de características similares, realizado también en Dinamarca, con la participación de casi medio millón de mujeres con un seguimiento medio de 8,3 años estudió la posible asociación del uso de anticonceptivos orales y el riesgo de suicidio, y encontró que las mujeres usuarias de anticonceptivos orales tenían más riesgo de realizar un intento de suicidio (RR de 1,97; IC 95%: 1,85 – 2,10) y de suicidio consumado (RR de 3,08; IC 95%: 1,34 – 7,08) que las mujeres no usuarias de este tipo de medicamentos. Al estratificar por edad, nuevamente el riesgo era mayor en la adolescencia (138).

En los varones se ha sugerido que niveles bajos de testosterona se asocian a síntomas depresivos, al menos en algunos subgrupos o subtipos de depresión. Algunos estudios han encontrado en varones con depresión niveles de testosterona más bajos que los varones de características similares sin depresión. En un metaanálisis reciente se estudiaron 27 ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, y encontró un alivio de sintomatología depresiva al potenciar el tratamiento habitual con testosterona (139).

La relación entre la depresión y la obesidad es conocida, y la gravedad de la depresión modera la relación con la obesidad y viceversa. Existen muchas variables moderadoras como el nivel socioeconómico, la edad, el sexo o el estrés, pero las más conocidas son la alimentación y el ejercicio físico. Esta relación tiene implicaciones terapéuticas, ya que se ha sugerido que el IMC tiene influencia en la respuesta al

tratamiento antidepresivo. En un ensayo clínico con 665 participantes se halló que pacientes deprimidos con un IMC menor de 25 Kg/m² (normopeso) respondían mejor al tratamiento con ISRS en monoterapia o a la combinación de mirtazapina y venlafaxina, mientras que en los que era mayor de 35 Kg/m² (obesidad) respondían mejor a la combinación de un ISRS y bupropion (140). Resulta de interés conocer la relación entre obesidad y depresión y viceversa, ya que ambas están aumentando en los últimos años. En Europa, la obesidad se ha multiplicado por tres en los últimos 20 años, y se estimó que en 2010 un 20% de los adultos y un 10% de los niños europeos tenían obesidad. España se encuentra entre los países europeos con mayor prevalencia de obesidad infantil. El estudio ALADINO realizado en 2015 con una muestra representativa de niños y niñas españoles halló que el 41,3% sufrían sobrepeso u obesidad (141).

En las últimas décadas se ha prestado atención a la influencia de la inflamación crónica como factor contribuyente al daño tisular. La secreción de citoquinas y adipocinas por parte del tejido adiposo, la influencia de las hormonas y el avance en el conocimiento de la microbiota intestinal han cambiado la perspectiva de la inflamación y su regulación. Las alteraciones en la homeostasis hormonal causadas por las enfermedades endocrinológicas causan daño en diferentes órganos, incluyendo al sistema nervioso central (SNC), explicable por la existencia de receptores hormonales. Así se explica que las alteraciones hormonales puedan afectar a los niveles de neurotransmisores o afectar al comportamiento y conducta (142).

La conexión existente entre la psiquiatría y la patología endocrinológica se pone de manifiesto en lo frecuente que son la asociación de ambos procesos. La enfermedad de Cushing (EC) fue descrita por primera vez en 1932 por Harvey Cushing, y en el cuadro clínico incluía inestabilidad del humor como uno de los rasgos característicos. Posteriormente, se ha descrito que un 54% de los pacientes con EC desarrollan un episodio depresivo, un 86% sufren alteraciones del humor e irritabilidad clínicamente manifiesta y hasta un 74% presentan humor depresivo. Además, un 17% de estos pacientes refieren haber presentado ideas de suicidio, y un 5% ha realizado un intento de suicidio (143). Los pacientes afectados de EC, también presentan con más frecuencia que la población general alteraciones del apetito, insomnio o deterioro cognitivo, con

afectación de la memoria y de la capacidad de concentración hasta en un 80% de los pacientes (144).

La diabetes mellitus (DM) también se acompaña con frecuencia de depresión, presentando una prevalencia dos veces mayor que la población general (145). La prevalencia de depresión en DM tipo 1 es del 5-32% según las características de la población estudiada y los criterios diagnósticos empleados. Recientemente se han publicado los resultados de un estudio que siguió a 3742 pacientes con DM tipo 1 durante 19 años, y hasta un 41% de los pacientes desarrollaban depresión, y lo que es más importante, se asociaba a un aumento del riesgo relativo para descompensaciones hiperglucémicas del 2.5%, y sufrían un 89% más de episodios hipoglucémicos severos. Estas alteraciones se producían con más frecuencia durante el año posterior al diagnóstico de depresión (146). Estos resultados son consistentes con estudios previos que apuntaban a una relación bidireccional de la depresión y el control metabólico. Aún más impactante es la asociación de DM a un aumento del riesgo de suicidio. Un metaanálisis en el que se incluyeron 54 estudios encontró que los pacientes con DM tenían un 56% más de riesgo de suicidio (147). La relación es más intensa en el caso de la DM tipo 1, donde la proporción de muertes atribuibles a suicidio es del 7.7%; mientras que en la tipo 2 es del 1.3%. Múltiples factores etiopatogénicos pueden explicar las alteraciones neuropsiquiátricas presentes en la DM. Las consecuencias metabólicas del déficit o resistencia a la insulina y las alteraciones que típicamente se producen en la microvasculatura juegan un papel clave esta relación. También influye el estado crónico de inflamación inducido por la liberación de citoquinas o las alteraciones existentes en la microbiota intestinal (148).

2.5.6. Factores neuroquímicos.

Los estudios bioquímicos realizados con estos pacientes demuestran que presentan alteraciones en los neurotransmisores cerebrales, en los segundos mensajeros, en las neuroquinas y en los factores de transcripción genética. En la década de 1960 se postuló la hipótesis monoaminérgica que atribuía los síntomas afectivos a las alteraciones en tres neurotransmisores: serotonina y noradrenalina sobre todo, y

también dopamina. Según esta hipótesis, la alteración del sistema monoaminérgico se encuentra en la concentración de estos neurotransmisores en sangre y líquido cefalorraquídeo, en su velocidad de recaptación o en sus receptores (en el número o en su sensibilidad). Esta hipótesis se refuerza con la observación de que muchos antidepresivos producen un aumento de la neurotransmisión serotinérgica, noradrenérgica y/o dopaminérgica (101).

Este es uno de los campos de investigación sobre la depresión más fructíferos, pero los resultados no son por el momento concluyentes. Los motivos que podría justificar esta falta de consenso son la heterogeneidad de los cuadros clínicos, el tamaño de las muestras o que se realicen habitualmente la medición en un solo momento de la evolución.

La hipótesis serotinérgica procede de la observación de que muchos de los antidepresivos producen un aumento de la neurotransmisión serotinérgica y algunos de ellos actúan exclusivamente sobre este sistema (ISRS). Se ha encontrado una disminución del principal metabolito de la serotonina en el LCR y una menor captación de esta molécula por las plaquetas en los pacientes suicidas o con otras conductas impulsivo-agresivas, además de en los pacientes deprimidos no suicidas. También es relevante la observación de una disminución de la concentración plasmática de triptófano (aminoácido precursor de la serotonina) en algunos pacientes deprimidos, y que además, la depleción de triptófano empeora el estado de ánimo de pacientes deprimidos.

La hipótesis noradrenérgica explica los síntomas depresivos por un déficit de noradrenalina a nivel central. Se apoya en diversos hechos. Algunos antidepresivos actúan de manera casi exclusiva sobre la noradrenalina. Se han encontrado niveles bajos de tiroxina-hidroxilasa (la enzima limitante de la síntesis de noradrenalina) en cerebros de pacientes suicidas y se han encontrado los niveles en orina del principal metabolito de la noradrenalina (metoxi-hidroxi-fenilglicol) bajos en los episodios depresivos y altos en los episodios maníacos.

También se han encontrado niveles bajos de HVA (ácido homovanílico, metabolito principal de la dopamina) en el LCR de algunos pacientes deprimidos, sobre todo si hay inhibición psicomotriz, y niveles altos en algunos episodios depresivos o maníacos graves, sobre todo si hay agitación o síntomas psicóticos. Se cree que las alteraciones de la dopamina se correlacionan más con los síntomas motores y psicóticos que con el estado de ánimo. Algunos antidepresivos tienen un efecto notable sobre la transmisión dopaminérgica (por ejemplo, bupropion). Las alteraciones colinérgicas pueden producir síntomas afectivos: se han descrito síndromes depresivos producidos por fármacos colinomiméticos y síndromes maníacos causados por fármacos anticolinérgicos. Se sugiere que la actividad colinérgica central podría desempeñar un papel clave al descompensarse el equilibrio permanente entre lo colinérgico y lo adrenérgico a favor de lo primero en los pacientes depresivos y de lo segundo en los cuadros maníacos.

2.5.7. Factores inmunoinflamatorios

Hasta las últimas décadas del siglo XX, el estudio del SI se centraba en las interacciones entre las diferentes células inmunitarias y en la forma en que unas regulaban la actividad de las demás dentro del propio sistema y en los mecanismos propios de activación. Desde esta perspectiva, el SI era considerado como un mecanismo de defensa, en cierta forma autónomo, que se autorregulaba y cuyo funcionamiento era independiente del resto del organismo en general y del sistema nervioso en particular. Sin embargo, este punto de vista fue insuficiente a la hora de explicar los cambios en el estado funcional del SI observados en sujetos expuestos a situaciones de estrés, tanto humanos como animales de experimentación (149). El descubrimiento de que un individuo sometido a diversas situaciones estresantes presentaba una mayor susceptibilidad a las infecciones cambió este enfoque tradicional concediéndose desde entonces un importante papel a los factores psicológicos, y en definitiva la conducta, en la regulación del SI. Probablemente pueda decirse que ningún sistema o mecanismo implicado en el mantenimiento de unas condiciones fisiológicas estables para el organismo, y el SI es claramente uno de ellos, puede evitar la influencia de las interacciones entre los acontecimientos conductuales y de los fisiológicos (149).

Así, los procesos inmunitarios no pueden ser estudiados de forma aislada, como si fueran totalmente independientes y autónomos, sin considerar al organismo y el medio externo en el que éste se desenvuelve, así como el medio interno en el que estos procesos tienen lugar.

Este cambio de planteamiento desencadenó a finales de los años 70 el nacimiento de un nuevo campo de estudio interdisciplinar, la *Psiconeuroinmunología*, término empleado por primera vez por el psicólogo Robert Arder en 1980, una figura clave en el nacimiento de esta disciplina. Robert Arder profesor de la Universidad de Rochester (Nueva York) fue presidente fundador de la Psychoneuroimmunology Research Society y editor de Brain, Behavior and Immunity, la primera revista científica en este campo de investigación interdisciplinar (150).

La principal premisa que asume la *Psiconeuroinmunología* es que el sistema nervioso, el sistema endocrino y el SI constituyen un único e integrado sistema de defensa. El objetivo de esta disciplina es lograr la adaptación del individuo a su medio, lo que en definitiva garantiza su supervivencia y la de su especie. Aunque cada uno de los componentes de este sistema integrado desempeñan funciones especializadas, recibe y responde a la información procedente de los demás componentes del sistema. En este sentido, se ha propuesto que el SI podría desempeñar un papel similar al de un receptor sensorial que estaría especializado en el reconocimiento y en la respuesta a los estímulos o agentes extraños al organismo, información que comunicaría al SN para que éste pueda poner en marcha las respuestas adecuadas.

Las investigaciones realizadas en esta área de estudio en los últimos 30 años han puesto de manifiesto las complejas interacciones bidireccionales existentes entre el sistema nervioso, el sistema endocrino, el SI y la conducta. Se ha comprobado la existencia de una regulación nerviosa y endocrina de las respuestas del sistema inmune y, viceversa (151).

Se ha constatado que los acontecimientos que ocurren como parte de las respuestas defensivas del SI pueden afectar a la actividad del sistema nervioso y del

sistema endocrino y a diferentes aspectos de la conducta (152). Igualmente, hay abundante evidencia de que los factores psicológicos y conductuales pueden afectar la función inmune y que a su vez el sistema inmune es también capaz de modular.

Desde hace varias décadas se ha descrito un aumento en los niveles circulantes de citoquinas pro-inflamatorias en pacientes con depresión. Estas observaciones motivaron la hipótesis de que existe un vínculo entre los macrófagos y la depresión, y en el año 1991 Smith postuló la “macrophage theory of depression”. Esta hipótesis incluía a los linfocitos T, por su función inmunomoduladora.

Diversos estudios, incluyendo meta-análisis han encontrado que la depresión se asocia a elevación de los niveles circulantes de citoquinas pro-inflamatorias, quimioquinas y otras moléculas inflamatorias. Las citoquinas pro-inflamatorias TNF, IL-1B e IL-6, y las quimioquinas CCL2 y CXCL8 (IL-8) son fundamentalmente producidas por monocitos activados (153). Además, se ha descrito elevación de los reactantes de fase aguda (haptoglobina, alfa1-antitripsina, alfa1-glicoproteína y PCR) en los pacientes con depresión.

Los monocitos han sido estudiados en pacientes con depresión desde diferentes perspectivas de análisis. Los resultados obtenidos sobre las cifras circulantes de estas células mieloides son contradictorios. La monocitosis ha sido sugerida como un marcador de gravedad en la depresión. Los resultados sobre la función de estas células son heterogéneos. Se ha descrito que los monocitos presentan una alteración funcional con aumento significativo de la producción de IL-1B e IL-6, pero no de TNF, tras estímulo con LPS. En un estudio se ha encontrado asociación entre la producción de citoquinas pro-inflamatorias tras estímulo con LPS y la severidad de los síntomas de ansiedad y depresión. Se ha descrito la existencia de sobre-expresión de mediadores pro-inflamatorios y quimioquinas (IL-1, IL-6, TNF, CCL2 y CCL7) en monocitos de pacientes con depresión. Sin embargo, también se han descrito resultados opuestos. Kause y colaboradores, encontraron una disminución en la producción de IFN α e IL-10 tras estímulo con LPS en pacientes con depresión mayor; con normalización de estos parámetros tras tratamiento con antidepresivo (imipramina) o anti-inflamatorio

(celecoxib) (152). Se ha descrito aumento de la producción de radicales libres de los monocitos y disminución del índice de fagocitosis y de la expresión de moléculas de superficie HLA-clase II en los pacientes con depresión (154). Sin embargo, también existen resultados opuestos.

Se ha demostrado que los pacientes con depresión presentan alteraciones en los linfocitos T circulantes. Se ha descrito el incremento de la subpoblación CD4+ y de los linfocitos CD4+CD45+RO+ asociados a memoria. Se ha descrito también que la depresión se asocia a una disminución de la proliferación de las células monocucleares de sangre periférica a mitógenos de linfocitos T como la fitohemaglutinina y a la conavalina A (ConA). Otro estudio que comparaba la respuesta linfocitaria entre un grupo de pacientes depresivos uni y bipolares frente a controles sanos no encontró diferencias en un principio, pero al aumentar la dosis de mitógenos los bipolares tuvieron una respuesta más elevada que los unipolares y controles sanos. También se ha descrito que las características semiológicas de la depresión condicionan los resultados.

Se ha investigado la relación entre las alteraciones inmunológicas y las características clínicas de los pacientes. Por lo que se refiere a las características del cuadro depresivo, un metaanálisis indica una disminución significativa de la respuesta proliferativa de los linfocitos circulantes a mitógenos en los pacientes ingresados frente a los ambulatorios. Otros estudios no han encontrado estas diferencias. Por lo que se refiere a la intensidad del cuadro depresivo, no existe una relación clara con las alteraciones inmunológicas. Por lo tanto en los estudios de los linfocitos T también se objetiva inconsistencia en los resultados publicados.

Como dato descriptivo, el reconocimiento de los receptores serotoninérgicos y de puntos de unión para antidepresivos en las células inmunitarias, suscitó el interés por conocer cómo era el mecanismo exacto de acción de los antidepresivos sobre el sistema inmunitario. Este efecto se estudia fundamentalmente de dos formas. En primer lugar, mediante estudios in vitro con controles sanos valorando los cambios que se producen al añadir algún antidepresivo al cultivo celular. En estos casos, se ha visto sobre todo un

efecto del tipo antiinflamatorio representado por el aumento de la IL-10, y por una disminución del IL-1B, IL-2, IFN γ y el TNFa cuya función es inmunoactivadora. Esto parece sugerir un efecto directo de los antidepresivos sobre las células inmunitarias independientemente de su papel en el sistema nervioso central. Existen menos acuerdo sobre los cambios en IL-8, IL-6 e IL-1RA. Tampoco se han encontrado diferencias entre unos antidepresivos y otros. En un estudio reciente en el que se añade litio parece encontrarse un aumento de interleuquinas estimuladoras y supresoras de la inmunidad.

La mayoría de los estudios se realizan con pacientes deprimidos en los que se valoran los cambios producidos en los parámetros inmunitarios después de recibir un tratamiento antidepresivo. En estos casos, queda siempre la duda de si los cambios que se producen tras el tratamiento, son secundarios al efecto directo del antidepresivo o son consecuencia de la mejoría clínica. En cualquier caso, existen algunas evidencias de que los antidepresivos moderen las alteraciones que la depresión produce en el sistema inmunológico, pero los datos recogidos no permiten llegar a una conclusión definitiva sobre cómo es en concreto este efecto inmunomodulador (155,156).

Se ha sugerido que algunos parámetros inflamatorios pueden ser de utilidad para predecir la respuesta a una determinada opción terapéutica. Recientemente, en un ensayo clínico se halló que el nivel de PCR basal puede predecir la respuesta al tratamiento. En este ensayo clínico participaron 106 individuos con depresión a los que se asignó aleatoriamente a recibir tratamiento con escitalopram + placebo (ISRS en monoterapia) o escitalopram + bupropion (combinación). Niveles basales de PCR por debajo de 1 mg/L se asociaron a mejor respuesta a monoterapia, mientras que los pacientes con niveles basales de PCR por encima de 1 mg/L experimentaron mayor mejoría clínica (es decir, mejor respuesta al tratamiento) con la combinación ISRS-bupropion (157). Estudios previos habían descrito resultados parecidos, que parecen indicar que cuando existe elevación de los niveles de marcadores inflamatorios la respuesta al tratamiento habitual es peor, como por ejemplo ISRS o psicoterapia.

3. Sistema Inmunológico

3.1. Concepto

El sistema inmunitario (SI) está constituido por un conjunto de células y moléculas distribuidas por todo el organismo que poseen la capacidad de reconocer de forma específica moléculas (antígenos) o patrones moleculares y desencadenar una respuesta que provoca su anulación funcional o destrucción (153). Esta actividad biológica le concede extremada relevancia evolutiva en los seres multicelulares como mecanismo de defensa frente a potenciales microorganismos que penetren en el organismo. El SI posee, además, capacidad de identificar y destruir células transformadas o neoplásicas. Sin embargo, las respuestas inmunitarias desencadenadas por los antígenos o por patrones moleculares pueden generar daño tisular por desencadenamiento de inflamación. Además, el SI se caracteriza por una enorme capacidad de reconocimiento (se considera universal a todos los antígenos que existen o puedan llegar a aparecer y que le confieren su carácter prometéico) por lo que debe tolerar todo lo propio. Las anomalías en esta tolerancia a lo propio desencadenan respuestas patológicas o autoinmunes con lesión inflamatoria o tisular de células y/o tejidos (153).

Dependiendo de los mecanismos celulares y moleculares del SI implicados en la respuesta a la señal que desencadenan su activación se distinguen las denominadas respuestas innatas y las adquiridas. Las respuestas innatas se producen por la activación de células de estirpe mieloide con capacidad fagocítica que incluyen monocitos, macrófagos, células dendríticas y por las de estirpe linfoide de células citotóxicas espontáneas (natural Killer, NK) y moleculares como el sistema del complemento y proteínas solubles como la lisozima (158). Esta es la primera línea de defensa ya que estas células expresan receptores de reconocimiento (incluyen los receptores Toll o TLR) que reconocen patrones moleculares comunes y compartidos por diferentes patógenos (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) o productos del estrés y daño/muerte celular, estructuras o metabolitos endógenos en niveles no apropiados o en estado alterado (exceso de ATP, ácido úrico, etc.) (danger-associated molecular patterns DAMPs). El reconocimiento de PAMPs o DAMPs por los TLRs genera una

respuesta rápida de activación celular que constituye la respuesta inicial y rápida tras la exposición a la señal desencadenante. Sus principales características son, además de la rapidez de la respuesta, la repetitividad de su desarrollo de forma independiente del desencadenante y la ausencia de memoria inmunológica. Por lo tanto, la respuesta innata se caracteriza por la falta de especificidad, por lo que es similar frente a diferentes señales inductoras como son los diferentes agentes patógenos bacterianos o virales (159). Los patrones de respuestas inducidas son comunes a bacterias Gram positivas o entre las Gram negativas. En la respuesta innata también se incluyen los elementos de las barreras físicas y químicas de la piel y mucosas. Por otro lado, las respuestas adaptativas o específicas se fundamentan en el reconocimiento específico de antígenos por los receptores clonales de los linfocitos T y de los B con generación de elementos celulares (linfocitos T citotóxicos) y moleculares (anticuerpos) efectores dirigidos frente a los antígenos desencadenantes. Por lo tanto, de la enorme cantidad de linfocitos T y B disponibles en el organismo se produce la activación selectiva de los clones con receptores que reconocen al antígeno implicado y son distintos a los respondedores a otros estímulos antigénicos. Esta respuesta adaptativa requiere un desarrollo temporal mayor al de la innata pero adquiere memoria inmunológica que permite la rapidez y la amplificación de las células respondedoras en siguientes potenciales exposiciones al antígeno. Presenta, por lo tanto una gran especificidad frente a diversas moléculas, lo que la capacita para distinguir entre diferentes agentes patógenos y “recordar” y así responder de forma más intensa a exposiciones repetidas del mismo microorganismo. Aunque los dos tipos de respuesta son fundamentalmente diferentes en cuanto a los componentes celulares y moleculares implicados, ambos se encuentran relacionados y coordinados con acciones sinérgicas que optimizan la eficiencia defensiva del SI (160,161).

3.2. Componentes celulares

El SI esta constituido por un grupo heterogéneo de células con diferentes características morfológicas y distinta expresión de proteínas intracelulares, de membrana y secreción que condicionan la identificación de diversas poblaciones y subpoblaciones celulares (162). La expresión génica y la reordenación de los que

codifican para las regiones variables de los receptores específicos antigénicos es diferencial entre los diferentes grupos celulares del SI así como sus capacidades funcionales. Los componentes celulares del SI, sin embargo, comparten un origen común, la diferenciación desde la células madre CD34+ de la médula ósea (163).

El sistema hematopoyético incluye a todas las células de la respuesta innata de estirpe mielomonocítica, células dendríticas, NK y también a los granulocitos (neutrófilos y eosinófilos) y células cebadas que también se enmarcan en el contexto de la respuesta inmunoinflamatoria. Los linfocitos T y B de la respuesta adaptativa comparten las fases iniciales de otra estirpe diferente de diferenciación hematopoyética. Los linfocitos B alcanzan los estadios finales de maduración en la médula ósea del adulto que se considera un órgano linfoide primario como el timo en el que se diferencian los linfocitos T a partir de precursores procedentes de la médula ósea.

A continuación se desarrollan las características de las células del SI de mayor relevancia en nuestro trabajo de investigación.

3.2.1. Monocitos

Las células mielomonocíticas son elementos del SI que se caracterizan por su enorme plasticidad pudiendo emigrar desde la sangre a los tejidos y diferenciarse en diferentes tipos celulares. Los monocitos se definen por su capacidad fagocítica e inmunorreguladora y representan entre el 5-10% de los leucocitos circulantes. Constituyen una población leucocitaria heterogénea con la función de iniciar la inflamación y la eliminación directa de microorganismos patogénicos. Se encuentran en el torrente sanguíneo o se extravasan a los tejidos por el efecto quimiotáctico de diferentes señales con diferenciación local a macrófagos y a células dendríticas (164). Dependiendo del tipo de tejido al que se asocian, los macrófagos pueden diferenciarse en formas especializadas variando su morfología. Son críticos en la eliminación de

bacterias, hongos y parásitos y en la inducción de reacciones inflamatorias (165). Permanecen en el torrente circulatorio poco tiempo, desde unas pocas horas (6-8) hasta un máximo de tres días (166).

Los monocitos se caracterizan por la expresión del CD115, el receptor del M-CSF y el CD11b. Se clasifican en diferentes subpoblaciones funcionales atendiendo a la expresión de receptores Fc, quimiorreceptores, moléculas de adhesión y TLRs, todo ello relacionado con su velocidad de extravasación, su capacidad fagocítica y la cantidad o tipo de citoquinas producidas. En la actualidad, los monocitos se clasifican en función de la expresión del receptor de lipopolisacárido bacteriano (LPS) CD14, el receptor Fc CD16 (receptor de baja afinidad para la IgG, FcγRIII), la expresión de los quimiorreceptores CCR2, CX3CR1, y la molécula de adhesión CD62L. Utilizando estos antígenos de superficie, los monocitos presentes en la circulación sanguínea se pueden dividir en tres subpoblaciones sanguíneas funcionalmente diferentes: monocitos clásicos (CD14⁺CD16⁻), intermedios (CD14⁺CD16⁺CCR2^{-/+}) y no clásicos (CD14⁻/dimCD16⁺) (166). Los primeros son críticos para la eliminación de los patógenos, los segundos en los procesos inflamatorios y los terceros en la inmunomodulación positiva o negativa del sistema inmune (Tabla 4). El estudio de la distribución de estas subpoblaciones en la sangre periférica ha aportado evidencias fisiopatológicas asociadas a diferentes patrones de alteración en los procesos inflamatorios de diferentes patogenias y/o etiologías.

Clases de monocitos	Fenotipo	Función principal
Clásicos	CD14 ⁺ CD16 ⁻	Eliminación de patógenos
Intermedios	CD14 ⁺ CD16 ⁺ CCR2 ^{-/+}	Extravasación/inflamación
No clásicos	CD14 ⁻ dimCD16 ⁺	Inmunomodulación

Tabla 4. Poblaciones de Monocitos.

Los monocitos en estado inactivo, se encuentran “patrullando” por los tejidos no inflamados en busca de patógenos y restos celulares, conservando en todo momento una alta capacidad fagocítica; sin embargo, su capacidad de procesar antígenos permanece inactiva. Mediante sus TLR, reconocen patrones moleculares PAMPs y/o

DAMPs. Como ejemplos de PAMP son dignos de mención el lipopolisacárido (LPS) bacteriano, típico de las bacterias Gram (reconocido por el receptor TLR4, entre otros), el ácido lipoteicoico (LTA), uno de los principales componentes de la pared celular de las bacterias Gram+ (reconocido por el receptor TLR2, entre otros), o la flagelina, componente principal del flagelo bacteriano y que está presente en casi todas las bacterias flageladas (y reconocida por el receptor TLR5). De esta manera reconocen a los patógenos, se activan y liberan grandes cantidades de las citoquinas antes mencionadas, como el TNF- α , IL1 β o IL-8, imprescindibles para iniciar la inflamación y el reclutamiento celular.

Mediante una fagocitosis mediada por receptor, internalizan los patógenos en compartimentos vesiculares intracelulares donde serán destruidos e hidrolizados en fragmentos compuestos por unos pocos aminoácidos que serán posteriormente incorporados a las moléculas de histocompatibilidad de clase II (167). Además, los monocitos y macrófagos tienen un papel crítico en el desarrollo de tejidos, la homeostasis y la reparación de lesiones, participando en la orientación de la remodelación vascular, la estimulación de las células madre y progenitoras locales, y la reparación estructural de los tejidos tales como músculo y hueso (158).

Los monocitos migran rápidamente de la sangre periférica a los tejidos durante la infección o inflamación. Los monocitos clásicos escrutan los tejidos y migran hacia el tejido linfático secundario sin diferenciarse en macrófagos, teniendo una vida útil de 1,6 días. Durante la inflamación aguda o en caso de lesión, los monocitos clásicos secretan gran cantidad de factores proinflamatorios, metaloproteasas de matriz y catepsina. Por el contrario, los monocitos no clásicos están asociados con la cicatrización de heridas y la resolución de la inflamación. Una población de reserva de monocitos clásicos se mantiene en la médula ósea y se libera rápidamente para reemplazar las células circulantes perdidas y realizar sus funciones efectoras tras una inflamación o infección aguda. Una pequeña proporción de monocitos clásicos madura aún más en monocitos intermedios en la circulación, pero se convierten en monocitos no clásicos antes de abandonar la circulación (168,169).

3.2.2. Células dendríticas

Las células dendríticas representan apenas entre el 0,2-0,5% de los leucocitos sanguíneos circulantes; sin embargo, se encuentran mayoritariamente en los tejidos del organismo (158). Presentan un aspecto morfológico arborescente con largas prolongaciones de la membrana, similar a las dendritas de las neuronas, de ahí su nombre. Constituyen un enlace funcional entre el SI innato y el adaptativo. A diferencia de los monocitos, detectan patógenos y antígenos, los procesan y desde los tejidos migran a los órganos linfoides secundarios más cercanos y presentan los antígenos a los linfocitos T. La presentación antigénica eficiente es la principal propiedad, y la característica definitoria, de las células dendríticas, y la que las distingue de otras células con capacidad de realizarla pero de manera menos eficiente. Es por ello que a las células dendríticas se les denomina células presentadoras de antígenos (antigen presenting cells) (APC) profesionales.

Las células dendríticas exhiben también una relevante función inmunorreguladora. Activan o desactivan la respuesta del SI y regulan sus fases efectoras frente a los antígenos desencadenantes así como los procesos de tolerancia central y periférica regulando de esta forma la autorreactividad y la autoinmunidad (161).

Las células dendríticas se originan en la médula ósea y presentan la misma vía de diferenciación que los monocitos, derivando de la línea mieloide CFU-GEMM, la CFU-GM para acabar en una célula precursora monocitaria que decidirá, en presencia de IL-4 y GM-CSF, diferenciarse a célula dendrítica en vez de a monocito, pero nunca a granulocito (164).

Se identifican diferentes tipos de células dendríticas en función de su estado de activación (159). Las células inmaduras (iDC) funcionalmente son muy eficientes en la incorporación (sea por fagocitosis o pinocitosis) y el procesamiento de patógenos, expresan un número bajo de moléculas de histocompatibilidad de clase II, de moléculas

implicadas en la coestimulación (CD40, CD54, CD58, CD80 y CD86) y son capaces de mantener la tolerancia presentando continuamente antígenos propios a los linfocitos T.

La activación de las células dendríticas, ya sea mediante sus TLR o por señales intracelulares derivadas del procesamiento de los antígenos produce su diferenciación al estadio de maduras (mDC). Morfológicamente se diferencian adquiriendo dendritas, aumentan mucho la expresión de moléculas de histocompatibilidad de clase I y II, la expresión de moléculas de coestimulación (CD40, CD54/ICAM-1, CD58/IFA-3, CD80 y CD86) y el CD83 (marcador de activación de células dendríticas) y son capaces de producir grandes cantidades de citoquinas como la IL-12, IFN- α e incluso IL-10 (158,159).

Se han diferenciado distintas subpoblaciones sanguíneas de células dendríticas en función del precursor que las ha generado. Se identifican dos grandes grupos, las células dendríticas de origen mieloide (MDC) y las de procedencia linfoide (PDC).

Las MDC son células que derivan de la estirpe mieloide y se caracterizan por expresar el CD33 en alta intensidad. Se localizan en la sangre, tejidos y órganos linfoides secundarios con alta presencia de CD11c y no expresando el CD123. Las MDC secretan IL-12, IL-8 y TNF- α pero no IFN- α , por esto se les asigna la función de enlace entre la respuesta innata y la respuesta adaptativa. Además, dentro de las MDC se han caracterizado, al menos, dos subpoblaciones celulares: las de tipo I (MDC-1) y las tipo II (MDC-2). Las MDC-1 son las más abundantes (0,2% de los leucocitos circulantes) y se diferencian de las MDC-2 (muy minoritarias con menos del 0,05%) porque son capaces de expresar el CD1c. El CD1 representa una familia de moléculas de histocompatibilidad no clásica encargada de la presentación de antígenos lipídicos.

Las MDC-1 muestran altos niveles de HLA-DR y de CD11c, mientras que en las MDC-2, pero expresan el CD141. Las MDC-1 presentan altos niveles de TLR-2, 6 y 9, mientras que en las MDC-2 están elevados los de TLR-3. Esta diferencia está directamente asociada con sus diferentes propiedades efectoras. De esta manera, las MDC-1 pueden producir IL-12 y altos niveles de IL-8, MIP-1 α acompañado de IL-6, IL1 β y otras importantes citocinas proinflamatorias, promoviendo el reclutamiento de granulocitos, monocitos y linfocitos al foco de la inflamación. Al activarse y diferenciarse

a mDC no pierden la secreción de IL-12, pudiendo inducir respuestas de tipo Th1. En cambio, las MDC-2 también pueden producir IL-12, IL6 e IL8 en grandes cantidades, además de IFN- β e IP-10, y cuando se activan pueden perder la secreción de la IL-12 adquiriendo la capacidad de sintetizar IL-10 y aumentando en su superficie los niveles de expresión de los receptores inmunes inhibidores (familia ILT). Funcionalmente, podrían colaborar también en la diferenciación hacia respuestas linfocitarias tipo Th2 y regulando la presentación de antígenos propios, presentando un relevante papel antiinflamatorio. Estudios recientes demuestran que las MDC-1 también podrían producir IL-10 y receptores del tipo ILT, interviniendo en la tolerancia del sistema (170,171). Algunos investigadores sugieren la presencia de una tercera población de mDCs, caracterizada por la expresión del CD16, pero que no expresarían ni CD1c ni CD141 y que secretaría grandes cantidades de TNF- α , estando especializadas en la inflamación y cooperación con los linfocitos T, en vez de la migración como las MDC-1 (170,171).

Las PDC (representan el 0,2%), a diferencia de las MDC, derivan de la estirpe linfoide y no expresan o lo hacen levemente el antígeno de superficie CD33. Se localizan en sangre o tejidos y expresan el antígeno de superficie CD123, pero no el CD11c o en muy baja intensidad de expresión. Son células dendríticas con una vida media larga y, por lo tanto, se renuevan lentamente. Las PDC producen altas cantidades de IFN- α y por esto se le atribuye la función antivírica. Otra de las características que diferencia a las PDC de las MDC se establece en que las PDC se extravasan tanto a tejidos residentes como recirculan a través de las vénulas endoteliales altas por los órganos linfoides secundarios, mientras que las MDC se extravasarían a los tejidos, y de ahí migrarían mediante vías linfáticas aferentes a los órganos linfoides secundarios (tabla 5)

Histología		Distribución	
C. interdigitantes		Tejido	linfoide
		Médula	ósea
		Timo	
		Zona marginal del bazo	
C. Langerhans		Epidermis	
		Mucosas	
C. intersticiales		Riñón, corazón y pulmón	
C. veladas		Vías aferentes linfáticas	
C. sanguíneas		Sangre	
Estado de activación		Características	
iDC (células dendríticas inmaduras)		Estado	inactivo
		Incorporación y procesamiento de patógenos	
mDC (células dendríticas maduras)		Mantienen la tolerancia	
		Adquieren	dendritas
		Producen grandes cantidades de citoquinas como IL-12, IFN- α e IL-10	
Origen	Lugar de procedencia	Lugar de migración	Características
C. Langerhans	Médula ósea	Epidermis	Reconocimiento de antígenos presentados mediante MHCII a LT
C. Folicular	Estroma o mesénquima	OLS	*No son capaces de procesar antígenos y presentarlos a MHCII *Retienen inmunocomplejos mediante receptores Fc y del complemento
MDC	Médula ósea (mieloide)	Sangre, tejidos y órganos linfoides secundarios	Enlace entre la respuesta innata y la adaptativa Subtipos: MDC1 y MDC2
PDC	Médula ósea (linfoide)	Sangre o tejidos	Función antivírica

Tabla 5. Células dendríticas de origen mieloide (MDC) y de origen linfoide (PDC).

3.2.3. Linfocitos T

Los linfocitos T y B se diferencian del resto de leucocitos por tener reordenados los genes que codifican para la síntesis de las cadenas peptídicas del receptor antigénico, el receptor clonotípico T (TCR), y las inmunoglobulinas, respectivamente. La expresión de estos receptores les confiere la especificidad característica de la inmunidad adaptativa.

Los linfocitos T, mediante TCR de membrana reconocen a los antígenos presentados por las moléculas del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA) de clase I o II. Tras el reconocimiento se produce su activación y transformación en células efectoras, cuya función es eliminar a los antígenos, activar a otras células inmunitarias o regular la respuesta inmune.

Los linfocitos T, al igual que el resto de los componentes celulares del sistema inmune, pueden ser caracterizados por la expresión de moléculas con diferente estructura y función. Estas moléculas pueden expresarse tanto en la superficie de la célula como en su interior, mediante el uso de anticuerpos monoclonales específicos para dichas moléculas. Esto permite distinguir las diferentes poblaciones y estados de diferenciación/activación de linfocitos, ya que cada una expresa diferentes moléculas. Cada conjunto de anticuerpos que reconocen las moléculas de superficie y que identifican a una población, una función determinada o un estadio de diferenciación/activación es categorizado en un *Cluster* de diferenciación (CD).

Los linfocitos T se caracterizan por expresar CD3, proteína del complejo TCR (CD3/TCR) implicado en la transducción de señales tras la interacción del TCR con el antígeno. A su vez, los linfocitos T se dividen en dos poblaciones principales dependiendo de la presencia en membrana de las moléculas CD4 y CD8 que son mutuamente excluyentes. Los linfocitos T colaboradores (Th) expresan CD4 y reconocen antígenos unidos a HLA de clases II y los linfocitos T citotóxicos (Tc) el CD8 cuyo reconocimiento está restringido por las de HLA clase-I. Dentro de cada una de estas

poblaciones de linfocitos T se distinguen cada uno de los distintos estados de diferenciación/activación, linfocitos novatos, memoria efectora y memoria central, los cuales presentan un fenotipo y una función determinada.

Los linfocitos T colaboradores o cooperadores tienen un papel esencial en la respuesta inmunitaria adaptativa, ya que cooperan con distintos tipos celulares del sistema inmunitario en múltiples funciones. Son capaces de interactuar con los linfocitos B y ayudarles en la producción de anticuerpos. A su vez, colaboran en la activación de macrófagos y en la proliferación y diferenciación de linfocitos T.

Los linfocitos T CD4⁺ novatos activados proliferan y se diferencian en distintos tipos de células efectoras dependiendo del patrón de señales que reciben durante su interacción inicial con un antígeno. Los cuatro tipos principales de estos linfocitos T CD4⁺ efectores son Th1, Th2, Th17 y linfocitos T reguladores (Tregs). Las funciones de estos grupos de linfocitos cooperadores, en particular de los tres primeros están mediadas, en gran medida, por las citoquinas secretadas (Figura 3).

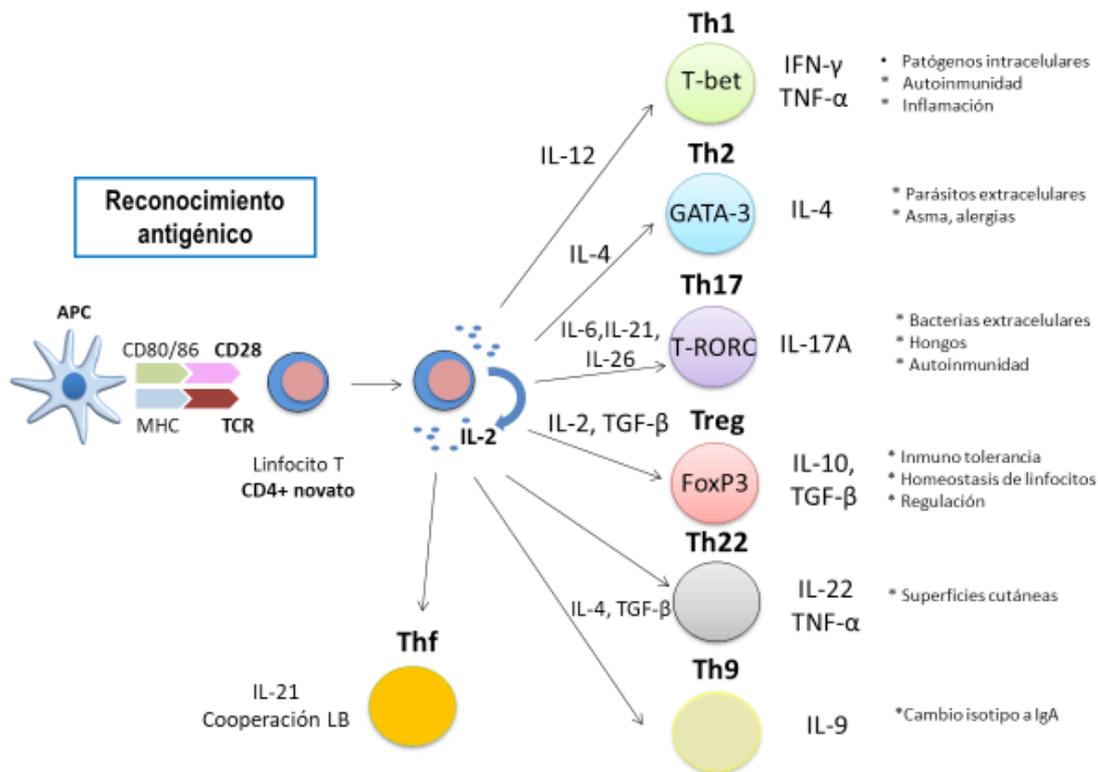


Figura 3. Diferenciación de las células T CD4⁺. Tras la activación, los linfocitos T CD4⁺ novatos se pueden diferenciar en Th1, Th2, Th17, Th22, Thf o en Tregs. APC: Célula presentadora de antígenos.

Los linfocitos Th1 intervienen en respuestas inmunes contra patógenos intracelulares se caracterizan por expresar el factor transcripcional T-bet y por producir la citoquina IFN- γ . La polarización Th1 se favorece por células DC productoras de IL-12 que han sufrido una polarización de tipo DC1. La IL-12 activa STAT-4 que induce la expresión de IFN- γ y la de IL-12R β 2 y T-bet durante la diferenciación Th1. El IFN- γ activa STAT-1 que también favorece la inducción de T-bet durante la diferenciación Th1. Estos procesos se regulan in vivo por IL-12 producida por células dendríticas y macrófagos en respuesta a los microorganismos. El IFN- γ potencia la capacidad microbicida de los macrófagos, activa a los linfocitos NK y a los linfocitos T CD8⁺. Además del IFN- γ , los linfocitos Th1 también producen TNF- α y varias quimioquinas y otras citoquinas que intervienen en el reclutamiento de células del sistema inmune y en el aumento de la inflamación.

Los linfocitos Th2 participan en la defensa contra patógenos extracelulares y se caracterizan por expresar el factor transcripcional GATA3 y por producir la citoquina IL-4. En la diferenciación Th2 interviene la IL-4, producida como respuesta a helmintos o alérgenos. Estos linfocitos Th2 producen diversas citoquinas y quimioquinas que incluyen además de la IL-4 a IL-5, IL-10 e IL-13. Por la secreción de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 regulan la proliferación y diferenciación de células B. La IL-4 favorece el cambio de clase de inmunoglobulina E que además de su relevancia en la respuesta a parásitos es determinante de los fenómenos alérgicos. IL-4 es también una citoquina autocrina con efecto regulador positivo de la diferenciación Th2, lo que aporta un mecanismo de amplificación de este tipo de respuesta. Por otro lado, la IL-4, IL-9 e IL-13 son citoquinas antagonistas de las acciones de IFN- γ y junto a la IL-10 inhiben la acción de los macrófagos. Las células Th17 se caracterizan por expresar el factor transcripcional T-RORC y por producir la citoquina IL-17a. La combinación de IL-6, TGF- β , producida por las células dendríticas, promueve la diferenciación de estos linfocitos que median respuestas inmunitarias contra bacterias extracelulares y hongos. Los linfocitos Th17 producen las citoquinas proinflamatorias IL-17A, IL-17F e IL-22. La IL-17A, en particular, puede inducir la secreción de otras citoquinas como la IL-6 y quimioquinas como la IL-8, por lo que es importante en la inducción de respuestas inflamatorias. Tanto la IL-17A como la IL-17F inducen la activación y reclutamiento de neutrófilos durante las respuestas inmunitarias contra bacterias extracelulares y hongos.

Las células Thf (células cooperadoras foliculares) se caracterizan por la producción de IL-21 y la expresión del quimiorreceptor CXCR5 que las dirige hacia los folículos linfoides. Aquí cooperan con las células B foliculares produciendo IL-21 que dirige su maduración y expresan CD40L, favoreciendo la supervivencia de las células B y los cambios de isotipo.

Las células Th22 se caracterizan por producir IL-22 y TNF α (factor de necrosis tumoral alfa), pero no IFN- γ , IL-4 ni IL-17. Las células Th22 se asocian con respuestas a patógenos que atacan superficies cutáneas. Estas células infiltran la epidermis en patologías inflamatorias de la piel, donde promueven la inflamación y el remodelado

cutáneo, tras secretar factores de crecimiento fibroblásticos asociados a las respuestas de reparación epidérmica.

Las células Treg se caracterizan por expresar el factor transcripcional Fox-P3 y por producir las citoquinas IL-10 y TGF- β con potentes efectos antiinflamatorios (172). Las células Treg también expresan la molécula de membrana CTLA-4 que inhibe la actividad coestimuladora de las CPA. Los linfocitos Treg modulan las reacciones inmunitarias frente a los antígenos propios y extraños, por lo que presenta un papel importante en el mantenimiento de la tolerancia y en la autoinmunidad. Estos linfocitos regulan o suprimen las respuestas de otras células del sistema inmune frente a antígenos propios y alérgenos, lo que es beneficioso en la protección de enfermedades autoinmunes y alergias. Sin embargo, la depleción de Treg y/o la inhibición de su actividad conduce al desarrollo de inmunidad frente a tumores y agentes infecciosos crónico. La actividad supresora de los linfocitos Treg incluye la producción de IL-10 y TGF- β .

Se identifican dos tipos de linfocitos Tregs, los naturales (nTregs) y los adaptativos o inducidos (iTregs). Las células nTregs son linfocitos T CD4⁺ reguladores que se han diferenciado en el timo. Expresan CD25 (receptor de IL-2) y FoxP3, factor de transcripción que confiere la función reguladora a las células T. Por otro lado, las células iTreg son linfocitos T CD4⁺ indiferenciados que se diferencian en la periferia bajo condiciones de predominio de TGF- β , y ausencia de IL-6, lo que induce la expresión de FoxP3.

Los linfocitos T citotóxicos CD8⁺ (Tc) son capaces de reconocer antígenos en la superficie celular presentados por moléculas de clase I y mediar una respuesta efectora citotóxica. Así los linfocitos TC son capaces de eliminar células infectadas por virus y bacterias intracelulares y a las que han sufrido transformación tumoral. Una vez que se ha producido el reconocimiento antigénico, los linfocitos T CD8⁺ novatos se activan, proliferan y se diferencian a sus diferentes estadios memoria y efectora. Su función efectora se realiza principalmente mediante dos mecanismos: la citotoxicidad y la producción de citoquinas. La función citotóxica de estos linfocitos T CD8⁺ consta de la

lisis celular mediante la exocitosis de gránulos líticos y por la apoptosis inducida por las granzimas, así como por la señalización producida mediante el sistema Fas/FasL. Aunque en menor medida que los linfocitos T CD4⁺, los linfocitos T CD8⁺ también participan mediante la liberación de citoquinas como IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-5 e IL-10. Algunos estudios hacen una diferenciación entre distintos tipos de linfocitos T citotóxicos CD8⁺ siendo estos Tc1, Tc2, Tc17 y Tcreg.

Las poblaciones de linfocitos T, CD4⁺ y CD8⁺, se clasifican a su vez en distintos estados de diferenciación/activación, novatos, memoria efectora y memoria central, los cuales presentan características fenotípicas y funcionales diferentes. Los linfocitos T novatos se activan y diferencian en células efectoras y memoria. Debido a los distintos criterios que se están aplicando a nivel mundial en su definición, una comisión de expertos recomendó, en 2017, la siguiente definición de los estados de activación de los linfocitos Th y Tc. Atendiendo a la expresión fenotípica de los antígenos de superficie CD45RA y CCR7 en los linfocitos Th, y CD45RA y CD27 en los linfocitos TC, junto con los patrones funcionales que exhiben, los linfocitos T se clasifican en vírgenes o novatos (TN), memoria efectora (TME), efectoras (TE) y memoria central (TCM). Así, se definen las células TN como aquellas células Th que presentan el fenotipo CD45RA+CCR7+, y funcionalmente nunca han tenido un contacto antigénico previo, encontrándose en reposo, sin características efectoras. Los linfocitos TCM son aquellas células Th que presenta en fenotipo CD45RA-CCR7+, caracterizados porque han adquirido una presentación antigénica previa, presentan pocos requisitos para ser reestimuladas, pueden proliferar rápidamente y expresar y secretar múltiples moléculas efectoras diferentes, como las citoquinas, después de ser estimuladas por el antígeno. Los linfocitos TME expresan el fenotipo CD45RA-CCR7-, producen citoquinas efectoras, pero tienen una capacidad proliferativa limitada, son células activadas que mantienen capacidad de diferenciación. Los linfocitos TE presentan un fenotipo CD45RA+CCR7-, son células que se encuentran en una etapa final de diferenciación y comparten altos niveles de producción de citoquinas, presentando la máxima capacidad efectora. Por otra parte, los Tc, se denominan exactamente igual, con las mismas características fenotípicas, pero se utiliza el CD27 en vez del CCR7 junto al CD45RA para una mejor definición (figura 4).

Los requisitos para la activación, proliferación y supervivencia de estas subpoblaciones de linfocitos T son diferentes, así como su capacidad para entrar en los tejidos no linfoides inflamados y linfoides. Así, las células TN y TCM presentan permisos moleculares que les permiten de recircular por los órganos linfoides secundarios, mientras que las TE y TME no los presentan y en cambio, si presentan receptores como moléculas de adhesión que les permiten extravasarse a los tejidos inflamados.

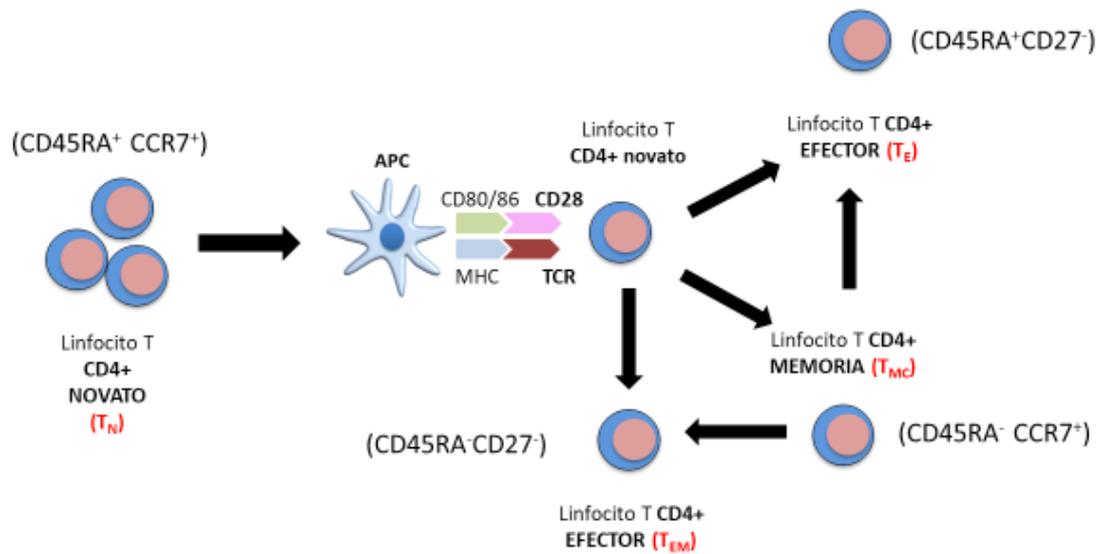


Figura 4. Estadios de activación/diferenciación de linfocitos T CD4+.

Los linfocitos T novatos o *naive* (T_N) son células que proceden del timo y no han tenido contacto previo con el antígeno. La supervivencia y proliferación homeostática de estos linfocitos T_N depende de señales derivadas del reconocimiento del co-receptor/TCR y de los complejos antígeno/MHC.

3.3. Componentes moleculares

Las células del SI están conectadas entre sí por medio de interacciones con contacto directo mediante las distintas moléculas de membrana y por la síntesis y liberación de pequeñas proteínas solubles que reciben el nombre genérico de citoquinas.

Las citoquinas son pequeñas proteínas que se producen desde instantes iniciales de la activación celular y actúan sobre las diferentes células que poseen los receptores

para estas moléculas en su membrana. Debe señalarse que la síntesis de citoquinas no se restringe a la células del SI así como la de respuesta, pero es especialmente relevante por las células de estirpe mieloide, NK y linfocitos T y B, cuando se activan en respuesta a distintos estímulos (patógenos, toxinas...). La unión de la citoquina a su receptor provoca una cascada de reacciones bioquímicas en el interior celular, que dan como resultado la regulación de la actividad de la célula diana, activando o inhibiendo su función o su expansión.

Sus funciones son regular la duración y la amplitud de la respuesta inmunitaria, tanto innata como adaptativa, reclutar células a la zona en conflicto (inflamación), e inducir la generación de nuevos leucocitos a partir de los precursores hematopoyéticos, activando su expansión y diferenciación según las necesidades para mantener al organismo protegido de los patógenos. La acción de las citoquinas está fuertemente regulada por varios mecanismos, uno de ellos es la existencia de antagonistas que son capaces de inhibirlas para evitar efectos perjudiciales en el caso de una síntesis excesiva.

Las citoquinas tienen múltiples funciones biológicas y participan en un gran número de procesos del SI y de otros órganos y tejidos como el nervioso y tubo digestivo. La unión de la citocina a su receptor genera una señal intracelular en la que intervienen un gran número de proteínas, por ejemplo, quinasas de la familia JAK que reclutan y activan factores de transcripción de la familia STAT. Cada receptor activa un número limitado de rutas. Como consecuencia de esta cascada de reacciones bioquímicas, se inducen ciertos genes, que median las actividades biológicas de las citoquinas.

Las citoquinas son extremadamente potentes, actuando generalmente a muy bajas concentraciones, ya que tienen una gran afinidad por sus receptores. Aunque algunas citoquinas pueden tener efecto endocrino a distancia del lugar de su producción, tienen preferentemente una acción local, que puede ser autocrina, cuando la propia célula productora es a la vez diana, o paracrina, cuando la célula productora y la célula diana son distintas, pero están cercanas. Determinadas citoquinas pueden tener efectos pleiotrópicos, es decir, ejercen varias funciones diferentes y a veces opuestas sobre distintas células blanco. También es relativamente frecuente la

redundancia, es decir, el hecho de que distintas citoquinas tengan efectos similares. Algunas citoquinas tienen acciones sinérgicas, es decir, la acción combinada de dos o más tiene un efecto superior a la suma de los de cada una cuando actúan de forma individual. Otras citoquinas tienen efectos antagónicos, es decir, el efecto de una inhibe o suprime el efecto de otra.

La clasificación de las citoquinas tiende a hacerse por sus funciones, que trasciende las familias estructurales definidas, según estén implicadas en la regulación de la hematopoyesis, induciendo el crecimiento y diferenciación de los precursores de los distintos linajes hematopoyéticos, o en la elaboración de la respuesta inmunitaria tanto innata (inflamación, quimiotaxis), a través de la activación de monocitos/macrófagos, células dendríticas y linfocitos NK, como adaptativa, humoral o celular (actuando sobre los linfocitos T y B), sirviendo de conexión entre los dos tipos de respuestas.

La elaboración de la respuesta del SI supone un gran costo de células que debe ser repuesto con la mayor rapidez posible a partir de precursores hematopoyéticos. Las citoquinas regulan la producción y el número celular, tanto en el crecimiento de progenitores inmaduros, comprometiéndolas en la formación de un determinado linaje celular, como en la estimulación de la proliferación de células maduras capaces de enfrentarse con el antígeno. Las citoquinas que estimulan la hematopoyesis, llamadas a menudo factores de crecimiento, tienen efectos redundantes, esto es, cuanto más inmadura es una célula mayor número de citoquinas es capaz de estimularla, potenciando así su maduración y proliferación. Las más activas son el factor estimulador de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF), el Stem cell factor (ligando de c-kit) o factor estimulador de células precursoras, la IL-3, el factor estimulador de colonias de Granulocitos (G-CSF), el factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF), la eritropoyetina (Epo) y la IL-7.

Las citoquinas implicadas en la respuesta innata tienden a denominarse monocinas, ya que son producidas principalmente por células del linaje

monocito/macrófago, se incluyen, entre otras, la IL-1, IL-6, IL-12, IL-18, IL-23 y el factor de necrosis tumoral (TNF) (Tabla 6).

Citocina	Principales células productoras	Células diana	Función principal
IL-1	Macrófagos, monocitos, células epiteliales	Macrófagos	Activación
		Linfocitos T	
		Hipotálamo	Inducción de fiebre
		Vasos sanguíneos	Inflamación
		Hígado	Inducción de proteínas de fase aguda
IL-6	Macrófagos, linfocitos T	Vasos sanguíneos	Inflamación
		Hipotálamo	Inducción de fiebre
		Hígado	Inducción de proteínas de fase aguda
		Linfocitos B	Activación y proliferación
IL-12	Macrófagos, células dendríticas, neutrófilos	Linfocitos NK, linfocitos Th1, linfocitos Tc	Activación Inducción de síntesis de IFN- γ
IL-18	Macrófagos	Linfocitos T y NK	Activación Inducción de síntesis de IFN- γ
IL-23	Macrófagos, células dendríticas	Linfocitos Th	Diferenciación a Th17
TNF- α	Macrófagos, monocitos, linfocitos NK, linfocitos T	Neutrófilos, monocitos	Activación
		Vasos sanguíneos	Inflamación
		Hígado	Inducción de proteínas de fase aguda
		Diversos tipos celulares	Citotoxicidad
IFN- α	Macrófagos y otros muchos tipos celulares cuando se infectan por virus	Casi todas las células nucleadas	Actividad antivírica, incrementa a la expresión HLA de clase I
IFN- β	Fibroblastos, células epiteliales	Casi todas las células nucleadas	Actividad antivírica, incrementa a la expresión HLA de clase I

Tabla 6. Citoquinas implicadas en la respuesta inmune innata.

El TNF es el principal iniciador de la respuesta inflamatoria ya actúa sobre los vasos sanguíneos, provocando un incremento del diámetro y la permeabilidad vascular, permitiendo con ello la acumulación de inmunoglobulinas, complemento y otras proteínas sanguíneas en el tejido. Por otro lado, el TNF también induce la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio, facilitando la unión de los leucocitos circulantes y la migración de éstos al interior del tejido bajo la dirección de gradientes quimiotácticos (anafilotoxinas, péptidos formilados, quimioquinas, etc.). IL-1, IL-6 e IL-12 participan en la inducción de la respuesta inflamatoria de fase aguda (mediante la cual el hígado comienza a secretar distintas proteínas que facilitan la opsonización de

bacterias), aunque también cumplen una función importante como activadores de linfocitos T, NK y B.

Los linfocitos T activados secretan un gran número de citoquinas que regulan y dirigen la respuesta inmunitaria, tanto adaptativa como innata. En un primer momento, los linfocitos Th activados secretan IL-2, el principal factor de crecimiento y diferenciación de linfocitos T, lo que les permite expandirse y diferenciarse en los subtipos de linfocitos T CD4+ colaboradores. IFN- γ e IL-12 regulan la respuesta inmunitaria de tipo celular basada fundamentalmente en la síntesis de IL-2, IFN- γ y TNF, mientras que IL-4 e IL-10 coordinan la respuesta de tipo humoral basada en la síntesis de IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, produciendo en ambos casos la proliferación y diferenciación de linfocitos T y B, respectivamente. La respuesta inmunitaria requiere de una gran expansión de clones hasta obtener el número necesario de células para poder eliminar la infección. Una vez que el peligro desaparece, el número de células debe volver a valores normales. Las citoquinas también regulan la vida media de las células del SI y su número total por mecanismos aún no esclarecidos. La clasificación de las citoquinas en los diversos grupos no es completamente estanca.

3.4. Mecanismos de regulación del SI

La regulación del SI se considera en la actualidad como un proceso complejo en el que participan mecanismos propios y externos con participación de diferentes señalizaciones de distintos órganos y aparatos. Así, como se ha descrito en el apartado de patogenia de la depresión, las interacciones entre los sistemas endocrino, nervioso e inmunológicos son una realidad biológica con efectos reguladores relevantes sobre su función en condiciones fisiológicas y patológicas.

3.4.1. Interacciones de neurotransmisores y neuropéptidos con el SI.

Los neurotransmisores y neuropéptidos son moléculas esenciales en las conexiones entre las células del sistema nervioso central y periférico, incluyendo el vegetativo, con una función fisiológica crucial en las sinapsis neuronal. Estas moléculas

ejercen su acción por medio de la interacción con sus receptores específicos en la membrana de la célula diana postsináptica.

En la actualidad, se conoce que linfocitos T, B y NK así como células del sistema mielomonocítico como monocitos, macrófagos y dendríticas poseen receptores para neurotransmisores y neuropéptidos (173–175). Más aún, estas células tienen la capacidad de expresar genes de estos mediadores y secretarlos al espacio extracelular interaccionando con las células que expresen sus receptores sean del sistema inmunitario o nervioso (176). Es decir, se establecen interacciones bidireccionales mediadas, entre otras moléculas, por neurotransmisores y neuropéptidos.

Diferentes hallazgos sustentan la relevancia de estas interacciones y se han obtenido en sistemas experimentales de cultivos celulares in vitro o en modelos animales y en humanos sometidos a estrés o en condiciones patológicas. Se ha demostrado que distintos neurotransmisores y neuropéptidos como las catecolaminas y las endorfinas poseen potentes acciones inmunorreguladoras. Así la metionina-encefalina, la beta endorfina y las catecolaminas pueden ejercer funciones estimuladoras o inhibitoras sobre diferentes procesos de activación y de proliferación de las células inmunitarias y del desarrollo de sus funciones efectoras (secreción de citoquinas, capacidad lítica de los linfocitos T citotóxicos y de las células NK, producción de anticuerpos por los linfocitos B etc.) dependiendo de la concentración y estado funcional de las células diana (177).

Estas interacciones mediadas por los neurotransmisores y neuropéptidos pueden estar incluidas en circuitos más amplios de regulación multisistema. Por ejemplo, en procesos que cursan con elevación de los niveles circulantes y tisulares de citoquinas como trastornos autoinmunes, inflamatorios etc. provocan liberación de β -endorfinas en la hipófisis y en otros tejidos y células como neuronas y linfocitos. Esta secreción de β -endorfinas es capaz de provocar la inhibición de células Th, con la consecuente disminución de la cooperación con las células B y el descenso de la producción de inmunoglobulinas. Por el contrario, la melatonina activa la liberación de péptidos neurotransmisores que como ella misma ejercen funciones estimuladoras de

los elementos celulares del sistema inmunitario. Así, activa los linfocitos T cooperadores y las células de estirpe monocitaria aumentando su capacidad funcional reguladora y efectora. Además esta molécula ejerce actividades antiinflamatorias y antioxidativas. Estas funciones se han implicado en el incremento de la respuesta inmunitaria frente a infecciones de tipo viral e incluso también en las antineoplásicas. Se ha observado en modelos experimentales que su administración preventiva es capaz de disminuir la morbilidad y mortalidad de infecciones virales graves (178).

Otros neuropéptidos y neurohormonas como el péptido intestinal vasoactivo, el polipéptido activador de la adenilato-ciclasa pituitaria, la urocortina, adrenomedulina, cortistatina y la ghrelina interactúan con receptores acoplados a proteínas G que se hallan en diversas células del sistema inmunitario. Provocan la activación de la vía cAMP/PKA e inhiben los procesos de transcripción de mediadores inflamatorios. Poseen efectos inmunomoduladores reduciendo la respuesta inflamatoria mediada por linfocitos T cooperadores tipo Th1 y Th17. También, disminuyen la producción de mediadores inflamatorios y la degranulación de mastocitos y la producción de quimioquinas, y la infiltración tisular por células del sistema inmunitario/inflamatorio. Por otra parte, estimulan la producción de mediadores anti-inflamatorios como interleucina IL-10 e IL-1Ra. Se ha demostrado en diversos modelos experimentales de enfermedad autoinmune inflamatoria como la esclerosis múltiple y enfermedad inflamatoria del tubo digestivo que la administración de VIP posee efectos terapéuticos beneficiosos sobre el desarrollo y remisión de la enfermedad. También debe señalarse que se ha desarrollado experiencia en pacientes con enfermedades inflamatorias sistémicas graves. El VIP también actúa directamente en el sistema inmune de las mucosas e induce tolerancia a antígenos administrados por vía oral, con potenciación del desarrollo de células dendríticas tolerogénicas (175).

3.4.2. Interacciones de hormonas con el SI

El conocimiento dominante de la fisiopatología adscribía la producción hormonal a las glándulas del sistema endocrino. Sin embargo, se ha demostrado que las células del sistema inmune son capaces de transcribir genes de estas moléculas y secretarlas. Es

decir las células inmunocompetentes pueden transportar de forma completa la maquinaria productora de hormonas al lugar donde se necesite, ejerciendo su efecto a nivel local (p.ej. en la inflamación y en la fase temprana del embarazo en las vellosidades coriónicas). Debe señalarse que el patrón de secreción hormonal por las células inmunitarias es diferente al de las de las glándulas endocrinas porque una misma célula es capaz de producir varias, es decir son poli-productoras mientras. Además, las células inmunocompetentes expresan receptores de membrana, citoplasmáticos y nucleares de diferentes hormonas. Por lo tanto se constituyen circuitos de regulación hormonal sistémico y local paracrino y autocrino (179).

Ejemplos de estos mecanismos son los notorios efectos inmunorreguladores de los glucocorticoides sobre las células del sistema inmunitario. También hormonas hipofisarias como la ACTH ejercen importantes efectos sobre linfocitarias y mielomonocitarias. Así, esta hormona regula la proliferación de los linfocitos B y su diferenciación a células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas (151). Simultáneamente se ha demostrado que las células inmunocompetentes son capaces de producir ACTH así como otras hormonas hipofisarias como la estimulante de tiroides, la prolactina y la hormona del crecimiento.

Otro ejemplo relevante de regulación del sistema inmunitario por medio de hormonas son las sexuales femenina. Su importancia fisiopatológica se ha implicado en la mayor prevalencia de enfermedades inmunitarias autoinmunes en mujeres en edades fértiles. Los estrógenos poseen importantes efectos sobre la funcionalidad linfocitaria (180).

También algunas vitaminas como la D, con funciones hormonales, poseen efectos inmunorreguladores. Así, el calcitriol (1 alfa, 25-dihidroxitamina D3) es capaz de regular la activación linfocitaria T provocando su supresión así como la de la secreción de citoquinas estimulantes (181). Sus efectos se expanden a otras poblaciones como las células NK y linfocitos B. En la actualidad además de la crucial actividad de la vitamina D en la homeostasis del calcio se ha postulado que la vitamina D posee un importante

efecto regulador sobre el sistema inmunitario disminuyendo sus niveles elevados la incidencia de enfermedades autoinmunes (182).

3.4.3. Interacciones de citoquinas con el sistema nervioso

Las evidencias de la acción de citoquinas sobre el tejido nervioso no solo se fundamenta en hallazgos experimentales sino también clínicos. Tanto el SI como el sistema neuroendocrino producen citoquinas, (IL-1, IL-2, IL-6, IFN- γ , TNF, etc.), neuropéptidos (encefalinas, sustancia P, péptido intestinal vasoactivo, MSH, etc.) y hormonas (ACTH, GH, TSH, CRH, β -endorfina, etc.) para las que ambos tienen receptores. Por otra parte, el SI es también responsable de numerosos cambios bioquímicos y neuroendocrinos que modifican el comportamiento. Así, la IL-1 sintetizada en tejidos inflamados activa el eje hipotálamo-hipófisis produciendo efectos tan variados como la fiebre, el dolor (al inducir ciclooxigenasa) y el sueño o la liberación de ACTH, que induce la producción de glucocorticoides en la corteza suprarrenal con la intención de autolimitar la respuesta inmunitaria. La administración de interferones alfa a pacientes con infecciones virales crónicas supone un estímulo de los mecanismos de respuesta inmunitaria frente a estos agentes infecciosos, pero también se puede seguir de importantes efectos secundarios como la depresión. Hasta un 30% de pacientes tratados desarrollan depresión, debido a la producción y liberación de diversas citoquinas, junto a la disminución de otras como el BDNF, disminuyendo la capacidad neuroprotectora. Más aun, con los interferones beta empleados en el tratamiento de enfermedades desmielinizantes inflamatorias del sistema nervioso central y los anticuerpos monoclonales frente a diferentes citoquinas también se observa este efecto psicológico (183).

Los niveles circulantes de citoquinas se han planteado como biomarcadores de respuesta terapéutica en la depresión (184).

Hipótesis y Objetivos

Las enfermedades mentales son patologías frecuentes a nivel mundial que generan un marcado deterioro en la calidad de vida de los pacientes e incluso de las personas de su entorno próximo con elevadas repercusiones en la sociedad y en el consumo de recursos sanitarios. Sin embargo, la prevalencia, morbilidad y/o el impacto sobre las relaciones sociales de estas enfermedades son muy diversas. Entre las que provocan una intensa repercusión en el estado de salud del paciente con alta asociación a comorbilidad cardiovasculares, inflamatoria y metabólica y acortamiento de la esperanza de vida destacan el trastorno de depresión mayor (TDM) con muy alta prevalencia en nuestra sociedad (un 20% de la población la padece a lo largo de la vida) y la psicosis que la presentan un 1-2% de las personas. Como ocurre en otras áreas de la Medicina, la evolución de la investigación conlleva modificaciones en la comprensión etiopatogénica, diagnóstica y/o terapéutica de entidades psiquiátricas establecidas o con incluso a la aparición o identificación de nuevas formas nosológicas. Así, recientemente se ha identificado un proceso denominado Hikikomori asociado al desarrollo de la comunicación por el ciberespacio. La relevancia clínica de las enfermedades mentales y su impacto en la vida del paciente y de las personas con las que interacciona justifican que desencadenen interés en la sociedad.

En la historia de la humanidad, la generación y la distribución de la información ha seguido diferentes procedimientos de comunicación como el lenguaje corporal y el hablado, la escritura, la pintura, escultura etc. En nuestra sociedad y en el último siglo, los medios de comunicación han sido y siguen constituyendo una de las grandes fuentes de información. En los últimos años han irrumpido, de forma progresivamente masiva, las denominadas redes sociales que han surgido fruto del avance tecnológico de la telefonía, informática e internet y de su difusión y accesibilidad a nivel mundial dando lugar a la denominada globalización de la información y de las noticias. El empleo de los medios de comunicación y de las redes sociales para informar de hechos, ideas, conocimientos y opiniones es común para diferentes ámbitos del quehacer humano, incluyendo lo referente a la salud y enfermedad, al paciente y a los profesionales de la

salud y a los sistemas de provisión y agentes de servicios sanitarios. Por otra parte estos sistemas de difusión contribuyen a forjar opiniones y sentimientos en los individuos y en la sociedad. Su análisis cuantitativo y cualitativo constituyen un instrumento eficaz de análisis de los intereses y valoraciones de las personas y colectivos sobre diferentes áreas y ámbitos de la experiencia vital y del entorno del ser humano. En nuestra sociedad y como ha ocurrido a lo largo de la historia de la humanidad, las enfermedades han sido objeto de valoración social y en diferentes casos de trivialización, burla, estigmatización y/o exclusión de los que las padecen. Ejemplos de esta realidad han sido diferentes enfermedades infecciosas como la lepra, o la reciente infección por el virus de la inmunodeficiencia, neurológicas, congénitas y otras entre las que las psiquiátricas constituyen un ámbito de especial relevancia. La valoración peyorativa y excluyente de la enfermedad mental ha sido una experiencia común para los pacientes que las sufren con repercusiones en la evolución de sus procesos, su calidad de vida e integración en su entorno familiar y laboral.

En base a las consideraciones previas se puede plantear que en los medios de comunicación y en las redes sociales exista un especial interés por las enfermedades mentales y que en nuestros días pudiesen persistir los estigmas e imprecisión en su valoración. Así, el análisis de los tuits que distribuyen los principales medios de comunicación a nivel internacional a través de sus perfiles en Twitter y el interés que despiertan entre los usuarios de esta red social constituyen una herramienta útil para evaluar la consideración social de las enfermedades psiquiátricas. El interés de los seguidores de Twitter por la enfermedad mental se completa por el estudio de las valoraciones emitidas sobre entidades de reciente identificación y con previsible impacto en los usuarios de redes sociales como Hikikomori. El análisis específico cuantitativo y cualitativo del conocimiento médico y de la consideración social de los usuarios de Twitter sobre la psicosis se plantea como un medio para investigar la hipótesis de persistencia de la estigmatización de la enfermedad mental al ser la paradigmática de esta valoración negativa en las últimas décadas sino siglos. El estudio de las valoraciones de la enfermedades mentales se complementa por el análisis comparativo con entidades médicas de afectación orgánica de alta prevalencia y/o mortalidad así como repercusión social.

La depresión es una enfermedad de patogenia compleja con diferentes mecanismos implicados en su inducción y mantenimiento. Su asociación a alteraciones del sistema inmunoinflamatorio se ha establecido con especial consistencia en los niveles circulantes alterados de diversas citoquinas. Existen diferentes hallazgos que plantean anomalías en la distribución y función de diferentes poblaciones celulares inmunitarias como la monocitaria y la linfocitaria T. Se han descrito alteraciones en la producción de citoquinas por las células mononucleares de sangre periférica así como de la expresión de genes que codifican su síntesis. Existen también evidencias clínicas de inadecuada función inmunitaria en los pacientes con depresión y de TDM en particular. La causa de estas alteraciones inmunitarias no se ha establecido. Diferentes factores se han implicado en su patogenia como las anomalías en la regulación del sistema nervioso y endocrinológico que presentan estos enfermos. También se ha señalado que la microbiota intestinal puede desempeñar una fuente de estimulación inadecuada del sistema inmunitario.

El análisis de la distribución y función de los componentes celulares de la respuesta inmunitaria pueden permitir avanzar en los mecanismos patogénicos de la depresión y la selección de nuevas dianas terapéuticas para estos pacientes. Nosotros planteamos profundizar en el estudio del estado de activación y funcional de las poblaciones circulantes de monocitos y linfocitos T cooperadores de pacientes TDM que se plantea que estén alteradas.

Teniendo en cuenta las hipótesis previamente en este trabajo nos planteamos los objetivos que se describen a continuación.

Objetivos generales

- a. Conocer el interés que los medios de comunicación y los usuarios de la red social Twitter conceden a las enfermedades mentales en general y en particular a una entidad de reciente identificación Hikikomori y a la psicosis como paradigmática de estigmatización.

- b. Avanzar en la caracterización fenotípica y funcional de las poblaciones monocitarias y linfocitarias T cooperadores de los pacientes con TDM.

Objetivos específicos

- a. Estudio evolutivo cuantitativo de los contenidos sobre diferentes enfermedades y condiciones de salud mental y sobre entidades médicas distribuidos por una selección de los principales medios de comunicación norteamericanos a través de sus perfiles en Twitter y el interés que suscitan entre los usuarios de esta red social.
- b. Estudio cuantitativo y cualitativo de los contenidos distribuidos por los seguidores de Twitter sobre Hikikomori con análisis del total emitido durante un semestre y análisis del interés suscitado.
- c. Estudio cuantitativo y cualitativo de los contenidos médicos y generales distribuidos por los usuarios de Twitter sobre psicosis y enfermedades médicas control con análisis del total emitido durante un semestre y análisis del interés suscitado.
- d. Estudio en pacientes con TMD de:
 - i. Niveles séricos de distribución de las citoquinas factor de necrosis tumoral (TNF)- α , interleuquina (IL)-1 β , IL-6 e IL-10 y de los marcadores de integridad de la barrera intestinal Intestinal Fatty-Acid Binding Protein (I-FABP) y de translocación bacteriana proteína transportadora de lipopolisacarido (LBP).
 - ii. Cuantificación y distribución de las subpoblaciones monocitarias y de la expresión de la expresión intracitoplasmática TNF., IL-1 β , IL-6 e IL-10.
 - iii. Cuantificación y distribución y estado de activación/diferenciación de la población T reguladora y de la expresión de quimiorreceptores de membrana y de IL-10 intracitoplasmática.
 - iv. Valorar la producción de citoquinas por las células T CD4+ con cuantificación de los perfiles Th1, 2 y 17 por la producción de interferón gamma, IL-4 e IL-17A, respectivamente y de TNF.

Material y Métodos

Se presentan de forma secuencial en relación con los empleados para investigar cada objetivo.

1. Protocolo Objetivo 1.

1.1. Análisis de medios de comunicación

En nuestro estudio nos hemos centrado en todos los tuits distribuidos desde las cuentas de Twitter de una muestra representativa de medios de comunicación de EEUU. Seleccionamos 15 que estuvieran entre los medios con más seguidores en Twitter y con más influencia en la sociedad. Para evitar sesgos elegimos medios de comunicación de distintos tipos de canales informativos. Incluimos 6 periódicos (New York Times, Washington Post, Los Angeles Times, USA Today, Chicago Tribune y New York Post), 5 canales de TV o radio (NBC, CBS, Fox, CNN y ABC), 1 revista de información general (Time), 1 agencia de publicidad (AP) y 2 periódicos exclusivamente digitales (BuzzFeed y Huffington Post).

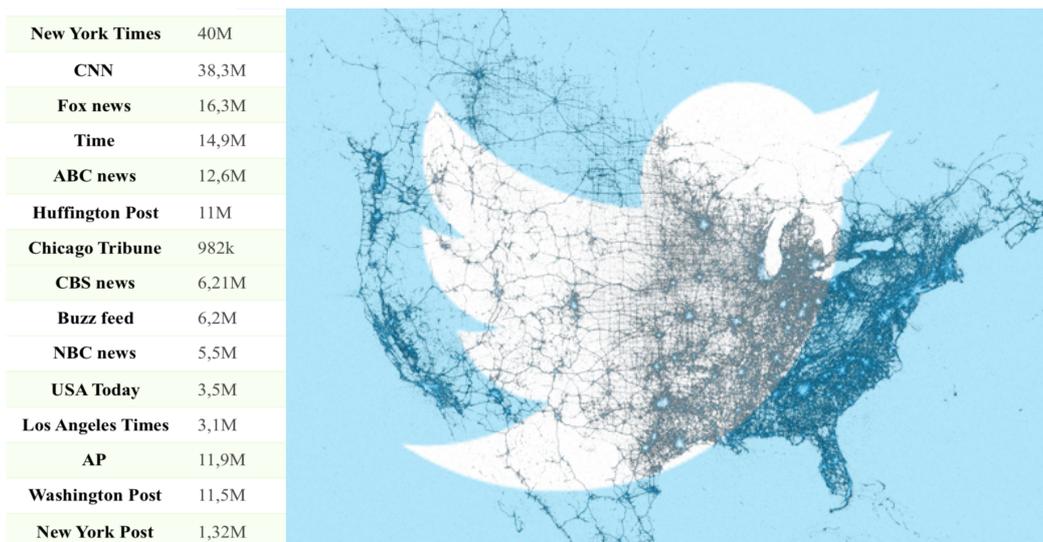


Figura 5. Medios de Comunicación seleccionados.

1.2. Estrategia de búsqueda

Nuestra estrategia de búsqueda se centró en todos tuits que hicieran referencia a enfermedades psiquiátricas enviados desde las cuentas de Twitter seleccionadas, filtrando por las siguientes palabras clave: anxiety, fobias, PTSD, GAD, depressive disorder, suicide, bipolar disorder, insomnia, schizophrenia, ADHD, alcoholism, drug addiction, gambling disorder, anorexia nervosa, bulimia, dysthymia, addictions, addictive, Aperger síndrome, autism, personality disorder and gender dysphoria. Además, estudiamos los tuits que hacían referencia a las enfermedades elegidas como control que incluyeron las principales causas de muerte en EEUU (cáncer de mama, próstata, colorectal y pulmón, ictus, diabetes mellitus y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); las enfermedades neurodegenerativas más relevantes (Alzheimer y Parkinson) y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) por su relevancia social.

1.3. Herramienta de búsqueda utilizada

En este estudio utilizamos “Twitter Firehose data stream” que es manejado por Gnip y permite el acceso al 100% de los tuits públicos, y por tanto accede a la totalidad de tuits con un determinado criterio de búsqueda. Nuestro criterio de búsqueda constituyó en el empleo de las palabras claves previamente mencionadas. Un ejemplo es: “depression-economic -great -tropical from:nytimes OR from:washingtonpost OR from:nypost OR from:latimes OR from:USAToday OR from:chicagotribune OR from:CNN OR from:ABC OR from:NBCNews OR from:CBSNews OR from:FoxNews OR from:AP OR from:TIME OR from:HuffingtonPost OR from:BuzzFeed until:2017-01-01. Tweet Binder, nuestra herramienta de búsqueda, emplea “automatic machine learning text analysis algorithms” y también utiliza el formato node.js y lenguaje PHP, que permite el análisis de tuits en el formato json (que es el empleado por Gnip).

Una vez creada la base de datos, todos los tuits analizados fueron inspeccionados individualmente por 3 miembros del equipo investigador con el objetivo de deshacernos

de los que no hicieran referencia a estos términos de búsqueda de un modo médico, y por tanto irrelevantes para nuestro estudio. Esta revisión la llevaron a cabo de modo independiente y después debatieron la pertinencia de retirar los tuits categorizados como irrelevantes. Cuando al menos 2 miembros del equipo consideraban que un tuit era irrelevante para el objetivo de nuestro estudio, era descartado. Este proceso llevó a la creación de una base de datos más concisa, en las que estratificamos los tuits por meses y año en que habían sido emitidos, comenzando por enero de 2007 y acabando en diciembre de 2016. También analizamos los retuits que cada tuit generó. La base de datos final constaba de 19,117 tuits y 1,455,787 retuits.

En este estudio no participaron seres humanos, únicamente tuits de dominio público, libremente accesibles de acuerdo con las condiciones de uso que todos los usuarios de Twitter aceptan. Sin embargo, hemos tenido cuidado de no revelar la identidad de ningún usuario, y hemos evitado publicar tuits que pudiesen ser ofensivos o pudiesen revelar la identidad de algún usuario.

1.4. Análisis estadístico

Se llevó a cabo un análisis descriptivo del número de tuits y retuits generados por las enfermedades mentales y por las del grupo control. El patrón temporal de los tuits se estudió por medio del test de Spearman. Para analizar los retuits generados por los tuits de cada enfermedad se calculó la odds ratio (ORs) para los de cada entidad. Los intervalos de confianza se calcularon utilizando el test de Bonferroni ajustando el nivel de significación estadística (alpha) a 0.001. Para evaluar las diferencias anuales y las diferencias entre grupos se aplicó un modelo lineal multivariable. Todos los estudios estadísticos se llevaron a cabo con SPSS v22 y STATA v14.

2. Protocolo Objetivo 2.

2.1. Estrategia de búsqueda y herramienta utilizada

Este estudio se diseñó como un análisis cuantitativo y cualitativo de los contenidos de todo los tuits públicos sobre Hikikomori en idiomas utilizados en países occidentales, donde se ha descrito la existencia del proceso. Los criterios de inclusión para los tuits fueron los siguientes: 1) dominio público; 2) uso de hashtag #hikikomori; 3) publicados entre el 1 de febrero – 16 de agosto, de 2018; y 4) texto del tuit escrito en inglés, italiano, español, catalán, o francés. Los criterios de exclusión fueron: 1) lenguaje no comprensible; o 2) el tuit únicamente contenía un link.

Se empleo como herramienta de búsqueda Twitter's Firehose por medio de Tweet Binder, como se indicó en el protocolo del objetivo 1. Es la única que permite el acceso al 100% del contenido de Twitter de dominio público. Obtuvimos también información complementaria al número total de tuits con #hikikomori y retuits en el periodo de tiempo estudiado con datos de la fecha y hora de emisión, la evolución temporal de los tuits y su potencial impacto y alcance. El impacto es un valor numérico que representa el número potencial de visualizaciones que ha podido recibir un tuit con un determinado hashtag. Se calcula multiplicando el número de seguidores que tiene cada usuario que ha contribuido al hashtag por el número de tuits que ha emitido con este hashtag, y finalmente se suma el dato obtenido por cada usuario para obtener el total. El alcance es un dato numérico que representa el número potencial de personas que han podido visualizar el tuit con el hashtag en cuestión. Se calcula sumando el número de seguidores que tiene cada usuario que ha contribuido a este hashtag.

2.2. Análisis de contenido

El proceso de análisis del contenido y la creación del Sistema de clasificación se explica a continuación. Todos los tuits fueron inspeccionados directamente por dos investigadores (todos ellos lo fueron por el autor) con experiencia previa en

investigación médica en Twitter, incluyendo en el análisis de tuits. Primero, se revisaron todos los identificados para ordenarlos por idiomas. Se excluyeron 386 del total de 1042 tuits, de acuerdo con nuestros criterios de exclusión previamente enumerados. Creamos un sistema de clasificación fundamentado en nuestras hipótesis de estudios y experiencia previa analizando tuits y considerando los temas más habituales en los tuits de nuestra base de datos. El autor y otro investigador analizaron 252 tuits de forma independiente para probar la validez del sistema de clasificación. Después de alcanzar un acuerdo respecto al procedimiento de categorización implementado, los dos investigadores clasificaron de manera independiente una muestra elegida al azar de 80 tuits (40 en inglés y 40 en español), obteniendo una variabilidad inter-observador evaluado mediante el coeficiente Kappa de entre 0.28 - 0.83 para las distintas categorías y subcategorías. Las discrepancias entre ambos analistas fueron discutidas con otros miembros del equipo y después de revisar el sistema de clasificación la variabilidad inter-observador fue nuevamente examinada con una muestra diferente de 80 tuits seleccionados al azar (40 en inglés y 40 en español). En esta nueva valoración se mejoró sustancialmente las puntuaciones en el coeficiente Kappa, con valores comprendidos entre 0.71 - 1.00, por lo que los analistas procedieron a codificar el resto de los tuits. También cuantificamos los hashtags asociados a los tuits. La figura 6 muestra una figura ilustrando el proceso seguido para el análisis, así como el número de tuits incluidos y excluidos.

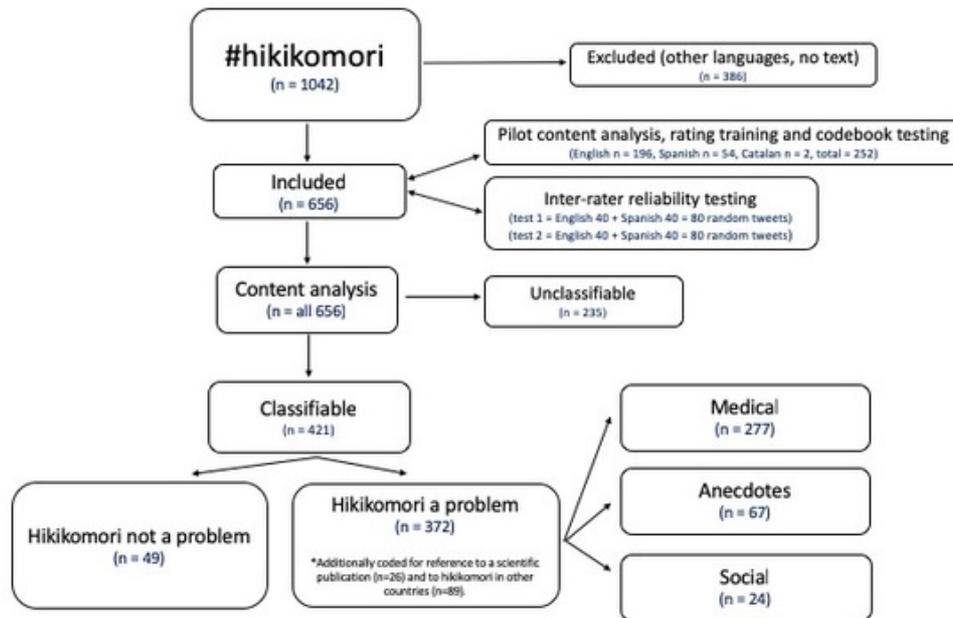


Figura 6. Proceso de análisis.

La tabla 7, muestra el sistema de clasificación finalmente empleado, con definiciones de cada categoría y ejemplos de tuits. Respecto al contenido del tuit, la primera distinción consistía en valorar si era “clasificable” o “no-clasificable”. Los considerados “no-clasificables” no se analizaban en más profundidad, mientras que los tuits “clasificables” se estratificaban en los que consideraban Hikikomori como “problemático” y los que lo valoraban “no problemático”. Los que consideraban Hikikomori “problemático” se clasificaban en tres sub-categorías: “médicos”, “testimonios” y “social”. Finalmente, revisamos todos los tuits clasificables para identificar la existencia de referencias explícitas a artículos o fuentes científicas y la mención a la existencia de Hikikomori o conductas relacionadas fuera de Japón (y registramos los países explícitamente mencionados). En caso de encontrar tuits con contenido igual o similar, se clasificaron como el primero.

(sub)Category	Definition	Examples of tweets
<i>Unclassifiable</i>	Not enough information, only links, spam, or random content.	<p>- “Furries is Love Furries is Life #Furries #Hikikomori”.</p> <p>- “damn... that's why i play this game again... kawaii character :D #WhoCares #Lunatic #Hikikomori”.</p>
<i>Hikikomori not as a problem</i>	Positive or indifferent thoughts, attitudes, or behaviors related to hikikomori.	<p>- “I'm a hikikomori but I think outside the room. But many extroverts think like birds in a cage. #hikikomori”.</p> <p>- “About to go full #Hikikomori. No regrets”.</p>
<i>Hikikomori as a problem: Medical</i>	Medical publications or reports, or events, campaigns or interventions that present data or information related to hikikomori	<p>- “Can we use #SocialMedia to identify socially withdrawn youth in China? Our latest paper on #hikikomori now out in @XXXX”.</p> <p>- “#japan, Doctors began to observe it in the mid-1980s, with young men suffering from lethargy and refusing to communicate -- #hikikomori an insight #psychological ailment”.</p>
<i>Hikikomori as a problem: Anecdotes</i>	Personal stories, testimonials, or third-person reports of people with hikikomori or related behaviors.	<p>- “#Hikikomori literally means “withdrawal from others” in Japanese - follow the stories of a family affected by this modern-age social phenomenon as one day Nils decides to hide in his room and never leave. #Week53”.</p>

<p><i>Hikikomori as a problem: Social</i></p>	<p>Socially oriented issues related to hikikomori, including anti-stigma events, provision of social support, or related activities</p>	<p>- “If you are experiencing #hikikomori chat to others on #joinin247 #london #tokyo #osaka #kyoto #isolation #youarenotalone #endthesilence”.</p>
<p><i>Hikikomori as a problem: Scientific reference</i></p>	<p>Explicit reference to a scientific publication (paper, presentation) in tweets with hikikomori as a problem.</p>	<p>- “Can we use #SocialMedia to identify socially withdrawn youth in China? Our latest paper on #hikikomori now out in @XXXX”.</p> <p>- “Secure Base Script and Psychological Dysfunction in Japanese Young Adults (Umemura et al 2018) #hikikomori via @XXXX”.</p>
<p><i>Hikikomori as a problem: Other country</i></p>	<p>Explicit reference to hikikomori as a problem in a country other than Japan.</p>	<p>- “#Hikikomori, è boom anche in Italia: migliaia di giovani si auto-recludono in casa”. (“#Hikikomori is also a boom in Italy: thousands of youth are self-reclusive at home”).</p> <p>- “Can we use #SocialMedia to identify socially withdrawn youth in China? Our latest paper on #hikikomori now out in @XXXX”.</p>

Tabla 7. Sistema de clasificación.

2.3. Análisis estadístico

La estrategia de estudio estadístico fue similar a la descrita en el protocolo del objetivo 1 y se utilizó software packages STATA v14 (StataCorp. 2015. *Stata Statistical Software: Release 14*. College Station, TX: StataCorp LP., <https://www.stata.com>) and SPSS Statistics v23.0.0.0 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp., <https://www.ibm.com/products/spss-statistics>).

2.4. Consideraciones éticas

Este estudio recibió la aprobación del comité de ética de la Universidad de Navarra (Octubre, 2018), y cumple con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki (séptima revisión, 2013). En este estudio no participaron seres humanos, únicamente tuits de dominio público, libremente accesibles de acuerdo con las condiciones de uso que todos los usuarios de Twitter aceptan. Sin embargo, hemos tenido cuidado de no revelar la identidad de ningún usuario, y hemos evitado publicar tuits que pudiesen ser ofensivos o pudiesen revelar la identidad de algún usuario.

3. Protocolo objetivo 3.

3.1. Estrategia de búsqueda y herramienta utilizada

Este estudio se diseñó como un análisis cuantitativo y cualitativo de los contenidos de todo los tuits públicos referentes a psicosis en un periodo de 8 días consecutivos de 2018. Analizamos en paralelo y como enfermedades control el cáncer de mama, la diabetes mellitus, el Alzheimer y la infección por VIH. Los criterios de inclusión para los tuits fueron los siguientes: 1) dominio público; 2) uso de hashtag #psychosis, #psychotic, #schizophrenic, #schizophrenia, #diabetes, #diabetic, #breastcancer, #hiv, and #alzheimer ; 3) publicados entre el lunes 26 de febrero hasta el lunes 5 de marzo de 2018; y 4) texto del tuit escrito en inglés. Los criterios de exclusión fueron: 1) lenguaje no comprensible; o 2) el tuit únicamente contenía un link. El

intervalo de estudio se eligió por estar separado al menos por dos meses de cualquier evento o campaña internacional relacionada con cualquiera de las enfermedades objeto de nuestro estudio, evitando así posibles sesgos en el contenido o características de los tuits.

Se empleó como herramienta de búsqueda Twitter's Firehose por medio de Tweet Binder, como se indicó en el protocolo del objetivo 1. Es la única que permite el acceso al 100% del contenido de Twitter de dominio público. Obtuvimos también información complementaria al número total de tuits que fue la de retuits generados y su potencial impacto y alcance, como se ha descrito previamente en protocolo 2.

3.2. Análisis de contenido

Todos los tuits de la base de datos generada fueron analizados y clasificados mediante un proceso de análisis de contenido consistente en la creación de código y categorías, que es considerado un método válido para hacer inferencias desde un texto, y así resumir y comprender la información contenida (185). Nuestras categorías de clasificación fueron creadas específicamente por los miembros del equipo investigador con participación directa del autor. Todos los miembros del equipo que participaron en el análisis de contenido eran médicos especialistas en psiquiatría, oncología médica, medicina interna, inmunología o endocrinología, y desarrollan su actividad asistencial en hospitales universitarios. El proceso analítico consta de varios pasos seriados. En primer lugar, para alcanzar reproducibilidad y consistencia, los analistas del equipo comenzaron con una base de datos de 100 tuits que se analizaron con los criterios de clasificación y categorías creadas. Posteriormente, las diferencias de criterio entre los evaluadores fueron discutidas hasta alcanzar consenso, y con la experiencia de este primer análisis se hicieron las modificaciones pertinentes en el sistema de clasificación y categorías. En segundo lugar, los evaluadores por parejas, independientemente y ciego, analizaron una segunda base de datos de 300 tuits utilizando el sistema de clasificación modificado tras la experiencia previa, obteniendo una concordancia interanalista de más del 90%. En tercer lugar, todos los tuits fueron analizados de manera independiente por dos analistas. En caso de discrepancia entre los dos analistas, se

debatía en grupo hasta alcanzar un consenso por parte de al menos dos tercios del equipo. Los tuits con contenido no clasificable fueron excluidos.

Cada tuit por su contenido se clasificaba como médico o no médico. Se consideraban “médicos” cuando hacían referencia al diagnóstico, tratamiento, pronóstico o prevención de la enfermedad. Además, los tuits se categorizaban como apropiados o inapropiados de acuerdo al conocimiento médico actual. Los tuits no médicos se clasificaron en 4 categorías: 1) información personal o testimonios de pacientes, familiares o cuidadores; 2) Información sobre dispositivos de salud reuniones científicas; 3) solidaridad, campañas de sensibilización y apoyo; 4) empleo inadecuado del término. Además, se clasificaban como positivos o peyorativos en función del tono empleado. En la tabla 8 se pueden ver ejemplos de tuits médicos y en la tabla 9 ejemplos de tuits no-médicos.

<p>Diagnosis</p>	<p>Diagnostic tests or epidemiological data</p>	<p>-Per Time Magazine, "1 in 10 people in the U.S. over age 65 has Alzheimer's. By 2050, without effective treatment, 16 million could be affected by this disease. Worldwide about 50 million people have dementia." #Alzheimer's, #Dementia, #Eldercare, #Caregiver, #Caregiving</p> <p>-Hallucinations and paranoia can occur in very extreme cases of depression. Please if you notice someone displaying these symptoms, kindly refer them to a specialist for further evaluation. #Depression #Psychosis</p> <p>- Constant thirst, tiredness and urinating a lot are the main symptoms of #diabetes. See your GP if you're worried https://t.co/SYrQu2OwX7 https://t.co/RrqyUhzaCI</p> <p>#ExtremeCasesOfDepression #LetsTalk</p> <p>#FightingDepressionWithSEF https://t.co/gfG45s9fA1</p> <p>- Zambian Peer Educators for HIV Self-Testing (ZEST) study: Rationale & design of a cluster randomised trial of #HIV self-testing among female #SexWorkers in #Zambia https://t.co/sOjCEbGHhB HT @HarvardChanSPH #SexWork #FSW #SexWorker</p> <p>-#Schizophrenia impacts about 1% of the world. See the findings of a recent study on this #disorder: https://t.co/MsguGzsTo8 https://t.co/ZjPVlrL1TP</p>
<p>Treatment</p>	<p>New drugs, side effects.</p>	<p>-#Marijuana Removes Toxic #Alzheimer's #Protein from the #Brain via PotMedsMinder app for tracking and logging #meds #marijuana for #medical users professionals.</p> <p>- Typically there are long delays in commencing clozapine in those with #psychosis with persistent symptoms - Dr Kristen Thien found approx 10% of young people with early psychosis will be eligible to commence clozapine #WPATC18 https://t.co/wRO4294Aaa</p> <p>- Swedish study showing that use of antipsychotics and particularly 2nd generation LAI antipsychotics lowers mortality in schizophrenia and first Episode Psychosis. Avoid benzodiazepines use more than one month....confirms clinical practice.... #EPA2018 #psychosis</p> <p>- NICE JOB @Flinders Eye+Vision Health Dr. @binoyappukkuttan: 2nd paper published in past 3 months = Translational corroboration of studies in experimental models indicates @Genkyotex_Off Nox1/4 inhibitor may help</p> <p>- Article online: phase 3 trial of #adjuvant anastrozole vs exemestane vs letrozole, upfront or after 2 years of #tamoxifen, in endocrine-sensitive #breastcancer (FATA-GIM3 study) https://t.co/bZm6LaC8Fh</p> <p>- European Panel Recommends Against Neratinib for HER2-Positive #BreastCancer https://t.co/i0AIL23GxD via @onclive #bcm</p>
<p>Prognosis</p>		<p>- Long-term mortality investigated in all weight categories in type 2 diabetes https://t.co/o7QYgpjM8B via @Diabetescouk #Health #Diabetes #insulin #weight #twitter #truth</p> <p>- New study from @dynahealthEU @Folkhalsan researchers shows effective treatment and early diagnosis of #diabetes means individuals exited workforce two years later than those without diabetes</p>
<p>Prevention</p>	<p>Heath promotion</p>	<p>-Even slight elevations in blood sugar have been shown to increase the risk of #Alzheimer's disease.</p> <p>-Discover the Difference Between #Alzheimer's Disease, #Aging, And #Dementia</p> <p>-#Alzheimer's disease, the most common form of #dementia, is characterized by the accumulation of two types of protein in the brain: tangles (tau) and plaques (amyloid-beta).</p> <p>- Increasing physical activity 🏃🏃🏃 is a key element in controlling weight & reducing likelihood of developing type 2 #diabetes.</p> <p>- Snow permitting we'll be making our way to @onlyathalfway later this afternoon. We'll be providing rapid #HIV testing, #free condoms, #sexualhealth and #PrEP information and advice. More details @ https://t.co/zAztptc4Om #gettested and #knowyourstatus https://t.co/KGakZKNhH4</p>

Tabla 8. Ejemplos tuits médicos

Patient, Family or caregiver testimony	To share experiences.	<p>-#diabetes #diabetic #t1d TRYING THE OMNIPOD FOR THE FIRST TIME! https://t.co/ib9MLRuH2c #type1diabetes #diabetes #t1d</p> <p>- Cancer I could deal with. Losing my breast I could deal with. https://t.co/1TKe1n0gxi #BreastCancer</p> <p>- On being overwhelmed and so damn grateful at the same time; glad to be alive glad the #breastcancer was found and could hopefully be cured and mostly thankful for my Sherpa who taught me all I needed to know to survive it and trying to be that for others https://t.co/lxcYn5inNK https://t.co/1TKe1n0gxi</p> <p>- Writer & #HIV long-term survivor Randy Boyd shares his journey so far in a new collection of past writings, THE ESSENTIAL RANDY BOYD. Interview by @ChaelNeedle Photos by @seanblackphoto https://t.co/PsBwbNrqjy @randyboydauthor https://t.co/i9mieqjDU0</p> <p>- "Paula Lovely is my drag persona" – Paolo tells his #HIV story. Watch his interview and 10 others stories here https://t.co/JCZdcukPRx #zerodiscrimination #UNAIDS #HIVpositive #HIVisjustapartofme https://t.co/xqaOqFd2NP</p> <p>-Yesterday my #Yorkie #Martini was diagnosed as #diabetic. Injections 2x a day. Mentally challenging, but he's doing really well. ❤️ https://t.co/o5T0h1EHyl</p> <p>-#Alzheimer's I have just published Mangrove Haiku, a book about my relationship with my father-in-law who had Alzheimer's and me. In the wetland mangrove, we found metaphors and reasons to live. My journey with him renewed my intention to live life.</p> <p>-Veteran #Caregiver for #MultipleElders Tells It Like It Is https://t.co/xm5aPduGRd #Alzheimer's via @HealthCentral #dementia #aging #caregiving #eldercare.</p>
Medical health providers, Scientific meetings or awards	Refers to or advertises a service or product for sale. Reports information of a congress, scientific meeting or interview/meeting with an expert.	<p>-Diabetes damages essential systems in your body: your blood vessels, nerves, or both. The consequences of uncontrolled diabetes can be very serious. Call 85-888-56-222 for FREE #Diabetes Consultation and Ayurvedic Medicine of Diabetes. https://t.co/Q6yr1pbOSe #diabonashak https://t.co/aVs1Kd8u9h</p> <p>- What if these products could change your life? Take the step and order today. I will help you on a road to better health. Commit 90 days to your</p> <p>- Experience the advanced healthcare, with customized diabetes care. Experience #PrecisionDiabetes only at Dr. Mohans's Diabetes Specialties Centre. For Appointments: https://t.co/TAU2JgUrbw #DMDSC #Diabetes https://t.co/7oyV3QizQw health! Message me today free gift with order. https://t.co/ZJGC8eBTx2 #Supplement #diabetes #immune #weightloss #wellness https://t.co/fR6Cuo7aE1</p> <p>- A yearly mammogram is the most effective way to prevent early breast cancer deaths. At @brexahealth, we offer mammogram vouchers at the discounted rate of Rs 1500. Buy yours: https://t.co/0u8NYtdABD #breastcancer #breastcancerawareness #mammogram #knowyourrisk #BCSM #BCWWW https://t.co/1WuYypqPfi</p> <p>- @__kld__ Hi there! On our website! 😊 Here is the purchase link for you: https://t.co/H1Hrlc1KcG remember to tick the vat exemption box so it's £44.99 if you are a #Breastcancer or #Cardio patient in recovery 😊</p> <p>- Got frisky? Was it risky? Find the #HIV test that suits you best! https://t.co/rTv4lrKoVC</p> <p>-Looking forward to an exciting @AlzheimerEurope #AELunchDebate in #Brussels @Europarl_EN tomorrow.</p> <p>- Accelsiors' team will be joining scientific exchanges on all aspects of breast cancer clinical trials at the EBCC-11 meeting. Join us in Barcelona, 21-23 March 2018: https://t.co/lOodElxM6t</p> <p>- Have your thumbs ready for our special forum discussion sessions! You will have the opportunity to ask your questions via the Ask the Speaker function in the event mobile App.</p> <p>- Save the date and join us on Tues, Mar 27, for the RECEPTION honoring the 2018 winners of the Rosalinde Gilbert Innovations in #Alzheimer's Disease Caregiving Legacy Awards during #AiA18: https://t.co/MTcP1A7y4n @ARTZPhilly @jfcsboston @LREcares @ASAgings https://t.co/hRILmvtPv.</p>

		<ul style="list-style-type: none"> - Looking forward to #ADEA2018: "#Screening for #Diabetes: The @UMSOD_Dentistry Experience" https://t.co/8zED2bOww6. "Devices to Screen/Monitor for #Diabetes" https://t.co/gBE8kr9UX0 @UMBaltimore - Happy to be part of the panel speakers @MUSChealth Global Health Week 'Our World, Our Health @NACC_Kenya @NAS COP #HealthyNation #HIV #football @MaishaYouth https://t.co/uSpqMmzs1V - @NIH will host this year's #Alzheimer's Disease Research Summit from March 1-2 at the NIH Campus in Bethesda, MD. Find more info about the summit here: https://t.co/bJPZtJ1pFa
<p>Solidarity, awareness campaigns or patient advocacy.</p>	<p>Messages of hope or support; To combat stigma; To raise awareness (not including scientific data); To fight and campaign; To give people a voice; To connect or socialize with other users; To share or receive information.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Today is CA #Alzheimer's Advocacy Day in Sacramento! Looking forward to seeing all my purple peeps & asking #CAleg to #Act4Alz! -10 Easy ways to make your home Dementia friendly #Alzheimer'sSociety #DementiaFriends https://t.co/Y7ewy5mjMp. - "I decided to come to Africa because I had accomplished everything in America, people #diabetes needed me more in Kenya" Jean Soren @angelamwihaki #BreakfastKBC https://t.co/gYrrENJYvo - We're looking for parents of children with #diabetes to help us make information about the care they receive easier to understand. Find out more: https://t.co/wytnK6bf5C https://t.co/Hs5eWlyWv3 - I have just signed up for the Mother's Day Classic fun run that will raise money to continue to fund the much needed research in this disease. Any donation gratefully received. https://t.co/y2BwQHunBp #breastcancer - Congrats to @JDRF on their One Walk which has raised more than \$1.5m for Type 1 #diabetes research 🙌🙌 read more here here: https://t.co/wAaZreNKyY - Play for PINK golf tournament benefits breast cancer research - Sun Sentinel https://t.co/aWojJUQwZ0 #breastcancer https://t.co/hw4WjAufCy - Who will you Drink Pink for!?! #awarenesscoffee #spreadtheword #coffeeoracause #drinkpink #awareness #breastcancer @NBCF @YSCBuzz @WilmotCancer https://t.co/k2rVgRZCgm - Today we mark #WorldNGODay, we stand in solidarity with our fellow #NGOs all around the world. As we fight #BreastCancer, #CervicalCancer and #ProstateCancer @kenconetwork #CancerFeeGeneration https://t.co/2qyIUyZVNO - Into action ! RT #WomensHistoryMonth #Jakarta #Indonesia #HumanRights #MomensMarch #NoStigma #SupportDontPunish #HIV #aids2018 #harmreduction https://t.co/4hgsc5KOLx - March is #WomensHistoryMonth! NASTAD recognizes the many contributions women have made throughout history, particularly those who have championed the fight against #HIV, #hepatitis, and injustice. We celebrate and salute you. https://t.co/DelFpoT6JV - What it means to be "positive" or how to #think post #cancer diagnosis https://t.co/QMxN6GeDot #breastcancer #fighter #tips - When undergoing treatment for #breastcancer, imperative to include your #mentalhealth. Here's a list of resources: https://t.co/TPDYGz5f4i #chemotherapy #radiation #BRCA #TNBC #selfcare #thrivers #OurTribe - When every day is the same old boring 🤒 of tiredness, boredom, nausea, frustration and isolation. #chemo treatment really is getting on my wires! Need normality and the daily routine back not stuck in the house 80% of the time 🙄🙄 #fuckcancer #breastcancer - To stay up to date on the latest info. on #breastcancer follow @brstcancerchat & join their monthly #twitterchat #share #RT #socialmedia - From cold caps to constipation, no topic is off limits when it comes to talking about #breastcancer side effects on our discussion boards #bcsm https://t.co/J01OFdOib8 https://t.co/76mDo04MMf - #Porsha "i clearly have raw sex you guys" #RHOA UMMMMMMMMMMMM ima need you to elaborate on that.... have your partners or partner been tested for #HIV among all the rest of the #STDs #STIs lurking in peoples #genitalia? #QTNA #FACTS #RHOA

		<p>- is there any reality to the mental illnesses or its just an illusion to get away from your dark side? #mentalhealth #bipolar2 #BPD #ADD #Schizophrenic</p>
<p>Misuse</p>	<p>Mockery; Glamourizing; Trivialization; Using the illness as a compliment or an insult; Wishing harm upon someone by way of contracting the target condition; Associating the illness with undesirable attributes; Demeaning the target condition by joking about it; Associating the illness with grossly inaccurate stereotypes.</p>	<p>- Are you fucking kidding? How the fuck is this News? No wonder the US crumbling. You think #DonTheCon 🇺🇸 #OrangeHitler 🇺🇸 #DotardDrumpf. #SENILE #Alzheimer #ILLITERATE #OBESE #BALD. Understand Finances, yet alone Global FINANCES? Are you fucking CRAZY? https://t.co/1UyHeVLia. -Cancer PTSD: Help From a Breast Cancer Survivor https://t.co/3U0fOK5Vky #hyperbaricchamber #hyperbaric #veterans #autism #alzheimers #ptsd #stroke #dementia #hbot #success #recovery #oxygen #strokerecovery #lymedisease #oxygentherapy #health #pain #fatigue #menshealth #DoctorLou - Since he wants to lock up the mentally ill, we need to start w/ #Trump. Trump is a #psychopath, suffers #psychosis and is an 'enormous present danger', says #psychiatrist The Independent https://t.co/ctr87GB6W9 - @GiffordsCourage You want to fight gun violence? Go to #Chicago #Baltimore #East St. Louis #Detroit #Washington D.C. and get rid of the #black #Caucasus who have ran these cities for the last 60 years. #liberalism is an #epidemic of #psychosis. #nra #MAGA - @HuffPost Trump is #schizophrenic. Will @GOP not be satisfied until this aging narcissist ruins our world stature and economy because of a tax cut and gun rights? #PaulRyanMustGo #MitchMcConnell is challenging #TedCruz for the title of Lucifer in the flesh. - Money is like #HIV when you ask, Everyone says they don't have it. #Goodmorning.... #MondayMotivation. #Joke https://t.co/Erlb6jKq2P - @neeratanden Just imagine #kushner and #Ivanka. Again @realDonaldTrump is a #schizophrenic #narcissist #traitor #racist #bigot #liar #cheater #bully #insecure and very #dumb #loser</p>

Tabla 9. Ejemplos tuits no médicos

3.3. Consideraciones éticas

Nuestro estudio cumple con los criterios éticos establecidos en la declaración de Helsinki (séptima revisión, 2013) y recibió la aprobación del comité de ética de la Universidad de Navarra. A pesar de que en nuestra investigación no participaron personas, únicamente tuits de dominio público, hemos ocultado el nombre de los usuarios y hemos evitado publicar tuits que pudieran revelar la identidad de su usuario.

3.4. Análisis estadístico

Se realizó un estudio descriptivo de la muestra objeto de estudio, describiendo las variables según sus frecuencias relativas y absolutas. Los porcentajes encontrados se calcularon utilizando el test X^2 . La media de retuits por cada tuit original de cada enfermedad se comparó mediante ANOVA. El test de Tamhane se realizó posteriormente para comparar los distintos grupos entre sí.

4. Protocolo de los Objetivos 4 y 5.

4.1. Tipo de estudio

Se trata de unos estudios de corte transversal en los que incluimos un total de 30 pacientes con diagnóstico de TDM reclutados en la Unidad de Hospitalización del Departamento de Psiquiatría de la Clínica Universidad de Navarra y en las consultas externas del Centro de Salud Mental Francisco Díaz del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Príncipe de Asturias.

Los criterios de inclusión de los pacientes participantes fueron: (a) diagnóstico de TDM, primer episodio o recurrente, conforme los criterios del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders criteria, Fifth Edition (DSM-V) (American Psychiatric Association, 2013) (American Journal of Psychiatry, 2013) confirmado por un especialista en Psiquiatría; (b) una puntuación mínima de 14 puntos en la escala

Hamilton de depresión de 17-ítems; y (c) 18–65 años. Los criterios de exclusión fueron: (1) infección aguda en los últimos tres meses; (2) infección viral o bacteriana crónica; (3) uso de corticoides o fármacos inmunomoduladores en los últimos tres meses; (4) una enfermedad autoinmune; (5) una enfermedad cardiovascular, incluyendo hipertensión o cardiopatía isquémica; (6) enfermedad hematológica, pulmonar, hepática o renal; (7) una enfermedad endocrinológica o metabólica, incluyendo diabetes mellitus, hipercolesterolemia o un índice de masa corporal (IMC) por encima de 30 kg/m²; (8) antecedentes de enfermedad neoplásica; (9) inmunodeficiencia o desnutrición; (10) embarazo o lactancia; y (11) enfermedad psiquiátrica concomitante, evaluado mediante la MINI International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Sheehan et al., 1998). Se seleccionó un grupo control de 30 participantes sanos con las mismas características de edad, sexo e IMC, del mismo área epidemiológico.

Este estudio recibió la aprobación del comité ético de la Universidad de Navarra y del Hospital Príncipe de Asturias de la Universidad de Alcalá. A todos los potenciales participantes se les explicó las características del estudio, y a los que expresaron su interés en participar se les informó de manera más detallada antes de firmar el consentimiento informado. La investigación se llevó a cabo durante el periodo comprendido entre el año 2017 y 2019.

Las muestras de sangre se obtuvieron de los pacientes mediante una extracción de sangre estándar, y en condiciones asépticas. Las muestras de sangre se obtuvieron en el momento de ser incluidos en el estudio; es decir, después de haber sido evaluados, y confirmarse la ausencia de criterios de exclusión y el cumplimiento de los criterios de inclusión. Las muestras de suero fueron también incluidas en el análisis. Una vez recogidas las muestras, se centrifugaban, y el suero se aislaba, licuaba y almacenaba a -80°C hasta el momento del análisis.

4.2. Aislamiento de células mononucleares de sangre periférica y obtención de suero.

Las células mononucleares de sangre periférica (CMNSP) se obtuvieron mediante centrifugación gradual en un gradiente de densidad con el uso de Ficoll-Hipaque (Lymphoprep, Axis-Shield, Oslo, Noruega). Esta técnica permite separar los distintos componentes de la sangre periférica en función de su densidad. Para ello, en una cabina o campana de flujo laminar, se depositaron 15 ml de sangre anticoagulada en tubos Falcon de propileno de 50 ml con fondo cónico (BD Biosciences, Bélgica) y se diluyeron con 15 ml de suero salino fisiológico (Fresenius Kabi, Barcelona, España). A continuación se añadieron paulatinamente con un pipeteador eléctrico o pipetus (Gilson, Villiers-le-Bel, Francia) y una pipeta estéril graduada (Sarsted, Nümbrecht, Alemania), 10 ml de Ficoll y se realizó una centrifugación ascendente gradual de 5 minutos a 500 revoluciones por minuto (rpm), 10 minutos a 1000 rpm y 30 minutos a 1500 rpm a temperatura ambiente, 23°C aproximadamente. Posteriormente, se recogió, mediante aspiración con el pipetus y una pipeta de 10 ml, la banda situada en la interfase Ficoll-suero sanguíneo, que corresponde a las células mononucleares. Después de esto se realizaron dos lavados con suero fisiológico, mediante centrifugación durante 10 minutos a 1350 rpm con el fin de eliminar Ficoll y restos celulares.

Después del último lavado, las células mononucleares se resuspendieron en medio completo de cultivo constituido por RPMI 1640 (BioWhittaker, LONZA, Verviers, Bélgica) con buffer Hepes 1M, 1% de penicilina-estreptomicina (BioWhittaker, LONZA) y suplementado con 10% de suero bovino fetal (FBS; Gibco, Grand Island, NY, USA). La concentración celular y la viabilidad se determinaron mediante la dilución de las suspensiones celulares con el colorante Azul Tripán al 0,1% (Sigma-Aldrich, España), el recuento celular se realizó en una cámara de Neubauer (Brand, Wertheim, Alemania) con un microscopio óptico a 40x aumentos (Olympus CHS-2, Tokio, Japón). La cantidad de células vivas se estableció por la capacidad de exclusión del colorante. Una vez realizado el recuento, las células se resuspendieron en medio completo a una concentración de 10^6 células/ml.

Las muestras de suero se obtuvieron mediante centrifugación a 2500 rpm durante 20 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se realizaron alícuotas

de 500 µl en criotubos (Simport Plastics, Quebec, Canadá) e, inmediatamente, se almacenaron a -80°C hasta su utilización.

4.3. Caracterización fenotípica celular por citometría de flujo.

Con el objetivo de caracterizar y cuantificar las poblaciones monocitarias y de linfocitos T, así como la producción de citoquinas y demás parámetros de interés, las células fueron marcadas con anticuerpos monoclonales unidos a un fluorocromo que reconocen específicamente a un determinado antígeno. En el marcaje celular se utilizaron diferentes combinaciones de anticuerpos monoclonales y el estudio de expresión de los diferentes antígenos se realizó mediante citometría de flujo policromática cuantitativa. Para ello, se utilizó el citómetro de flujo FACSAria II con el programa FACSDiva 6.1.3. (Becton-Dickinson, San José, CA, USA). Para poder evaluar diferentes parámetros en una misma célula y relacionarlos simultáneamente se utilizó una combinación de entre 7 y 11 fluorocromos. El análisis de los datos obtenidos se realizó con el programa FACSDiva 6.1.3.

Para la caracterización de las poblaciones monocitarias y linfocitarias se realizaron alícuotas de un volumen de 1 ml de células mononucleares en medio completo, previamente aisladas (equivalente a 10^6 células), en un tubo de citometría o tubo facs (BD Bioscience), al cual se le añadió 2 ml de solución de lavado PBS (tampón fosfato salino) y se realizó un lavado mediante centrifugación durante 5 minutos a 1300 rpm y a una temperatura de 4°C con el objetivo de eliminar restos celulares y medio sobrante. Posteriormente, se retiró el sobrenadante mediante el uso de una bomba de vacío y se resuspendieron suavemente las células con un agitador tipo vórtex. A continuación se les realizó un marcaje de superficie con los anticuerpos monoclonales en cantidades adecuadas, previamente testadas y optimizadas y se incubaron en oscuridad a 4°C durante 20 minutos. Tras esta incubación, se realizó un segundo lavado, se retiró el sobrenadante y se resuspendieron las células con el agitador tipo vórtex. Finalmente, se diluyeron las células en 100 µl de PBS para su inmediata adquisición en el citómetro.

Para la realización de este protocolo se utilizaron los anticuerpos monoclonales anti-: CD3 (Alexa F 700), CD4 (PerCP), CD8 (Alexa F 405), CD14-PerCP, CD16-Alexa647, CD19 (FITC), CD27 (APC-eF 780), CD28 (PE-Cy7), CD45RA (APC) y CD56 (PE). La distribución y el número de los distintos estados de diferenciación/activación de los linfocitos T se determinaron utilizando los anticuerpos monoclonales anti-: CD3 (Alexa F 700), CD4 (PerCP), CD8 (Alexa F 405), CD45RA (APC), CD27 (APC-eF 780), CCR7 (PE-Cy7), CD31 (PE), CD28 (FITC) y CD127 (FITC). Para el estudio de los Tregs, después del marcaje de superficie, se fijaron y permeabilizaron las células y se realizó un marcaje intracelular. Para ello, se utilizó un kit comercial específico para la identificación de linfocitos Tregs. En este protocolo, se realizaron alícuotas de un volumen de 1 ml de células en medio completo (equivalente a 10^6 de células) en un tubo de citometría, se realizó el primer lavado mediante centrifugación con PBS al 1% de FBS, y tras retirar el sobrenadante se llevó a cabo el marcaje de superficie de las células con anticuerpos monoclonales. Después de una incubación de 30 minutos y del segundo lavado, las células se fijaron y permeabilizaron con una solución previamente preparada a partir del concentrado y diluyente proveniente del kit, y se incubaron durante 35 minutos a 4°C en oscuridad. Posteriormente, se realizó un tercer lavado y se añadió 2 ml de un *buffer* de permeabilización diluido en agua Mili-Q. Se realizaron dos lavados con este *buffer* y se añadieron 100 µl del *buffer* de permeabilización con un bloqueante (suero de ratón) y se incubaron durante 15 minutos en oscuridad a 4°C. Después, se realizó el marcaje intracelular y se volvió a incubar durante 30 minutos. Posteriormente, se volvió a lavar con 1ml de *buffer* de permeabilización, se retiró el sobrenadante y se le añadió 100 µl de PBS para su adquisición en el citómetro. En este protocolo se utilizaron los anticuerpos monoclonales anti-: CD3 (PerCP), CD4 (V 421), CD8 (V 510), CD45RA (V 605), CD27 (APC-eF 780), CD62L (V 650), CCR5 (FITC), y FoxP3 (APC). En función de la intensidad de expresión del CD25, podemos distinguir entre $CD4^+CD25^{high}FoxP3^+$ y $CD4^+CD25^{low}FoxP3^+$

Para el estudio de la expresión de citoquinas por las CMNSP se realizaron alícuotas de un volumen de 1ml de células en medio completo en tres tubos falcon de 15 ml y se añadió brefeldina (Sigma) con el fin de inhibir la secreción de proteínas. A uno de los tubos falcón se le añadió ionomicina y forbol-12-miristato acetato como estímulo.

Al tercero se les añadió LPS (10 µg/ml, Sigma-Aldrich Chemistry, Spain) y monensina (50 µg/ml, Sigma). Las células de los tubos fueron incubadas en presencia o ausencia de estímulo, a 37°C y 5% de CO₂ en oscuridad. Las CMNSP incubadas en ausencia de estímulo fueron utilizadas como control.

A continuación, se realizaron alícuotas en tubos de citometría con un volumen de 0,5 ml de células en cada uno. Se realizó un lavado mediante centrifugación con 2 ml de PBS, durante 5 minutos a 4°C y 1300 rpm, se retiró el sobrenadante y se marcaron las células con anticuerpos monoclonales de superficie en cantidades óptimas previamente testadas. Las células fueron resuspendidas suavemente con el agitador tipo vórtex y se incubaron en oscuridad durante 20 minutos a 4°C. Posteriormente, se realizó un segundo lavado, igual que el anterior y se fijaron las células con el fijador de un kit comercial (reactivos Fix A y Perm B; Caltag) y se incubó durante 15 minutos en oscuridad a temperatura ambiente. Después de esta incubación se realizó un tercer lavado y tras retirar el sobrenadante se añadieron los anticuerpos monoclonales para citoquinas intracelulares junto con el permeabilizador del kit e inmediatamente después se añadieron los anticuerpos monoclonales para citoquinas intracelulares. Después de realizar este marcaje, las células se resuspendieron con el agitador tipo vórtex y se incubaron durante 20 minutos a 4°C en oscuridad. Finalmente, se realizó el último lavado y se añadió 100 µl de PBS para su adquisición en el citómetro. Se utilizaron diferentes combinaciones de anticuerpos monoclonales. Para los monocitos anti-CD14-PerCP, CD16-Alexa647 (Becton Dickinson), anti IL-1β-FITC, IL-10-PE, IL-6-V505 and TNF-α-Alexa700 (Becton Dickinson). Para los linfocitos T anti-CD3 (PerCP), CD8 (Alexa F 405), CD45RA (APC), CD27 (APC-eF 780), CCR7 (PE-Cy7), IL-4 (PE), IL-9 (PerCP- Cy5.5), IL-17-A (FITC) e IFN-γ (Alexa F 700). Además se utilizó el kit de tinción de células muertas *LIVE/DEAD Fixable Aqua*.

4.4. Niveles de citoquinas en suero.

Se determinaron los niveles séricos de IL-4, IL-10, IL-17A, TNF- α e IFN- γ . Para ello, se utilizó una alícuota de las muestras de suero que habían sido previamente obtenidas de sangre periférica y mantenidas a -80°C hasta el momento de la análisis.

Este estudio se realizó la técnica *Luminex* con un Kit de alta sensibilidad Milliplex MAP kit del laboratorio Merck. Para ello, se utilizaron microesferas, cada una codificada con una intensidad de rojo e infrarrojo. Posteriormente, estas microesferas se unieron al anticuerpo de captura, específico para cada analito y se incubaron con la muestra a analizar (25 μ l de suero) en una placa de 96 pocillos durante 16 horas. Tras la incubación se realizaron una serie de lavados para eliminar la proteína que no se había unido y se añadió el anticuerpo de detección biotilnado, específico para cada citoquina de interés. Por último se añadió un complejo estreptavidina-ficoeritrina (Strep-PE) que se unió al anticuerpo de detección. Se realizó al mismo tiempo una curva estándar con siete concentraciones para cada citoquina en función del Kit utilizado para dichas citoquinas. Los datos se obtuvieron mediante un sistema de lectura de placas con el equipo *MAGpix*. A través de la curva estándar el programa de análisis (Analyst) de Merck calcula la concentración de cada citoquina de interés utilizando la intensidad media de fluorescencia (MFI).

4.5. Niveles séricos de marcadores de integridad de la barrera intestinal y de translocación bacteriana.

El estudio de la integridad de la barrera intestinal se realizó por la cuantificación sérica de I-FABP (Hycult Biotech (Hycult Biotech, PA, USA) y zonulin por ELISA (R&D Systems, Minnesota, USA). La cuantificación de LBP también se realizó por ELISA en sueros diluidos 1/800 (Abnova, Taipei, Taiwan). Se siguió el protocolo de los fabricantes y se leyeron las placas en iMark Microplate Reader at 450 nm con Microplate Manager Software (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, USA).

4.6. Estudio estadístico.

La comparación de resultados en TMD y controles se realizó con el test no paramétrico de la U de Mann–Whitney. Las asociaciones entre variables se estudiaron por el análisis de regresión lineal simple del coeficiente de correlación de Spearman's. Los cálculos se efectuaron usando el Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, versión 22.0, Chicago, IL). El nivel de significación se estableció en $p < 0.05$.

RESULTADOS

1. RESULTADOS DEL PROTOCOLO DEL OBJETIVO 1.**“Increasing Interest of Mass Communication Media and the General Public in the Distribution of Tweets About Mental Disorders: Observational Study”.**

Alvarez-Mon MA, Asunsolo del Barco A, Lahera G, Quintero J, Ferre F, Pereira-Sanchez V, Ortuño F, Alvarez-Mon M. Increasing Interest of Mass Communication Media and the General Public in the Distribution of Tweets About Mental Disorders: Observational Study. *J Med Internet Res* 2018;20(5):e205. URL: <http://www.jmir.org/2018/5/e205/> doi:10.2196/jmir.9582.

Artículo Original.

Posición en JCR 2017 (última actualización disponible): *J Med Internet Res* (FI 4.671) #1 de un total de 25 revistas indexadas en la categoría de “Medical Informatics”.

1.1. Los medios de comunicación mostraron interés por las enfermedades mentales y su patrón de distribución de tuits condicionó la respuesta e interés de los usuarios de Twitter.

En primer lugar analizamos el número de todos los tuits generados por los 15 medios de comunicación norteamericanos seleccionados, desde diciembre de 2007 (pocos meses después del lanzamiento de la red social Twitter) hasta diciembre de 2016, sobre las enfermedades psiquiátricas y médicas incluidas como controles.

Las enfermedades mentales fueron objeto de 13,119 tuits, distribuidos de manera heterogénea, con una distribución heterogénea con acúmulo preferencial en algunas de ellas. El suicidio y la disforia de género fueron protagonistas de la mitad de los tuits referentes a enfermedades mentales. La ansiedad (y sus distintas formas clínicas) sólo fue objeto de un 11.39% de los tuits, seguida de la depresión que protagonizó un 10.66%. Las enfermedades características de la psiquiatría infanto-juvenil (Autismo, Asperger, TCA, TDAH) supusieron un 13.87% de los tuits y los referentes a patologías

adictivas (alcoholismo, drogadicción, ludopatía) un 9.39%. Sorprendentemente, el trastorno bipolar y la esquizofrenia a pesar de ser enfermedades con gran morbimortalidad solo protagonizaron solo un 0.63% y un 1.33% de los tuits respectivamente.

En el grupo control, las enfermedades seleccionadas fueron objeto de 5,998 tuits, con una distribución heterogénea, al igual que ocurrió en las enfermedades mentales. El cáncer de mama y el VIH fueron las enfermedades que más tuits generaron, 22.02% y 22.79% respectivamente, lo que supone cerca de la mitad del total de tuits. En tercer lugar se sitúa el Alzheimer, que recibió el 17.56% y la EPOC, a pesar de ser una enfermedad con elevada morbimortalidad, fue objeto de menos del 1% de los tuits.

Mental health conditions and Diseases	Tweet		Retweet		Spearman's rho	p
	N	%	N	%		
Suicide	4,124	31.44%	268,395	26.03%	0.876	<0.001
Gender Dysphoria	2,555	19.48%	238,298	23.11%	0.941	<0.001
Total anxiety	1,494	11.39%	134,726	13.07%	0.907	<0.001
Anxiety	984	7.50%	92,042	8.93%	0.872	<0.001
PTSD	453	3.45%	39,243	3.81%	0.991	<0.001
Phobia	34	0.26%	1,018	0.10%	0.886	<0.001
GAD	22	0.17%	2,386	0.23%	0.172	0.064
Panic Disorder	1	0.01%	37	<0.01%	-0.008	0.927
Depression	1,399	10.66%	116,067	11.26%	0.785	<0.001
Autism spectrum disorders	1,337	10.19%	129,066	12.52%	0,87	<0.001
Autism	1,253	9.55%	117,955	11.44%	0.86	<0.001
Asperger	84	0.64%	11,111	1.08%	0.875	<0.001
Addictive disorders	1,232	9.39%	83,809	8.13%	0.822	<0.001
Addictions	933	7.11%	67,114	6.51%	0.798	<0.001
Alcoholism	146	1.11%	7,392	0.72%	0.865	<0.001
Drug Addiction	143	1.09%	8,997	0.87%	0.865	<0.001
Gambling Disorder	10	0.08%	306	0.03%	0.933	<0.001
Anorexia y Bulimia	274	2.09%	11,792	1.14%	0.852	<0.001
ADHD	208	1.59%	12,103	1.17%	0.853	<0.001
Schizophrenia	174	1.33%	15,232	1.48%	0.839	<0.001
Insomnia	128	0.98%	10,014	0.97%	0.825	<0.001
Bipolar Disorder	82	0.63%	6,946	0.67%	0.867	<0.001
OCD	81	0.62%	3,564	0.35%	0.907	<0.001
Personality Disorder	31	0.24%	962	0.09%	0.038	0.684
Dysthymia	0	0.00%	0	0.00%		
Total Mental Group	13,119	100%	1,030,974	100%	0.915	<0.001

Tabla 10. Tuits y retuits de enfermedades psiquiátricas.

Control Diseases	Twee t		Retweet			
	N	%	N	%		
Total Cancer	1,863	31.06%	109,697	25.82 %	0.715	<0.001
Breast cancer	1,321	22.02%	79,152	18.63 %	0.763	<0.001
Prostate cancer	326	5.44%	13,675	3.22%	0.648	<0.001
Lung cancer	196	3.27%	16,425	3.87%	0.733	<0.001
Colorectal cancer	20	0.33%	445	0.10%	0.845	<0.001
HIV	1,367	22.79%	110,919	26.11 %	0.812	<0.001
Alzheimer	1,053	17.56%	82,334	19.38 %	0.828	<0.001
Diabetes	760	12.67%	47,354	11.15 %	0.734	<0.001
Stroke	701	11.69%	44,328	10.43 %	0.796	<0.001
Parkinson	249	4.15%	30,160	7.10%	0.873	<0.001
COPD	5	0.08%	21	<0.01 %	0.624	<0.001
Total Control Group	5,998	100%	424,813	100%	0.869	<0.001

Tabla 11. Total de tuits y retuits de enfermedades del grupo control.

A continuación, analizamos el impacto generado por los tuits, medido por el número de retuits generados. Los referentes a enfermedades mentales provocaron 1,030,974 retuits y los de las enfermedades control 424,813. Observamos correlación significativa entre el número de tuits referentes a una determinada enfermedad y el de retuits enviados.

Además, calculamos la ratio retuit-tuit de las enfermedades mentales y de las control, que representa la probabilidad de que un tuit sea retuiteado. Se observó una ratio significativamente mayor en las enfermedades psiquiátricas (OR 1.11, CI 1.07-1.14, $P < 0.001$). Las enfermedades mentales con menor ratio retuit-tuit fueron el suicidio, las adicciones, la anorexia y bulimia y el TDAH y, por el contrario, fue mayor en disforia de género, ansiedad y autismo. En el grupo control la enfermedad con mayor ratio fue el Parkinson.

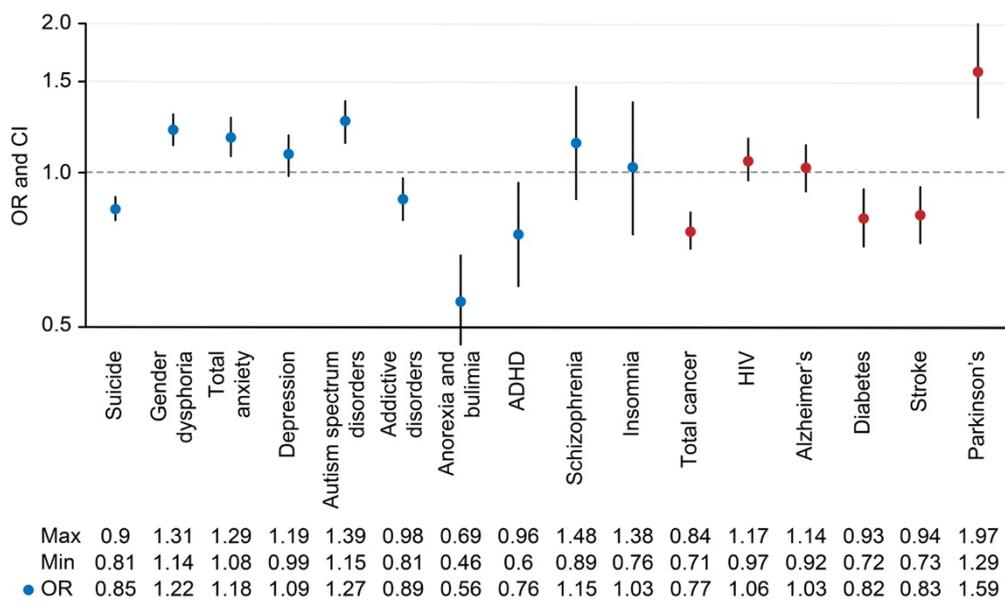


Figura 7. Ratio retuit-tuit de las enfermedades mentales y de las enfermedades control.

1.2. Crecimiento continuo en el número de tuits generados sobre enfermedades mentales por los medios de comunicación y del número de retuits generados por sus seguidores en Twitter.

Analizamos la evolución temporal del número de tuits enviados por los medios de comunicación y retuits generados por sus seguidores con contenidos de las enfermedades mentales y de las control a lo largo de la década estudiada. Observamos que produce un continuo crecimiento continuo de ambos parámetros a lo largo del intervalo de tiempo analizado. En el grupo de las enfermedades mentales el número de tuits y retuits generados crece a un ritmo mayor que en el grupo control. Curiosamente a partir del año 2012 el número de retuits crece exponencialmente. En el grupo de las enfermedades control, el número de tuits crece especialmente rápido entre el 2007 y el 2012, y posteriormente se ralentiza hasta alcanzar una fase de estabilización. Para determinar el efecto del año, realizamos un “generalized linear models” para los tuits y los retuits, obteniendo en ambos casos resultados estadísticamente significativos ($p < 0.001$).

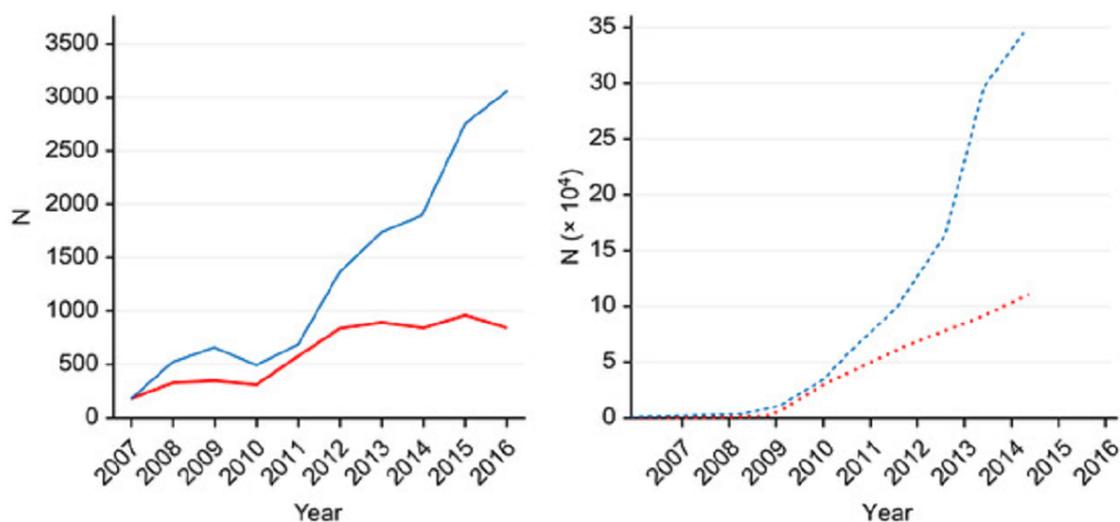


Figura 8. Evolución temporal de los tuits (panel de la izquierda) y de los retuits (panel de la derecha) de las enfermedades mentales (azul) y de las enfermedades control (rojo).

Además, analizamos el número de tuits generados por meses. Los relacionados con enfermedades mentales sufrían variaciones a lo largo del año, siendo los meses de abril y agosto los de más actividad y menor en febrero. En las enfermedades control también se observó variabilidad mensual con aumento en julio y octubre, y disminución en febrero. Al analizar cada enfermedad por separado, también se observaron variaciones. En el grupo de enfermedades psiquiátricas los casos más representativos fueron disforia de género y depresión, y en el grupo de las enfermedades control destacan VIH y cáncer de mama. De todas las enfermedades la que presenta un patrón temporal más significativo es el cáncer de mama, con un aumento significativo de los tuits generados en el mes de octubre.

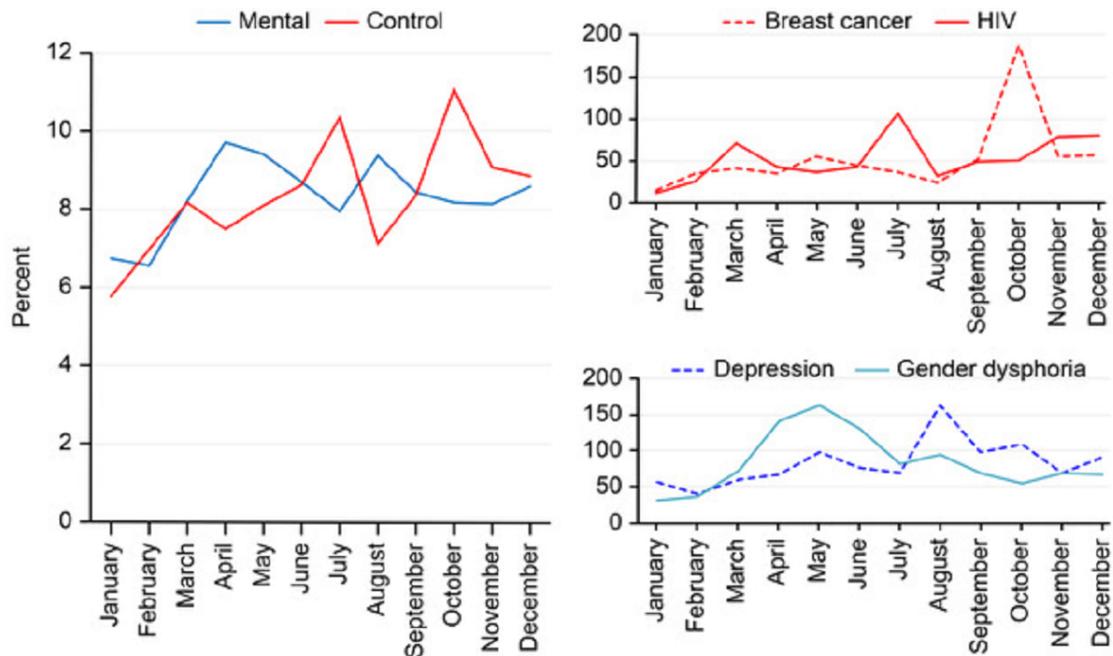


Figura 9. Patrón mensual de los tuits.

2. RESULTADOS DEL PROTOCOLO DEL OBJETIVO 2.

“Exploring the Extent of the Hikikomori Phenomenon on Twitter: A Mixed Methods Study of Western Language Tweets”.

Pereira-Sanchez V^{*}, Alvarez-Mon MA^{*}, Asunsolo del Barco A, Alvarez-Mon M, Teo A. Exploring the Extent of the Hikikomori Phenomenon on Twitter: A Mixed Methods Study of Western Language Tweets. J Med Internet Res (forthcoming). doi:10.2196/14110 <http://dx.doi.org/10.2196/14110>.

Artículo original.

Posición en JCR 2017 (última actualización disponible): J Med Internet Res (FI 4.671) #1 de un total de 25 revistas indexadas en la categoría de “Medical Informatics”.

En el semestre de 2018 seleccionado para nuestro estudio, obtuvimos 1,042 tuits con el #hikikomori emitidos por 908 usuarios, 1,433 retuits, y alcanzaron un potencial alcance de 7,974,329 y un potencial impacto de 10,613,856. En la figura 1 se puede observar el proceso de selección y análisis realizado. Hemos investigado 656 tuits (62.3% de la base de datos inicial), de los cuales hemos considerado clasificables 421 (64.8%). De los 421 tuits clasificados, 372 (88.36%) se han referido a Hikikomori como patológico.

La Tabla 12 muestra los tuits clasificados por idiomas y categorías. La clasificación por categorías fue significativamente diferente entre los distintos idiomas ($p < 0.001$). Los idiomas más frecuentemente empleados fueron inglés e italiano (76.36%). El porcentaje de tuits que se han referido a Hikikomori como una conducta no patológica o problemática ha sido mayor en los escritos en español (21.31%) y menor en italiano (0%). En los que se enviaron en italiano se observó el mayor porcentaje de los que consideran Hikikomori como una conducta patológica o problemática (73.93%). Entre los tuits que consideraban Hikikomori como un problema, el contenido médico ha sido mayor que el de los testimonios o campañas sociales en todos los idiomas. El idioma con mayor proporción de contenido médico ha sido el italiano (62.56%), el que tenía mayor proporción de testimonios ha sido el inglés (14.83%) y de contenido social también fue el italiano (5.21%). La proporción de tuits que incluían referencias a

artículos o fuentes científicas ha sido bajo en todas las enfermedades, siendo en inglés donde mayor proporción hubo (6.21%). Sólo 89 (13.57%) tuits describen la existencia de Hikikomori fuera de Japón; y el 71.91% es en Italia, con un 30.33% que refieren el proceso en este país. En la figura 10 se muestra un mapa del mundo en el que se incluyen los países fuera de Japón en los que se describe la existencia de Hikikomori como patológico o problemático.

	Total tuis	No Clasifica ble	Clasificab le	No Pronle mático	Proble mático	médico	anecdot as	social	referencia científica	Otros países
<i>Englis h</i>	290 (44.2%)	125 (43.1%)	165 (56.89%)	30 (10.34%)	132 (45.51%)	79 (27.24%)	43 (14.83%)	10 (3.45%)	18 (6.21%)	16 (5.18%)
<i>Italian</i>	211 (32.16 %)	54 (25.56%)	157 (74.44%)	0 (0%)	156 (73.93%)	132 (62.56%)	13 (6.16%)	11 (5.21%)	5 (2.37%)	64 (30.33%)
<i>Spanis h and Catal an</i>	61 (9.29%)	19 (31.14%)	42 (68.86%)	13 (21.31%)	29 (47.54%)	19 (31.14%)	8 (13.11%)	2 (3.28%)	1 (1.64%)	2 (3.28%)
<i>Frenc h</i>	94 (14.32 %)	37 (39.36%)	57 (60.64%)	6 (6.38%)	51 (54.25%)	47 (50%)	3 (3.19%)	1 (1.06%)	2 (2.13%)	7 (7.45%)
<i>Total</i>	656 (100%)	235 (35.82%)	421 (64.18%)	49 (7.46%)	372 (56.7%)	277 (42.22%)	67 (10.21%)	24 (3.66%)	26 (3.96%)	89 (13.57%)

Tabla 12. Tuits clasificados por idiomas y categorías.



Figura 10. Países fuera de Japón en los que se hace referencia a Hikikomori.

La probabilidad de que los tuits de cada categoría sean retuiteados o que se marquen como “likes” o likeados se muestra en la Tabla 12. Los tuits que describían la existencia de Hikikomori fuera de Japón tenían más probabilidad de ser retuiteados ($p=0.019$) y likeados ($p=0.019$) que aquellos que los que no lo hacían. Los tuits que incluían una referencia científica también tenían más probabilidad de ser reenviados ($p=0.014$) pero no de ser más likeados ($p=0.095$) que aquellos que no incluían esta referencia. No se observaron diferencias significativas en los retuits y likes recibidos por los tuits que consideraban Hikikomori como patológico o problemático y los que no establecían esta valoración. No hubo diferencias entre las distintas categorías que consideraban Hikikomori patológico. Los retuits generados por cada idioma ha sido muy asimétrico, puesto que se acumulan en algunos concretos. Resulta interesante, que en el total de la muestra de tuits hemos estudiado, los índices de retuits y likes se correlacionan significativamente (<0.001), siendo esta asociación moderada (Spearman’s rho: 0.54) (Figura 11).

	Tweets	Retweets	Likes						
	<i>Total</i>	<i>Total</i>	<i>Mean (SD)</i>	<i>Median</i>	<i>p</i>	<i>Total</i>	<i>Mean Resultados (SD)</i>	<i>Media</i>	<i>p</i>
Problem									
-No	49	140	2.86 (11.00)	1	0.229	171	3.49 (16.54)	0	0.815
-Yes	372	663	1.78 (2.66)	1		507	1.36 (3.84)	0	
As a problem									
-Medical	281	518	1.84 (2.82)	1	0.513	379	1.35 (4.11)	0	0.647
-Anecdotes	67	109	1.63 (2.38)	1		110	1.64 (3.25)	0	
-Social	24	36	1.5 (1.10)	1		18	0.75 (0.90)	0.5	
Scientific reference									
-No	346	595	1.72 (2.67)	1	0.014*	413	1.19 (3.21)	0	0.095
-Yes	26	67	2.58 (2.56)	1.5		90	3.46 (8.46)	1	
Reference to another country									
-No	283	476	1.68 (2.81)	1	0.019*	330	1.17 (3.41)	0	0.019*
-Yes	91	187	2.05 (2.11)	1		174	1.91 (4.89)	1	

Tabla 12. La probabilidad de retuit y like de los tuits de cada categoría.

Language	“Top” related hashtags
English	#japan (32), #neet (10), #culture (9), #otaku (7), #mentalhealth (7)
Italian	#giovani (youth) (24), #italia (Italy) (16), giappone (Japan) (9), #isolamento (isolation) (8), #adolescenti (adolescents), #asocialita (asociality), #stareindisparte (being apart) and #autorrecludono (self-reclusion) (5)
Spanish	#japon (Japan) (5), #psicologia (psychology), #neetlife (4), #depression (depression), #videojuegos (videogames), #anime, #adicionalosvideojuegos (addiction to the videogames) (2)
French	#societe (society) (4), # sante (health) (2)

Tabla 13. Hashtags más frecuentemente asociados por idioma.

La Tabla 13 incluye los hashtags más frecuentemente asociados por idioma. Entre los términos más frecuentemente asociados, en todos los idiomas aparece Japón, juventud y salud mental. Por último, la figura 12 muestra la evolución temporal de los tuits durante el periodo de tiempo de nuestro estudio. No se identificó ningún patrón temporal específico en la distribución de tuits.

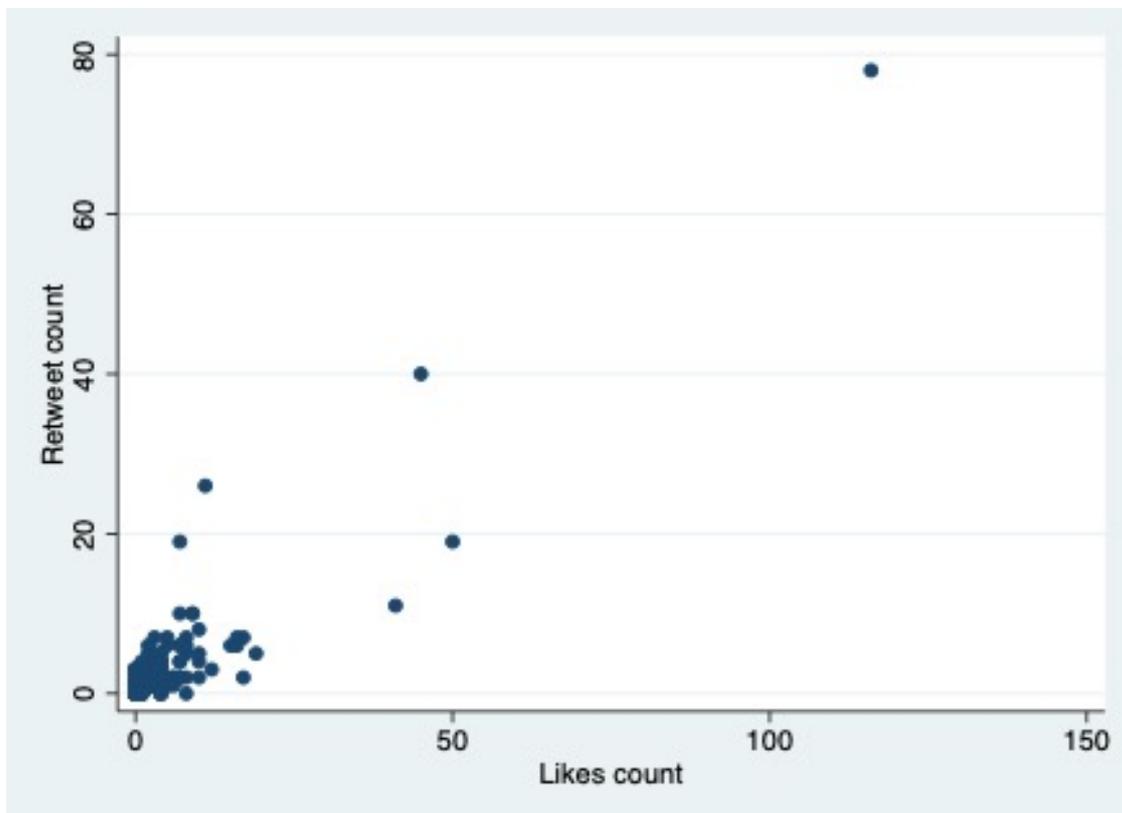


Figura 11. Correlación significativa (<0.001) entre los índices de retuits y likes, siendo esta correlación moderada (Spearman's rho: 0.54).

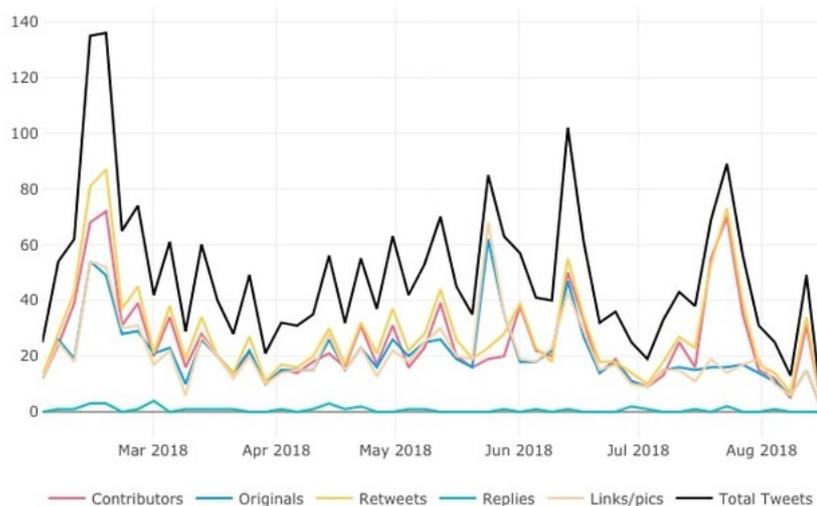


Figura 12. Evolución temporal.

3. RESULTADOS DEL PROTOCOLO DEL OBJETIVO 3.

“Areas of interest and stigmatic attitudes of the general public in five relevant medical conditions: Thematic and quantitative analysis using Twitter”.

Alvarez-Mon MA, Llaverro-Valero M, Sanchez-Bayona R, Pereira-Sanchez V, Vallejo-Valdivielso M, Monserrat J, Lahera G, Asunsolo del Barco A, Alvarez-Mon M. Areas of interest and stigmatic attitudes of the general public in five relevant medical conditions: Thematic and quantitative analysis using Twitter. *J Med Internet Res* (forthcoming). doi:10.2196/14167 <http://dx.doi.org/10.2196/14167>.

Artículo original.

Posición en JCR 2017 (última actualización disponible): *J Med Internet Res* (FI 4.671) #1 de un total de 25 revistas indexadas en la categoría de “Medical Informatics”.

3.1. Los tuits con contenidos peyorativos y contenidos inadecuados predominan en los relacionados con psicosis.

Comenzamos nuestro estudio identificando los tuits enviados sobre psicosis y sobre las enfermedades control seleccionadas cáncer de mama, diabetes mellitus, Alzheimer

e infección por VIH durante el periodo de estudio. Se realizó la búsqueda de todos los tuits con los hashtags #psychosis, #psychotic, #schizophrenic, #schizophrenia, #diabetes, #diabetic, #breastcancer, #hiv, #alzheimer. El número de los referentes a Alzheimer o psicosis fue menor que el de diabetes, infección por VIH o cáncer de mama (Tabla 14).

A continuación realizamos un estudio cualitativo o de valoración de los contenidos de los tuits. Del total de 15,443 analizados, 101 se excluyeron de acuerdo con los criterios de nuestro estudio. Por tanto, se clasificaron un total de 15,342 en dos categorías dependiendo de que su contenido fuese médico o no médico. La distribución de tuits entre ambas categorías fue significativamente diferente entre las 5 enfermedades estudiadas ($p < 0.001$) (Tabla 14). El porcentaje de tuits referentes a psicosis con contenido no-médico fue mayor que el encontrado en diabetes, Alzheimer o VIH, y menor que el de cáncer de mama. El porcentaje de los que tenían contenido médico fue mayor en los relacionados con la infección por VIH y diabetes mellitus que en el resto de enfermedades estudiadas.

	Tweets generated		Content*			
	N	%	Non-medical		Medical	
	N	%	N	%	N	%
Psychosis	1.029	6.66%	636	61.81%	393	38.19%
Breast cancer	3.703	23.98%	2.434	65.98%	1.255	34.02%
Diabetes	6.467	41.88%	3.115	48.65%	3.288	51.35%
Alzheimer	930	6.02%	506	54.64%	420	45.36%
HIV	3.314	21.46%	1.364	41.40%	1.931	58.60%
Total	15.443	100%	8.055	52.50%	7.287	47.50%
*Test X2 $p < 0.001$. 101 Tweets non classifiable (99.35% analyzed)						

Tabla 14. Número total de tuits sobre psicosis y enfermedades control, y su clasificación según contenido médico o no-médico.

El patrón de distribución de los tuits no-médicos entre las cuatro categorías de clasificación fue distinta entre las enfermedades ($p < 0.001$, Fig. 13A). En los tuits referentes a psicosis la categoría que más acumulo fue la del empleo inadecuado del

término, con una diferencia significativa respecto a las demás enfermedades (33.38% vs 1.15%, $p < 0.001$). Es más, los referentes a psicosis supusieron un 71.62% del total de tuits de la categoría de uso inapropiado del término. Por el contrario, el empleo inapropiado de cáncer de mama, diabetes o VIH fue mínimo. La frecuencia con la que se utilizó inadecuadamente el término psicosis 12 mayor que el de VIH. El porcentaje de tuits con contenido solidario o de apoyo fue mayor en relación a la infección por VIH. El porcentaje de tuits referentes a dispositivos médicos o reuniones científicas fue menor en psicosis, cáncer de mama o VIH en comparación con Alzheimer o diabetes.

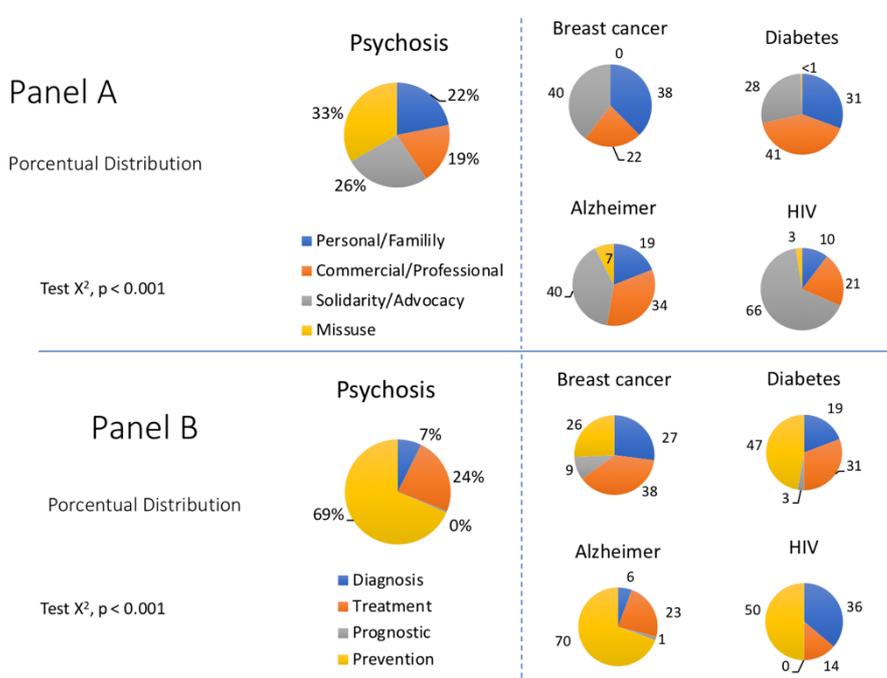


Figura 13. Porcentaje de tuits con contenido médico y no-médico en cada enfermedad estudiada.

Analizado el tono de los contenidos de 8,055 tuits no-médicos (Tabla 15). El porcentaje de los que lo tiene positivo o peyorativo es significativamente diferente entre las distintas enfermedades ($p < 0.001$). El porcentaje de tuits con tono positivo fue significativamente menor en referentes a psicosis que en el resto de enfermedades (63.78% vs 88.67%, $p < 0.001$). El porcentaje de tuits con contenido peyorativo en psicosis (36.22%) fue el doble que en cáncer de mama (15.0%) y diabetes (12.75%) y hasta cinco veces mayor que en Alzheimer (7.6%) o VIH (2.72%). Tanto en psicosis como en las

demás enfermedades, el porcentaje de tuits con contenido positivo fue significativamente menor en la categoría de uso inadecuado que en las otras tres categorías ($p < 0.001$).

	Non-Medical Content Positive*		Positive Sentiment**							
			Personal/Family		Commercial/Professional		Solidarity/Advocacy		Missuse	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Psychosis	405	63.78%	112	80.58%	105	88.24%	144	87.27%	44	20.75%
Breast cancer	2,070	85.05%	741	80.81%	501	91.26%	828	85.54%	0	0.00%
Diabetes	2,703	87.25%	713	74.89%	1,236	97.86%	746	86.04%	8	50.00%
Alzheimer	462	92.40%	94	100.00%	164	98.20%	194	97.98%	5	13.89%
HIV	1,287	97.28%	129	100.00%	262	100.00%	818	99.63%	2	6.45%
Total	6,927	86.70%	1,789	80.19%	2,268	96.10%	2,730	90.43%	59	20.00%
* Test X2 $p < 0.001$. 65 Tweets not classifiable										
** 85 tweets not classifiable										

Tabla 15. Número total de tuits no médicos clasificado por su tono y contenido en cada una de las enfermedades estudiadas.

3.2. La pertinencia de los contenidos médicos de los tuits referentes a psicosis es elevada y predominan sobre la prevención de la enfermedad.

Respecto a los 7,287 tuits de contenido médico, excluimos 8 del total de acuerdo con los criterios establecido e investigamos sus áreas de interés y la veracidad de su contenido. El porcentaje de tuits con contenido apropiado fue significativamente diferente entre las cinco enfermedades ($p < 0.001$, Tabla 16). El contenido de los 391 tuits médicos referentes a psicosis se evaluó como correcto. Este porcentaje fue mayor que el encontrado en las otras cuatro enfermedades (100% vs 93.66%, $p < 0.001$). El porcentaje de los contenidos médicos científicamente veraces fue mayor en diabetes y en infección por VIH que en cáncer de mama y Alzheimer.

	Medical content Appropriateness*		Scientific Appropriateness**							
			Diagnosis		Treatment		Prognostic		Prevention	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Psychosis	391	100.00%	28	100.00%	91	100.00%	2	100.00%	264	100.00%
Breast cancer	1,034	82.52%	285	84.07%	400	84.39%	99	84.62%	250	77.40%
Diabetes	3,126	95.57%	627	100.00%	895	88.61%	85	97.70%	1,519	98.19%
Alzheimer	374	89.05%	23	95.83%	60	61.22%	4	66.67%	287	98.29%
HIV	1,905	98.76%	685	98.00%	258	96.99%	2	100.00%	958	99.58%
Total	6,830	94.03%	1,648	95.98%	1,704	87.88%	192	89.72%	3,278	96.75%

* Test X2 p<0.001. 23 Tweets not classifiable
** 8 tweets not classifiable

Tabla 16. Número total de tuits médicos clasificado por su tono y contenido en cada una de las enfermedades estudiadas.

Respecto a las áreas de interés, los tuits con contenido médico se clasificaron según hicieran referencia al diagnóstico, pronóstico, tratamiento o prevención de la enfermedad (Fig. 13B). Encontramos un patrón de distribución significativamente diferente entre las cinco enfermedades ($p < 0.001$). De forma interesante, el porcentaje de tuits que hacían referencia a la prevención era mayor en Alzheimer y psicosis que en VIH, diabetes o cáncer de mama. Sin embargo, en la categoría de diagnóstico observamos el fenómeno contrario. El porcentaje de tuits en referentes al tratamiento fue mayor en cáncer de mama (37.9%). En la tabla 16, se puede observar que el menor porcentaje de los de contenido médico científicamente apropiado corresponde a la categoría de tratamiento y pronóstico del Alzheimer.

3.3. Los tuits relacionados con la psicosis son los que consiguen mayor frecuencia de retuits

Hemos estudiado el número de retuits generados por cada enfermedad, y analizado su probabilidad de producirse por la ratio retuit-tuit y fue significativamente mayor en psicosis que en las demás enfermedades (Tabla 17). No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad de retuitear los de contenido positivo o peyorativo en ninguna de las enfermedades ($p = 0.492$). Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad de retuitear los que tienen un uso inapropiado del término respecto al resto de categorías no-médicas ($p = 0.083$).

	Potential Impact	Potential Reach	Contributors	Followers Per Contributor	Retweets Per Original Tweet Mean (SE)	p*
Psychosis	7,738,305	5,360,995	1,155	19,409	0.23 (1.22)	
Breast cancer	62,348,473	20,930,244	3,161	6,621	0.03 (0.29)	<0.001
Diabetes	92,770,714	46,143,068	5,087	9,071	0.11 (0.01)	0.002
Alzheimer	10,019,729	7,118,104	1,105	6,442	0.04 (0.32)	<0.001
HIV	101,643,088	52,072,034	7,308	11,029	0.08 (0.59)	0.020

*ANOVA, p<0.001. Numbers are Tamhane's test between Psychosis and each disease.

Tabla 17. Potencial Impacto, potencial alcance y número de retuits por cada categoría.

3.4. Los tuits relacionados con psicosis tienen una limitada difusión en la red.

En la tabla 17, se puede observar que el potencial impacto y alcance de los tuits referentes a psicosis (7,738,305 and 5,360,995, respectivamente) fue menor que en cáncer de mama (62,348,473 and 20,930,244, respectivamente), diabetes (9,2770,714 y 46,143,068, respectivamente), Alzheimer (10,019,729 and 7,118,104, respectivamente) o HIV (101,643,088 y 52,072,034, respectivamente). Finalmente, analizamos los 10 hashtags más frecuentemente asociados a los de las enfermedades estudiadas. Encontramos que los hashtags más frecuentemente asociados a #psychosis fueron psychosis, mentalhealth, schizophrenia, cannabis, bipolar, depression, mental illness, schoolshooting, ptsd and wpatc18. En el caso de las enfermedades seleccionadas como control, los hashtags más frecuentemente asociados fueron para cáncer de mama (#breastcancer) cancer, bcs, mastectomy, breastreconstruction, BreastCancerAwareness, bccww, health, blog and chemo ; health, obesity, t1d, cancer, diet, diabetic, insulin, t2d and type1diabetes en el caso de #diabetes; dementia, health, brain, care, memory, caregiver, aging, science and alzheimers en el caso de #Alzheimer; y aids, PrEP, stigma, USA, health, Philippines, std, vaccine and tuberculosis en el caso de #HIV.

4. RESULTADOS DEL PROCOLO DEL OBJETIVO 4

4.1. Variables sociodemográficas

En la tabla 18 se muestran las características demográficas y clínicas de los 22 pacientes con TDM y de los 14 controles sanos incluidos en nuestro estudio. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en las variables sociodemográficas estudiadas, salvo en la actividad laboral. El grupo de pacientes incluía 13 mujeres y 9 hombres, con unas edades de entre 18 y 65 años. La duración media del episodio depresivo antes de ser incluidos en el estudio fue de 17.16 ± 4.60 semanas. Trece pacientes (59.1%) habían sufrido al menos un episodio previo. La puntuación media obtenida en la Escala Hamilton de Depresión fue de 16.54 ± 1.71 .

Todos los pacientes estaban en tratamiento de acuerdo con el criterio de su psiquiatra de referencia: 2 (9.09%) recibían tratamiento exclusivamente psicoterapéutico, 19 (86.36%) recibían medicación antidepresiva, 17 (77.27%) recibían ansiolíticos o hipnóticos, 5 (22.72%) recibían estabilizadores del ánimo, y 6 (27.27%) recibían antipsicóticos atípicos. Diecinueve pacientes (86.36%) estaban en tratamiento con combinaciones farmacológicas, consistentes en al menos 2 tipos distintos de fármacos en 10 pacientes (45.45%) y al menos tres tipos distintos de fármacos en los otros 9 pacientes (40.90%). Ningún paciente estaba en tratamiento con terapia electroconvulsiva (TEC).

	TDM	CS	Valor p
Socio-demográficas			
Edad, media (DE)	40,3 (8.9)	40,8 (10,5)	0.44
Sexo (% mujeres)	59.1	57,1	0.91
Laboralmente activos n (%)	12 (54.5)	13 (92.9)	<0.05
Título universitario n (%)	9 (40.9)	7 (50.0)	0.63
Antecedentes			
TDM n (%)	10 (45.6)	7 (50.0)	0.79
Enfermedad psiquiátrica n (%)	8 (36.4)	5 (35.7)	0.97
Health characteristics			
IMC, media (DE)	26.45 (4.04)	25.26 (3.87)	0.81
Tabaco n (%)			0.83
Nunca	14 (63.6)	8 (57.1)	
Ocasionalmente	3 (13.6)	3 (21.4)	
Diariamente	5 (22.7)	3 (21.4)	
Alcohol n (%)			0.59
Nunca	7 (31.8)	3 (21.4)	
Ocasionalmente	12 (54.5)	10 (71.4)	
Diariamente	3 (13.6)	1 (7.1)	

Tabla 18. Características basales.

4.2. Los pacientes con TDM muestran una expansión de la subpoblación de monocitos intermedios CD14⁺⁺CD16⁺⁺.

Estudiamos el número de monocitos circulantes y su distribución entre las distintas subpoblaciones en ambos grupos de participantes (Figura 14). No encontramos

diferencias estadísticamente significativas en el número de monocitos circulantes entre los pacientes con TDM y los controles sanos. Sin embargo, los pacientes con TDM mostraron una evidente redistribución de las subpoblaciones monocitarias, con un incremento significativo en la frecuencia de monocitos intermedios y una disminución significativa en la frecuencia de monocitos clásicos en comparación con el grupo control. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en la subpoblación de monocitos no-clásicos.

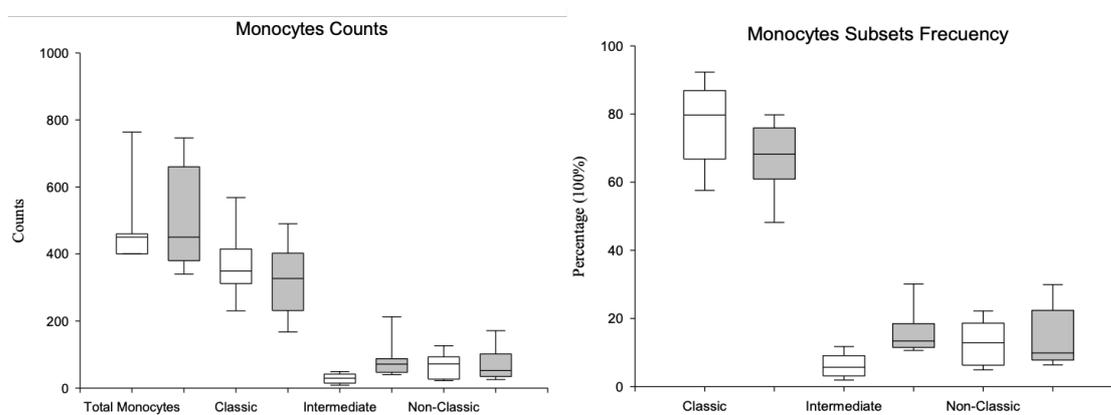


Figura 14. Total de monocitos circulantes y el total de monocitos de las distintas subpoblaciones (panel de la izquierda); y el porcentaje del total de monocitos que constituye cada subpoblación (panel de la derecha).

4.3. Los pacientes con TDM muestran un patrón alterado de producción de citoquinas en las distintas subpoblaciones de monocitos.

Hemos estudiado en ambos grupos, pacientes y controles, la expresión intracelular de TNF, IL-1 β , IL-6 y IL-10 en el total de monocitos y en las distintas subpoblaciones (clásicos, intermedios, no-clásicos) después de ser estimulados con LPS (Figura 15). Encontramos que el porcentaje del total de monocitos que expresaban IL-1 β en los pacientes con TDM era significativamente mayor que en el grupo control. Los pacientes tenían además un incremento significativo del porcentaje de monocitos clásicos que expresaban IL-1 β , de intermedios con aumento de IL-1 β e IL-6, y de no-

clásicos que expresaban IL-1 β . Además observamos disminución de la frecuencia de monocitos intermedios que producen IL-10 y de no-clásicos que sintetizan IL-6.

A continuación, en ambos grupos de participantes, calculamos el número potencial de monocitos circulantes que podrían expresar TNF, IL-1 β , IL-6 e IL-10, multiplicando el número de monocitos de cada subpoblación por el porcentaje de células que pueden expresar las citoquinas analizadas después del estímulo con LPS en cada una de ellas (Figura 16). Hemos observado, que el número de monocitos intermedios circulantes que pueden expresar TNF, IL-1 β , IL-6 e IL-10 es significativamente mayor en el grupo de pacientes con TDM que en el grupo control.

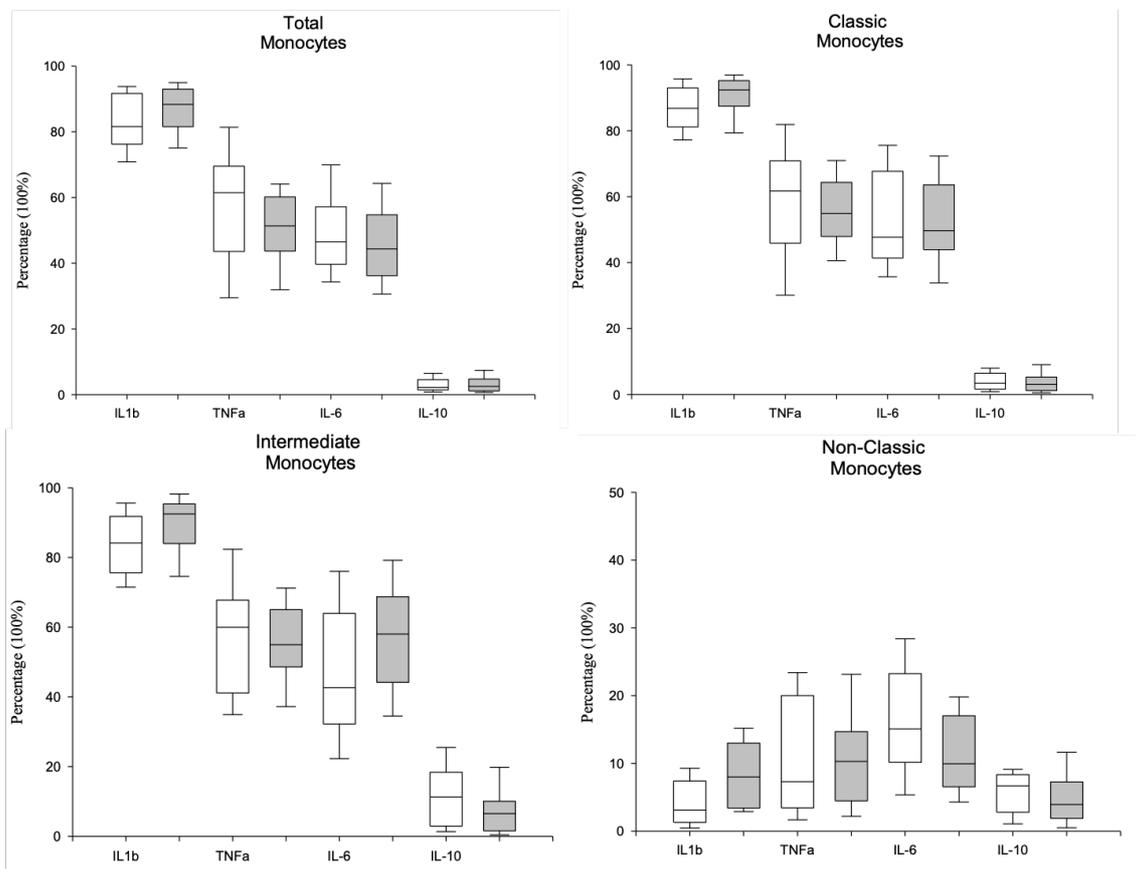


Figura 15. Expresión intracelular de TNF, IL-1 β , IL-6 y IL-10 en el total de monocitos y en las distintas subpoblaciones (clásicos, intermedios, no-clásicos) después de ser estimulados con LPS.

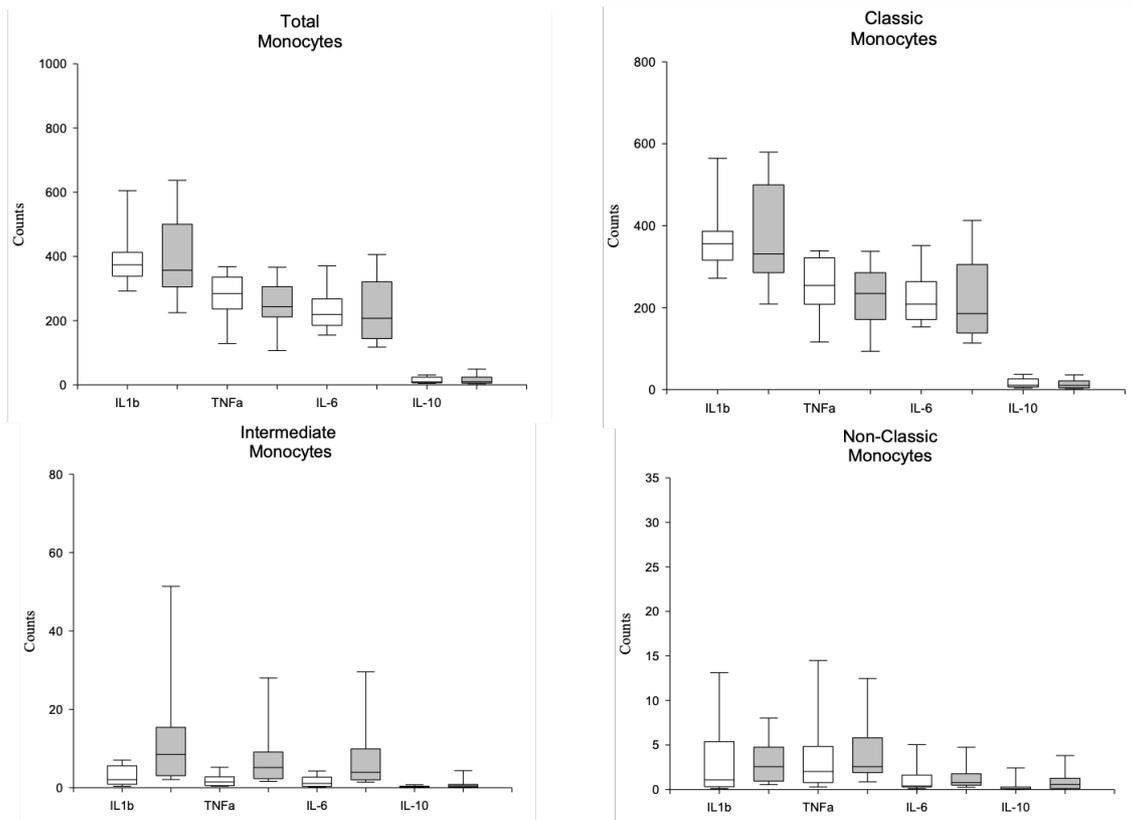


Figura 16. Número potencial de monocitos circulantes que podrían expresar TNF, IL-1 β , IL-6 e IL-10.

Hemos medido también, los niveles circulantes de las citoquinas pro-inflamatorias TNF, IL-1 β y IL-6, y los niveles de la citoquina anti-inflamatoria IL-10 en ambos grupos (Figura 17). Los pacientes con TDM mostraron un aumento significativo de los niveles circulantes de TNF α e IL-1 β en comparación con los niveles encontrados en el grupo control. No se encontraron correlaciones significativas entre los niveles séricos de citoquinas y el porcentaje de monocitos que expresaban las citoquinas analizadas.

4.4. Los pacientes con TDM mostraron un aumento de los niveles circulantes de LBP.

Investigamos las concentraciones séricas de LBP, I-FABP y zonulina en los pacientes con TDM y en los controles sanos (Figura 17). Los pacientes con TDM mostraron un aumento significativo de los niveles LBP y I-FABP en comparación con los niveles encontrados en el grupo control.

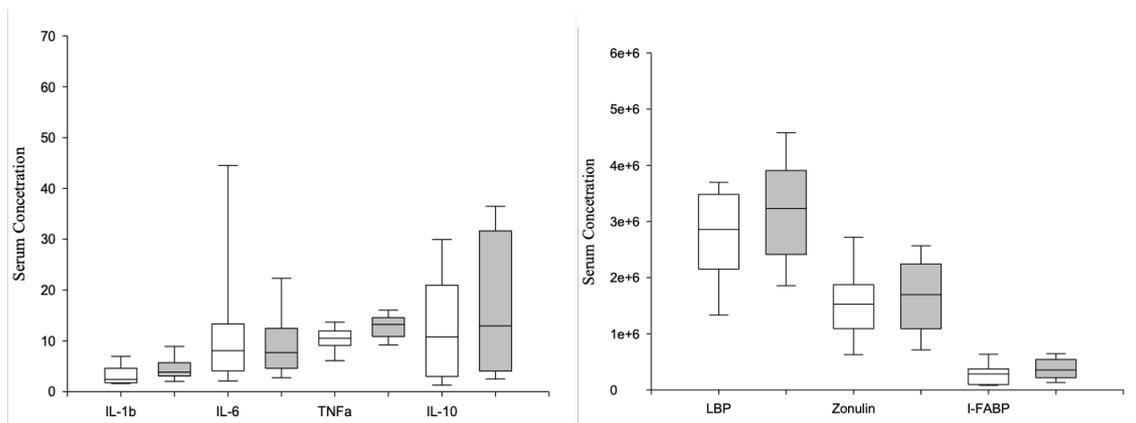


Figura 17. Concentraciones séricas de IL-1, IL-6, TNF y IL-10 (panel de la izquierda) y de LBP, I-FABP y zonulina (panel de la derecha) en pacientes con TDM (gris) y en el grupo de controles sanos (blanco).

Encontramos que 7 de los 22 pacientes con TDM presentaban niveles de LBP mayores que el percentil 95 de los niveles encontrados en el grupo control (TDM LBP++). Los pacientes con TDM LBP++ tenían niveles de zonulina significativamente mayores que los encontrados en los pacientes con niveles normales de LBP (Figura 18). Además, en comparación con los pacientes con LPB normal, tenían una reducción significativa del número de monocitos circulantes, que puede ser atribuido a una disminución en el número de monocitos intermedios y en el número de monocitos no-clásicos. También hemos encontrado diferencias en las subpoblaciones, con un incremento significativo del porcentaje de monocitos clásicos y una disminución del porcentaje de monocitos intermedios en el grupo de pacientes TDM LBP++ en comparación con los pacientes con LBP normal. Sin embargo, no hemos observado diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes en la expresión de TNF- α , IL-1 β , IL-6 y IL-10 en las subpoblaciones de monocitos clásicos, intermedios y no-clásicos.

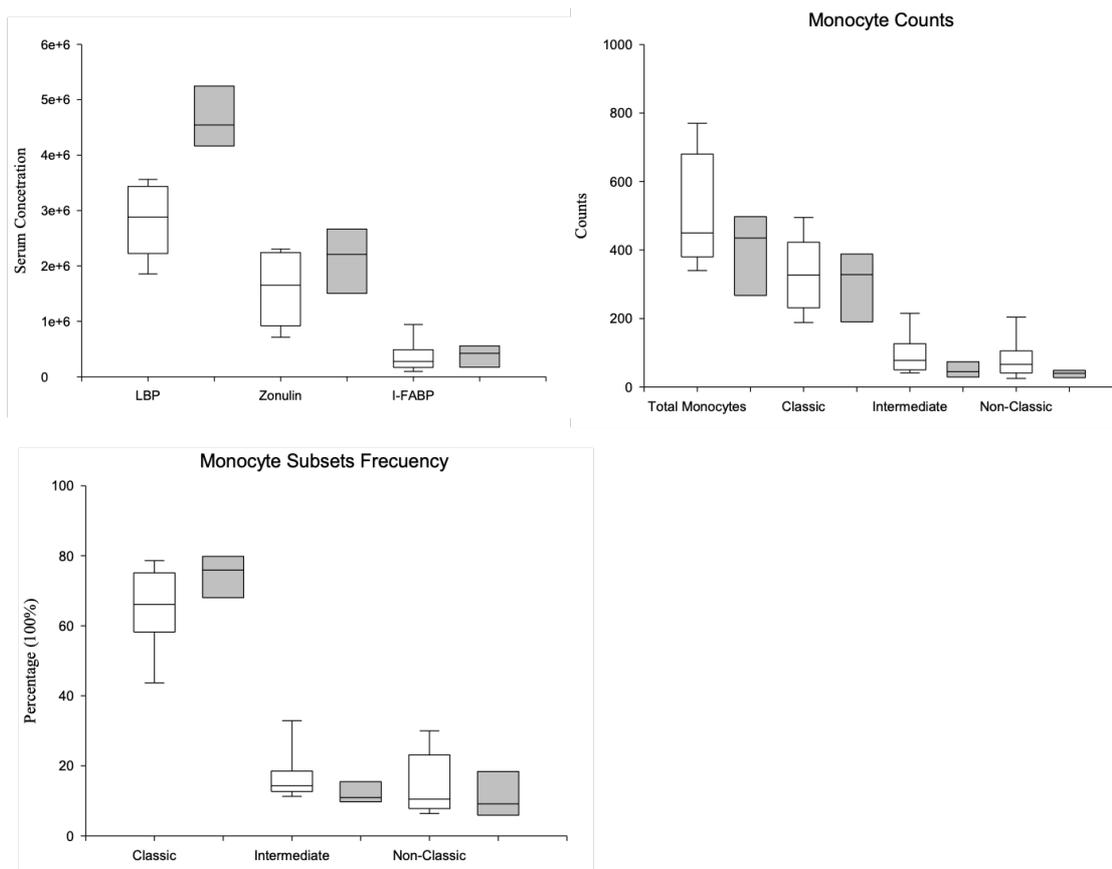


Figura 18. Niveles séricos de LBP, Zonulina y I-FABP en pacientes con TDM con LBP++ (gris) y en pacientes con LBP normal. Número total de monocitos y de monocitos de cada subpoblación en ambos grupos. Porcentaje de monocitos de cada subpoblación respecto al total de monocitos.

5. RESULTADOS DEL PROCOLO DEL OBJETIVO 5

5.1. Variables sociodemográficas

La Tabla 19 muestra las variables sociodemográficas y las características clínicas de los 28 pacientes y 28 controles sanos participantes en el estudio. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes y el de controles en las variables estudiadas, salvo en la proporción de individuos laboralmente activos. El grupo de pacientes incluye 16 mujeres y 12 hombres, de entre 18 y 63 años. La duración media del episodio depresivo antes del reclutamiento es de 14.6 ± 1.2

semanas. Hasta 10 pacientes habían sufrido un episodio depresivo previo (35.71%). La puntuación media obtenida en la escala de Hamilton de Depresión fue de 16.94 ± 1.91 .

Todos los pacientes estaban en tratamiento de acuerdo con el criterio de su psiquiatra de referencia: 28 pacientes (100.00%) recibían medicación antidepresiva, 22 (78.57%) ansiolíticos o hipnóticos, 8 (28.57%) estabilizadores del ánimo, y 6 (21.43%) antipsicóticos atípicos. 25 pacientes (89.28%) estaban en tratamiento con combinaciones farmacológicas, consistentes en al menos 2 tipos distintos de fármacos en 15 pacientes (53.57%) y al menos tres tipos distintos de fármacos en los otros 10 pacientes (35.71%). Ningún paciente estaba en tratamiento con terapia electroconvulsiva (TEC).

	MDD	HC	p value
Socio-demographic			
Age, mean (SD)	41,8 (9,5)	41,9 (11,9)	0,99
Sex (% female)	16 (57,1)	14 (50)	0,79
Currently employed and active n (%)	15 (53,6)	25 (89,3)	0,003
College degree n (%)	10 (35,7)	12 (42,9)	0,67
Past History			
Family history of depression n (%)	18 (64,3)	15 (53,6)	0,59
Family history of other psychiatric disorder n (%)	14 (50)	11 (39,3)	0,59
Health characteristics and somatic morbidities			
BMI, mean (SD)	26,5 (4,5)	25,7 (4,6)	0,54
Smoking n (%)			0,78
- Never	16 (57,1)	13 (46,4)	
- Occasionally	3 (21,4)	8 (28,6)	
- Everyday	6 (21,4)	7 (25)	
Drinking n (%)			0,77
- Never	11 (39,3)	11 (39,3)	
- Occasionally	14 (50)	16 (57,1)	
- Everyday	3 (10,7)	1 (3,6)	

Tabla 19. Características basales.

5.2. Los pacientes con TDM muestran un incremento de la frecuencia de Tregs en los diferentes estadios de maduración.

Primero, investigamos el número de Tregs circulantes en pacientes con TDM y controles sanos emparejados por sexo, edad, IMC, raza y grado de tabaquismo (figura 19). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el número de linfocitos CD4⁺ circulantes entre ambos grupos. Encontramos un aumento significativo en el número de Tregs circulantes y en su proporción dentro del total de linfocitos T en el grupo de pacientes con TDM respecto al grupo control (figura 19). También hemos estudiado específicamente las subpoblaciones CD25^{hi}FoxP3⁺ y CD25^{low}FoxP3⁺ de Treg definidas por su expresión de CD25. Pacientes con TDM mostraron un incremento significativo en el número y proporción de ambas subpoblaciones de Tregs respecto al grupo control. Además, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en el ratio de ambas subpoblaciones de Treg CD25^{hi}FoxP3⁺ y CD25^{low}FoxP3⁺ entre el grupo control y el grupo de pacientes

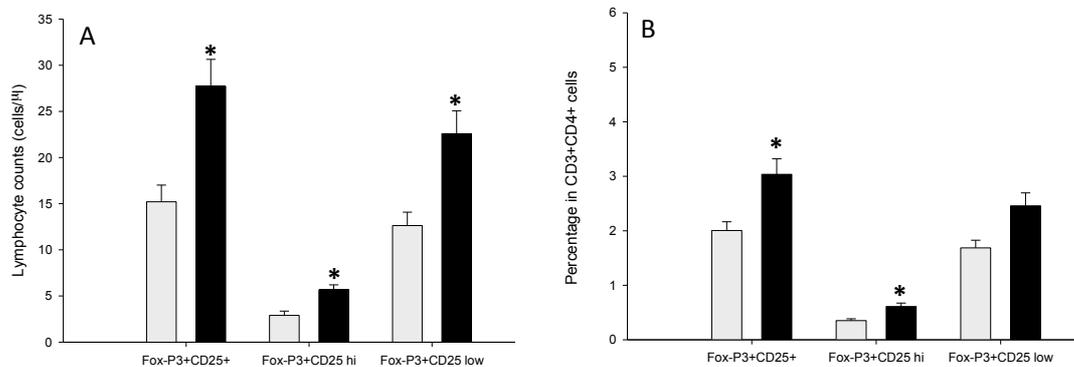


Figura 19. Cifras absolutas y porcentajes de linfocitos T regs en sangre periférica de pacientes con TDM y controles sanos.

Investigamos también la distribución del total de linfocitos Treg y de las subpoblaciones CD25^{hi}FoxP3⁺ y CD25^{low}FoxP3⁺ en sus distintos estadios de maduración/diferenciación en el grupo de pacientes con TDM y controles sanos (Figura 20) Encontramos un

aumento significativo de los Treg totales y de sus subpoblaciones $CD25^{hi}FoxP3^{+}$ y $CD25^{low}FoxP3^{+}$ en los diferentes estadios de diferenciación/activación linfocitaria en los pacientes con TDM respecto al grupo control. Además, la frecuencia de Tregs totales y de las subpoblaciones $CD25^{hi}FoxP3^{+}$ y $CD25^{low}FoxP3^{+}$ T_N estaba significativamente incrementada en el grupo de pacientes respecto al grupo control. En la subpoblación de Treg $CD25^{low}FoxP3^{+}$ también observamos un incremento significativo del porcentaje de linfocitos en el estadio de maduración T_{EM} en el grupo de pacientes con TDM respecto al grupo de controles sanos.

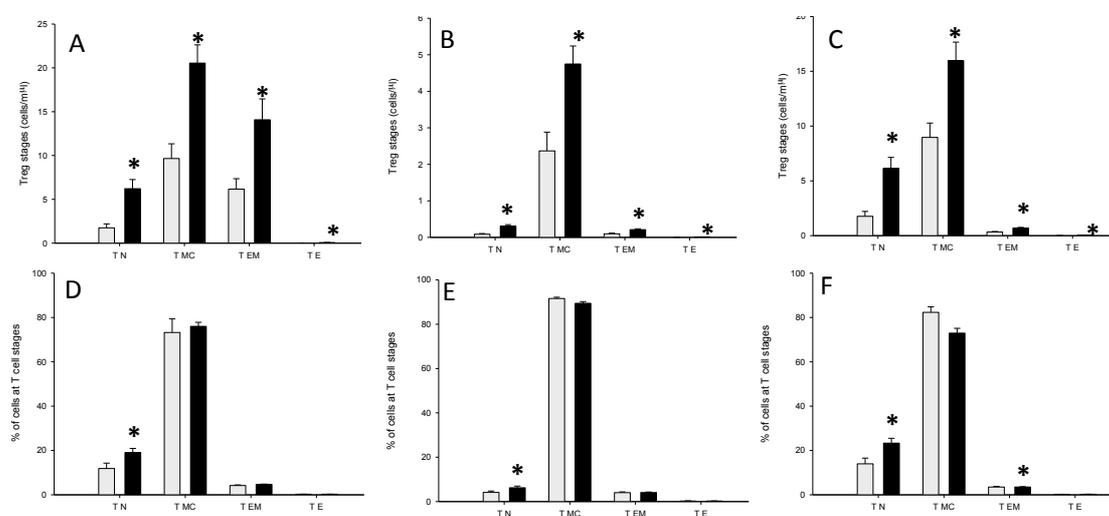


Figura 20. Cifras absolutas (A, B y C) y porcentajes (D, E y F) de linfocitos T regs (A y D) y de sus subpoblaciones $CD25^{hi}FoxP3^{+}$ (B y E) y $CD25^{low}FoxP3^{+}$ (C y E) en sangre periférica de pacientes con TDM (rectángulos negros) y controles sanos (rectángulos grises).

5.3. Los linfocitos T reguladores $CD3^{+}CD4^{+}CD25^{+}FoxP3^{+}$ de pacientes con TDM muestran un incremento significativo de la expresión de CCR6 y CCR2, pero normal de CCR5.

Investigamos la expresión de los quimiorreceptores CCR2, CCR5 y CCR6 en la población total de Treg y en las subpoblaciones $CD25^{hi}FoxP3^{+}$ y $CD25^{low}FoxP3^{+}$ en el grupo de pacientes y en el grupo control (figure 21). Las tres poblaciones de linfocitos Treg analizadas muestran un incremento significativo de la expresión de CCR2 y CCR6

en el grupo de pacientes respecto al grupo control. Sin embargo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la expresión de CCR5 ni en el total de Treg ni en la subpoblaciones de linfocitos T reguladores $CD25^{hi}FoxP3^{+}$ y $CD25^{low}FoxP3^{+}$ entre ambos grupos.

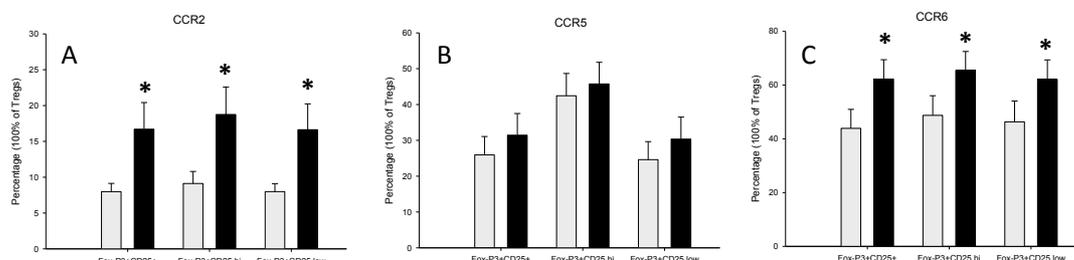


Figura 21. Porcentaje de expresión de CCR2 (A), CCR5(B), y CCR(C) por la población total de Tregs y de subpoblaciones $CD25^{hi}FoxP3^{+}$ y $CD25^{low}FoxP3^{+}$ (CyE) en sangre periférica de pacientes con TDM (rectángulos negro) y controles sanos (rectángulos grises)

5.4. Los pacientes con TDM presentan un incremento en la producción de IL10 por las poblaciones de linfocitos T reguladores $CD3^{+}CD4^{+}CD25^{+}FoxP3^{+}$.

Hemos investigado la expresión de IL10 por Tregs estimulados con PMA de pacientes y controles (Figura 22). Hemos encontrado que la frecuencia de Tregs que expresan IL10 era significativamente mayor en los pacientes que en los controles. Observamos que la sobreproducción de IL10 se explica por el incremento significativo de la frecuencia de Tregs en estadios de maduración/activación T_{EM} y T_E que expresan esta citoquina en los pacientes con TDM.

También hemos medido los niveles séricos de IL10 en ambos grupos (Figure 22). Encontramos que los niveles circulantes de IL10 son significativamente mayores en el grupo de pacientes con TDM que en el grupo de controles sanos.

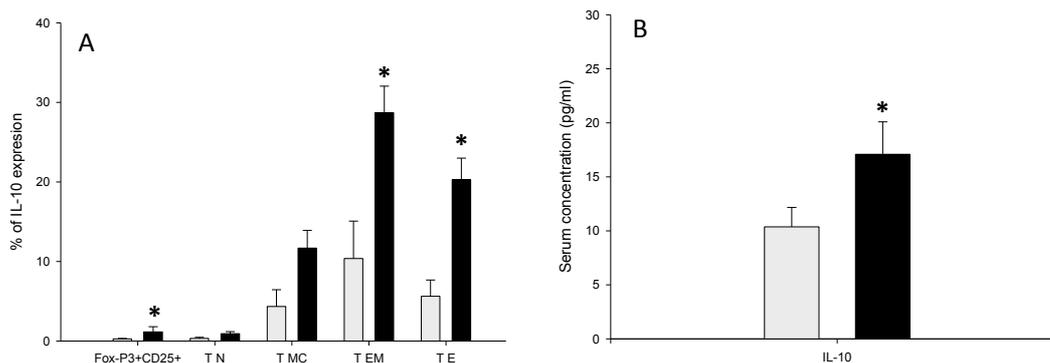


Figura 22. Expresión de IL-10 por el total de T regs y por sus subpoblaciones por estadios de activación/diferenciación tras estimulación con PMA e ionomicina (A) y niveles séricos de IL10 (B) de pacientes con TDM (rectángulos negros) y controles sanos (rectángulos grises).

5.5. Los linfocitos T CD4+ de los pacientes con TDM muestran un patrón alterado de producción de citoquinas con aumento de la producción de IL-17A y TNF.

Estudiamos la expresión de IFN gamma, IL-4, IL-17A y TNF por los linfocitos T CD4+ estimulados con PMA de los pacientes con TDM y el grupo control.

Los linfocitos T CD4+ de los pacientes con TDM muestran un patrón alterado de producción de citoquinas con aumento de la producción de IL-17A y TNF.

Estudiamos la expresión de IFN gamma, IL-4, IL-17A y TNF por los linfocitos T CD4+ estimulados con PMA de los pacientes con TDM y el grupo control

Encontramos que el porcentaje del total de linfocitos CD4+ que expresaban IL-17A y TNF en los pacientes con TDM era significativamente mayor que en el grupo control (figura 23). Este aumento de producción de IL-17A se observó en los estadios de activación/diferenciación T_N, T_{CM} y T_{EM} de los linfocitos T CD4+ y sin embargo, el de TNF se cuantificó en las T_{CM}, T_{EM} y T_E. No existieron diferencias significativas en la expresión de IL-4 en el total de linfocitos T CD4+ ni en sus diferentes estadios de activación/diferenciación. Sin embargo en los estadios T_{EM} y T_E se observó un aumento de la expresión de IFN gamma en las subpoblaciones T_{EM} y T_E los pacientes con TDM.

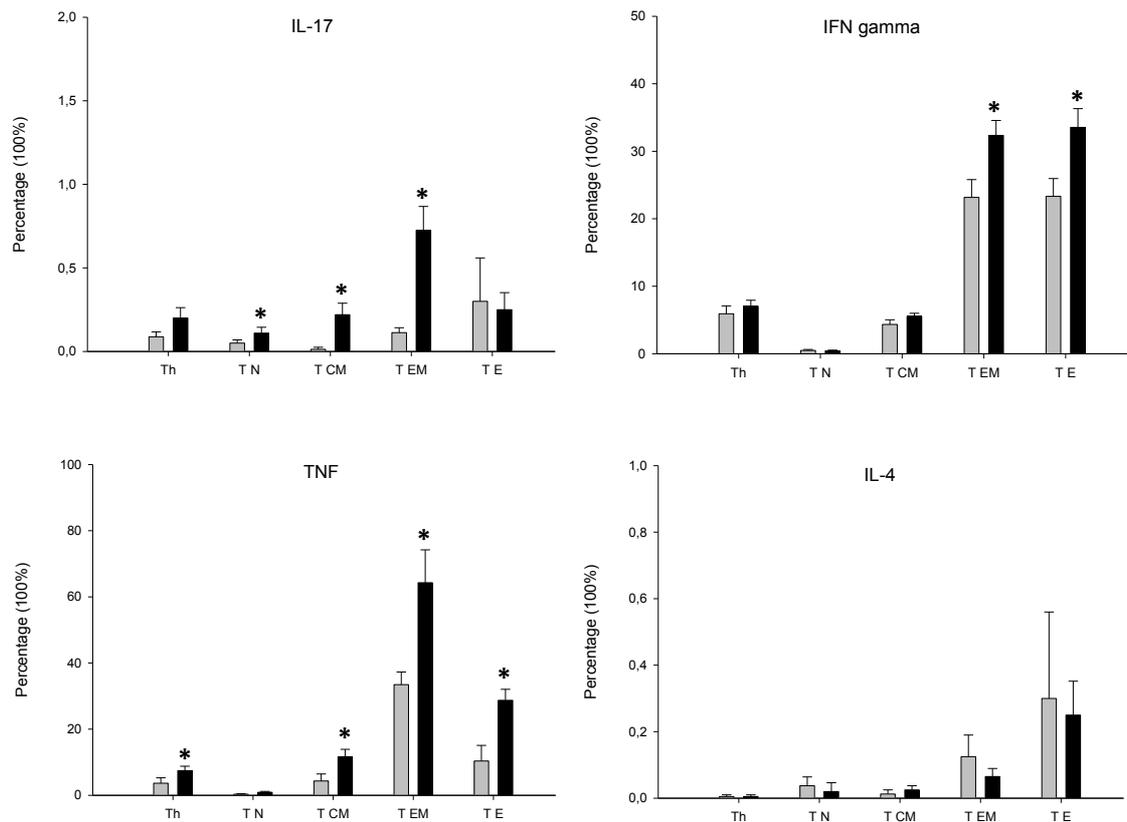


Figura 23. Expresión de las citoquinas intracelulares IL-17, IFN gamma, TNF e IL-4 por linfocitos CD4+ y por sus subpoblaciones T_N, T_{CM}, T_{EM} y T_E estimulados por PMA mas ionomicina de pacientes con TDM (rectángulos negros) y controles sanos (rectángulos grises).

Se calculó el número de linfocitos T CD4+ con capacidad de producción de las citoquinas analizadas en los pacientes con TDM y los controles sanos. (Figura 24). Observamos que el numero total de linfocitos T CD4+ y el de todas sus subpoblaciones T_N y T_{CM}, T_{EM} y T_E que pueden expresar IL-17A es significativamente mayor en pacientes con TDA que en controles. También comprobamos que el número de linfocitos T CD4+ totales y de las subpoblaciones T_{MC}, T_{EM} y T_E con capacidad de producción de TNF estaba aumentado en los pacientes con TDM. Además, pacientes con TDM también muestran incremento en el número de los linfocitos CD4+ en los estadios de activación T_{EM} y T_E con capacidad de producción de IFN gamma.

Resultados

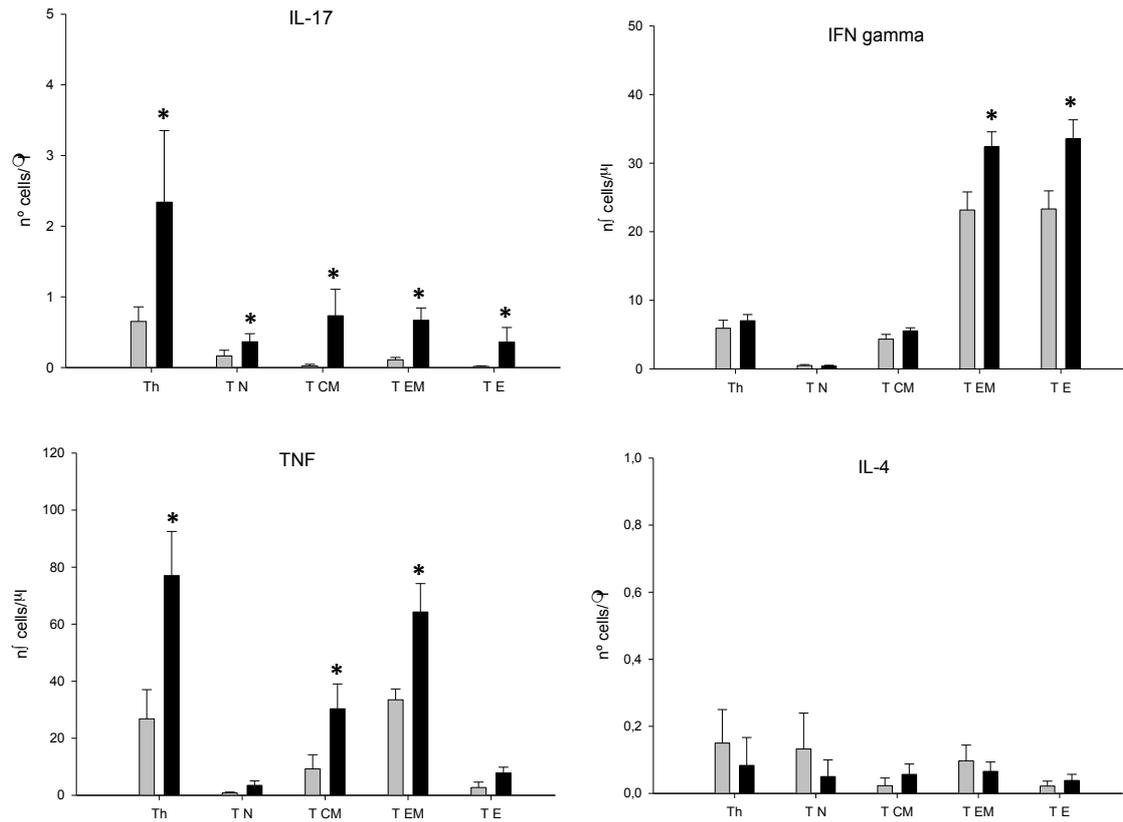


Figura 24. Número de linfocitos circulantes CD4+ y de sus subpoblaciones T_N, T_{CM}, T_{EM} y T_E con capacidad de expresión de IL-17, IFN gamma, TNF e IL-4 de pacientes con TDM (rectángulos negros) y controles sanos (rectángulos grises).

Discusión

Para evitar reiteraciones de contenidos, la discusión se realiza en conjunto de los resultados de los protocolos de los objetivos 1, 2 y 3 y a continuación la de los 4 y 5.

6.1 Consideración social de la enfermedad mental en Twitter

Los medios de comunicación poseen y ejercen una función muy relevante en la generación de la opinión pública y condicionan la sensibilidad del público respecto a una determinada cuestión (186–188). Internet y las redes sociales han cambiado la forma de interactuar y de comunicarse. Hoy en día el uso de las redes sociales está muy extendido, y una gran proporción de la población dispone de un perfil en alguna de las redes sociales. Conscientes de esta accesibilidad y empleo de las comunicaciones mediadas por sistemas electrónicos, los medios de comunicación utilizan sus perfiles en redes sociales para distribuir noticias y conectar con sus seguidores. Twitter es considerado en un canal adecuado y válido de comunicación.

En nuestro estudio hemos observado que los medios de comunicación norteamericanos muestran más interés por las enfermedades psiquiátricas que por las médicas seleccionadas como control, que incluían a las causantes de mayor mortalidad en ese país y en el mundo occidental en general y las principales causas de enfermedad neurodegenerativa y la infección por el VIH, por el incremento de su prevalencia y marcado impacto en el paciente y su entorno y por su gran relevancia social, respectivamente.

Nuestros resultados muestran que los medios de comunicación están interesados en las enfermedades psiquiátricas. En las últimas décadas, ha existido un gran estigma asociado a las enfermedades psiquiátricas, que tiene múltiples manifestaciones. Esta actitud social negativa hacia la enfermedad mental tiene consecuencias negativas en las personas que las sufren. Basándose en esta realidad, se podría hipotetizar que los medios de comunicación no se interesan por las enfermedades psiquiátricas. Sin embargo, nuestros resultados demuestran lo contrario.

El número de tuits emitidos sobre enfermedades psiquiátricas por los 15 medios de comunicación seleccionados desde sus cuentas oficiales de Twitter es mayor que sobre físicas estudiadas. Esta tendencia en la distribución de información ha progresado a lo largo de los 10 años de estudio.

El interés de los medios de comunicación por la enfermedades y condiciones de la salud mental es heterogénea y se centra en un grupo reducido de trastornos. Además, resulta interesante observar que el protagonismo concedido a cada enfermedad, medido por el número de tuits y el porcentaje que supone del total, no se correlaciona con la prevalencia de la entidad clínica. Así, la disforia de género y el suicidio, que son poco frecuentes, acumulaban el 50% de los tuits. Por el contrario, los trastornos de ansiedad y depresión, que son muy frecuentes en la población, sólo generaron una cuarta parte de los tuits. Y más significativo aún, es el caso de la esquizofrenia y el trastorno bipolar, que únicamente protagonizaron un 1% de los tuits cada una. Esta ausencia de correlación entre el número de tuits y la prevalencia y/o morbimortalidad de las entidades clínicas también se observó en el grupo control. Este hallazgo resulta consistente con resultados de estudios previos, que han descrito como algunas enfermedades crónicas como la HTA están poco representadas en Twitter en relación a su gran prevalencia y otras como la Diabetes Mellitus o la insuficiencia cardiaca están más representadas de lo esperado por su prevalencia (189).

El interés del público general, representado por los usuarios de Twitter, por las enfermedades psiquiátricas ha sido notorio. Esta actitud se ha cuantificado a través de los retuits, que son considerados un indicador interés por la temática del tuit. Nuestros hallazgos demuestran que la ratio retuit-tuit es significativamente mayor en las enfermedades psiquiátricas que en las médicas control. Aun cuando existe una clara correlación entre el número de tuits emitidos por los medios de comunicación respecto a una determinada enfermedad y el número de retuits generados por los usuarios, ésta se ve modulada por las características de cada entidad clínica. Así pues, los tuits referentes a disforia de género, ansiedad o autismo tienen una mayor probabilidad de ser retuiteados que los tuits referentes a suicidio, adicciones, anorexia, bulimia o TDAH. Este fenómeno se puede deber a múltiples causas, no excluyentes entre sí. En primer

lugar, Twitter permite participar de forma anónima, lo que puede facilitar la expresión de personas que se sienten estigmatizadas por su patología mental. Estudios previos, han descrito la existencia de un fenómeno de “Comunidad Twitter” cuando se participa en conversaciones sobre salud mental en Twitter, lo que facilita la expresión de emociones, la búsqueda y encuentro de apoyo y comprensión o la sensibilización con el sufrimiento (72). Por tanto, el uso anónimo de Twitter favorece y es elegido preferentemente por personas con limitaciones sociales reales o percibidas (190). El colectivo de individuos transexuales utiliza las redes sociales para darse visibilidad, lo que puede explicar la gran repercusión de los tuits sobre disforia de género (191). En segundo lugar, Twitter está más extendido entre jóvenes y adultos de mediana edad, y por tanto nuestros hallazgos se podrían explicar por un cambio en la visión de la salud mental de estas generaciones respecto a sus predecesoras (192). La edad de las personas influye en sus intereses sobre la salud con limitada preocupación por las enfermedades propias de fases más avanzadas de la vida (193). En tercer lugar, se ha descrito una mayores tasas de empleo de redes sociales por parte de personas con patología mental (194–196). En cuarto lugar, los profesionales de la salud e instituciones y organizaciones dedicadas al cuidado de pacientes pueden también contribuir a la difusión de información relacionado con salud mental. Sin embargo, la actitud de los profesionales de la salud, como por ejemplos los médicos de atención primaria, hacia la salud mental no puede ser considerada óptima en el momento actual. Además, las noticias relacionadas con la disforia de género o el suicidio es habitual que aparezcan en los titulares de las noticias y se hacen “virales” en las redes sociales.

La información transmitida por los medios de comunicación es elegida cuidadosamente y pretende influir considerablemente sobre la sociedad, y a largo plazo contribuye al conocimiento y a las opiniones culturales, científicas y sociales de los individuos y de la sociedad. Basándonos en nuestros resultados, podemos concluir que los medios de comunicación no contribuyen a la exclusión de las enfermedades psiquiátricas, puesto que dedican un gran número de tuits a la patología mental. Sin embargo, los resultados encontrados respecto al suicidio, que se encuentra entre los temas de salud mental más tratados por los medios de comunicación, deberían ser analizados con cautela. Se ha descrito que el conocido efecto Werther también existe al

informar sobre suicidios a través de las redes sociales, incluyendo Twitter (197,198). Por tanto, se debería tener cautela también a la hora de tratar este tema en las redes sociales. Afortunadamente, la ratio retuit-tuit de los tuits referentes a suicidio era baja.

Como se ha referido previamente las redes sociales en general y Twitter en particular son un instrumento de comunicación interpersonal cada vez más frecuentemente utilizado en nuestra sociedad. Se ha postulado que los contenidos de los tuits con análisis de sus contenidos y la frecuencia de su emisión son un parámetro eficiente de análisis de los intereses de la sociedad (199). Recientes estudios han demostrado la utilidad de las redes sociales para realizar investigación médica e incluso intervenciones con finalidad terapéutica (68,200). Las enfermedades mentales son un tema que genera gran interés entre los usuarios de Twitter (8). Para avanzar en el conocimiento de las actitudes sociales en la salud y patología mental investigamos la presencia entre los usuarios de Twitter de tuits referentes a un proceso psiquiátrico de reciente descripción como es Hikikomori.

En nuestro trabajo, investigamos los tuits referentes a Hikikomori en varios idiomas que están entre los más hablados en occidente (inglés, español, francés, italiano, catalán,). Hasta el momento, que nosotros sepamos, no se había realizado ningún estudio sobre Hikikomori en Twitter. Además, hemos de la investigación cuantitativa del total de tuits emitidos durante los 6 meses consecutivos elegidos, realizamos un análisis cualitativo de su contenido. En nuestra base de datos los idiomas más utilizados han sido el inglés y el italiano. Una parte considerable de los tuits no pudieron ser analizados por falta de información o contexto suficiente en el tuit o por hacer un uso trivial o aleatorio del término. La mayoría lo consideraban patológico y lo solían abordar de forma genérica (problema social alarmante, rasgos de su psicopatología, etc.). Un porcentaje menor de tuits incluía un testimonio o relato y una minoría tenía un carácter solidario o de apoyo. Más de un 10% de los tuits hacían referencia a Hikikomori fuera de Japón, con una sorprendente mayoría describiendo este fenómeno en Italia. Los términos más frecuentemente asociados a los tuits fueron Japón, salud mental, juventud, sociedad y cultura. La evolución temporal no mostró un

patrón específico ni picos en el volumen de los enviados. Los tuits con referencias científicas fueron minoritarios.

La accesibilidad y el anonimato de Twitter convierte a esta red social en un posible escenario en el que se comuniquen y contacten jóvenes socialmente aislados. En nuestro estudio hemos tratado de identificar usuarios que refieran comportamientos Hikikomori o que lo describan en una persona cercana. Puede plantearse que los usuarios de Twitter tuviesen intención de encontrar potenciales dianas para realizar intervenciones a través de redes sociales. Curiosamente, los tuits con este tipo de relatos (hasta un 18% de los tuits) consideraban Hikikomori como patológico en la mitad de las ocasiones aproximadamente, lo que refleja como las personas que refieren síntomas de este proceso con frecuencia no lo perciben como problemático. La consideración de Hikikomori como una enfermedad mental es objeto de debate, puesto que hay una visión compartida por muchos de que es un estilo de vida no patológico, elegido por el individuo (48).

Como hemos citado previamente, Twitter, además de ser un reflejo de la opinión pública (68,201) y una fuente de información médica, parece un escenario apropiado para que las personas afectadas reivindicquen su estilo de vida o soliciten ayuda. y un marco en el que encontrar apoyo de los iguales a través de comunidades online (72). En este contexto, hemos considerado que un análisis cualitativo de los tuits referentes a Hikikomori en lenguas occidentales puede reflejar la percepción de este fenómeno fuera de Japón y servir de sensor de su grado de extensión. Nuestros resultados indican que no existe entre los usuarios de Twitter un concepto claro y definido de Hikikomori, ya que se emplea este término con múltiples acepciones diferentes. A pesar de que en la mayor parte de los casos se hace referencia a este problema en Japón, parece haberse extendido a otros países, particularmente a Italia, que es después de Japón, el país al que más se asocia este fenómeno.

Es necesario destacar, que en el momento actual existe una gran heterogeneidad en la literatura científica al referirse a Hikikomori. Hasta el momento no se ha alcanzado un consenso sobre su naturaleza y no está aún establecido si es un fenómeno social, un

síndrome cultural, síntomas psicopatológicos o una entidad clínica propia (47). A pesar de la identificación creciente de la existencia de este fenómeno en países más allá de Japón, especialmente en países del este de Asia y en Occidente (25), y su frecuente atención por parte de profesionales de la salud mental, la confusión conceptual entre los psiquiatras y psicólogos es alta, y parece necesario un abordaje internacional y transcultural.

La existencia de testimonios personales en algunos tuits puede plantear que Twitter puede ser una herramienta con gran potencial para conectar con personas con esta conducta, y parece ser un espacio idóneo para la difusión de contenido médico relacionado, al ser precisamente en las redes sociales donde más accesibles son estas personas (52). Además, Twitter, como se ha comentado previamente, permite el anonimato, lo que facilita la expresión y comunicación de las personas con dificultades reales o percibidas en la interacción social, facilitando así la discusión de sobre Hikikomori. La escasa presencia de tuits con referencias científicas explícitas contrasta con la mayor probabilidad de ser retuiteados. Este hallazgo debe de ser un estímulo para que los profesionales de la salud, grupos editoriales y medios de comunicación compartan en sus redes sociales trabajos científicos en este campo, contribuyendo así a la difusión de información médica basada en la evidencia y al incremento del impacto de los artículos mencionados en los tuits (202).

La globalización del fenómeno Hikikomori se constata en nuestros resultados, en los que se observa como este problema es abordado y descrito en múltiples países, y los tuits con este contenido despiertan gran interés entre los usuarios de esta red social. La frecuencia de los retuits constituye una medida de interés de los usuarios por el tema tratado en el tuit, lo cual pueda estar influenciado por las emociones que les despierte (203). Además, hemos explorado el valor de los likes con este mismo propósito. Nuestros hallazgos demuestran la elevada frecuencia con que se comparten (retuits) y aprueban (likes) sus contenidos y por lo tanto el interés social suscitado. Hemos encontrado también una asociación positiva moderada entre ambos indicadores. En futuras investigaciones se debería de evaluar si los retuits y los likes tienen el mismo significado o presentar particularidades distintas.

Este creciente interés por la aparición de Hikikomori en países occidentales, especialmente en Italia donde en algunos tuits incluso se sugiere la existencia de cierta prevalencia, contrasta con la escasez de estudios (epidemiológicos, clínicos o terapéuticos) o guías clínicas fuera de Japón. Twitter es una red social en continua evolución, que refleja “a tiempo real” los sucesos del mundo, así como las opiniones de la población, y debe de ser tomada en consideración por las autoridades a la hora de detectar e intervenir sobre problemas de salud (23). Es precisamente la psicopatología nuclear de Hikikomori lo que convierte a Twitter, y al resto de redes sociales, en idóneas para aproximarse a estos pacientes (50). Las intervenciones a través de Twitter pueden lograr cambios relacionados con estilos de vida que afecten a la salud y la enfermedad (204), y por tanto, esta plataforma debe emplearse para promover estilos de vida saludable entre estas personas afectas de Hikikomori y animarlas a entrar en contacto con profesionales de la salud.

Los tuits que hacían referencia a Hikikomori como un problema médico trataban temáticas diferentes (datos epidemiológicos, resultados de estudios científicos, intervenciones terapéuticas, etc), y en trabajos futuros debe de considerarse el análisis más exhaustivo de este contenido, y compararlo con lo descrito en otros estudios que han investigado otras áreas de la medicina en Twitter.

Debe señalarse que la franja temporal seleccionada para nuestro estudio fue elegida arbitrariamente, comenzando en enero de 2018 y continuando hasta obtener un número suficiente de tuits, y al no observar ningún patrón temporal específico a los seis meses concluimos la fase de recogida de datos. En otras enfermedades si que se observa picos en el volumen de tuits coincidiendo con determinados sucesos, como por ejemplo el mes destinado a la concienciación (71). Debe señalarse que descartamos tuits porque su contenido estaba escrito en idiomas diferentes a los incluidos. De acuerdo con nuestra decisión de analizar estrictamente el contenido del tuit, sin entrar a analizar los links o fotografías asociadas los que los contenían se consideraron como no clasificables. Sin embargo, la fiabilidad y consistencia de nuestra metodología unido al gran tamaño muestral de nuestra base de datos nos hacen considerar como

relevantes nuestras aportaciones al campo de Hikikomori en las redes sociales como fenómeno global.

En investigaciones futuras, deberían adoptar una perspectiva multicultural a la hora de analizar el contenido de Twitter o de redes sociales de Japón, además de incluir en el estudio otras lenguas asiáticas y examinar el potencial de intervenciones a través de internet que traten de ofrecer ayuda a personas con Hikikomori o comportamientos relacionados. En la actualidad estamos haciendo una colaboración con psiquiatras japoneses para estudiar los contenidos en este idioma.

Para progresar en el estudio del interés social por la enfermedad mental investigamos la emisión de tuits por los usuarios de esta red en relación con psicosis, una enfermedad de marcada morbilidad y larga historia de identificación en nuestra sociedad. Como control de enfermedades médicas seleccionamos dos consideradas entre las causas de mortalidad mas prevalentes (diabetes y cáncer de mama), la principal enfermedad neurodegenerativa (Alzheimer) y una enfermedad de gran relevancia social como es la infección por VIH.

Nuestros resultados muestran que existe un patrón distinto en el contenido de la información y las actitudes mostradas por los seguidores de Twitter respecto a la psicosis y el resto de enfermedades. La mayoría de los tuits referentes a psicosis con contenido no-médico hacían un mal uso del término, y únicamente una minoría expresaban apoyo hacia estas personas. Este hallazgo está en consonancia con lo observado en su tono, que en un tercio de los casos era peyorativo. Resulta preocupante, que el término psicosis sea empleado como insulto o descalificativo con tanta frecuencia. Nuestros resultados respaldan lo observado en estudios previos que han analizado tweets referentes a esquizofrenia y psicosis (68,69,75,76) (74).

Lo extendido del uso inapropiado de los términos referentes a psicosis o la actitud peyorativa hacia esta enfermedad es aún más alarmante al compararse con los resultados obtenidos en las enfermedades seleccionadas como control. En psicosis el uso inapropiado del término fue cuatro veces más frecuente que en Alzheimer; y este

fenómeno fue absolutamente minoritario en diabetes, Alzheimer o VIH. Resulta preocupante que #schoolshooting esté entre los hashtags más frecuentemente asociados a #psychosis, y nuevamente refleja la visión negativa y el estereotipo equivocado que una proporción relevante de usuarios de Twitter tiene de la psicosis. Todos estos factores, reflejan que los pacientes con trastornos psicóticos son objeto de prejuicios, burlas o menosprecios, lo que demuestra la persistencia de estigma hacia la enfermedad mental en general, y la psicosis en particular (56,94,205,206). La mala costumbre de usar los términos “schizophrenia” o “psychosis” para referirse a la locura en su más amplio significado (afición apasionada, ideas o pensamientos inverosímiles, etc) puede ser uno de los factores contribuyentes a los hallazgos descritos (207). El estigma social tiene repercusiones negativas en la calidad de vida de las personas con enfermedades mentales (208). También ha acompañado a enfermedades físicas, siendo el VIH un ejemplo emblemático de este fenómeno, ya que ha sido durante años objeto de estigma social e incluso por parte de los profesionales de la salud (209,210). Nuestros resultados muestran que en la actualidad, el uso inadecuado del término HIV o una actitud peyorativa hacia esta infección es mínima. Solamente hemos encontrado actitudes estigmatizantes en un 3% de los tuits referentes a VIH, un porcentaje seis veces menor que el encontrado en un estudio previo (69). Esta disminución se puede explicar por diferentes factores, incluyendo el tamaño muestral, los criterios de clasificación o el tiempo transcurrido entre ambos estudios. Estos resultados respaldan la noción de que las actitudes de la sociedad hacia las distintas enfermedades es modulable y por tanto puede evolucionar, como discutiremos posteriormente.

Como se ha referido previamente, Twitter es un canal relevante de distribución y adquisición de información médica, y es por tanto necesario investigar cuáles son las áreas relacionadas con la enfermedad que más interés generan entre los usuarios y cuál es la veracidad científica de lo que se difunde. Sorprendentemente, el contenido médico referente a psicosis ha sido apropiado en todos los tuits analizados, logrando una adecuación científica mayor que el resto de enfermedades estudiadas. Este hallazgo contrasta con lo extendido que hemos observado que está el empleo inapropiado y peyorativo del término psicosis, lo que sugiere que Twitter es también empleado para la difusión de noticias médicas por parte de usuarios con cualificación al respecto. Las

áreas de interés médico son diferentes en la psicosis que en las enfermedades control. Curiosamente, la prevención ha tenido más protagonismo en los tuits referentes a psicosis o Alzheimer que en los de diabetes, VIH o cáncer de mama. La escasez de tratamientos eficaces en el caso de estas dos enfermedades puede contribuir a que la población esté más sensibilizada con su prevención, o quizá sea por el gran impacto que ambas tienen en sus familias y cuidadores (211–213). La ausencia de pruebas diagnósticas definitivas en los trastornos psicóticos puede explicar el escaso interés mostrado en Twitter por cuestiones relacionadas con el diagnóstico en esta enfermedad.

Finalmente, hemos investigado el interés mostrado por la psicosis y la difusión alcanzada por sus tuits. En el periodo de tiempo analizado en nuestro estudio de ocho días, hemos observado los tuits de psicosis han sido más retuiteados que los de las demás enfermedades. Sin embargo, la psicosis ha sido la enfermedad con menor impacto y alcance de todas, y por tanto, sus tuits los que menos difusión han alcanzado. La menor difusión se debe a que un menor número de usuarios han contribuido a este tema y además, éstos tienen menos seguidores que los que han participado en las enfermedades control. Respaldando así, la existencia de una menor consideración hacia esta enfermedad, no sólo en términos cualitativos sino también cuantitativos. Este hallazgo coincide con lo observado en el análisis de los tuits enviados por los medios de comunicación, como se ha referido previamente.

Twitter no sólo es un reflejo de la actitud de la sociedad hacia una enfermedad, sino que es también una herramienta potencial para el desarrollo de campañas informativas orientadas al cambio en comportamientos relacionados con la salud tanto a nivel individual como colectivo (214). Nuestros resultados respaldan la noción de que las actitudes sociales pueden cambiar, como se ha observado en el VIH o cáncer de mama. Por tanto, es posible que ocurra lo mismo con los trastornos psicóticos. Futuros estudios de análisis de contenido podrán valorar la eficacia de las campañas y acciones que se acometan para superar esta barrera social que sufren este tipo de pacientes (215). Es necesario que los profesionales de la salud, las sociedades científicas, las asociaciones de pacientes y otras instituciones implicadas adopten una actitud activa en

las redes sociales. Además, estos pacientes usan de forma habitual redes sociales (78), y a pesar de que Twitter permite el anonimato es frecuente que se identifiquen como pacientes, por lo que es probable que les llegué esta información positiva y contribuya así a mejorar su calidad de vida (70,216).

El descenso sustancial en las actitudes estigmatizantes y la mejoría en la consideración social observada en los últimos años en algunas enfermedades como VIH o cáncer de mama, no se ha observado en psicosis. Por un lado hemos observado como en Twitter el término psicosis se emplea con frecuencia como insulto o burla; pero por otro lado, observamos que los tuits referentes a psicosis con contenido médico son científicamente apropiados. Por tanto, Twitter se podría utilizar como una herramienta adecuada para la promoción de hábitos saludables y la divulgación de información médica que contribuyese a la sensibilización con los trastornos psicóticos.

Desde el punto de vista de la metodología de estudio empleada debe señalarse que la herramienta de búsqueda en Twitter empleada en nuestra investigación utiliza Twitter Firehose data stream lo que le permite acceso al 100% de los tuits de dominio público con un determinado criterio de búsqueda (217). Esto permite que se analice población total de tuits y no de una muestra reducida cómo se ha hecho en estudios previos sobre salud en Twitter en las que se accede únicamente a un 1% de los tuits. Hasta el momento, este es el primer trabajo que analiza la totalidad de los tuits referentes a psicosis en un determinado periodo de tiempo. Sin embargo, se debe señalar la potencial limitación en el estudio cualitativo de los contenidos de los tuits. Los sistemas de clasificación y las categorías creadas tienen un grado inherente de subjetividad, que hemos tratado de minimizar mediante un entrenamiento exhaustivo del equipo investigador. A pesar de sus limitaciones, esta metodología de análisis de contenido ha sido empleada en estudios médicos en Twitter previamente (199,218), y se pueden aplicar a diversas temáticas. Se ha descrito también el uso de “computerized machine-learning methods” para identificar temas discutidos en redes sociales e incluso para clasificar el contenido médico abordado (219), pero nosotros consideramos más fiable el análisis cuando es realizado por personas, y más aún, si son especialistas en salud mental.

6.2 Alteraciones del sistema inmunoinflamatorio en el TDM.

La etiopatogenia de la TDM no se conoce con precisión pero existen hallazgos que indican que es multifactorial. Su asociación con alteraciones del sistema inmunoinflamatorio se ha establecido (152,220,221). Sin embargo, junto a la contrastada existencia de alteraciones sistémicas de carácter inflamatorio, la función de las células del SI solo se conoce de forma parcial. La relevancia de la respuesta innata en la patogenia del TDM ha sido postulada en trabajos previos (222–224). Los monocitos son una población celular clave en la respuesta a las infecciones bacterianas y también en la regulación y activación de las inflamatorias (166). Nuestros hallazgos muestran que los pacientes con TDM tienen unos niveles circulantes normales de monocitos, en consonancia con lo descrito en estudios previos (154,225–228). Los monocitos circulantes en sangre periférica constituyen una población celular dinámica y versátil compuesta por subpoblaciones diversas con funciones diferentes (229,230). Nosotros hemos observado alteraciones en la distribución de las distintas subpoblaciones en los pacientes con TDM, que presentan una expansión de los monocitos intermedios y una disminución en el porcentaje de los clásicos en comparación con el grupo control. Nuestros resultados sostienen la existencia de un aumento en la diferenciación de monocitos clásicos hacia la población de intermedios en los pacientes con TDM (169). Resulta interesante, que la expansión observada en los monocitos intermedios ha sido descrita en varias enfermedades inflamatorias (231). En estudios previos se ha observado el valor pronóstico de los monocitos intermedios para eventos cardiovasculares en algunas enfermedades crónicas (231). De forma coincidente, en estudios previos también se ha descrito una disminución de los monocitos clásicos en enfermedades inflamatorias crónicas (232). Teniendo en cuenta que los pacientes reclutados en nuestro estudio no presentaban comorbilidades, nuestros hallazgos sugieren que la redistribución encontrada en las subpoblaciones monocitarias en nuestros pacientes con TDM no se explica por la presencia de otras enfermedades.

Resultados contradictorias se han publicado respecto a las subpoblaciones de monocitos clásicos y no-clásicos en TDM (154,233,234). Las diferencias en metodología y en las poblaciones objeto de estudio pueden explicar las discrepancias observadas entre los estudios. Nuestros resultados en los que respecta a la expansión de monocitos intermedios y retracción de monocitos clásicos en el TDM, está en línea con los descritos en un trabajo publicado recientemente, que empleó una metodología parecida a la nuestra (233). Además, observamos que el porcentaje de monocitos no-clásicos es normal en pacientes con TDM, lo que puede explicar porqué en los estudios previos realizados en TDM que sólo estudiaban las subpoblaciones clásicas y no-clásicas de monocitos no encontraban diferencias (154,225,226). Las diferencias existentes en las características físicas de los pacientes, así como la edad, IMC, intensidad de la enfermedad y otros factores epidemiológicos, como la dieta, pueden también explicar las diferencias encontradas en nuestro estudio respecto a estudios previos.

A continuación, investigamos también la función pro-inflamatoria de los monocitos analizando la expresión celular de TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-10. Nuestros resultados muestran que existe una expresión alterada de las citoquinas pro-inflamatorias en los monocitos de los pacientes con TDM. En el grupo de pacientes, los monocitos intermedios además de estar incrementados en porcentaje, presentan un aumento en la expresión de IL-1 β e IL6, y los monocitos clásicos y no clásicos de la de IL-1 β , respaldando la idea de que existe un estado inflamatorio en estas células. Adicionalmente, los monocitos no-clásicos muestran una disminución de la expresión de IL6 y TNF- α en comparación con el grupo control. La heterogeneidad funcional existente y las alteraciones en las subpoblaciones de monocitos afectan al análisis de la expresión de citoquinas en los monocitos circulantes. Curiosamente, en pacientes con TDM, se han descrito resultados contradictorios respecto a la producción de IL-1, IL-6 y TNF: aumento, disminución o igual que en controles sanos (156,235–237). La aparente contradicción entre unos resultados y otros, se puede deber a diferencias en las preparaciones celulares, los modelos experimentales o metodología empleada en las distintas mediciones; así como a diferencias en las características clínicas de los pacientes, o controles analizados. Nuestros resultados resaltan la necesidad de tener en cuenta a las tres subpoblaciones de monocitos y aporta luces para entender los motivos

de las discrepancias entre los estudios. El análisis del total de monocitos oculta las alteraciones cuantitativas y cualitativas que nos hemos encontrado en las distintas subpoblaciones.

Los niveles circulantes de citoquinas y su potencial relevancia como biomarcadores clínicos ha sido extensamente estudiado en pacientes con TDM. Los resultados descritos hasta el momento son heterogéneos; recientemente, dos metaanálisis han encontrado elevados los niveles circulantes de IL-1, IL-6 y TNF- α (238,239). En línea con lo descrito en estudios previos, hemos encontrado un aumento de las concentraciones circulantes de IL-1 β y TNF- α en pacientes con TDM en comparación con el grupo control, pero sin diferencias significativas en los niveles de IL-6 entre ambos grupos de participantes. Las causas de este incremento en los niveles de TNF- α e IL-1 β parecen complejas. Múltiples células del SI y de otros órganos y aparatos pueden producir IL-1 β y TNF- α (240,241). Probablemente, la población de monocitos intermedios que hemos encontrado expandida y con una expresión incrementada de IL-1 β , haya contribuido a este aumento de los niveles séricos de IL-1 β . También puede contribuir la producción elevada de esta citoquina encontrada en las subpoblaciones de monocitos clásicos y no-clásicos. Sin embargo, la expresión de TNF- α se encontraba normal en las tres subpoblaciones monocitarias, lo que excluye a estas células de ser la causa del incremento observado en los niveles séricos circulantes de TNF- α . Diferentes mecanismos pueden estar implicados en las alteraciones observadas en los pacientes con TDM. Nuestros criterios de inclusión de los pacientes con TDM excluyen la posible implicación de enfermedades inflamatorias concomitantes, metabólicas o de otro tipo como factores implicados.

Se ha demostrado en trabajos previos que la translocación bacteriana estimula al sistema inmune y produce inflamación a nivel sistémico (242). En nuestro trabajo, hemos investigado si los pacientes con TDM sufren translocación bacteriana. La síntesis hepática de LBP se promueve por LPS, y el complejo LBP-LPS se une a CD14 en la superficie del monocito. LBP tiene un pico en plasma 2-3 días después de que el producto bacteriano haya pasado a torrente sanguíneo, y los niveles permanecen elevados hasta 72 horas después (243). En varios escenarios clínicos distintos, se ha

objetivado que los niveles plasmáticos de LBP son un mejor reflejo de una exposición mantenida a productos bacterianos y sus endotoxinas, que la propia medición de estos productos por su limitada vida media (244). Nuestros datos muestran, que los pacientes con TDM tienen elevados los niveles séricos de LBP, en consonancia con lo descrito en un trabajo reciente (245). Este escenario clínico con aumento de los niveles séricos de LBP en pacientes con TDM, es distinto del de los pacientes con sepsis en los que se produce una exposición aguda y masiva a LPS que produce incrementos muy marcados de las concentraciones de LBP (246). Sin embargo, la subpoblación de pacientes con TDM con niveles muy elevados de LBP muestra una disminución en el número de monocitos con respecto a los pacientes con niveles normales de LBP. Lo que respalda la noción de que la translocación bacteriana tiene un papel en las alteraciones monocitarias (245).

Múltiples causas pueden contribuir a la translocación bacteriana en pacientes con TDM. Sin embargo, nuestros criterios de inclusión excluyen la existencia de una infección bacteriana reciente o intercurrente. En los últimos años, se ha concedido gran protagonismo al denominado eje intestino-cerebro que conecta las emociones y capacidades cognitivas cerebrales con el funcionamiento intestinal, y su implicación en las enfermedades psiquiátricas (247,248). Hemos investigado la permeabilidad de la barrera intestinal en pacientes con TDM cuantificando los niveles séricos de I-FABP y zonulina, que son considerados marcadores periféricos válidos de la funcionalidad intestinal (249,250). Hemos encontrado niveles séricos de I-FABP elevados en pacientes con TDM en comparación con sujetos sanos, lo que respalda la existencia de alteraciones en la permeabilidad intestinal que favorecen la translocación bacteriana. Se ha sugerido que un aumento de la permeabilidad intestinal favorece la translocación bacteriana (245); se ha sugerido el incremento de la permeabilidad intestinal como un mecanismo patológico implicado en las enfermedades metabólicas (251), enfermedades reumatológicas (252,253) y en la infección por VIH (254), teniendo todas estas enfermedades en común la persistencia de inflamación y la asociación de un riesgo mayor de depresión (255,256). Al ser un estudio transversal no es posible inferir causalidad, pero si es posible sugerir que la afectación de la permeabilidad intestinal tenga un papel clave en el incremento de la translocación bacteriana observado en los

pacientes con TDM. Hasta el momento no se ha demostrado ninguna relación causal, pero nuestros datos sugieren que la alteración de la permeabilidad intestinal y la translocación bacteriana pueden ser los causantes de la inflamación sistémica observada en los pacientes con TDM.

Investigamos también en los pacientes con TDM el compartimento de linfocitos T CD4+ que desempeña una función esencial en la regulación del SI y de la actividad de las células de la respuesta innata y de forma crítica de la adaptativa. La población celular CD4+ es heterogénea con diferentes patrones de secreción de citoquinas y estadios de activación/diferenciación. Entre las más relevantes en el control de los estadios inflamatorios y caracterizadas por la diferente capacidad de secreción de estos medidores se puede destacar a la subpoblación Tregs y a las Th1, Th2 y Th17.

Los linfocitos CD25⁺FoxP3⁺ Treg desempeñan una función esencial en el control de la activación del SI con marcada capacidad supresora. Nuestros hallazgos muestran un claro incremento en las cifras circulantes de CD25⁺FoxP3⁺ Tregs y en su proporción respecto al total de la población de linfocitos T CD4⁺ en los pacientes con TDM. Estudios previos han descrito resultados similares, sin embargo, otros grupos han encontrado lo contrario, es decir con disminución de estos linfocitos en estos enfermos. Diversas razones no mutuamente excluyentes pueden explicar esta heterogeneidad en los resultados. Primero, las características socio-demográficas de la muestra poblacional objeto de estudio. Nosotros hemos estudiado un grupo de pacientes y un de controles sanos emparejados por sexo, edad, IMC, raza y nivel de tabaquismo. Todos los sujetos que han participado en el estudio pertenecen a un área epidemiológica española con marcada similitud. Segundo, la existencia de comorbilidad previa o actual que pueda tener efecto sobre el SI, incluyendo también los tratamientos recibidos. Nosotros hemos evitado esta posibilidad con la introducción de criterios de exclusión exigentes que posibilitarán estudiar una muestra de pacientes con ausencia de factores potenciales de confusión. Tercero, la variabilidad de las características clínicas de los pacientes con TDM. Decidimos centrar nuestro estudio en una muestra de pacientes con sintomatología persistente a pesar de recibir tratamiento farmacológico desde hace al menos 12 semanas en la mayoría de los enfermos.

Seleccionar pacientes que reciben medicación específica para la enfermedad puede tener el inconveniente de su posible interferencia con el SI, pero hemos considerado apropiado incluir enfermos resistente a al menos una línea de tratamiento farmacológico por la homogeneidad clínica que conforman. Pacientes con estas características pueden ser una población diana adecuada para investigar potenciales alteraciones en Tregs asociadas a la enfermedad. Por tanto, la expansión de T regs observada en nuestro trabajo no puede ser atribuida a la normalización de T regs descrita en pacientes que responden a tratamiento con antidepresivos porque los enfermos permanecían con el cuadro clínico de TDM (257). Cuatro, variabilidad en la metodología empleada para identificar linfocitos T reguladores. Hemos utilizado técnicas de citometría de flujo policromáticas para la identificación y cuantificación de T regs. Por tanto, nuestros resultados apoyan el postulado de que existe una expansión de los linfocitos T regs en pacientes con TDM.

Los linfocitos T regs son una población celular dinámica y versátil compuesta de distintas subpoblaciones con funciones diversas (258). Por tanto, hemos investigado las subpoblaciones de T regs $CD25^{hi}FoxP3^{+}$ y $CD25^{low}FoxP3^{+}$ y encontramos que ambas están expandidas en pacientes con TDM y en los distintos estadios de diferenciación/maduración T_N , T_{CM} , T_{EM} y T_E . Sin embargo, los linfocitos T reguladores muestran un sesgo selectivo relativo en la diferenciación caracterizada por un desarrollo preferencial de T_N . Teniendo en cuenta que los linfocitos T reguladores “tímicos” muestra fenotipo T_N y son habitualmente estables y de vida media larga, es posible sugerir que existe un acúmulo preferencial de esta subpoblación en pacientes con TDM (259). También encontramos un aumento de los $CD25^{low}FoxP3^{+} T_{EM}$ que han respondido a una señal antigénica, lo que sugiere una presión de estimulación en TDM. (260). Desde una perspectiva funcional destaca que los linfocitos Tregs de los pacientes tiene una mayor frecuencia de expresión de IL-10 que se escribe de forma preferente a los que se encuentran en estadios T_{EM} and T_E .

La expresión de CCR por linfocitos T reg regula su circulación y migración a tejidos (261). Al igual que en estudios previos, hemos encontrado un incremento de la expresión de CCR6 y CCR2 en los linfocitos T regs de pacientes con TDM. Observamos

además que no se debe a un aumento generalizado porque la de CCR5 es normal. Se ha descrito que CCR2 y CCR6 son necesarias para asegurar una eficiente migración a tejido inflamatorio.

Nuestros resultados muestran que las alteraciones del compartimento linfocitario CD4+ no se adscriben selectivamente a los Tregs sino que también están alteradas otras subpoblaciones con marcada relevancia funcional. Se observa que en estos enfermos se produce un aumento preferencial de la diferenciación Th17 y de los estadios efectores Th1, sin compromiso de los Th2. Debe señalarse que simultáneamente se observa un incremento de los linfocitos CD4+ que expresan TNF. Teniendo en cuenta que la expresión de estas citoquinas no es homogénea entre todos los estadios de activación/diferenciación ni en el compromiso de los del estadio T_N se puede proponer que además de elementos de diferenciación linfocitaria CD4+ de localización tímica participen en la inducción y mantenimiento de la disfunción de este compartimento celular elementos adquiridos. Señales de activación antigénica y/o ambiental pueden favorecer la progresión de la diferenciación Th17 y la inducción de la Th1 y producción de TNF.

Todos estos datos indican que en el TDM se observa un estado sistémica inflamatorio con un compromiso funcional de los linfocitos T CD4+. En estos pacientes la expansión de linfocitos Tregs no es capaz de conseguir el adecuado control de la producción de mediadores proinflamatorios ni del estado funcional monocitario. Además se asocia a una desviación del equilibrio interno de las subpoblaciones secretoras de citoquinas con expansión preferencial de la Th17 y de los secretores de TNF así como parcial de las Th1. Estos hallazgos incrementan la consideración de la asociación de TDM con un estado proinflamatorio sistémico y de disfunción inmunitaria análogo a otros procesos en los que la relevancia patogénica del SI está establecida. La búsqueda de alternativas de inmunomodulación abren a la esperanza de encontrar nuevas alternativas terapéuticas para estos pacientes.

Conclusiones

De los resultados obtenidos en nuestro trabajo se obtienen las conclusiones que se enumeran a continuación con el orden de los objetivos planteados.

1. Los medios de comunicación norteamericanos muestran más interés en la red social Twitter por las enfermedades psiquiátricas que por las médicas y con una distribución heterogénea entre las entidades nosológicas y no relacionada con su prevalencia. El interés generado en los seguidores es ascendente y mayor que el provocado por entidades clínicas orgánicas y muestra matices diferenciales en las distintas condiciones y enfermedades mentales.

2. Los usuarios de Twitter de lenguas occidentales emplean el término Hikikomori con predominio de su percepción como un problema de salud mental asociándose de forma preferente a Japón, juventud y aislamiento social y/o cultural. Sin embargo, esta consideración no es unívoca y una minoría lo considera como una opción de estilo de vida auto-impuesta. El contenido provoca interés en la red social.

3. El patrón de contenidos de psicosis en los usuarios de Twitter es característico con predominio de los no médicos y con una mayor frecuencia del empleo inadecuado del término y del tono peyorativo con respecto a lo observado en enfermedades médicas. Sin embargo, los contenidos suelen ser apropiados y con orientación hacia la prevención de la enfermedad. Su impacto en la red social es limitado.

4. Los pacientes con trastorno mayor depresivo (TDM) presentan un estado proinflamatorio sistémico con niveles elevados circulantes de las citoquinas proinflamatorias interleucina (IL) 1 beta y del factor de necrosis tumoral alfa (TNF) con marcadores de alteración estructural de la barrera intestinal y aumento de la translocación bacteriana.

5. Los enfermos con TDM muestran una redistribución de las subpoblaciones monocitarias circulantes con expansión de los monocitos intermedios, que presentan un aumento en la expresión de IL-1 β e IL6 y retracción de los clásicos que tienen incrementada selectivamente la de IL-1 β . La afectación monocitaria se relaciona con el nivel de translocación bacteriana.

6. Los linfocitos T CD4+ pacientes con TDM presentan alteraciones de sus subpoblaciones funcionales. Muestran expansión de los linfocitos T reguladores (Treg) con preferencia de los que se encuentran en el estado de activación/diferenciación T_N, con expresión incrementada de CCR6 y CCR2 y de la producción de IL10. Se observa, además, predominio de la diferenciación de Th17 y de la producción de TNF y parcial de Th1 sin compromiso de los Th2.

Referencias

1. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2012 Dec 15 [cited 2019 Jan 23];380(9859):2197–223. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23245608>
2. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA psychiatry* [Internet]. 2015 Apr 1;72(4):334–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25671328>
3. Hesse BW, Moser RP, Rutten LJ. Surveys of physicians and electronic health information. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Mar 4;362(9):859–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20200398>
4. Lee K, Hoti K, Hughes JD, Emmerton L. Dr Google and the consumer: a qualitative study exploring the navigational needs and online health information-seeking behaviors of consumers with chronic health conditions. *J Med Internet Res* [Internet]. 2014 Dec 2;16(12):e262. Available from: <http://www.jmir.org/2014/12/e262/>
5. Susannah Fox and Maeve Duggan. Health Online 2013 | Pew Research Center. national survey by the Pew Research Center's Internet & American Life Project. 2013.
6. Pershad Y, Hangge PT, Albadawi H, Oklu R. Social Medicine: Twitter in Healthcare. *J Clin Med* [Internet]. 2018 May 28 [cited 2019 Apr 26];7(6):121. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29843360>
7. Topf JM, Hiremath S. Social media, medicine and the modern journal club. *Int Rev Psychiatry* [Internet]. 2015 Mar 4;27(2):147–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25906989>
8. Alvarez-Mon MA, Asunsolo del Barco A, Lahera G, Quintero J, Ferre F, Pereira-Sanchez V, et al. Increasing Interest of Mass Communication Media and the General Public in the Distribution of Tweets About Mental Disorders: Observational Study. *J Med Internet Res* [Internet]. 2018 May 28 [cited 2018 Jul

- 2];20(5):e205. Available from: <http://www.jmir.org/2018/5/e205/>
9. Green Lauridsen M, Kälvemark Sporrang S. How does media coverage effect the consumption of antidepressants? A study of the media coverage of antidepressants in Danish online newspapers 2010-2011. *Res Social Adm Pharm* [Internet]. 2018 Jul [cited 2019 Apr 24];14(7):638–44. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1551741117301304>
 10. Jansen BJ, Zhang M, Sobel K, Chowdury A. Twitter power: Tweets as electronic word of mouth. *J Am Soc Inf Sci Technol*. 2009 Nov;60(11):2169–88.
 11. Moorhead SA, Hazlett DE, Harrison L, Carroll JK, Irwin A, Hoving C. A new dimension of health care: systematic review of the uses, benefits, and limitations of social media for health communication. *J Med Internet Res* [Internet]. 2013 Apr 23;15(4):e85. Available from: <http://www.jmir.org/2013/4/e85/>
 12. Pemmaraju N, Utengen A, Gupta V, Kiladjian J-J, Mesa R, Thompson MA. Rare Cancers and Social Media: Analysis of Twitter Metrics in the First 2 Years of a Rare-Disease Community for Myeloproliferative Neoplasms on Social Media-#MPNSM. *Curr Hematol Malig Rep* [Internet]. 2017 Dec 6;12(6):598–604. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29105027>
 13. Sutton J, Vos SC, Olson MK, Woods C, Cohen E, Gibson C Ben, et al. Lung Cancer Messages on Twitter: Content Analysis and Evaluation. *J Am Coll Radiol* [Internet]. 2018 Jan;15(1 Pt B):210–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29154103>
 14. Alnemer KA, Alhuzaim WM, Alnemer AA, Alharbi BB, Bawazir AS, Barayyan OR, et al. Are Health-Related Tweets Evidence Based? Review and Analysis of Health-Related Tweets on Twitter. *J Med Internet Res* [Internet]. 2015 Oct 29 [cited 2018 Jul 1];17(10):e246. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26515535>
 15. Lee JL, DeCamp M, Dredze M, Chisolm MS, Berger ZD. What are health-related users tweeting? A qualitative content analysis of health-related users and their messages on twitter. *J Med Internet Res* [Internet]. 2014 Oct 15;16(10):e237. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25591063>
 16. Gayo-Avello D. “I Wanted to Predict Elections with Twitter and all I got was this Lousy Paper” -- A Balanced Survey on Election Prediction using Twitter Data.

- 2012;
17. Robillard JM, Johnson TW, Hennessey C, Beattie BL, Illes J. Aging 2.0: Health Information about Dementia on Twitter. *PLoS One*. 2013;8(7):1–5.
 18. Meng Y, Elkaim L, Wang J, Liu J, Alotaibi NM, Ibrahim GM, et al. Social media in epilepsy: A quantitative and qualitative analysis. *Epilepsy Behav*. 2017;
 19. Nastasi A, Bryant T, Canner JK, Dredze M, Camp MS, Nagarajan N. Breast Cancer Screening and Social Media: a Content Analysis of Evidence Use and Guideline Opinions on Twitter. *J Cancer Educ* [Internet]. 2018 Jun 17;33(3):695–702. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13187-017-1168-9>
 20. Arseniev-Koehler A, Lee H, McCormick T, Moreno MA. #Proana: Pro-Eating Disorder Socialization on Twitter. *J Adolesc Heal* [Internet]. 2016 Jun;58(6):659–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27080731>
 21. Joseph AJ, Tandon N, Yang LH, Duckworth K, Torous J, Seidman LJ, et al. #Schizophrenia: Use and misuse on Twitter. *Schizophr Res* [Internet]. 2015 Jul [cited 2018 Sep 25];165(2–3):111–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996415001826>
 22. Cavazos-Rehg PA, Krauss MJ, Sowles S, Connolly S, Rosas C, Bharadwaj M, et al. A content analysis of depression-related Tweets. *Comput Human Behav* [Internet]. 2016 Jan 1;54:351–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26392678>
 23. Prieto VM, Matos S, Álvarez M, CACHEDA F, Oliveira JL. Twitter: a good place to detect health conditions. Añel JA, editor. *PLoS One*. 2014 Jan;9(1):e86191.
 24. Young SD, Rivers C, Lewis B. Methods of using real-time social media technologies for detection and remote monitoring of HIV outcomes. *Prev Med (Baltim)*. 2014 Jun;63:112–5.
 25. Kato TA, Kanba S, Teo AR. Hikikomori: experience in Japan and international relevance. *World Psychiatry*. 2018 Feb;17(1):105–6.
 26. Teo AR. A new form of social withdrawal in Japan: a review of hikikomori. *Int J Soc Psychiatry*. 2010 Mar;56(2):178–85.
 27. Kato TA, Kanba S, Teo AR. A 39-Year-Old “Adulolescent”: Understanding Social Withdrawal in Japan. *Am J Psychiatry*. 2016 Feb;173(2):112–4.
 28. Li TM, Wong PW. Youth social withdrawal behavior (hikikomori): A systematic

- review of qualitative and quantitative studies. *Aust New Zeal J Psychiatry*. 2015 Jul;49(7):595–609.
29. Teo AR, Fethers MD, Stufflebam K, Tateno M, Balhara Y, Choi TY, et al. Identification of the hikikomori syndrome of social withdrawal: Psychosocial features and treatment preferences in four countries. *Int J Soc Psychiatry*. 2015 Feb;61(1):64–72.
 30. Hayakawa K, Kato TA, Watabe M, Teo AR, Horikawa H, Kuwano N, et al. Blood biomarkers of Hikikomori, a severe social withdrawal syndrome. *Sci Rep*. 2018;8(1):1–9.
 31. Uchida Y, Norasakkunkit V. The NEET and Hikikomori spectrum: Assessing the risks and consequences of becoming culturally marginalized. *Front Psychol*. 2015 Aug;6:1117.
 32. Yuen J, Yan Y, Wong V, Tam W, So K-W, Chien W. A Physical Health Profile of Youths Living with a “Hikikomori” Lifestyle. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Feb;15(2):315.
 33. Funakoshi A, Miyamoto Y. Significant factors in family difficulties for fathers and mothers who use support services for children with hikikomori. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015 Apr;69(4):210–9.
 34. Kato TA, Shinfuku N, Sartorius N, Kanba S. Are Japan’s hikikomori and depression in young people spreading abroad? *Lancet (London, England)*. 2011 Sep;378(9796):1070.
 35. Kato TA, Tateno M, Shinfuku N, Fujisawa D, Teo AR, Sartorius N, et al. Does the “hikikomori” syndrome of social withdrawal exist outside Japan? A preliminary international investigation. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2012;47(7):1061–75.
 36. Wong PW, Li TM, Chan M, Law Y, Chau M, Cheng C, et al. The prevalence and correlates of severe social withdrawal (*hikikomori*) in Hong Kong: A cross-sectional telephone-based survey study. *Int J Soc Psychiatry*. 2015 Jun;61(4):330–42.
 37. Wong PWC, Liu LL, Li TMH, Kato TA, Teo AR. Does hikikomori (severe social withdrawal) exist among young people in urban areas of China? *Asian J Psychiatr*. 2017 Dec;30:175–6.

38. Sakamoto N, Martin RG, Kumano H, Kuboki T, Al-Adawi S. Hikikomori, is it a Culture-Reactive or Culture-Bound Syndrome? Nidotherapy and a Clinical Vignette from Oman. *Int J Psychiatry Med*. 2005 Jun;35(2):191–8.
39. Malagón-Amor Á, Martín-López LM, Córcoles D, González A, Bellsolà M, Teo AR, et al. A 12-month study of the hikikomori syndrome of social withdrawal: Clinical characterization and different subtypes proposal. *Psychiatry Res*. 2018;(March):1–8.
40. Malagón-Amor Á, Córcoles-Martínez D, Martín-López LM, Pérez-Solà V. *Hikikomori* in Spain: A descriptive study. *Int J Soc Psychiatry*. 2015 Aug;61(5):475–83.
41. García-Campayo J, Alda M, Sobradieíl N, Sanz Abós B. [A case report of hikikomori in Spain]. *Med Clin (Barc)*. 2007 Sep;129(8):318–9.
42. Ovejero S, Caro-Cañizares I, de León-Martínez V, Baca-García E. Prolonged social withdrawal disorder: A *hikikomori* case in Spain. *Int J Soc Psychiatry*. 2014 Sep;60(6):562–5.
43. De Michele F, Caredda M, Delle Chiaie R, Salviati M, Biondi M. [Hikikomori (ひきこもり): a culture-bound syndrome in the web 2.0 era]. *Riv Psichiatr*. 48(4):354–8.
44. Chauliac N, Couillet A, Faivre S, Brochard N, Terra J-L. Characteristics of socially withdrawn youth in France: A retrospective study. *Int J Soc Psychiatry*. 2017 Jun;63(4):339–44.
45. Furuhashi T, Figueiredo C, Pionnié-Dax N, Fansten M, Vellut N, Castel P-H. [Pathology seen in French "Hikikomori"]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. 2012;114(10):1173–9.
46. Gondim FAA, Aragão AP, Holanda Filha JG, Messias ELM. Hikikomori in Brazil: 29 years of Voluntary social Withdrawal. *Asian J Psychiatr*. 2017 Dec;30:163–4.
47. Teo AR, Gaw AC. Hikikomori, a Japanese Culture-Bound Syndrome of Social Withdrawal? *J Nerv Ment Dis*. 2010 Jun;198(6):444–9.
48. Norasakkunkit V, Uchida Y. To Conform or to Maintain Self-Consistency? *Hikikomori* Risk in Japan and the Deviation From Seeking Harmony. *J Soc Clin Psychol*. 2014 Dec;33(10):918–35.
49. Norasakkunkit V, Uchida Y, Takemura K. Evaluating Distal and Proximal

- Explanations for Withdrawal: A Rejoinder to Varnum and Kwon's "The Ecology of Withdrawal." *Front Psychol*. 2017 Nov;8:2085.
50. Liu LL, Li TM, Teo AR, Kato TA, Wong PW. Harnessing Social Media to Explore Youth Social Withdrawal in Three Major Cities in China: Cross-Sectional Web Survey. *JMIR Ment Heal*. 2018;5(2):e34.
 51. Teo AR, Liebow SB, Chan B, Dobscha SK, Graham AL. Reaching Those At Risk for Psychiatric Disorders and Suicidal Ideation: Facebook Advertisements to Recruit Military Veterans. *JMIR Ment Heal*. 2018;5(3):e10078.
 52. Corrigan PW, Rao D. On the Self-Stigma of Mental Illness: Stages, Disclosure, and Strategies for Change. *Can J Psychiatry* [Internet]. 2012 Aug;57(8):464–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22854028>
 53. Genberg BL, Hlavka Z, Konda KA, Maman S, Chariyalertsak S, Chingono A, et al. A comparison of HIV/AIDS-related stigma in four countries: Negative attitudes and perceived acts of discrimination towards people living with HIV/AIDS. *Soc Sci Med* [Internet]. 2009 Jun;68(12):2279–87. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0277953609002160>
 54. Corrigan PW, Larson JE, Rüsçh N. Self-stigma and the "why try" effect: impact on life goals and evidence-based practices. *World Psychiatry* [Internet]. 2009 Jun;8(2):75–81. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/j.2051-5545.2009.tb00218.x>
 55. Imhoff R. Zeroing in on the Effect of the Schizophrenia Label on Stigmatizing Attitudes: A Large-scale Study. *Schizophr Bull* [Internet]. 2016 Mar;42(2):456–63. Available from: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article-lookup/doi/10.1093/schbul/sbv137>
 56. Corrigan PW, Druss BG, Perlick DA. The Impact of Mental Illness Stigma on Seeking and Participating in Mental Health Care. *Psychol Sci Public Interest* [Internet]. 2014 Oct 3;15(2):37–70. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1529100614531398>
 57. Henderson C, Thornicroft G. Stigma and discrimination in mental illness: Time to Change. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2009 Jun 6;373(9679):1928–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673609610461>

58. Henderson C, Corker E, Lewis-Holmes E, Hamilton S, Flach C, Rose D, et al. England's Time to Change Antistigma Campaign: One-Year Outcomes of Service User-Rated Experiences of Discrimination. *Psychiatr Serv* [Internet]. 2012 May [cited 2019 Feb 27];63(5):451–7. Available from: <http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ps.201100422>
59. Phan S V. Medication adherence in patients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Med* [Internet]. 2016 Feb 13 [cited 2019 May 14];51(2):211–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27079779>
60. Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care* [Internet]. 2009 Jun 1 [cited 2019 May 14];15(6):e22-33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19514806>
61. Nevarez-Flores AG, Sanderson K, Breslin M, Carr VJ, Morgan VA, Neil AL. Systematic review of global functioning and quality of life in people with psychotic disorders. *Epidemiol Psychiatr Sci* [Internet]. 2019 Feb 1;28(1):31–44. Available from: <https://doi.org/10.1017/S2045796018000549>
62. Picco L, Abdin E, Pang S, Vaingankar JA, Jeyagurunathan A, Chong SA, et al. Association between recognition and help-seeking preferences and stigma towards people with mental illness. *Epidemiol Psychiatr Sci* [Internet]. 2018 Feb 8;27(1):84–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27927259>
63. Alvarez-Mon MA, Asunsolo del Barco A, Lahera G, Quintero J, Ferre F, Pereira-Sanchez V, et al. Increasing Interest of Mass Communication Media and the General Public in the Distribution of Tweets About Mental Disorders: Observational Study. *J Med Internet Res* [Internet]. 2018 May 28;20(5):e205. Available from: <http://www.jmir.org/2018/5/e205/>
64. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *The lancet Psychiatry* [Internet]. 2017 Apr;4(4):295–301. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2215036617300780>
65. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2016 Jul 2 [cited 2018 Oct 11];388(10039):86–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26777917>

66. Cloutier M, Sanon Aigbogun M, Guerin A, Nitulescu R, Ramanakumar A V, Kamat SA, et al. The Economic Burden of Schizophrenia in the United States in 2013. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2016 Jun 22;77(06):764–71. Available from: <http://www.psychiatrist.com/jcp/article/pages/2016/v77n06/v77n0613.aspx>
67. Westman J, Eriksson S V., Gissler M, Hällgren J, Prieto ML, Bobo W V., et al. Increased cardiovascular mortality in people with schizophrenia: a 24-year national register study. *Epidemiol Psychiatr Sci* [Internet]. 2018;27(5):519–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28580898>
68. Reavley NJ, Pilkington PD. Use of Twitter to monitor attitudes toward depression and schizophrenia: an exploratory study. *PeerJ* [Internet]. 2014 Oct 28;2:e647. Available from: <https://peerj.com/articles/647>
69. Robinson P, Turk D, Jilka S, Cella M. Measuring attitudes towards mental health using social media: investigating stigma and trivialisation. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* [Internet]. 2019 Jan 1;54(1):51–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30069754>
70. Hsuen Y, Naslund JA, Brownstein JS, Hawkins JB. Online Communication about Depression and Anxiety among Twitter Users with Schizophrenia: Preliminary Findings to Inform a Digital Phenotype Using Social Media. *Psychiatr Q* [Internet]. 2018 Sep 12;89(3):569–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29327218>
71. Thackeray R, Burton SH, Giraud-Carrier C, Rollins S, Draper CR. Using Twitter for breast cancer prevention: An analysis of breast cancer awareness month. *BMC Cancer*. 2013;
72. Berry N, Lobban F, Belousov M, Emsley R, Nenadic G, Bucci S. #WhyWeTweetMH: Understanding Why People Use Twitter to Discuss Mental Health Problems. *J Med Internet Res* [Internet]. 2017 Apr 5;19(4):e107. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28381392>
73. Lachmar EM, Wittenborn AK, Bogen KW, McCauley HL. #MyDepressionLooksLike: Examining Public Discourse About Depression on Twitter. *JMIR Ment Heal* [Internet]. 2017 Oct 18;4(4):e43. Available from: <http://mental.jmir.org/2017/4/e43/>
74. Passerello GL, Hazelwood JE, Lawrie S. Using Twitter to assess attitudes to

- schizophrenia and psychosis. *BJPsych Bull* [Internet]. 2019 Feb 20 [cited 2019 Mar 21];1–9. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S2056469418001158/type/journal_article
75. Athanasopoulou C, Sakellari E. “Schizophrenia” on Twitter: Content Analysis of Greek Language Tweets. *Stud Health Technol Inform* [Internet]. 2016;226:271–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27350523>
 76. Joseph AJ, Tandon N, Yang LH, Duckworth K, Torous J, Seidman LJ, et al. #Schizophrenia: Use and misuse on Twitter. *Schizophr Res*. 2015;165(2–3):111–5.
 77. Lydecker JA, Cotter EW, Palmberg AA, Simpson C, Kwitowski M, White K, et al. Does this Tweet make me look fat? A content analysis of weight stigma on Twitter. *Eat Weight Disord - Stud Anorexia, Bulim Obes* [Internet]. 2016 Jun 11;21(2):229–35. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40519-016-0272-x>
 78. Miller BJ, Stewart A, Schrimsher J, Peeples D, Buckley PF. How connected are people with schizophrenia? Cell phone, computer, email, and social media use. *Psychiatry Res* [Internet]. 2015 Feb 28;225(3):458–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25563669>
 79. Liu L, Wu J, Li P, Li Q. A social-media-based approach to predicting stock comovement. *Expert Syst Appl* [Internet]. 2015 May;42(8):3893–901. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0957417414008288>
 80. Arias M, Arratia A, Xuriguera R. Forecasting with twitter data. *ACM Trans Intell Syst Technol* [Internet]. 2013 Dec 1;5(1):1–24. Available from: <http://dl.acm.org/citation.cfm?doid=2542182.2542190>
 81. Nisar TM, Yeung M. Twitter as a tool for forecasting stock market movements: A short-window event study. *J Financ Data Sci* [Internet]. 2018 Jun;4(2):101–19. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405918817300247>
 82. Won H-H, Myung W, Song G-Y, Lee W-H, Kim J-W, Carroll BJ, et al. Predicting national suicide numbers with social media data. *PLoS One* [Internet]. 2013;8(4):e61809. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23630615>
83. Fleischhacker WW, Arango C, Arteel P, Barnes TRE, Carpenter W, Duckworth K, et al. Schizophrenia--time to commit to policy change. *Schizophr Bull* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2018 Oct 11];40 Suppl 3(Suppl 3):S165-94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24778411>
 84. Prince M, Patel V, Saxena S, Maj M, Maselko J, Phillips MR, et al. No health without mental health. *Lancet* [Internet]. 2007 Sep 8;370(9590):859-77. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673607612380>
 85. Dunion L, Gordon L. Tackling the attitude problem. The achievements to date of Scotland's "see me" anti-stigma campaign. *Ment Health Today* [Internet]. 2005 Mar [cited 2019 Feb 27];22-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15819531>
 86. Crabb J, Stewart RC, Kokota D, Masson N, Chabunya S, Krishnadas R. Attitudes towards mental illness in Malawi: a cross-sectional survey. *BMC Public Health* [Internet]. 2012 Jul 23 [cited 2019 Feb 27];12(1):541. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22823941>
 87. Reavley NJ, Mackinnon AJ, Morgan AJ, Jorm AF. Stigmatising attitudes towards people with mental disorders: A comparison of Australian health professionals with the general community. *Aust New Zeal J Psychiatry* [Internet]. 2014 May 13 [cited 2019 Feb 27];48(5):433-41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23943633>
 88. Dutta R, Murray RM, Allardyce J, Jones PB, Boydell JE. Mortality in first-contact psychosis patients in the UK: a cohort study. *Psychol Med* [Internet]. 2012 Aug 13 [cited 2019 Feb 27];42(08):1649-61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22153300>
 89. Thornicroft G. Physical health disparities and mental illness: the scandal of premature mortality. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2011 Dec 2 [cited 2019 Feb 28];199(06):441-2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22130744>
 90. Wahlbeck K, Westman J, Nordentoft M, Gissler M, Laursen TM. Outcomes of Nordic mental health systems: life expectancy of patients with mental disorders.

- Br J Psychiatry [Internet]. 2011 Dec 2 [cited 2019 Feb 28];199(6):453–8. Available from:
https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S000712500025678X/type/journal_article
91. Filipčić I, Pavčić D, Filipčić A, Hotujac L, Begić D, Grubisin J, et al. Attitudes of medical staff towards the psychiatric label "schizophrenic patient" tested by an anti-stigma questionnaire. *Coll Antropol* [Internet]. 2003 Jun [cited 2019 Feb 28];27(1):301–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12974160>
 92. Druss BG, Bradford DW, Rosenheck RA, Radford MJ, Krumholz HM. Mental disorders and use of cardiovascular procedures after myocardial infarction. *JAMA* [Internet]. 2000 Jan 26 [cited 2019 Feb 28];283(4):506–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10659877>
 93. Sullivan G, Han X, Moore S, Kotrla K. Disparities in hospitalization for diabetes among persons with and without co-occurring mental disorders. *Psychiatr Serv* [Internet]. 2006 Aug [cited 2019 Feb 28];57(8):1126–31. Available from: <http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/ps.2006.57.8.1126>
 94. Hayhow B, Gaillard F, Velakoulis D, Walterfang M. Delayed diagnosis of multiple sclerosis in a patient with schizoaffective disorder: a case of “diagnostic overshadowing”. *Aust N Z J Psychiatry* [Internet]. 2015 Feb 18 [cited 2019 Feb 28];49(2):186–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25237140>
 95. Park LT, Zarate CA. Depression in the Primary Care Setting. Solomon CG, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Feb 7 [cited 2019 Mar 25];380(6):559–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30726688>
 96. Manzanera R, Lahera G, Álvarez-Mon M ángel, Alvarez-Mon M. Maintained effect of a training program on attitudes towards depression in family physicians. *Fam Pract* [Internet]. 2018 Jan 16;35(1):61–6. Available from: <https://academic.oup.com/fampra/article/35/1/61/4004812>
 97. Steel Z, Marnane C, Iranpour C, Chey T, Jackson JW, Patel V, et al. The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980–2013. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2014 Apr [cited 2019 Feb 21];43(2):476–

93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24648481>
98. Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2016 Feb [cited 2019 Feb 21];3(2):171–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26851330>
99. Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Jan 3 [cited 2019 Apr 16];358(1):55–68. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra073096>
100. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet* [Internet]. 2018 Nov;392(10161):2299–312. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618319482>
101. Ortuño F, Martín Lanás R. Lecciones de psiquiatría [Internet]. Médica Panamericana; 2009 [cited 2019 Apr 27]. Available from: https://axon.es/ficha/libros/9788498352115/lecciones-de-psiquiatria?gclid=EAlalQobChMI99KYlcljw4QIVYzPTCh1TSAuAEAYASABEgIK_PD_BwE
102. Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2009 Aug 22 [cited 2019 Mar 25];374(9690):609–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19640579>
103. Siu AL, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Baumann LC, Davidson KW, Ebell M, et al. Screening for Depression in Adults. *JAMA* [Internet]. 2016 Jan 26 [cited 2019 Feb 21];315(4):380. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2015.18392>
104. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10. WHO. 1992;
105. APA. Cautionary Statement for Forensic Use of DSM-5. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition*. American Psychiatric Publishing, Inc; 2013.
106. Kessler RC, Bromet EJ. The Epidemiology of Depression Across Cultures. *Annu Rev Public Health* [Internet]. 2013 Mar 18 [cited 2019 Feb 21];34(1):119–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23514317>
107. Gabilondo A, Rojas-Farreras S, Vilagut G, Haro JM, Fernández A, Pinto-Meza A, et

- al. Epidemiology of major depressive episode in a southern European country: Results from the ESEMeD-Spain project. *J Affect Disord* [Internet]. 2010 Jan [cited 2019 Feb 21];120(1–3):76–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19428121>
108. Teo AR, Choi H, Andrea SB, Valenstein M, Newsom JT, Dobscha SK, et al. Does Mode of Contact with Different Types of Social Relationships Predict Depression in Older Adults? Evidence from a Nationally Representative Survey. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2019 Feb 21];63(10):2014–22. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jgs.13667>
109. Teo AR, Choi H, Valenstein M. Social Relationships and Depression: Ten-Year Follow-Up from a Nationally Representative Study. Coyne J, editor. *PLoS One* [Internet]. 2013 Apr 30 [cited 2019 Feb 21];8(4):e62396. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27367927>
110. Molero P, Martínez-González MÁ, Ruiz-Canela M, Lahortiga F, Sánchez-Villegas A, Pérez-Cornago A, et al. Cardiovascular risk and incidence of depression in young and older adults: evidence from the SUN cohort study. *World Psychiatry* [Internet]. 2017 Feb [cited 2019 Mar 25];16(1):111–111. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28127930>
111. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: DSM-5*. New York American Psychiatric Press Inc. 2013.
112. García-Portilla MP, Bascarán MT, Saiz PA, Parellada M, Bousoño M BJ et al. Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica. Comunicación y Ediciones Sanitarias, SL. 2011.
113. Sheehan D V, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 1998 [cited 2019 Mar 25];59 Suppl 2:22-33;quiz 34-57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9881538>
114. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2018 Nov 24 [cited 2019 Jan 23];392(10161):2299–312. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618319482>
115. Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL. A Swedish national twin study of

- lifetime major depression. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2006 Jan [cited 2019 Apr 16];163(1):109–14. Available from: <http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.163.1.109>
116. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2000 Oct [cited 2019 Apr 16];157(10):1552–62. Available from: <http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.157.10.1552>
117. Kendler KS, Fiske A, Gardner CO, Gatz M. Delineation of Two Genetic Pathways to Major Depression. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2009 May 1 [cited 2019 Apr 16];65(9):808–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322308014716>
118. McMahon FJ, Akula N, Schulze TG, Muglia P, Tozzi F, Detera-Wadleigh SD, et al. Meta-analysis of genome-wide association data identifies a risk locus for major mood disorders on 3p21.1. *Nat Genet* [Internet]. 2010 Feb 17 [cited 2019 Apr 16];42(2):128–31. Available from: <http://www.nature.com/articles/ng.523>
119. Serretti A, Fabbri C. Shared genetics among major psychiatric disorders. *Lancet* [Internet]. 2013 Apr 20 [cited 2019 Apr 16];381(9875):1339–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613602238>
120. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2000 Oct 15 [cited 2019 Apr 16];157(10):1552–62. Available from: <http://www.nature.com/articles/nature14635>
121. Caspi A. Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science* (80-) [Internet]. 2003 Jul 18 [cited 2019 Apr 16];301(5631):386–9. Available from: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.1083968>
122. Heim C, Bradley B, Mletzko TC, Deveau TC, Musselman DL, Nemeroff CB, et al. Effect of Childhood Trauma on Adult Depression and Neuroendocrine Function: Sex-Specific Moderation by CRH Receptor 1 Gene. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 2009 [cited 2019 Apr 16];3:41. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/neuro.08.041.2009/abstract>
123. Nestler EJ. Epigenetic Mechanisms of Depression. *JAMA Psychiatry* [Internet].

- 2014 Apr 1 [cited 2019 Apr 16];71(4):454. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapsychiatry.2013.4291>
124. Dalton VS, Kolshus E, McLoughlin DM. Epigenetics and depression: return of the repressed. *J Affect Disord* [Internet]. 2014 Feb [cited 2019 Apr 16];155:1–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032713007702>
125. Mackenbach JP, Stirbu I, Roskam A-JR, Schaap MM, Menvielle G, Leinsalu M, et al. Socioeconomic Inequalities in Health in 22 European Countries. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Jun 5 [cited 2019 Feb 21];358(23):2468–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18525043>
126. Teo AR, Choi H, Andrea SB, Valenstein M, Newsom JT, Dobscha SK, et al. Does Mode of Contact with Different Types of Social Relationships Predict Depression in Older Adults? Evidence from a Nationally Representative Survey. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2015 Oct [cited 2019 Feb 21];63(10):2014–22. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jgs.13667>
127. VanderWeele TJ, Li S, Tsai AC, Kawachi I. Association Between Religious Service Attendance and Lower Suicide Rates Among US Women. *JAMA psychiatry* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2019 Mar 25];73(8):845–51. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapsychiatry.2016.1243>
128. Svob C, Wickramaratne PJ, Reich L, Zhao R, Talati A, Gameroff MJ, et al. Association of Parent and Offspring Religiosity With Offspring Suicide Ideation and Attempts. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2019 Feb 21];75(10):1062. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30090928>
129. Beck AT. The current state of cognitive therapy: a 40-year retrospective. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2005 Sep 1 [cited 2019 Apr 16];62(9):953–9. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpsyc.62.9.953>
130. Miller L, Warner V, Wickramaratne P, Weissman M. Self-esteem and depression: ten year follow-up of mothers and offspring. *J Affect Disord* [Internet]. [cited 2019 Apr 16];52(1–3):41–9. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10357016>
131. Chaiton MO, Cohen JE, O’Loughlin J, Rehm J. A systematic review of longitudinal studies on the association between depression and smoking in adolescents. *BMC Public Health* [Internet]. 2009 Dec 22 [cited 2019 Mar 25];9(1):356. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19772635>
 132. Gea A, Martinez-Gonzalez MA, Toledo E, Sanchez-Villegas A, Bes-Rastrollo M, Nuñez-Cordoba JM, et al. A longitudinal assessment of alcohol intake and incident depression: the SUN project. *BMC Public Health* [Internet]. 2012 Nov 7 [cited 2019 Mar 25];12(1):954. Available from: <http://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-12-954>
 133. Gobbi G, Atkin T, Zytynski T, Wang S, Askari S, Boruff J, et al. Association of Cannabis Use in Adolescence and Risk of Depression, Anxiety, and Suicidality in Young Adulthood: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA psychiatry* [Internet]. 2019 Feb 13 [cited 2019 Mar 25]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30758486>
 134. Chekroud SR, Gueorguieva R, Zheutlin AB, Paulus M, Krumholz HM, Krystal JH, et al. Association between physical exercise and mental health in 1.2 million individuals in the USA between 2011 and 2015: a cross-sectional study. *The lancet Psychiatry* [Internet]. 2018 Sep [cited 2019 Mar 25];5(9):739–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30099000>
 135. Keller J, Gomez R, Williams G, Lembke A, Lazzeroni L, Murphy GM, et al. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2017 Apr 16 [cited 2019 Apr 15];22(4):527–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27528460>
 136. Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med* [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2019 Apr 15];73(2):114–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21257974>
 137. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lidegaard Ø. Association of Hormonal Contraception With Depression. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2019 Mar 25];73(11):1154. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27680324>
138. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lange T, Lidegaard Ø. Association of Hormonal Contraception With Suicide Attempts and Suicides. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2019 Mar 25];175(4):336–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29145752>
 139. Walther A, Breidenstein J, Miller R. Association of Testosterone Treatment With Alleviation of Depressive Symptoms in Men. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2019 Mar 25];76(1):31. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapsychiatry.2018.2734>
 140. Jha MK, Wakhlu S, Dronamraju N, Minhajuddin A, Greer TL, Trivedi MH. Validating pre-treatment body mass index as moderator of antidepressant treatment outcomes: Findings from CO-MED trial. *J Affect Disord* [Internet]. 2018 Jul [cited 2019 Mar 12];234:34–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032717322826>
 141. Pérez-Farinós N, López-Sobaler AM, Dal Re MÁ, Villar C, Labrado E, Robledo T, et al. The ALADINO study: a national study of prevalence of overweight and obesity in Spanish children in 2011. *Biomed Res Int* [Internet]. 2013 [cited 2019 May 11];2013:163687. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24089663>
 142. Galea LAM, Duarte-Guterman P. Hormones and the regulation of adult neurogenesis in the hippocampus and beyond: Where are we now? Introduction to the special issue on hormonal regulation of adult neurogenesis: Implications for disease. *Front Neuroendocrinol* [Internet]. 2016 Apr [cited 2019 Apr 15];41:1–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27343170>
 143. Starkman MN. Neuropsychiatric Findings in Cushing Syndrome and Exogenous Glucocorticoid Administration. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2013 Sep [cited 2019 Apr 15];42(3):477–88. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889852913000492>
 144. Pivonello R, Simeoli C, De Martino MC, Cozzolino A, De Leo M, Iacuniello D, et al. Neuropsychiatric disorders in Cushing's syndrome. *Front Neurosci* [Internet]. 2015 Apr 20 [cited 2019 Apr 15];9:129. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25941467>
145. Ducat L, Philipson LH, Anderson BJ. The Mental Health Comorbidities of Diabetes. *JAMA* [Internet]. 2014 Aug 20 [cited 2019 Apr 15];312(7):691. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4439400/pdf/nihms684855.pdf>
 146. Gilsanz P, Karter AJ, Beeri MS, Quesenberry CP, Whitmer RA. The Bidirectional Association Between Depression and Severe Hypoglycemic and Hyperglycemic Events in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2018 Mar [cited 2019 Apr 15];41(3):446–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29255060>
 147. Wang B, An X, Shi X, Zhang J. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Suicide risk in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2017 Oct [cited 2019 Apr 15];177(4):R169–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28512134>
 148. Fernandez-Real J-M, Serino M, Blasco G, Puig J, Daunis-i-Estadella J, Ricart W, et al. Gut Microbiota Interacts With Brain Microstructure and Function. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2019 Apr 15];100(12):4505–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26445114>
 149. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2016 Jan 29 [cited 2019 Mar 25];16(1):22–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26711676>
 150. Pariante CM, Harrison NA, Miller AH, Spencer SJ, Su K-P, Pittman QJ. What’s in a name? How about being listed in the “Psychiatry” category in Clarivate’s Journal Citation Index! *Brain Behav Immun* [Internet]. 2019 May [cited 2019 May 11];78:3–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30658082>
 151. Alvarez-Mon M, Kehrl JH, Fauci AS. A potential role for adrenocorticotropin in regulating human B lymphocyte functions. *J Immunol* [Internet]. 1985 Dec [cited 2019 May 5];135(6):3823–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2999232>
 152. Kiecolt-Glaser JK, Derry HM, Fagundes CP. Inflammation: depression fans the flames and feasts on the heat. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2019

- Jan 15];172(11):1075–91. Available from: <http://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2015.15020152>
153. Janeway C, Murphy KP, Travers P, Walport M. *Inmunobiología de Janeway* [Internet]. McGraw-Hill; 2009 [cited 2019 Apr 27]. Available from: <https://booksmedicos.org/inmunobiologia-de-janeway-7a-edicion/>
154. Schlatter J, Ortuño F, Cervera-Enguix S. Monocytic parameters in patients with dysthymia versus major depression. *J Affect Disord* [Internet]. 2004 Mar;78(3):243–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032702003166>
155. Lisi L, Camardese G, Treglia M, Tringali G, Carrozza C, Janiri L, et al. Monocytes from depressed patients display an altered pattern of response to endotoxin challenge. Stover CM, editor. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jan 3 [cited 2019 Jan 14];8(1):e52585. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0052585>
156. Marques-Deak AH, Neto FL, Dominguez W V, Solis AC, Kurcgant D, Sato F, et al. Cytokine profiles in women with different subtypes of major depressive disorder. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2007 Jan [cited 2019 Feb 5];41(1–2):152–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16375926>
157. Jha MK, Minhajuddin A, Gadad BS, Greer T, Grannemann B, Soyombo A, et al. Can C-reactive protein inform antidepressant medication selection in depressed outpatients? Findings from the CO-MED trial. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2017 Apr [cited 2019 Mar 25];78:105–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306453016310526>
158. Monserrat Sanz J, Gómez Lahoz AM, Sosa Reina MD, Prieto Martín A. Introducción al sistema inmune. Componentes celulares del sistema inmune innato. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2019 Apr 27];12(24):1369–78. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304541216302311>
159. Monserrat Sanz J, Gómez Lahoz AM, Paule Peral L, Prieto Martín A. Componentes celulares y organización tisular del sistema inmune adaptativo. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2019 Apr 27];12(24):1379–87. Available from:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304541216302323>
160. Prieto Martín A, Barbarroja Escudero J, Haro Girón S, Monserrat Sanz J. Respuesta inmune adaptativa y sus implicaciones fisiopatológicas. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2019 Apr 27];12(24):1398–407. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304541216302335>
 161. Prieto Martín A, Barbarroja Escudero J, Gómez Lahoza AM, Monserrat Sanz J. Tráfico leucocitario y trastorno inflamatorio. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2019 Apr 27];12(24):1408–17. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304541216302359>
 162. Seita J, Weissman IL. Hematopoietic stem cell: self-renewal versus differentiation. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* [Internet]. 2010 Nov [cited 2019 May 5];2(6):640–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20890962>
 163. McGrath KE, Frame JM, Palis J. Early hematopoiesis and macrophage development. *Semin Immunol* [Internet]. 2015 Dec [cited 2019 May 5];27(6):379–87. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1044532316000208>
 164. Ginhoux F, Jung S. Monocytes and macrophages: developmental pathways and tissue homeostasis. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2014 Jun 23 [cited 2019 Apr 27];14(6):392–404. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24854589>
 165. Lauvau G, Loke P, Hohl TM. Monocyte-mediated defense against bacteria, fungi, and parasites. *Semin Immunol* [Internet]. 2015 Dec [cited 2019 Apr 27];27(6):397–409. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27021645>
 166. Auffray C, Sieweke MH, Geissmann F. Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 2009 Apr [cited 2019 Apr 27];27(1):669–92. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.immunol.021908.132557>
 167. Huang Q, Ma Y, Adebayo A, Pope RM. Increased macrophage activation mediated

- through toll-like receptors in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2007 Jul [cited 2019 Apr 27];56(7):2192–201. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17599732>
168. Thomas G, Tacke R, Hedrick CC, Hanna RN. Nonclassical Patrolling Monocyte Function in the Vasculature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2015 Jun [cited 2019 Apr 27];35(6):1306–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25838429>
169. Patel AA, Zhang Y, Fullerton JN, Boelen L, Rongvaux A, Maini AA, et al. The fate and lifespan of human monocyte subsets in steady state and systemic inflammation. *J Exp Med* [Internet]. 2017 Jul 3;214(7):1913–23. Available from: <http://www.jem.org/lookup/doi/10.1084/jem.20170355>
170. Piccioli D, Tavarini S, Borgogni E, Steri V, Nuti S, Sammiceli C, et al. Functional specialization of human circulating CD16 and CD1c myeloid dendritic-cell subsets. *Blood* [Internet]. 2007 Jun 15 [cited 2019 Apr 27];109(12):5371–9. Available from: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2006-08-038422>
171. Piccioli D, Tavarini S, Borgogni E, Steri V, Nuti S, Sammiceli C, et al. Functional specialization of human circulating CD16 and CD1c myeloid dendritic-cell subsets. *Blood* [Internet]. 2007 Jun 15 [cited 2019 Apr 27];109(12):5371–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393628>
172. Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, Hafler DA. FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2010 Jul 18 [cited 2019 Apr 21];10(7):490–500. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20559327>
173. Dimitrijević M, Stanojević S. The intriguing mission of neuropeptide Y in the immune system. *Amino Acids* [Internet]. 2013 Jul 6 [cited 2019 Apr 27];45(1):41–53. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00726-011-1185-7>
174. Delgado M, Gonzalez-Rey E. Role of Cortistatin in the Stressed Immune System. *Front Horm Res* [Internet]. 2017 [cited 2019 Apr 27];48:110–20. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/452910>
175. Ganea D, Hooper KM, Kong W. The neuropeptide vasoactive intestinal peptide: direct effects on immune cells and involvement in inflammatory and autoimmune diseases. *Acta Physiol* [Internet]. 2015 Feb [cited 2019 Apr 27];213(2):442–52.

- Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/apha.12427>
176. Souza-Moreira L, Campos-Salinas J, Caro M, Gonzalez-Rey E. Neuropeptides as pleiotropic modulators of the immune response. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2011 [cited 2019 Apr 27];94(2):89–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21734355>
 177. Seillet C, Jacquilot N. Sensing of physiological regulators by innate lymphoid cells. *Cell Mol Immunol* [Internet]. 2019 Mar 6 [cited 2019 Apr 27];16(5):442–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30842626>
 178. Montiel M, Bonilla E, Valero N, Mosquera J, Espina LM, Quiroz Y, et al. Melatonin decreases brain apoptosis, oxidative stress, and CD200 expression and increased survival rate in mice infected by Venezuelan equine encephalitis virus. *Antivir Chem Chemother* [Internet]. 2015 Aug 19 [cited 2019 May 5];24(3–4):99–108. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2040206616660851>
 179. Ashley NT, Demas GE. Neuroendocrine-immune circuits, phenotypes, and interactions. *Horm Behav* [Internet]. 2017 Jan [cited 2019 Apr 27];87:25–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0018506X16303713>
 180. Medina-Estrada I, Alva-Murillo N, López-Meza JE, Ochoa-Zarzosa A. Immunomodulatory Effects of 17 β -Estradiol on Epithelial Cells during Bacterial Infections. *J Immunol Res* [Internet]. 2018 Aug 29 [cited 2019 Apr 27];2018:1–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30246035>
 181. Alves AS, Ishimura ME, Duarte YA de O, Bueno V. Parameters of the Immune System and Vitamin D Levels in Old Individuals. *Front Immunol* [Internet]. 2018 May 24 [cited 2019 Apr 27];9:1122. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.01122/full>
 182. Merino F, Alvarez-Mon M, de la Hera A, Alés JE, Bonilla F, Durantez A. Regulation of natural killer cytotoxicity by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Cell Immunol* [Internet]. 1989 Feb [cited 2019 Apr 27];118(2):328–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2783392>
 183. Himmerich H, Patsalos O, Lichtblau N, Ibrahim MAA, Dalton B. Cytokine Research in Depression: Principles, Challenges, and Open Questions. *Front psychiatry* [Internet]. 2019 Feb 7 [cited 2019 Apr 21];10:30. Available from:

- <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2019.00030/full>
184. Jha MK, Minhajuddin A, Gadad BS, Greer TL, Mayes TL, Trivedi MH. Interleukin 17 selectively predicts better outcomes with bupropion-SSRI combination: Novel T cell biomarker for antidepressant medication selection. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2017;66:103–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.07.005>
 185. Hsieh H-F, Shannon SE. Three Approaches to Qualitative Content Analysis. *Qual Health Res* [Internet]. 2005 Nov;15(9):1277–88. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1049732305276687>
 186. Wakefield MA, Loken B, Hornik RC. Use of mass media campaigns to change health behaviour. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2010 Oct 9 [cited 2019 May 12];376(9748):1261–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20933263>
 187. Abioye AI, Hajifathalian K, Danaei G. Do mass media campaigns improve physical activity? a systematic review and meta-analysis. *Arch Public Health* [Internet]. 2013 Aug 2 [cited 2019 May 12];71(1):20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23915170>
 188. Allara E, Ferri M, Bo A, Gasparrini A, Faggiano F. Are mass-media campaigns effective in preventing drug use? A Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2015 Sep 3 [cited 2019 May 12];5(9):e007449. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26338836>
 189. Sinnenberg L, DiSilvestro CL, Mancheno C, Dailey K, Tufts C, Bittenheim AM, et al. Twitter as a Potential Data Source for Cardiovascular Disease Research. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2019 May 12];1(9):1032. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27680322>
 190. Gillespie-Lynch K, Kapp SK, Shane-Simpson C, Smith DS, Hutman T. Intersections between the autism spectrum and the internet: perceived benefits and preferred functions of computer-mediated communication. *Intellect Dev Disabil* [Internet]. 2014 Dec [cited 2019 May 12];52(6):456–69. Available from: <http://www.aaidjournals.org/doi/abs/10.1352/1934-9556-52.6.456>
 191. Krueger EA, Young SD. Twitter: A Novel Tool for Studying the Health and Social Needs of Transgender Communities. *JMIR Ment Heal* [Internet]. 2015 May

- 7;2(2):e16. Available from: <http://mental.jmir.org/2015/2/e16/>
192. Sloan L, Morgan J. Who Tweets with Their Location? Understanding the Relationship between Demographic Characteristics and the Use of Geoservices and Geotagging on Twitter. Preis T, editor. PLoS One [Internet]. 2015 Nov 6 [cited 2019 May 12];10(11):e0142209. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26544601>
 193. Deeks A, Lombard C, Michelmore J, Teede H. The effects of gender and age on health related behaviors. BMC Public Health [Internet]. 2009 Dec 30 [cited 2019 May 12];9(1):213. Available from: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-9-213>
 194. Birnbaum ML, Rizvi AF, Correll CU, Kane JM, Confino J. Role of social media and the Internet in pathways to care for adolescents and young adults with psychotic disorders and non-psychotic mood disorders. Early Interv Psychiatry [Internet]. 2017 Aug [cited 2019 May 12];11(4):290–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/eip.12237>
 195. Ridout B, Campbell A. The Use of Social Networking Sites in Mental Health Interventions for Young People: Systematic Review. J Med Internet Res [Internet]. 2018 Dec 18 [cited 2019 May 12];20(12):e12244. Available from: <https://www.jmir.org/2018/12/e12244/>
 196. Gowen K, Deschaine M, Gruttadara D, Markey D. Young adults with mental health conditions and social networking websites: seeking tools to build community. Psychiatr Rehabil J [Internet]. 2012 [cited 2019 May 12];35(3):245–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22246123>
 197. Lee SY, Kwon Y. Twitter as a place where people meet to make suicide pacts. Public Health [Internet]. 2018 Jun [cited 2019 May 13];159:21–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033350618300878>
 198. Ueda M, Mori K, Matsubayashi T, Sawada Y. Tweeting celebrity suicides: Users' reaction to prominent suicide deaths on Twitter and subsequent increases in actual suicides. Soc Sci Med [Internet]. 2017 Sep [cited 2019 May 13];189:158–66. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0277953617304082>
 199. Xu WW, Chiu I-H, Chen Y, Mukherjee T. Twitter hashtags for health: applying

- network and content analyses to understand the health knowledge sharing in a Twitter-based community of practice. *Qual Quant* [Internet]. 2015 Jul 8;49(4):1361–80. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11135-014-0051-6>
200. Sinnenberg L, Buttenheim AM, Padrez K, Mancheno C, Ungar L, Merchant RM. Twitter as a tool for health research: A systematic review. *Am J Public Health*. 2017;107(1):e1–8.
 201. Bollen J, Mao H, Zeng X. Twitter mood predicts the stock market. *J Comput Sci*. 2011;
 202. Eysenbach G. Can tweets predict citations? Metrics of social impact based on Twitter and correlation with traditional metrics of scientific impact. *J Med Internet Res*. 2011 Dec;13(4):e123.
 203. Chen J, Liu Y, Zou M. User emotion for modeling retweeting behaviors. *Neural Networks*. 2017 Dec;96:11–21.
 204. Booth RG, Allen BN, Bray Jenkyn KM, Li L, Shariff SZ. Youth Mental Health Services Utilization Rates After a Large-Scale Social Media Campaign: Population-Based Interrupted Time-Series Analysis. *JMIR Ment Heal* [Internet]. 2018 Apr 6;5(2):e27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29625954>
 205. Webber M, Corker E, Hamilton S, Weeks C, Pinfold V, Rose D, et al. Discrimination against people with severe mental illness and their access to social capital: findings from the Viewpoint survey. *Epidemiol Psychiatr Sci* [Internet]. 2014 Jun 20 [cited 2019 Mar 21];23(2):155–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23683403>
 206. Lasalvia A, Zoppei S, Van Bortel T, Bonetto C, Cristofalo D, Wahlbeck K, et al. Global pattern of experienced and anticipated discrimination reported by people with major depressive disorder: a cross-sectional survey. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2013 Jan 5 [cited 2019 Mar 21];381(9860):55–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23083627>
 207. Schomerus G, Matschinger H, Angermeyer MC. Familiarity With Mental Illness and Approval of Structural Discrimination Against Psychiatric Patients in Germany. *J Nerv Ment Dis* [Internet]. 2007 Jan [cited 2019 Mar 21];195(1):89–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17220746>

208. Krajewski C, Burazeri G, Brand H. Self-stigma, perceived discrimination and empowerment among people with a mental illness in six countries: Pan European stigma study. *Psychiatry Res* [Internet]. 2013 Dec 30;210(3):1136–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23998361>
209. Roeloffs C, Sherbourne C, Unützer J, Fink A, Tang L, Wells KB. Stigma and depression among primary care patients. *Gen Hosp Psychiatry* [Internet]. 2003 Sep;25(5):311–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12972221>
210. Greene K, Banerjee SC. Disease-related stigma: comparing predictors of AIDS and cancer stigma. *J Homosex* [Internet]. 2006 Jul 16;50(4):185–209. Available from: http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1300/J082v50n04_08
211. Mittendorfer-Rutz E, Rahman S, Tanskanen A, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, et al. Burden for Parents of Patients With Schizophrenia—A Nationwide Comparative Study of Parents of Offspring With Rheumatoid Arthritis, Multiple Sclerosis, Epilepsy, and Healthy Controls. *Schizophr Bull* [Internet]. 2018 Sep 3; Available from: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/advance-article/doi/10.1093/schbul/sby130/5090132>
212. Gupta S, Isherwood G, Jones K, Van Impe K. Assessing health status in informal schizophrenia caregivers compared with health status in non-caregivers and caregivers of other conditions. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2015 Jul 21;15:162. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26194890>
213. Daley S, Murray J, Farina N, Page TE, Brown A, Basset T, et al. Understanding the quality of life of family carers of people with dementia: Development of a new conceptual framework. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2019 Jan 25 [cited 2018 Oct 9];34(1):79–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30251443>
214. Booth RG, Allen BN, Bray Jenkyn KM, Li L, Shariff SZ. Youth Mental Health Services Utilization Rates After a Large-Scale Social Media Campaign: Population-Based Interrupted Time-Series Analysis. *JMIR Ment Heal* [Internet]. 2018 Apr 6 [cited 2018 Oct 11];5(2):e27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29625954>
215. Saha K, Weber I, Birnbaum ML, De Choudhury M. Characterizing Awareness of

- Schizophrenia Among Facebook Users by Leveraging Facebook Advertisement Estimates. *J Med Internet Res* [Internet]. 2017 May 8;19(5):e156. Available from: <http://www.jmir.org/2017/5/e156/>
216. Lachmar EM, Wittenborn AK, Bogen KW, McCauley HL. #MyDepressionLooksLike: Examining Public Discourse About Depression on Twitter. *JMIR Ment Heal* [Internet]. 2017 Oct 18;4(4):e43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29046270>
217. Morstatter F, Pfeffer J, Liu H, Carley KM. Is the Sample Good Enough? Comparing Data from Twitter's Streaming API with Twitter's Firehose. 2013 Jun;
218. Edney S, Bogomolova S, Ryan J, Olds T, Sanders I, Maher C. Creating Engaging Health Promotion Campaigns on Social Media: Observations and Lessons From Fitbit and Garmin. *J Med Internet Res*. 2018 Dec;20(12):e10911.
219. Birnbaum ML, Ernala SK, Rizvi AF, De Choudhury M, Kane JM. A collaborative approach to identifying social media markers of schizophrenia by employing machine learning and clinical appraisals. *J Med Internet Res*. 2017;19(8).
220. Raison CL, Miller AH. Is depression an inflammatory disorder? *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 2011 Dec 17;13(6):467–75. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11920-011-0232-0>
221. Sluzewska A, Rybakowski J, Bosmans E, Sobieska M, Berghmans R, Maes M, et al. Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatry Res* [Internet]. 1996 Oct 16 [cited 2019 Jan 14];64(3):161–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8944394>
222. Haapakoski R, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M. Innate and adaptive immunity in the development of depression: An update on current knowledge and technological advances. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2016 Apr 3 [cited 2019 Jan 15];66:63–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278584615300634>
223. Haroon E, Daguanno AW, Woolwine BJ, Goldsmith DR, Baer WM, Wommack EC, et al. Antidepressant treatment resistance is associated with increased inflammatory markers in patients with major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2018 Sep [cited 2019 Jan 15];95:43–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29800779>

224. Jones KA, Thomsen C. The role of the innate immune system in psychiatric disorders. *Mol Cell Neurosci* [Internet]. 2013 Mar [cited 2019 Jan 15];53:52–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23064447>
225. Duggal NA, Beswetherick A, Upton J, Hampson P, Phillips AC, Lord JM. Depressive symptoms in hip fracture patients are associated with reduced monocyte superoxide production. *Exp Gerontol* [Internet]. 2014 Jun [cited 2019 Jan 23];54:27–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24512764>
226. Suzuki H, Savitz J, Kent Teague T, Gandhapudi SK, Tan C, Misaki M, et al. Altered populations of natural killer cells, cytotoxic T lymphocytes, and regulatory T cells in major depressive disorder: Association with sleep disturbance. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2017 Nov;66:193–200. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889159117302003>
227. Grosse L, Hoogenboezem T, Ambrée O, Bellingrath S, Jörgens S, de Wit HJ, et al. Deficiencies of the T and natural killer cell system in major depressive disorder: T regulatory cell defects are associated with inflammatory monocyte activation. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2016 May [cited 2019 Jan 23];54:38–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26674997>
228. Torres KC, Lima GS, Fiamoncini CM, Rezende VB, Pereira PA, Bicalho MA, et al. Increased frequency of cluster of differentiation 14 (CD14+) monocytes expressing interleukin 1 beta (IL-1 β) in Alzheimer's disease patients and intermediate levels in late-onset depression patients. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2014 Feb [cited 2019 Jan 23];29(2):137–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23671023>
229. Ziegler-Heitbrock L, Ancuta P, Crowe S, Dalod M, Grau V, Hart DN, et al. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood* [Internet]. 2010 Oct 21;116(16):e74–80. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jcp.26429>
230. Ziegler-Heitbrock L. Blood Monocytes and Their Subsets: Established Features and Open Questions. *Front Immunol* [Internet]. 2015 Aug 17;6(16):423. Available from: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2010-02-258558>
231. Rogacev KS, Zawada AM, Emrich I, Seiler S, Böhm M, Fliser D, et al. Lower Apo A-I and lower HDL-C levels are associated with higher intermediate CD14⁺⁺CD16⁺ monocyte counts that predict cardiovascular events in chronic kidney disease.

- Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. 2014 Sep;34(9):2120–7. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.114.304172>
232. Ammirati E, Moroni F, Magnoni M, Di Terlizzi S, Villa C, Sizzano F, et al. Circulating CD14⁺ and CD14^{high}CD16⁻ classical monocytes are reduced in patients with signs of plaque neovascularization in the carotid artery. *Atherosclerosis* [Internet]. 2016 Dec;255:171–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021915016314071>
233. Hasselmann H, Gamradt S, Taenzer A, Nowacki J, Zain R, Patas K, et al. Pro-inflammatory Monocyte Phenotype and Cell-Specific Steroid Signaling Alterations in Unmedicated Patients With Major Depressive Disorder. *Front Immunol* [Internet]. 2018 Nov 23;9(November). Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.02693/full>
234. Duggal NA, Beswetherick A, Upton J, Hampson P, Phillips AC, Lord JM. Depressive symptoms in hip fracture patients are associated with reduced monocyte superoxide production. *Exp Gerontol* [Internet]. 2014 Jun;54:27–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0531556514000473>
235. Schlatter J, Ortuño F, Cervera-Enguix S. Differences in interleukins' patterns between dysthymia and major depression. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2001 Aug [cited 2019 Feb 5];16(5):317–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11514136>
236. Owen BM, Eccleston D, Ferrier IN, Young AH. Raised levels of plasma interleukin-1beta in major and postviral depression. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2001 Mar [cited 2019 Feb 5];103(3):226–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11240580>
237. Zhang H-X, Xu Y-Q, Li Y-Y, Lu M-F, Shi S-X, Ji J-L, et al. Difference in proinflammatory cytokines produced by monocytes between patients with major depressive disorder and healthy controls. *J Affect Disord* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2019 Jan 9];234:305–10. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032717313277>
238. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2016 Dec 23 [cited 2019 Jan

- 15];21(12):1696–709. Available from: <http://www.nature.com/articles/mp20163>
239. Köhler CA, Freitas TH, Maes M, de Andrade NQ, Liu CS, Fernandes BS, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2017 May [cited 2019 Jan 15];135(5):373–87. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/acps.12698>
240. Weber A, Wasiliew P, Kracht M. Interleukin-1 (IL-1) pathway. *Sci Signal* [Internet]. 2010 Jan 19 [cited 2019 Jan 15];3(105):cm1. Available from: <http://stke.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/scisignal.3105cm1>
241. Hodgkin PD, Bond MW, O’Garra A, Frank G, Lee F, Coffman RL, et al. Identification of IL-6 as a T cell-derived factor that enhances the proliferative response of thymocytes to IL-4 and phorbol myristate acetate. *J Immunol* [Internet]. 1988 Jul 1 [cited 2019 Jan 15];141(1):151–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2967865>
242. Muñoz L, Borrero M-J, Úbeda M, Conde E, del Campo R, Rodríguez-Serrano M, et al. Intestinal Immune Dysregulation Driven by Dysbiosis Promotes Barrier Disruption and Bacterial Translocation in Rats With Cirrhosis. *Hepatology* [Internet]. 2019 Mar 5 [cited 2019 Apr 1]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.30349>
243. Schumann RR, Latz E. Lipopolysaccharide-binding protein. *Chem Immunol* [Internet]. 2000 [cited 2019 Jan 14];74:42–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10608081>
244. Albillos A. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology* [Internet]. 2003 Jan [cited 2019 Jan 14];37(1):208–17. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1053/jhep.2003.50038>
245. Stevens BR, Goel R, Seungbum K, Richards EM, Holbert RC, Pepine CJ, et al. Increased human intestinal barrier permeability plasma biomarkers zonulin and FABP2 correlated with plasma LPS and altered gut microbiome in anxiety or depression. *Gut* [Internet]. 2018 Aug [cited 2019 Jan 15];67(8):1555–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28814485>
246. Blairon L, Wittebole X, Laterre P-F. Lipopolysaccharide-binding protein serum levels in patients with severe sepsis due to gram-positive and fungal infections. *J*

- Infect Dis [Internet]. 2003 Jan 15 [cited 2019 Jan 14];187(2):287–91. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/346046>
247. Ohlsson L, Gustafsson A, Lavant E, Suneson K, Brundin L, Westrin Å, et al. Leaky gut biomarkers in depression and suicidal behavior. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2019 Feb [cited 2019 Feb 4];139(2):185–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30347427>
248. Gárate I, Garcia-Bueno B, Madrigal JLM, Caso JR, Alou L, Gomez-Lus ML, et al. Stress-induced neuroinflammation: role of the Toll-like receptor-4 pathway. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2019 Feb 4];73(1):32–43. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322312005999>
249. Moreno-Navarrete JM, Sabater M, Ortega F, Ricart W, Fernández-Real JM. Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance. Federici M, editor. *PLoS One* [Internet]. 2012 May 18;7(5):e37160. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0037160>
250. Smecuol E, Sugai E, Niveloni S, Vázquez H, Pedreira S, Mazure R, et al. Permeability, zonulin production, and enteropathy in dermatitis herpetiformis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2005 Apr;3(4):335–41. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356504007785>
251. Jayashree B, Bibin YS, Prabhu D, Shanthirani CS, Gokulakrishnan K, Lakshmi BS, et al. Increased circulatory levels of lipopolysaccharide (LPS) and zonulin signify novel biomarkers of proinflammation in patients with type 2 diabetes. *Mol Cell Biochem* [Internet]. 2014 Mar 18 [cited 2019 Feb 4];388(1–2):203–10. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11010-013-1911-4>
252. Ciccia F, Guggino G, Rizzo A, Alessandro R, Luchetti MM, Milling S, et al. Dysbiosis and zonulin upregulation alter gut epithelial and vascular barriers in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2017 Jun [cited 2019 Feb 4];76(6):1123–32. Available from: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2016-210000>
253. Horta-Baas G, Romero-Figueroa MDS, Montiel-Jarquín AJ, Pizano-Zárate ML, García-Mena J, Ramírez-Durán N. Intestinal Dysbiosis and Rheumatoid Arthritis: A Link between Gut Microbiota and the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *J*

- Immunol Res [Internet]. 2017 [cited 2019 Feb 4];2017:1–13. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2017/4835189/>
254. Vujkovic-Cvijin I, Dunham RM, Iwai S, Maher MC, Albright RG, Broadhurst MJ, et al. Dysbiosis of the gut microbiota is associated with HIV disease progression and tryptophan catabolism. *Sci Transl Med* [Internet]. 2013 Jul 10 [cited 2019 Feb 4];5(193):193ra91. Available from: <http://stm.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/scitranslmed.3006438>
255. Meesters JJ, Bremander A, Bergman S, Petersson IF, Turkiewicz A, Englund M. The risk for depression in patients with ankylosing spondylitis: a population-based cohort study. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2014 Oct 18 [cited 2019 Feb 4];16(4):418. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25209603>
256. Morrison MF, Petitto JM, Have T Ten, Gettes DR, Chiappini MS, Weber AL, et al. Depressive and Anxiety Disorders in Women With HIV Infection. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2002 May [cited 2019 Feb 4];159(5):789–96. Available from: <http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.159.5.789>
257. Grosse L, Carvalho LA, Birkenhager TK, Hoogendijk WJ, Kushner SA, Drexhage HA, et al. Circulating cytotoxic T cells and natural killer cells as potential predictors for antidepressant response in melancholic depression. Restoration of T regulatory cell populations after antidepressant therapy. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2016 May 8 [cited 2019 Apr 21];233(9):1679–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25953327>
258. Liston A, Gray DHD. Homeostatic control of regulatory T cell diversity. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2014 Mar 31 [cited 2019 Apr 21];14(3):154–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24481337>
259. Wing JB, Tanaka A, Sakaguchi S. Human FOXP3+ Regulatory T Cell Heterogeneity and Function in Autoimmunity and Cancer. *Immunity* [Internet]. 2019 Feb 19 [cited 2019 Apr 21];50(2):302–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30784578>
260. Patas K, Willing A, Demiralay C, Engler JB, Lupu A, Ramien C, et al. T Cell Phenotype and T Cell Receptor Repertoire in Patients with Major Depressive Disorder. *Front Immunol* [Internet]. 2018 Feb 20 [cited 2019 Apr 21];9:291. Available from:

- <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.00291/full>
261. Kang SG, Piniacki RJ, Hogenesch H, Lim HW, Wiebke E, Braun SE, et al. Identification of a chemokine network that recruits FoxP3(+) regulatory T cells into chronically inflamed intestine. *Gastroenterology* [Internet]. 2007 Mar [cited 2019 Apr 21];132(3):966–81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508507000108>

ANEXO I

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Hospital/Universidad

Dirección

Nombre: _____

INTRODUCCIÓN

Se solicita su participación en un proyecto de investigación consistente en determinar las anomalías del sistema inmunitario/inflamatorio a partir de células obtenidas de sangre de pacientes con o de controles sanos.

Se le pide que otorgue su consentimiento para que se utilice una muestra de sangre para realizar estudios de investigación no comercial, sin ánimo de lucro, en el Laboratorio de Inmunología del departamento de Medicina y Especialidades Médicas de la Universidad de Alcalá. Para estos estudios se usará una muestra de sangre periférica venosa obtenida por las técnicas habituales en análisis clínicas (venopunción antecubital)

Este documento se le proporciona para darle información suficiente para que pueda entender los posibles riesgos y beneficios derivados de su participación en este proyecto, decidiendo si desea participar o no en el mismo, ya que la participación es voluntaria.

Antes de tomar su decisión, lea atentamente este documento. Haga tantas preguntas como desee hasta asegurarse de que lo ha entendido y desea participar. También puede consultar antes de decidirse con el médico, enfermera, familiares o amigos.

Su decisión acerca de participar o no en este proyecto no afectará a la atención médica que le proporcionen sus médicos.

NATURALEZA Y OBJETIVO DEL PROYECTO

Los mecanismos que conducen a las depresiones no se conocen bien, ya que a las mismas contribuyen numerosos factores de toda índole, desde genéticos a ambientales. La conjunción de estos factores provoca modificaciones en el comportamiento de las células presentes en la sangre de los pacientes afectados.

La comparación de células obtenidas de la sangre de pacientes con depresión o de controles no inflamados permite estudiar estos mecanismos y puede ayudar a diseñar tratamientos más efectivos y seguros para estas enfermedades.

Queremos estudiar estas células con la finalidad de investigar los cambios celulares que se producen en las enfermedades mentales, y poder encontrar nuevos parámetros analíticos que permitan un diagnóstico precoz y contribuir al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas

PROCEDIMIENTO DEL PROYECTO

El único procedimiento que se le realizará será la extracción de una muestra de sangre, como la que se realiza en un análisis de sangre rutinario.

Estos análisis se realizarán en la inclusión en el proyecto y en la finalización del mismo.

CONFIDENCIALIDAD

Para garantizar el anonimato de su identidad (asegurar que la información de su muestra no se relaciona con su identidad), su muestra sólo irá identificada desde el momento mismo de la extracción con un código numérico, no con su nombre. Inmediatamente tras la extracción se asignará a su muestra un código numérico que será el único identificador de la muestra.

La relación entre su código y su identidad quedará custodiada por alguna persona autorizada del equipo investigador, adoptándose medidas estrictas para que tal información no esté disponible más que para este personal autorizado, que en ningún caso podrá desvelar su identidad a terceros.

Toda la información que se obtenga de sus células, así como toda la información clínica referente a usted, será considerada confidencial y tratada en consecuencia.

Las células obtenidas de estos estarán disponibles para un equipo cualificado de investigadores que están trabajando en el Departamento. Serán almacenadas y conservadas a bajas temperaturas, en un lugar seguro y de acceso restringido hasta proceder a su análisis.

Estas células solo podrán ser utilizadas para los fines investigadores aquí propuestos. En algún caso las muestras podrán ser transferidas a otros equipos de investigación que trabajen en el mismo campo. En tal caso, se asegurará que estos datos sean tratados con la misma estricta confidencialidad que se ha descrito anteriormente.

Una vez otorgado su consentimiento y obtenida las muestras habrá concluido su participación en el proyecto ajena a su seguimiento y tratamiento habitual y no se le exigirá que dedique ningún tiempo extra al mismo.

RIESGOS

Su participación no supone ningún riesgo para usted más allá de la extracción de una muestra de sangre.

BENEFICIOS

El estudio de los mecanismos bioquímicos y celulares para conocer los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades duran años y los beneficios generalmente son esperables a largo plazo, de manera que es posible que usted no se beneficie directamente de los resultados pero sí los pacientes que padezcan alguna de estas enfermedades en el futuro.

COMPENSACIÓN

Usted no recibirá ningún tipo de compensación económica o de cualquier otro tipo por su participación. Sin embargo, contribuirá a aumentar los conocimientos sobre las enfermedades señaladas y facilitar su futuro tratamiento.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Su participación es totalmente voluntaria. Si firma el consentimiento informado, confirmará que desea participar. Puede negarse a participar o retirar su consentimiento en cualquier momento después de firmarlo y sin tener que explicar los motivos. Si decide retirar su consentimiento, su muestra será destruida y no se utilizará para ningún análisis. Su no-participación o retirada posterior del consentimiento no afectará en modo alguno a su asistencia médica presente o futura.

OBTENCIÓN DE INFORMACIÓN ADICIONAL

Usted puede contactar con cualquier miembro del Laboratorio de Inmunología del Departamento de Medicina y Especialidades Médicas de la Universidad de Alcalá si le surge cualquier duda sobre su participación en este proyecto o sobre sus derechos como paciente, quienes pondrán los medios necesarios para facilitarle la información más adecuada.

En en A ...de 201.

D.....

DNI.....

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO Y FIRMA

Proyecto: Alteraciones del sistema inmunitario/inflamatorio en la depresión.
 Valoración de su relevancia como marcadores biológicos de diagnóstico y pronóstico

Yo, _____ (nombre del paciente),

He leído la información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el proyecto.

He recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado de ello con _____

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirar mi consentimiento:

1º. Cuando quiera.

2º. Sin tener que dar explicaciones.

3º. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el proyecto.

FIRMA DEL PACIENTE	Nombre	Fecha
--------------------	--------	-------

Yo he explicado por completo los detalles relevantes de este proyecto al paciente y/o la persona autorizada a dar el consentimiento en su nombre.

FIRMA	Nombre	Fecha
-------	--------	-------

Se entrega copia de este documento al paciente.

ANEXO II

Publicaciones

1. **Alvarez-Mon MA**, Asunsolo del Barco A, Lahera G, Quintero J, Ferre F, Pereira-Sanchez V, Ortuño F, Alvarez-Mon M. Increasing Interest of Mass Communication Media and the General Public in the Distribution of Tweets About Mental Disorders: Observational Study. **Journal Medical Internet Research** 2018;20(5):e205. URL: <http://www.jmir.org/2018/5/e205/> doi:10.2196/jmir.9582.
2. **Alvarez-Mon MA**, Llaverro-Valero M, Sanchez-Bayona R, Pereira-Sanchez V, Vallejo-Valdivielso M, Monserrat J, Lahera G, Asunsolo del Barco A, Alvarez-Mon M. Areas of interest and stigmatic attitudes of the general public in five relevant medical conditions: Thematic and quantitative analysis using Twitter. **Journal Medical Internet Research** (forthcoming). doi:10.2196/14167 <http://dx.doi.org/10.2196/14167>.
3. Pereira-Sanchez V*, **Alvarez-Mon MA***, Asunsolo del Barco A, Alvarez-Mon M, Teo A. Exploring the Extent of the Hikikomori Phenomenon on Twitter: A Mixed Methods Study of Western Language Tweets. **Journal Medical Internet Research** (forthcoming). doi:10.2196/14110 <http://dx.doi.org/10.2196/14110>.
4. **Miguel Angel Álvarez de Mon**, Ana María Gómez, Arantxa Orozco, Guillermo Lahera, David Díaz, María Dolores Sosa, Enrique Aubá, Agustin Albillos, Jorge Monserrat, Melchor Álvarez de Mon. Abnormal distribution and function of circulating monocytes and enhanced bacterial translocation in major depressive disorder. **Submitted**.

Original Paper

Increasing Interest of Mass Communication Media and the General Public in the Distribution of Tweets About Mental Disorders: Observational Study

Miguel Angel Alvarez-Mon¹, MD; Angel Asunsolo del Barco^{2,3}, MD, PhD; Guillermo Lahera^{3,4,5}, MD, PhD; Javier Quintero⁶, MD, PhD; Francisco Ferre⁷, MD, PhD; Victor Pereira-Sanchez¹, MD; Felipe Ortuño¹, MD, PhD; Melchor Alvarez-Mon^{3,4}, MD, PhD

¹Department of Psychiatry, Clínica Universidad de Navarra, University of Navarra, Pamplona, Spain

²Department of Surgery, Medical and Social Sciences, University of Alcalá, Madrid, Spain

³Instituto Ramón y Cajal de Investigaciones Sanitarias, Madrid, Spain

⁴Department of Medicine and Medical Specialities, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, University of Alcalá, Madrid, Spain

⁵Center for Biomedical Research in the Mental Health Network, Madrid, Spain

⁶Department of Psychiatry, Hospital Universitario Infanta Leonor, Complutense University, Madrid, Spain

⁷Department of Psychiatry, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Complutense University, Madrid, Spain

Corresponding Author:

Miguel Angel Alvarez-Mon, MD
Department of Psychiatry
Clínica Universidad de Navarra
University of Navarra
Avda Pio XII, 36
Pamplona, 31008
Spain
Phone: 34 948255400
Fax: 34 948296500
Email: malvarezdem@unav.es

Abstract

Background: The contents of traditional communication media and new internet social media reflect the interests of society. However, certain barriers and a lack of attention towards mental disorders have been previously observed.

Objective: The objective of this study is to measure the relevance of influential American mainstream media outlets for the distribution of psychiatric information and the interest generated in these topics among their Twitter followers.

Methods: We investigated tweets generated about mental health conditions and diseases among 15 mainstream general communication media outlets in the United States of America between January 2007 and December 2016. Our study strategy focused on identifying several psychiatric terms of primary interest. The number of retweets generated from the selected tweets was also investigated. As a control, we examined tweets generated about the main causes of death in the United States of America, the main chronic neurological degenerative diseases, and HIV.

Results: In total, 13,119 tweets about mental health disorders sent by the American mainstream media outlets were analyzed. The results showed a heterogeneous distribution but preferential accumulation for a select number of conditions. Suicide and gender dysphoria accounted for half of the number of tweets sent. Variability in the number of tweets related to each control disease was also found (5998). The number of tweets sent regarding each different psychiatric or organic disease analyzed was significantly correlated with the number of retweets generated by followers (1,030,974 and 424,813 responses to mental health disorders and organic diseases, respectively). However, the probability of a tweet being retweeted differed significantly among the conditions and diseases analyzed. Furthermore, the retweeted to tweet ratio was significantly higher for psychiatric diseases than for the control diseases (odds ratio 1.11, CI 1.07-1.14; $P < .001$).

Conclusions: American mainstream media outlets and the general public demonstrate a preferential interest for psychiatric diseases on Twitter. The heterogeneous weights given by the media outlets analyzed to the different mental health disorders and conditions are reflected in the responses of Twitter followers.

<http://www.jmir.org/2018/5/e205/>

J Med Internet Res 2018 | vol. 20 | iss. 5 | e205 | p.1
(page number not for citation purposes)

VISI . CO

ANEXO III

Original Paper

Exploring the Extent of the Hikikomori Phenomenon on Twitter: A Mixed Methods Study of Western Language Tweets

Victor Pereira-Sanchez^{1*}, MD; Miguel Angel Alvarez-Mon^{1*}, MD; Angel Asunsolo del Barco^{2,3,4}, MD, PhD; Melchor Alvarez-Mon^{3,5,6}, MD, PhD; Alan Teo^{7,8,9}, MD, MSc

¹Department of Psychiatry, Clinica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain

²Department of surgery, Medical and Social Sciences, University of Alcalá, Madrid, Spain

³Instituto Ramon y Cajal de Investigaciones Sanitarias, Madrid, Spain

⁴Affiliate Faculty, Department of Epidemiology & Biostatistics, Graduate School of Public Health and Health Policy, University of New York, New York, NY, United States

⁵Department of Medicine and Medical Specialities, University of Alcalá, Madrid, Spain

⁶Department of Immune diseases and Oncology, Hospital Universitario Principe de Asturias, Madrid, Spain

⁷Department of Psychiatry, Oregon Health & Science University, Portland, OR, United States

⁸School of Public Health, Oregon Health & Science University, Portland, OR, United States

⁹VA Portland Health Care System, HSR&DCenter to improve Veteran Involvement in Care, Portland, OR, United States

*these authors contributed equally

Corresponding Author:

Miguel Angel Alvarez-Mon, MD

Department of Psychiatry

Clinica Universidad de Navarra

Avda Pio XII, 36

Pamplona, 31008

Spain

Phone: 34 948255400

Email: maalvarezdemon@icloud.com

Abstract

See manuscript file.

(*J Med Internet Res* 0000;##(##):e##) doi:[10.2196/14167](https://doi.org/10.2196/14167)

KEYWORDS

Hikikomori; hidden youth; social media; Twitter; social withdrawal.

Acknowledgments

See manuscript file.

Conflicts of Interest

See manuscript file.

Authors' Contributions

See manuscript file.

Edited by G Eysenbach; peer-reviewed by A Malagón-Amor, T Kato; published 00.00.00

Please cite as:

Pereira-Sanchez V, Alvarez-Mon MA, Asumsolo del Barco A, Alvarez-Mon M, Teo A

Exploring the Extent of the Hikikomori Phenomenon on Twitter: A Mixed Methods Study of Western Language Tweets

J Med Internet Res 0000;##(##):e##

URL: <http://www.jmir.org/0000/0/e0/>

doi:10.2196/14167

PMID:

©Victor Pereira-Sanchez, Miguel Angel Alvarez-Mon, Angel Asumsolo del Barco, Melchor Alvarez-Mon, Alan Teo. Originally published in the Journal of Medical Internet Research (<http://www.jmir.org>), 00.00.0000. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work, first published in the Journal of Medical Internet Research, is properly cited. The complete bibliographic information, a link to the original publication on <http://www.jmir.org/>, as well as this copyright and license information must be included.

Original Paper

Areas of interest and stigmatic attitudes of the general public in five relevant medical conditions: Thematic and quantitative analysis using Twitter

Miguel Angel Alvarez-Mon^{1*}, MD; Maria Llaveró-Valero^{2*}, MD; Rodrigo Sanchez-Bayona², MD; Victor Pereira-Sanchez¹, MD; Maria Vallejo-Valdivielso¹, MD; Jorge Monserrat³, PhD; Guillermo Lahera^{3,4,5}, MD, PhD; Angel Asunsolo del Barco^{4,6,7*}, MD, PhD; Melchor Alvarez-Mon^{3,4,8*}, MD, PhD

¹Department of Psychiatry, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain

²Department of Endocrinology and Nutrition, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain

³Department of Medicine and Medical specialities, University of Alcalá, Madrid, Spain

⁴Instituto Ramon y Cajal de Investigaciones Sanitarias, Madrid, Spain

⁵Center for Biomedical Research in the Mental Health Network, Madrid, Spain

⁶Department of Surgery, Medical and Social Sciences, University of Alcalá, Madrid, Spain

⁷Department of Epidemiology & Biostatistics, Graduate School of Public Health and Health Policy, University of New York, New York, NY, United States

⁸Service of Internal Medicine, Autoimmune Diseases and Rheumatology, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Spain

*these authors contributed equally

Corresponding Author:

Miguel Angel Alvarez-Mon, MD

Department of Psychiatry

Clínica Universidad de Navarra

Avda Pio XII, 36

Pamplona, 31008

Spain

Phone: 34 948255400

Email: maalvarezdemon@icloud.com

Abstract

See manuscript file.

(*J Med Internet Res* 0000;##(##):e##) doi:[10.2196/14110](https://doi.org/10.2196/14110)

KEYWORDS

Twitter; social media; psychosis; stigma

Acknowledgments

See manuscript file.

Conflicts of Interest

See manuscript file.

Authors' Contributions

See manuscript file.

Edited by G Eysenbach; peer-reviewed by D Lampropoulos; published 00.00.00

Please cite as:

Alvarez-Mon MA, Llaveró-Valero M, Sánchez-Bayona R, Pereira-Sánchez V, Vallejo-Valdivielso M, Monserrat J, Lahera G, Asunsolo del Barco A, Alvarez-Mon M

Areas of interest and stigmatic attitudes of the general public in five relevant medical conditions: Thematic and quantitative analysis using Twitter

J Med Internet Res 0000, ##(##):e##

URL: <http://www.jmir.org/0000/0/e0/>

doi:10.2196/14110

PMID:

©Miguel Angel Alvarez-Mon, Maria Llaveró-Valero, Rodrigo Sánchez-Bayona, Victor Pereira-Sánchez, Maria Vallejo-Valdivielso, Jorge Monserrat, Guillermo Lahera, Angel Asunsolo del Barco, Melchor Alvarez-Mon. Originally published in the Journal of Medical Internet Research (<http://www.jmir.org>), 00.00.0000. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work, first published in the Journal of Medical Internet Research, is properly cited. The complete bibliographic information, a link to the original publication on <http://www.jmir.org/>, as well as this copyright and license information must be included.

Manuscript Details

Manuscript number Title

Article type Abstract

JAD_2019_957

ABNORMAL DISTRIBUTION AND FUNCTION OF CIRCULATING MONOCYTES AND ENHANCED BACTERIAL TRANSLOCATION IN MAJOR DEPRESSIVE DISORDER

Research Paper

Introduction: Major depressive disorder (MDD) patients experience a systemic inflammatory stage. Monocytes play an important role in innate inflammatory responses and may be modulated by bacterial translocation. Our aim was to investigate the subset distribution and function of circulating monocytes, levels of proinflammatory cytokine, gut barrier damage and bacterial translocation in MDD patients. Methods: In this cross-sectional study, we recruited patients with MDD without any somatic or psychiatric comorbidities (n = 22), who were matched for sex, age, body mass index, race and smoking status to a non-depressed healthy control (HCs) group (n = 14). The levels of circulating CD14⁺⁺CD16⁻ (classical), CD14⁺⁺CD16⁺⁺ (intermediate) and CD14⁻CD16⁺⁺ (nonclassical) monocytes and the intracytoplasmic tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β , IL-6 and IL-10 expression in the presence or absence of lipopolysaccharide (LPS) stimulation were analyzed by polychromatic flow cytometry. The serum TNF- α , IL-1 β , IL-6 and IL-10 levels were measured by Luminex. LPS-binding protein (LBP), intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) and zonulin were measured by ELISA. Results: MDD patients had a significant increase in the frequency of intermediate monocytes and a significant decrease in the frequency of classical monocytes compared to those in the HC group. MDD patients had a significantly increased percentage of classical monocytes that expressed IL-1 β , intermediate monocytes that expressed IL-1 β and IL6 and nonclassical monocytes that expressed IL-1 β , and decreased levels of nonclassical monocytes that expressed IL6 compared to those in the healthy controls. MDD patients had significantly increased levels of circulating TNF- α , IL-1 β , LBP and I-FABP compared to those in the healthy controls. MDD patients with high LBP levels had a significant reduction in the number of circulating monocytes compared to that in the normal-LBP MDD patients, which can be mainly

ascribed to a decrease in the number of intermediate and nonclassical monocytes. Conclusions: We have demonstrated that compared to the healthy controls, MDD patients show a marked alteration in circulating monocytes, with an expansion of the intermediate subset with increased IL-1 β and IL6 expression. These patients also exhibited a systemic proinflammatory state, which was characterized by the enhanced serum TNF- α and IL-1 β levels compared to those in the healthy controls. Furthermore, MDD patients showed increased LBP and I-FABP levels compared to those in healthy controls, indicating increased bacterial translocation and gut barrier damage.

Keywords**Corresponding Author Order of Authors****Suggested reviewers**

monocyte; cytokines; bacterial translocation; gut barrier damage; systemic inflammation; major depressive disorder.

Miguel Álvarez de Mon

Miguel Álvarez de Mon, Ana Maria Gomez, Arantxa Orozco, Guillermo Lahera, David Diaz, Maria Dolores Sosa, Enrique Auba, AGUSTIN ALBILLOS, Jorge Monserrat, melchor alvarez de mon

Manuel Gurpegui, Frances Lee, Guido Gualdoni, Laura Grosse

Submission Files Included in this PDF File Name [File Type]

Letter to the editor copia.docx [Cover Letter] Highlights.docx [Highlights]

Abstract.docx [Abstract]

Title page.docx [Title Page (with Author Details)] Manuscript.docx [Manuscript File]

Declarations of interest.docx [Conflict of Interest] Author Statement.docx [Author Statement]

Submission Files Not Included in this PDF File Name [File Type]

Figure 1.png [Figure]

Figure 2.png [Figure]

Figure 3.png [Figure]

Figure 4.png [Figure]

Figure 5.png [Figure]

Supplementary material.png [Figure]

To view all the submission files, including those not included in the PDF, click on the manuscript title on your EVISE Homepage, then click 'Download zip file'.

Research Data Related to this Submission

There are no linked research data sets for this submission. The following reason is given: Data will be made available on request

ANEXO III

Comunicaciones orales y posters en congresos. Premios recibidos.

Comunicaciones orales en congresos**A/ Internacionales**

- 1) **Alvarez-Mon MA.** "Analyzing the social media impact of psychiatric disorders". Symposium: International Trainee-Led Psychiatric Research Projects in Europe. 26th European Congress of Psychiatry 3-6 March 2018, Nice, France.
- 2) **Alvarez-Mon MA.** "Analyzing the social media impact of psychiatric disorders". Workshop: Establishing Projects in Collaboration With Psychiatric Residents From Other Countries. American Psychiatric Association Annual Meeting. 2018. Nueva York.
- 3) **Miguel Álvarez-Mon,** Víctor Pereira-Sánchez, Teresa Gomez Alemany, Óscar Soto, Justo Pinzón and Héctor Saiz. Empowering Facebook and Twitter users for promotion of mental health. 26th European Federation of Psychiatric Trainees (EFPT) Annual Forum. Bristol. 2018.

B/ Nacionales

- 1) **Alvarez-Mon MA.** Enfermedades mentales en las redes sociales. XV Congreso Vasco-Navarro. Tudela. 2016.
- 2) **Alvarez-Mon MA.** "Psychiatric Disorders in Mass Media and Social Networks: a Media Impact Study". II Sesión de Investigación Residentes Salud Mental. Pamplona. Noviembre 2016.
- 3) **Alvarez-Mon MA.** Alteraciones del sistema inmunitario en la depresión. III Sesión de Investigación Residentes Salud Mental. Pamplona. Noviembre 2017.

- 4) **Alvarez-Mon MA.** Are we using mass media to raise awareness about psychiatric disorders? I Jornada de Investigación de Residentes CUN. Pamplona. Marzo 2018.
- 5) **Alvarez-Mon MA.** Uso de la red social Twitter para difundir información psiquiátrica y formar grupos de apoyo. XXI Congreso Nacional de Psiquiatría. Granada. Octubre 2018.
- 6) **Alvarez-Mon MA.** Increasing interest of Mass Communication Media and the General Public in the Distribution of Tweets About Mental Disorders: Observational Study. IV Sesión de Investigación Residentes Salud Mental. Pamplona. Noviembre 2018.

Pósters en congresos

A/ Internacionales

- 1) **Álvarez-Mon MA,** Sánchez Bayona R, Molero Santos P. Psychiatric Disorders in Mass Media and Social Networks: a Media Impact Study. XXIV European Congress of Psychiatry. Madrid. Marzo 2016. Aceptado como “e-Poster Walk Presentation”.
- 2) **Álvarez-Mon MA,** Lahera G, Manzanera R, Álvarez-Mon M. The Attitudes towards depression of general practitioners can be improved by an educational program. XXIV European Congress of Psychiatry. Madrid. 2016
- 3) **Álvarez-Mon MA,** Santos M, Arrieta M, Molero P. Are We Using Mass Media to Raise Awareness About Psychiatric Disorders? 25th European Congress of Psychiatric. Florence, Italy, April 2017. Aceptado como “e-Poster Walk Presentation”. European Psychiatry 41S (2017) S170–S237.
- 4) **Álvarez-Mon MA,** Santos M, Arrieta M, Molero P. Are we taking fully advantage of social media to combat addictions? I World Congress of the World Association of Dual Disorders (WADD) & V International Congress of the Spanish Society of Dual Disorders (SEPD). Madrid, Marzo 2017.
- 5) **M. Alvarez de Mon Gonzalez,** V. Pereira, T. Dot, H. Saiz, I. Alberdi, G. Lahera , F. Ortuño. Is There a Stigma Towards Schizophrenia in Mass Media Outlets? 26th European Congress of Psychiatry 3-6 March 2018, Nice, France

- 6) **M. Alvarez de Mon Gonzalez**, V. Pereira, T. Dot, H. Saiz, G. Lahera, I. Alberdi, F. Ortuño. How Are Eating Disorders Being Portrayed in Mass Media Outlets? 26th European Congress of Psychiatry 3-6 March 2018, Nice, France.
- 7) **M. Alvarez de Mon Gonzalez**, V. Pereira, H. Saiz, T. Dot, I. Alberdi, G. Lahera. How Are We Using Mass Media in the Combat Against Drug Addiction? 26th European Congress of Psychiatry 3-6 March 2018, Nice, France
- 8) **M. Alvarez de Mon Gonzalez**, V. Pereira, T. Dot, H. Saiz, I. Alberdi, G. Lahera. When Bipolar Disorder Faces Twitter. 26th European Congress of Psychiatry 3-6 March 2018, Nice, France
- 9) **M. Alvarez de Mon Gonzalez**, V. Pereira, T. Dot, I. Alberdi, H. Saiz, G. Lahera, F. Ortuño. Which Side Does the Mass Media Take on the Debate on ADHD? 26th European Congress of Psychiatry 3-6 March 2018, Nice, France
- 10) V. Pereira Sánchez, M. Arrieta, N. Ferrer-Chinchilla, M. Santos, C. Llanes, **M.A. Alvarez de Mon**, P. de Castro- Manglano. Retrospective Follow-up Data on the Use of Intramuscular Paliperidone Palmitate in Adolescents and Young Adults. 26th European Congress of Psychiatry 3-6 March 2018, Nice, France.
- 11) V. Pereira Sánchez, C. Gomez Sanchez-Lafuente, E. Lopez de Munain, H. Saiz, T. Gomez Alemany, C. Llanes, **M.A. Alvarez de Mon**. Training in Substance Abuse/Dual Disorders for Psychiatric Residents in the World: An International Survey. 26th European Congress of Psychiatry 3-6 March 2018, Nice, France.
- 12) **Álvarez-Mon MA**. Increasing Interest of Mass Communication Media and General Public in the Distribution of Tweets About Mental Diseases. American Psychiatric Association Annual Meeting. 2018. Nueva York.
- 13) R. Sanchez Bayona, L. Chang-Azancot, **M.A. Alvarez de Mon**, M. Llaveró, M. Vallejo, I. Gardeazabal, D. Salas, P. Sala Elarre, I. Baraibar Argota, I. Eguren, M. Santisteban Eslava, L. Cenicerós, E. Castanon Alvarez. Breast cancer in Twitter: A real-world data exploratory study. ESMO 2018 Congress in Munich. Publicado en *Annals of Oncology*, Volume 29 Supplement 8 October 2018. Fue seleccionado por el Comité de Prensa del Congreso como trabajo de especial interés.
- 14) Diego González Rilo, **Miguel Angel Alvarez de Mon Gonzalez**, Leyre Calvo Lazcano, Manuel Torres Coscoyuela, Ana Silvestre Muñiz, Alicia Tinoco Martin.

Presence of orthopedics and traumatology in mass media and social networks: a mediatic impact study. 20th EFORT Congress in Lisbon.

B/ Nacionales

- 1) Pereira V, de Castro-Manglano P, Soutullo-Esperón C, **Álvarez-Mon MA**, Vallejo-Valdivielso M. Desarrollo del grosor cortical en el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad: una revisión sistemática. XVIII Congreso Nacional de Psiquiatría, Santiago de Compostela, 2015.
- 2) Vallejo-Valdivielso M, de Castro-Manglano P, Díez-Suárez A, Figueroa-Quintana A, Marín-Méndez JJ, **Álvarez-Mon MA**, Pereira V, Soutullo-Esperón C. Modelo predictivo de respuesta al tratamiento con metilfenidato en niños y adolescentes con Trastorno por déficit de atención e hiperactividad: estudio piloto. XVIII Congreso Nacional de Psiquiatría, Santiago de Compostela, 2015.
- 3) Arrieta M, Pereira V, Santos M, **Álvarez de Mon MA**, Llanes C, Ferrer N, De Castro P. Perfil, tolerancia y durabilidad del Palmitato de Paliperidona (PP) inyectable en una muestra de adolescentes y adultos jóvenes con trastorno mental: seguimiento retrospectivo. XX Congreso Nacional de Psiquiatría. Barcelona. 2017.
- 4) *V Pereira, C Hernández, M Vallejo, M Arrieta, M Santos, **MA Álvarez de Mon**, A Román, J Goena,, H Sáiz, MP de Castro,-Manglano A Díez, C Soutullo.* Antipsicóticos inyectables atípicos de larga duración en menores de edad y adultos jóvenes: seguimiento retrospectivo. 2018

Premios y Reconocimientos

- Primer premio “Junior Forum TDAH” de la Fundación Psiformacion. Madrid 2016.
- Premio al mejor trabajo de investigación. XVII Congreso Vasco-Navarro de Psiquiatría. San Sebastián 2018.
- Accesit al premio al mejor proyecto de investigación. XV Congreso Vasco-Navarro. Tudela 2016.

- Accesit al premio al mejor proyecto de investigación. XVI Congreso Vasco-Navarro de Psiquiatría. Bilbao 2017.
- Accesit al mejor trabajo de investigación. XVIII Congreso Vasco-Navarro de Psiquiatría. Vitoria 2019.
- Finalista en la categoría Mejor Comunicación en Congresos del I Premio RCUN de Investigación. Pamplona 2018.
- Menciones en periódicos: Trastornos mentales y prensa. Fernández Rúa JM. La Razón; Abril 2015. Twitter y Psiquiatría. Fernández Rúa JM. La Razón; Septiembre 2018.