



¿Hay correlación entre una alteración de citoquinas inflamatorias y la depresión?

Is there a correlation between an alteration of inflammatory cytokines and depression?

Maldonado-Rengel, Ruth; Delgado-Hernández, Rodrigo Alejandro

Ruth Maldonado-Rengel

remaldonado6@utpl.edu.ec

Universidad Técnica Particular de Loja

Universidad de La Frontera UFRO, Temuco 4811230
Chile

Rodrigo Alejandro Delgado-Hernández

rodrigod980@gmail.com

Universidad Técnica Particular de Loja

Pro Sciences: Revista de Producción, Ciencias e Investigación

CIDEPRO, Ecuador

e-ISSN: 2588-1000

Periodicidad: Trimestral

Vol. 6, No. Esp.44, 2022

editor@journalprosciences.com

Recepción: 18 Mayo 2022

Aprobación: 22 Julio 2022

DOI: <https://doi.org/10.29018/issn.2588-1000vol6iss44.2022pp155-161>



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

Cómo citar: Maldonado-Rengel, R., & Delgado-Hernández, R. A. (2022). ¿Hay correlación entre una alteración de citoquinas inflamatorias y la depresión?. Pro Sciences: Revista de Producción, Ciencias e Investigación, 6(44),155-161. <https://doi.org/10.29018/issn.2588-1000vol6iss44.2022pp155-161>

Resumen: La depresión es una patología mental presente en gran parte de la población a nivel mundial, de carácter crónico y que puede tener consecuencias fatales como el suicidio, por lo cual es necesario conocer claramente su fisiopatología con el fin de poder determinar las mejores estrategias de tratamiento para estos pacientes. El objetivo: es establecer la correlación entre la presencia de marcadores inflamatorios como citoquinas y la presentación de depresión. Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, Clinical Key, Scopus y Science Direct, utilizando los términos Mesh: cytokines / depression y el operador booleano AND, se aplicaron criterios de inclusión y exclusión. Se encontraron inicialmente 276 artículos, los cuales luego de la revisión se limitaron a 13 que fueron los que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión en base a la metodología aplicada y el objetivo de esta revisión bibliográfica. En conclusión, existe correlación entre los niveles elevados a nivel: sérico, de líquido céfalo raquídeo y en el parénquima cerebral de citoquinas IL-1 IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa con la presencia de depresión, debido a la alteración de la plasticidad cerebral.

Palabras clave: citoquinas, depresión, inflamación.

Abstract: Depression is a mental pathology present in a large part of the population worldwide, of a chronic nature and that can have fatal consequences such as suicide, for which it's necessary to clarify its pathophysiology in order to be able to determine the best treatment strategies for these patients. The objective is to establish the correlation between the presence of inflammatory markers such as cytokines and the presentation of depression. A bibliographic search was carried out in the Pub med, clinical key, scopus and science direct databases, using the Mesh terms: cytokines / depression and the Boolean operator AND, inclusion and exclusion criteria were applied. Initially, 276 articles were found, which after the review were limited to 13, which were the ones that met the inclusion and exclusion criteria based on the applied methodology and the objective of this bibliographic review. In conclusion there is a correlation between elevated levels at the level: serum, cerebrospinal fluid and in the brain parenchyma of cytokines IL-1 IL-6 and tumor necrosis factor alpha with the presence of depression, due to the alteration of cerebral plasticity.

Keywords: cytokines, depression, inflammation.

INTRODUCCIÓN

La depresión es un trastorno mental ampliamente presente en la población mundial que puede tener un inicio a edades tempranas, además, es de tipo crónico y recurrente y puede tener un desenlace fatal como es el suicidio. Según los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) afecta alrededor de 350 millones de personal a nivel mundial y será una de las principales causas de morbilidad para el año 2030. (Del Grande, et al.,2016)

La depresión incluye alteraciones tanto del estado como del ánimo como son: decaimiento, pérdida de interés, cansancio, falta de energía, alteraciones en el sueño o en los hábitos de alimentación entre otros. Respecto de su fisiopatología se ha estudiado la interacción de múltiples factores como alteraciones hormonales y de neurotransmisores a nivel cerebral, así como el compromiso de un proceso inflamatorio a nivel del sistema nervioso central que justifican su aparición, permanencia y resistencia al tratamiento, sin embargo esta última no ha sido analizada a profundidad por lo cual el objetivo de esta revisión bibliográfica es establecer la correlación entre la presencia de marcadores inflamatorios como citoquinas y la presentación de depresión, respondiendo a la pregunta de investigación que indica: ¿Existe correlación entre la presencia de niveles elevados marcadores inflamatorios como citoquinas y la presencia de depresión?.

METODOLOGÍA

Este estudio es una revisión bibliográfica que tiene como objetivo recopilar información relevante sobre la correlación entre la presencia de marcadores inflamatorios como citoquinas con la presentación de depresión, formando conclusiones de datos recopilados para dar respuesta a la pregunta formulada sobre el tema concreto.

La búsqueda se realizó en el mes de agosto del 2020 en las bases de datos de Pub Med, Clinical Key, Scopus y Science Direct. Para la estrategia de búsqueda se utilizó La búsqueda con términos Mesh: cytokines / depression y el operador booleano “AND”.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda y limitaciones aplicadas en cada base de datos

Bases de datos	Estrategias de búsqueda (descriptores y booleanos)	Limitadores
Pub Med	Cytokines depression AND	Últimos 5 años Población humana Free full text
Clinical Key	Cytokines depression AND	Últimos 5 años Población humana Free full text Psiquiatría / neurología
Scopus	Cytokines depression AND	Últimos 5 años Población humana Open acces Estado de publicación final Neurociencias Brain behavior and immunity
Science Direct	Cytokines depression AND	Últimos 5 años Población humana Open acces Brain behavior and immunity Artículos de investigación

Elaborado por: los autores

Criterios de inclusión:

- Artículos originales.
- Artículos sin limitación del idioma, siendo en su mayoría artículos en inglés.
- Artículos relacionados con el objetivo de esta revisión bibliográfica.
- Artículos publicados en los últimos 5 años incluyendo el presente.
- Artículos de estudios realizados en población humana.

Criterios de exclusión:

- Imposibilidad de recuperar el texto completo.
- Artículos repetidos en otras bases de datos.
- Artículos que no se relacionen con el objetivo de estudio.

Para la validación del nivel de evidencia y grado de recomendación de los artículos seleccionados se utilizó como referencia la escala de Manterola delgado, Asenjo-Lobos y Otzen del 2014 que consta en la tabla 2.

Tabla 2. Nivel de evidencia y grado de recomendación según el tipo de estudio

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Tipo de estudio
A	1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos con asignación aleatoria
	1b	Ensayos clínicos con asignación aleatoria e intervalo de confianza estrecho
B	2a	Revisión sistemática de estudios de cohorte
	2b	Estudio de cohortes individuales y ensayos clínicos de baja calidad
	3a	Revisiones sistemáticas con homogeneidad de estudios de casos y controles
	3b	Estudios de casos y controles individuales
C	4	Serie de casos. Estudios de cohortes y de casos y controles de mala calidad
D	5	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, basada en fisiología o en intervención teórica

Fuente: Conferencia PHD Fátima León-Larios 2020. Basado en Manterola Delgado, Asenjo-Lobos y Otzen (2014)

Análisis de datos

De los estudios analizados se extrajo información sobre la autoría, el tema el país, año de publicación del estudio, el objetivo, tipo de estudio, muestra, grado de recomendación y resultados, con la finalidad de responder al objetivo planteado. Esta información fue recopilada (tabla 3) con la finalidad de comparar los resultados y la información sintetizada respecto de la correlación entre la presencia de marcadores inflamatorios como citoquinas con la presentación de depresión.

RESULTADOS

Una vez realizada la búsqueda de artículos se realizó la selección en base al siguiente diagrama de flujo.

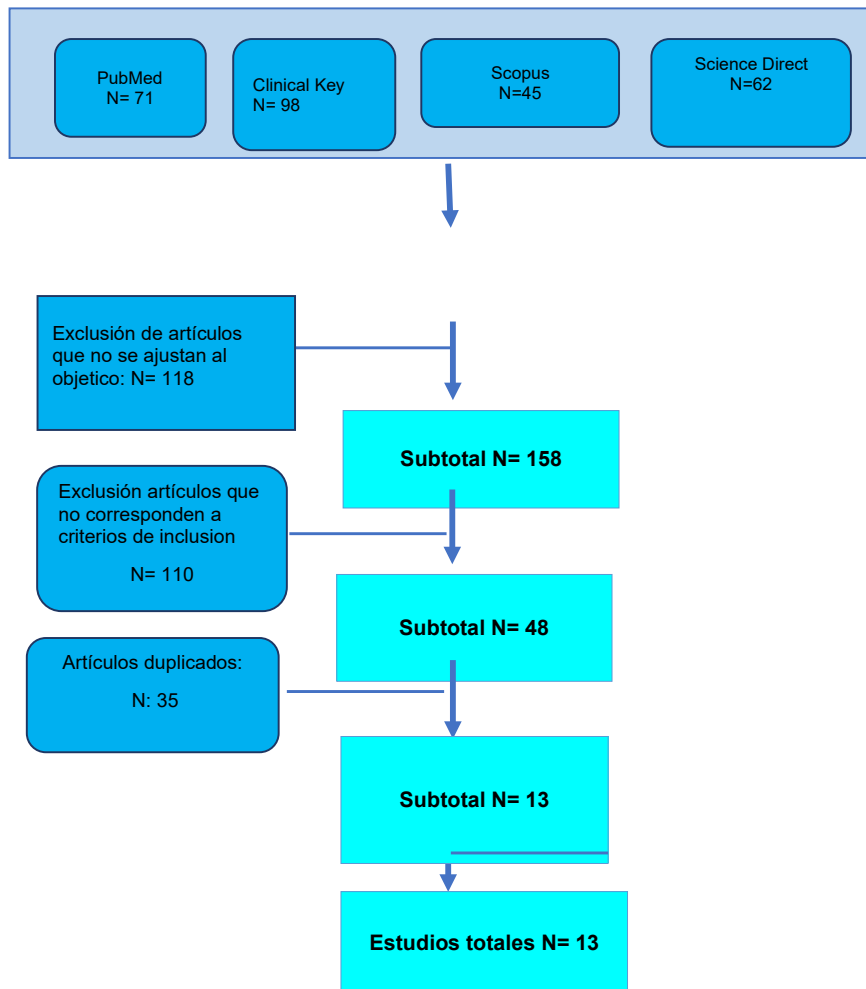


Figura 1. Diagrama de flujo de extracción de datos

DISCUSIÓN

Es conocido que las citocinas proinflamatorias se encuentran y son esenciales para el desarrollo normal del cerebro, sin embargo, la alteración de estas podría afectar la plasticidad sináptica del tejido nervioso y tener un rol fundamental en la fisiopatología de la depresión, puesto que la depresión facilita la respuesta inflamatoria y viceversa. (da Silva, et al.,2016)

En este punto coinciden varios autores que señalan que si bien la vía por la cual la inflamación produce depresión no está totalmente clara algunos factores como la interleucina (IL)-1, IL-6 e IL-8, el factor de necrosis (TNF)-alfa y factor-kappaB (NF-jB), el interferón en el suero y líquido cefalorraquídeo se han visto aumentados en los pacientes con depresión general y depresión post parto (Zhao, Li, Tian, Zhu y Zhao 2019) (Memon, et al 2017) (Ada, et al., 2018) (Serati, Redaelli, Buoli y Altamira 2016), y se los relaciona con procesos como: neuroplasticidad, neurotransmisión, estrés oxidativo y neuroendocrinológico, las cuales son fundamentales para el desarrollo de depresión

a través de efectos neuromoduladores y similares a los neurotransmisores, así como regulación de la neurogénesis, la germinación de axones, regulaciones de la migración, proliferación y diferenciación de células madre así como la regulación de los estados de infiltración y activación de células inmunes periféricas; control de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica; regulación de funciones neuroendocrinas; presináptico y postsináptico. (Eyre, et al., 2016)

Para otros investigadores, el aumento de los niveles circulantes de las citoquinas proinflamatorias se ha relacionado no solo con la fisiopatología de la depresión sino además con la gravedad de esta patología y su evolución, observándose variación en sus concentraciones luego de la aplicación de tratamientos farmacológicos y de psicoterapia; además en algunos estudios se ha planteado la utilidad de la medición de estos marcadores como predictores de la respuesta al tratamiento y control de la evolución de esta patología. (Pedrotti, et al., 2015) (Yang, Wardenaar, Bosker, Li, Schoevers, 2019).

Las alteraciones en los niveles de IL-6 así como de factor de necrosis tumoral-alfa en correlación con la presencia de depresión se ha demostrado además en estudios realizados tanto en muestras de pacientes post mortem como en el parénquima cerebral a nivel del cíngulo anterior, y la corteza temporal, medido mediante un marcador en la tomografía por emisión de positrones, que se correlacionan con un aumento de la actividad de la microglía y reducción de astrocitos y oligodendrocitos lo que a su vez compromete la integridad de la barrera hematoencefálica aumentando el reclutamiento e infiltración de células inflamatorias como los monocitos. (Enache, Pariante, Mondelli, 2019).

Lo anteriormente expuesto se ratifica por el hecho que la inflamación del parénquima cerebral produce alteración del estado de ánimo, además la actividad cingulada y la conectividad mesolímbica están mediadas por los niveles circulantes de IL-6, los cuales junto con otros marcadores inflamatorios están elevados, de tal forma que el tratamiento con un anticuerpo monoclonal contra el receptor de IL-6 (IL6R) puede mejorar los síntomas de depresión. (Khandaker, Zammit, Burgess, Lewis y Jones, 2018).

En otro estudio se analizó la asociación de cuatro perfiles dimensionales de depresión como son: dimensión de síntomas atípicos relacionados con la energía, dimensión del síntoma melancólico, gravedad del trauma infantil y dimensión del síntoma de angustia ansiosa como causantes de la depresión, observándose una relación de la primera dimensión con la presencia de un sistema inmunológico inflamatorio. (Lamers, et al., 2020), lo cual implicaría a diferencia de los otros estudios que no en todos los casos de depresión se aprecia inflamación y que en el caso de factores externos como los traumas infantiles y la angustia podrían existir otros mecanismos que justifican la presencia de depresión diferentes al proceso inflamatorio.

Por su parte según el resultado de otras investigaciones, las citoquinas inflamatorias tienen un impacto negativo en el metabolismo de la serotonina y la recaptación de neurotransmisores que activan el eje hipotalámico-pituitario-adrenal que disminuyen la neuroplasticidad relacionándose en mayor medida con los síntomas y gravedad de la depresión. (Schmidt, et al., 2016). Lo que concuerda con las investigaciones desarrolladas en Taiwan que indican que de igual forma que el factor de necrosis tumoral alfa se relaciona con depresión puesto que los pacientes con hepatitis C que fueron tratados con esta sustancia desarrollaron depresión en alrededor del 50% de los casos. (Chiu, Su y Chen, 2017). Estos estudios por su parte abren el debate de si en verdad la depresión se relaciona con la presencia de citoquinas inflamatorias o si, por el contrario, esto es consecuencia del daño producido por la depresión, puesto que como lo explican los estudios anteriores la elevación de citoquinas se correlacionó con el grado de depresión y con la resistencia al tratamiento.

Esto conduce a pensar que si bien hay una correlación entre la elevación de los niveles de citoquinas y la depresión aún falta por clarificar la vía que justifica la fisiopatología que causa esta correlación de eventos, lo cual, abre una nueva rama para la investigación clínica, así como para futuros tratamientos de problemas depresivos.

CONCLUSIONES

Existe correlación entre los niveles elevados a nivel: sérico, de líquido céfalo raquídeo y en el parénquima cerebral de citoquinas IL-1 IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa con la presencia de depresión debido a la alteración de la plasticidad cerebral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chiu, W. C., Su, Y. P., Su, K. P., & Chen, P. C. (2017). Recurrence of depressive disorders after interferon-induced depression. *Translational psychiatry*, 7(2), e1026-e1026.
- Corea Del Cid, M. T. (2021). La depresión y su impacto en la salud pública. *Revista Médica Hondureña*, 89(Supl.1), 46–52. <https://doi.org/10.5377/rmh.v89isupl.1.12047>
- Da Silva, G. D. G., Wiener, C. D., Barbosa, L. P., Araujo, J. M. G., Molina, M. L., San Martin, P., & da Silva, R. A. (2016). Pro-inflammatory cytokines and psychotherapy in depression: Results from a randomized clinical trial. *Journal of psychiatric research*, 75, 57-64.
- Enache, D., Pariante, C. M., & Mondelli, V. (2019). Markers of central inflammation in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue. *Brain, behavior, and immunity*, 81, 24-40.
- Eyre, H. A., Air, T., Pradhan, A., Johnston, J., Lavretsky, H., Stuart, M. J., & Baune, B. T. (2016). A meta-analysis of chemokines in major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 68, 1-8.
- Khandaker, G. M., Zammit, S., Burgess, S., Lewis, G., & Jones, P. B. (2018). Association between a functional interleukin 6 receptor genetic variant and risk of depression and psychosis in a population-based birth cohort. *Brain, behavior, and immunity*, 69, 264-272.
- Lamers, F., Milaneschi, Y., Vinkers, C. H., Schoevers, R. A., Giltay, E. J., & Penninx, B. W. (2020). profilers and immuno-metabolic dysregulation: longitudinal results from the NESDA study. *Brain, Behavior, and Immunity*.
- Memon, A. A., Sundquist, K., Ahmad, A., Wang, X., Hedelius, A., & Sundquist, J. (2017). Role of IL-8, CRP and epidermal growth factor in depression and anxiety patients treated with mindfulness-based therapy or cognitive behavioral therapy in primary health care. *Psychiatry research*, 254, 311-316.
- Moreira, F. P., de Azevedo Cardoso, T., Mondin, T. C., de Mattos Souza, L. D., Silva, R., Jansen, K., ... & Wiener, C. D. (2015). The effect of proinflammatory cytokines in Cognitive Behavioral Therapy. *Journal of neuroimmunology*, 285, 143-146.
- Ng, A., Tam, W. W., Zhang, M. W., Ho, C. S., Husain, S. F., McIntyre, R. S., & Ho, R. C. (2018). IL-1 β , IL-6, TNF- α and CRP in elderly patients with depression or Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 8(1), 1-12.
- PAHO (2022). Depresión - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. [online] Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/depresion>.

- Serati, M., Redaelli, M., Buoli, M., & Altamura, A. C. (2016). Perinatal major depression biomarkers: a systematic review. *Journal of affective disorders*, 193, 391-404.
- Schmidt, F. M., Schröder, T., Kirkby, K. C., Sander, C., Suslow, T., Holdt, L. M., ... & Himmerich, H. (2016). Pro-and anti-inflammatory cytokines, but not CRP, are inversely correlated with severity and symptoms of major depression. *Psychiatry research*, 239, 85-91.
- Yang, C., Wardenaar, K. J., Bosker, F. J., Li, J., & Schoevers, R. A. (2019). Inflammatory markers and treatment outcome in treatment resistant depression: a systematic review. *Journal of affective disorders*, 257, 640-649.
- Zhao, X., Li, Y., Tian, Q., Zhu, B., & Zhao, Z. (2019). Repetitive transcranial magnetic stimulation increases serum brain-derived neurotrophic factor and decreases interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α in elderly patients with refractory depression. *Journal of International Medical Research*, 47(5), 1848-1855.