

Ausencia de asociación entre marcadores inflamatorios y síntomas depresivos en adultos colombianos: un estudio transversal*

Luis Alfonso Díaz-Martínez, MSc^{§†}

Norma Cecilia Serrano-Díaz, MSc[§]

Gerardo Mantilla-Mora, MSc^{§†}

Luz Ximena Martínez-Contreras, MD[§]

Resumen

Antecedentes: varios informes relacionan la presencia de asociación entre trastorno depresivo mayor y niveles séricos elevados de biomarcadores de inflamación. **Objetivo:** evaluar la asociación entre síntomas depresivos y los niveles séricos de proteína C reactiva (PCR) e interleucina 6 (IL6). **Metodología:** se adelantó un estudio transversal entre los empleados adultos de una Escuela de Medicina. Para correlacionar los niveles de PCR e IL6 con el puntaje de la prueba CES-D, se utilizó regresión lineal y binomial. **Resultados:** un total de 159 personas participaron: 55.4% hombres, de entre 22 y 73 años de edad (media: 40.8 años). Hay asociación entre los IL6 > 3 pg/mL y obesidad, y entre el log de los niveles de PCR con ser mayor de 48 años y tener alteraciones inflamatorias de la cavidad oral. No se encontró asociación entre los niveles de PCR o IL6 con el puntaje de la CES-D. **Conclusión:** En esta población, no se encontró asociación entre los niveles séricos de IL6 y PCR con la presencia de síntomas depresivos. [Díaz-Martínez LA, Serrano-Díaz NC, Mantilla-Mora G, Martínez-Contreras LX. Ausencia de asociación entre marcadores inflamatorios y síntomas depresivos en adultos colombianos: un estudio trasversal. MedUNAB 2009; 12: 121-128].

Palabras clave: Trastorno depresivo mayor, Interleucina 6, Proteína C reactiva, Inflamación, Síndrome metabólico.

Summary

Background: There are several reports about people with major depressive disorder and elevated inflammatory biomarkers levels. **Objective:** To evaluate the association between depressive symptoms (DS) and serum levels of C-reactive protein (CRP) and interleukin 6 (IL6). **Methodology:** Cross-sectional survey among adult employees of a School of Medicine. Binomial and multiple linear regression were used to correlate CRP and IL6 levels with CES-D test score. Results: A total of 159 people, 55.4% male and aged between 22 and 73 years (mean: 40.8 years). There are association between high IL6 > 3 pg/mL with obesity, and between log CRP levels with to have more than 48 years-old and with inflammatory alterations in oral cavity; there are not association between CES-D test score and CRP or IL6 serum levels. Conclusion: In this population there was no association between serum levels of IL6 and CRP in presence of depressive symptoms. [Díaz-Martínez LA, Serrano-Díaz NC, Mantilla-Mora G, Martínez-Contreras LX. Lack of association between inflammatory markers and depressive symptoms in Colombian adults: a cross-sectional survey. MedUNAB 2009; 12: 121-128].

Key words: Major depressive disorder, Interleukin-6, C-reactive protein, Inflammation, Metabolic syndrome.

* El Dr. Díaz es el Editor de MedUNAB, por lo que el proceso de este artículo lo realizó el Comité Editorial de la revista, donde uno de sus miembros actuó como editor ad hoc.

[§] Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

[†] Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Luis Alfonso Díaz-Martínez, Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Calle 157 # 19-55, Bucaramanga, Colombia. Fax 53+7+6399147, teléfono 53+7+6399156; E-mail: genesis@unab.edu.co

Investigación financiada por la Dirección General de Investigaciones de la Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia, proyecto EGEN 18.

Artículo recibido: 8 de octubre 2008; aceptado: noviembre 20 de 2009.

Introducción

Los trastornos neuropsiquiátricos producen el 37% de los años perdidos por incapacidad que se presentan entre las personas de 15 o más años; son la primera de entre todas las condiciones que afectan al ser humano, por encima de las afecciones cardiovasculares o neoplásicas; de esto, el 50% de los años saludables perdidos por enfermedad corresponden tan solo al trastorno depresivo mayor (TDM).¹ En Colombia, la prevalencia del último año estimada en 2004 de TDM fue 10.0%,² mientras que la prevalencia de punto de TDM hallada en ese mismo año entre los habitantes de Bucaramanga fue 16.5%.³

Desde la década de los 90, se planteó que la etiopatogenia de los trastornos depresivos incluía un componente inflamatorio.⁴ Es así como se encontró evidencia que indicaba asociación con marcadores séricos de inflamación del tipo interleucina 6 (IL6) o proteína C reactiva (PCR), entre otras. Se observó que los niveles de PCR e IL6 están elevados entre quienes sufren de TDM,^{5,7} trastorno depresivo estacional⁸ o de la variante melancólica del TDM,⁹ con reducción en la actividad de las células naturales asesinas.¹⁰ Sin embargo, hay otros estudios que no encontraron esta asociación,¹¹⁻¹⁴ por lo que a la fecha no hay consenso acerca del tipo de relación que existe entre TDM e inflamación.

GÉNESIS es un estudio que se adelanta entre los empleados del Programa de Medicina de la Universidad Autónoma de Bucaramanga (Colombia), el cual busca identificar factores de riesgo convencionales y no convencionales asociados con síndrome metabólico y sus fenotipos intermedios en población general. Dentro de los aspectos que se evalúan, está la presencia de síntomas depresivos (SD) y niveles séricos de PCR e IL6. Este informe presenta la evaluación de la posible asociación entre SD y tales marcadores séricos, ajustado por los potenciales confusores de esta relación, como edad, sexo y condición metabólica (índice de masa corporal, composición grasa del cuerpo y presencia de síndrome metabólico, entre otros).

Metodología

Se adelantó un estudio transversal entre los empleados del Programa de Medicina de la Universidad Autónoma de Bucaramanga. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina de la UNAB. Los participantes dieron su consentimiento informado escrito.

Todos los empleados del Programa de Medicina fueron invitados a participar; se excluyeron las personas que en el momento del estudio tuvieran enfermedad crónica grave (v. gr., insuficiencia hepática, insuficiencia renal, cáncer, diabetes mellitus tipo 1), infecciones sistémicas o estuvieran embarazadas. A quienes decidieron participar, se

les realizó una evaluación médica que incluía entrevista para determinar aspectos demográficos, antecedentes personales y familiares de riesgo cardiovascular; un examen físico; el Cuestionario para Depresión del Centro de Estudio Epidemiológicos (CES-D) y preguntas sobre consumo de tabaco y de alimentos en la última semana. Se tomó una muestra de sangre para establecer el cumplimiento de los criterios de síndrome metabólico¹⁵ y de marcadores inflamatorios, entre otros.

El CES-D es una escala que permite evaluar la presencia de síntomas depresivos; fue validada en población adulta de Bucaramanga, con un área bajo la curva receptor operador de 0.904 y un alfa de Cronbach de 0.865; para un puntaje de 18 o más, la sensibilidad del CES-D es de 97.7% y la especificidad de 67.7%.¹⁶

Durante el examen físico se realizaron dos tomas de tensión arterial, peso y talla (para estimar el índice de masa corporal-IMC), perímetro de cintura abdominal y porcentaje de grasa corporal.^{17,18} Este último se estimó por impedanciometría con un medidor de grasa corporal (modelo HBF-306INT, Omron Healthcare Inc, Estados Unidos).

Las pruebas de laboratorio que se realizaron fueron glicemia en ayunas, colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos, IL6 y PCR. En aquellas personas con glicemia en ayunas entre 100 - 125 mg/dL, se realizó glicemia post-carga a las dos horas, para establecer si los pacientes eran intolerantes a la glucosa o diabéticos tipo 2. La glicemia se midió con el método de la glucosa-oxidasa; el colesterol total, por la técnica de la colesterol éster hidrolasa-colesterol oxidasa; el colesterol HDL se determinó precipitando el suero con ácido fosfotúngstico y cuantificado con la misma técnica del colesterol total; los triacilglicéridos se analizaron por la técnica de la glicerol fosfato oxidasa y la glicerol cinasa. La presencia de síndrome metabólico se estableció aplicando los criterios de la *International Diabetes Federation* (IDF), utilizando como límite de perímetro abdominal el propuesto para suramericanos: 90 cm para varones y 80 cm para mujeres.¹⁵ Los niveles de PCR e IL6 se midieron por medio de ELISA de alta sensibilidad (Immulite 2000®, DPC, Estados Unidos). Se consideró elevado el nivel de IL6 cuando éste estaba por arriba de 3 pg/mL, mientras que para PCR, se consideró como punto de corte >10 mg/L.¹⁹

Los datos obtenidos de la población estudiada se describieron con tablas y proporciones, incluyendo su intervalo de confianza del 95% (IC95%) para las variables nominales u ordinales; las variables discretas se analizaron con promedio y desviación estándar (DE), o mediana y recorrido intercuartil (RIQ), según la distribución fuese normal o no.²⁰ Aquellas variables que no tenían distribución normal se transformaron a la forma que más la acercara a la normalidad.²¹ Los datos de IMC se agruparon como desnutrición (<18.5 kg/m²), normal (18.5 - 24.99 kg/m²),

sobrepeso (25-29.99 kg/m²) y obesidad (≥30-34.99 kg/m²).²² Se consideró que el porcentaje de grasa corporal estaba aumentado en hombres cuando éste era >20% y en mujeres, >30%²³

Para establecer si las diferencias encontradas estaban dadas por el azar, se utilizó la prueba χ^2 en el caso de las tablas de contingencia o la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para comparar dos medianas de distribuciones no normales según la prueba de Shapiro-Francia.²⁴ En algunos casos, se transformaron las distribuciones continuas a la mejor estrategia de normalización, luego de las cuales se compararon con la prueba t de *student* o por medio del análisis de varianza.

Finalmente, para descartar la presencia de confusión, se estimaron modelos de regresión binomial para tener niveles elevados de IL6 o PCR según los límites definidos atrás (modelo que genera razones de prevalencia -RP), así como de regresión lineal para los niveles normalizados de ambas sustancias. En todos los modelos, se tuvo en cuenta incluir IMC o presencia de síndrome metabólico según IDF, dado que el primero forma parte de la definición del segundo, así como IMC o proporción de grasa corporal, ya que ambas tienen alta correlación en adultos sudamericanos.²⁵ Se consideraron significativas aquellas pruebas con $p < 0.05$. Todos los procesos se hicieron con STATA 10.²⁶

Resultados

Descripción de la población. De un total de 164 personas del Programa de Medicina, 159 aceptaron participar en el estudio; 88 eran hombres (55.4%). La edad osciló entre 22 y 73 años, con promedio de 40.8 años (desviación estándar [DE] 10.5); las mujeres eran más jóvenes que los hombres (36.6 años [DE 9.6] vs 44.2 años [DE 10.1]; $p < 0.001$).

Un total de 8 (5.0%, IC95% 2.2 - 9.7%) personas reconocieron que fumaron todos los días durante el último mes; 111 (69.9%, IC95% 62.0-76.8%) eran sedentarios; y 44 (27.7%, IC95% 20.9-35.3%) tenían alteraciones inflamatorias en la cavidad oral del tipo cálculos, gingivitis o sangrado fácil de la encía.

La prevalencia de síndrome metabólico según IDF fue 34.0% (IC95% 26.6 - 41.9%), siendo mayor entre los hombres que entre las mujeres (56.8 vs 5.6%, $p < 0.001$), así como entre la población de más de 40 años (44.6% vs. 23.8%, $p = 0.006$). En la tabla 1 se aprecia la proporción de participantes que cumplían cada uno de los aspectos evaluados en relación con síndrome metabólico.

El IMC osciló entre 18.7 y 41.6 Kg/m²; el 30.7% de los hombres y el 69.0% de las mujeres tenían un IMC normal, mientras que el 9.1% de los hombres y el 1.4% de las mujeres tenían obesidad, diferencia que es significativa ($p < 0.001$). No se encontraron personas con desnutrición. El porcentaje de grasa corporal entre todos los participantes osciló entre 11.3% y 47.8%, 47.9% de las mujeres y 76.1% de los varones presentaban una proporción de grasa corporal alta, diferencia igualmente significativa ($p < 0.001$).

El puntaje del CES-D osciló entre 0 y 37 puntos, con mediana de 7 y RIQ entre 4 y 14 puntos; 23 personas presentan CES-D ≥ 18 puntos (15.1%, IC95% 9.9 - 21.6%). No hubo diferencias en el puntaje de hombres (mediana en 7, RIQ entre 4 y 12 puntos) y mujeres (mediana en 8, RIQ entre 4 y 17 puntos; $p = 0.197$), ni entre las personas de 40 o más años (mediana 7, RIQ entre 3 y 12 puntos) frente a los más jóvenes (mediana 7, RIQ entre 4 y 14 puntos; $p = 0.324$). Tampoco se hallaron diferencias entre las personas que tenían síndrome metabólico (mediana de 7, RIQ 4 a 14 puntos) y quienes no lo tenían (mediana 7, RIQ 4 a 13 puntos; $p = 0.937$).

Tabla 1. Prevalencia de cumplimiento de los criterios para síndrome metabólico según los criterios de la IDF*

Criterio	Población			Valor p
	Hombres (n = 88)	Mujeres (n = 71)	Total (n = 159)	
Obesidad abdominal (> 90 cm hombres, > 80 cm mujeres)	63 (71.6%)	20 (28.2%)	83 (52.2%)	<0.001
PA elevada (> 130/85 mm Hg)	21 (23.9%)	5 (7.0%)	26 (16.4%)	0.004
TGD elevado (> 150 mg/dL)	44 (50.0%)	7 (9.9%)	51 (32.1%)	<0.001
Hiperglucemia (> 100 mg/dL)	5 (5.7%)	1 (1.4%)	6 (3.8%)	0.324
HDL bajo (<40 mg/dL varones, <50 mg/dL mujeres)	80 (90.9%)	69 (97.2%)	149 (93.7%)	0.197

*IDF: *International Diabetes Federation*

Tabla 2. Asociación entre niveles de interleucina 6 y algunas características relevantes.

Característica	Nivel de IL6 (pg/dL)			Valor p
	< 2.00 (n = 113)	2.00 – 3.00 (n = 19)	> 3.00 (n = 26)	
Síntomas depresivos				
Si	96 (85.0%)	17 (89.5%)	22 (84.6%)	0.757
No	17 (15.0%)	2 (10.5%)	5 (15.4%)	
Síndrome metabólico				
Si	76 (67.3%)	10 (52.6%)	19 (73.1%)	0.337
No	37 (32.7%)	9 (47.4%)	7 (26.9%)	
Sexo				
Masculino	65 (57.5%)	11 (57.9%)	12 (46.2%)	0.457
Femenino	48 (42.5%)	8 (42.1%)	15 (53.8%)	
Fumador diario				
Si	7 (6.2%)	0 (0.0%)	1 (3.7%)	0.490
No	106 (93.8%)	19 (100.0%)	26 (96.3%)	
Ser sedentario				
Si	77 (68.1%)	14 (73.7%)	20 (74.1%)	0.772
No	36 (31.9%)	5 (26.3%)	7 (25.9%)	
Alt inflamatoria cavidad oral				
Si	35 (31.0%)	2 (10.5%)	7 (25.9%)	0.178
No	48 (69.8%)	17 (89.5%)	20 (74.1%)	
Índice de masa corporal				
Normal	58 (51.3%)	6 (31.6%)	12 (46.2%)	0.013
Sobrepeso	52 (46.0%)	12 (63.2%)	10 (38.5%)	
Obesidad	3 (2.7%)	1 (5.3%)	5 (19.2%)	
% grasa corporal elevado				
Si	69 (61.1%)	14 (73.7%)	18 (66.7%)	0.533
No	44 (38.9%)	5 (26.3%)	9 (33.3%)	
Edad (años)				
< 36	37 (32.7%)	4 (21.1%)	7 (26.9%)	0.738
36-40	25 (22.1%)	5 (26.3%)	6 (23.1%)	
41-48	28 (24.8%)	4 (21.1%)	5 (19.2%)	
> 48	23 (20.4%)	6 (31.6%)	9 (34.6%)	

Interleucina 6. En 113 (71.1%) participantes no se detectaron niveles de IL6, estando por arriba del nivel de normalidad (> 3 pg/mL) en 27 (17.0%, IC95% 11.5-23.7%) participantes. Dado que no fue posible procesar los datos como variable continua, ni siquiera luego de intentar múltiples tipos de transformación, se decidió agrupar los niveles de IL6 en indetectable (< 2 pg/mL), normal (2-3 pg/mL) y elevado (> 3 pg/mL). No se encontraron diferencias en la proporción de personas en los tres grupos de IL6 según los aspectos analizados, excepto con el índice de masa corporal (tabla 2).

La asociación entre obesidad y niveles elevados de IL6 se mantiene luego de ajustar por los otros factores, en la que las personas obesas tienen 5.34 (IC95% 2.46 - 11.62) veces la probabilidad de tener un nivel alto de IL6 comparado con quienes tienen un IMC normal, tal como lo indica la RP; además que, de forma independiente, las mujeres mostraron 2.13 (IC95% 1.22 - 3.73) veces el riesgo de tener un nivel alto de IL6 de los varones, mientras que las personas con CES-D ≥ 18 puntos no tenían más riesgo de tener tales niveles altos (RP 1.41, IC95% 0.78 - 2.53) frente a quienes tenían un puntaje inferior.

Proteína C reactiva. Los niveles de PCR oscilaron entre 0.14 y 12.90 mg/L, con una mediana en 1.85 mg/L (RIQ entre 1.05 y 3.33 mg/L). Solo 4 (2.5%, IC95% 0.7 - 6.3%) de los participantes presentaban niveles de PCR elevados (> 10 mg/L). No se encontró asociación significativa entre los grupos de niveles séricos de PCR y edad, sexo, y las demás características clínicas evaluadas (tabla 3).

Dado que la distribución de los niveles séricos de PCR no tiene distribución normal ($p < 0.001$), se hizo transformación logarítmica para normalizarla. Al comparar los promedios así obtenidos, se encontró un mayor valor del logaritmo de PCR entre quienes tienen alteraciones inflamatorias de la cavidad oral (tabla 4).

Ahora bien, al correlacionar los valores de todas las variables en un modelo saturado de regresión lineal (IMC como logaritmo y CES-D como raíz cuadrada, dado que no tenían distribución normal), se encontró asociación entre el logaritmo de los niveles séricos de PCR con tener más de 48 años y tener alteraciones inflamatorias en la cavidad oral (tabla 5).

Tabla 3. Asociación entre niveles de proteína C reactiva y algunas características relevantes.

Característica	Niveles de proteína C reactiva (mg/L)				Valor p
	≤ 1 (n = 37)	1.01 – 2.00 (n = 47)	2.01 – 3.00 (n = 32)	≥ 3.01 (n = 43)	
Síntomas depresivos					
Si	30 (81.1%)	42 (89.4%)	29 (90.6%)	34 (79.1%)	0.375
No	7 (18.9%)	5 (10.6%)	3 (9.4%)	9 (20.9%)	
Síndrome metabólico					
Si	26 (70.3%)	29 (61.7%)	21 (65.6%)	29 (69.1%)	0.836
No	11 (29.7%)	18 (38.3%)	11 (34.4%)	13 (30.9%)	
Sexo					
Masculino	18 (48.7%)	29 (61.7%)	21 (65.6%)	20 (46.5%)	0.244
Femenino	19 (51.4%)	18 (38.3%)	11 (34.4%)	23 (53.5%)	
Fumador diario					
Si	1 (2.7%)	2 (4.3%)	4 (12.5%)	1 (2.3%)	0.181
No	36 (97.3%)	45 (95.7%)	28 (87.5%)	42 (97.7%)	
Ser sedentario					
Si	26 (70.3%)	31 (66.0%)	23 (71.9%)	31 (72.1%)	0.918
No	11 (29.7%)	16 (34.0%)	9 (28.1%)	12 (27.9%)	
Alt inflamator cavidad oral					
Si	7 (18.9%)	11 (23.4%)	10 (31.3%)	16 (37.2%)	0.261
No	30 (81.1%)	36 (76.6%)	22 (68.8%)	27 (62.8%)	
Índice masa corporal					
Normal	20 (54.1%)	20 (42.6%)	13 (40.6%)	23 (53.5%)	0.551
Sobrepeso	16 (43.2%)	24 (51.1%)	18 (56.3%)	16 (37.2%)	
Obesidad	1 (2.7%)	3 (6.4%)	1 (3.1%)	4 (9.3%)	
% grasa corp elevad					
Si	17 (46.0%)	31 (66.0%)	23 (71.9%)	30 (39.8%)	0.081
No	20 (54.0%)	16 (34.0%)	9 (28.1%)	13 (30.2%)	
Edad (años)					
< 36	15 (40.5%)	12 (25.5%)	9 (28.1%)	12 (27.9%)	0.264
36-40	9 (24.3%)	11 (23.4%)	10 (31.3%)	6 (14.0%)	
41-48	10 (27.0%)	11 (23.4%)	6 (18.8%)	10 (23.3%)	
> 48	3 (8.1%)	13 (27.7%)	7 (21.9%)	15 (34.9%)	

Discusión

En el presente estudio trasversal se encontró asociación entre los niveles elevados de IL6 y obesidad, así como entre los niveles de PCR con tener más de 48 años o tener alteraciones inflamatorias de la cavidad oral. Sin embargo, no se detectó que los niveles de estas citoquinas estuviesen asociados con la presencia de síntomas depresivos. Por lo contrario, no es inesperado, por resultados de investigación previos, encontrar asociación entre niveles elevados de marcadores inflamatorios con obesidad,^{27, 28} la mayor edad de las personas²⁹ o la presencia de alteraciones inflamatorias de la cavidad oral;³⁰ todos estos aspectos, por diferentes vías, directas o indirectas, orientan hacia inflamación crónica.³¹

Ahora bien, el no hallar asociación entre los niveles séricos de IL6 o PCR con el puntaje de la CES-D cuestiona la relación propuesta entre inflamación crónica y depresión. Esto es igualmente consistente con muchos estudios, en los que se observó que esta asociación es más circunstancial

que causal. Por ejemplo, solo se ha documentado en personas ancianas,³² ya que éstas son más susceptibles de desarrollar alteraciones del estado del ánimo, particularmente las mujeres,³³ así como de sufrir de las condiciones biológicas alteradas que se dan con mayor prevalencia con la edad³⁴ o de la inactividad subsecuente.³⁵ Esto indica que más que un efecto directo de las citoquinas sobre el estado de ánimo, existe uno o varios mecanismos fisiopatológicos por determinar que facilitan el inicio y el sostenimiento de los estados depresivos en ancianos, ya que es poco probable que las citoquinas proinflamatorias jueguen un papel relevante, particularmente PCR.³⁶

Bremmer et al evaluaron la asociación entre los niveles séricos de IL6 y PCR con depresión en los 1,285 ancianos participantes en el *Longitudinal Aging Study Amsterdam*, entre quienes encontraron que niveles plasmáticos de PCR mayores de 3.2 mg/L estaban asociados a los puntajes más elevados en el CES-D, asociación que no se mantiene cuando se ajustaron el efecto confusor que tiene la edad y la presencia de enfermedades crónicas.³⁷ Por otro lado,

Tabla 4. Promedio del logaritmo de los niveles séricos de proteína C reactiva y algunas características relevantes.

Característica	Promedio del logPCR (IC 95%)	Valor p
Síntomas depresivos		
Si	0.693 (0.250 - 1.136)	0.692
No	0.615 (0.469 - 0.761)	
Síndrome metabólico		
Si	0.583 (0.321 - 0.844)	0.693
No	0.642 (0.476 - 0.808)	
Sexo		
Masculino	0.603 (0.415 - 0.791)	0.707
Femenino	0.627 (0.488 - 0.867)	
Fumador diario		
Si	0.671 (0.277 - 1.064)	0.886
No	0.625 (0.479 - 0.770)	
Ser sedentario		
Si	0.645 (0.384 - 0.907)	0.864
No	0.619 (0.453 - 0.785)	
Alterac inflammat cavidad oral		
Si	0.870 (0.610 - 1.131)	0.032
No	0.534 (0.371 - 0.697)	
Índice de masa corporal		
Normal	0.626 (0.414 - 0.838)	0.335
Sobrepeso	0.578 (0.383 - 0.772)	
Obesidad	1.041 (0.363 - 1.719)	
Edad (años)		
< 36	0.473 (0.205 - 0.741)	0.072
36-40	0.544 (0.274 - 0.815)	
41-48	0.575 (0.280 - 0.869)	
> 48	0.950 (0.666 - 1.235)	

Rohleder y Miller³⁸ estudiaron una muestra de 65 mujeres jóvenes, en quienes se evaluó semanalmente por 20 semanas el puntaje del CES-D, así como los niveles plasmáticos de IL6 y PCR antes y después del periodo de observación y no encontraron asociación entre el nivel sérico de PCR y el puntaje del CES-D luego de controlar por la presencia de estados de inflamación al inicio del seguimiento, la edad y el índice de masa corporal, pero sí vieron cambios en el puntaje del CES-D que se asociaban

Tabla 5. Modelo de regresión lineal para el logaritmo de los niveles séricos de proteína C reactiva

Característica	Coefficiente β (IC 95%)
Tener 36 – 40 años*	0.110 (-0.281 a 0.501)
Tener 41 – 48 años*	0.093 (-0.298 a 0.484)
Tener más de 48 años*	0.435 (0.037 a 0.834)
Logaritmo de IMC	1.158 (-0.068 a 2.384)
Ser mujer	0.322 (-0.006 a 0.650)
Raíz del CES-D	-0.020 (-0.132 a 0.093)
Fumador diario	0.154 (-0.487 a 0.794)
Sedentarismo	0.034 (-0.268 a 0.335)
Alteración inflamatoria cavidad oral	0.345 (0.030 a 0.660)

* Grupo de referencia: < 36 años

con cambios en los niveles de IL6 pero no de PCR. Concluyeron que en mujeres jóvenes, es el estado depresivo, más que el rasgo depresivo, el que estimula el estado de inflamación tal como lo señalan los niveles de IL6, patrón que sugiere que los reactantes inflamatorios de fase aguda responden más a los retos a corto plazo, como el estrés, que a alteraciones en la regulación de los mecanismos alostáticos potencialmente relacionados con el estado de ánimo. Eso explicaría por qué los niveles de marcadores inflamatorios se ven asociados a estados de depresión en pacientes con eventos agudos severos, como lo es el infarto del miocardio.³⁹ Stewart et al plantean que la presencia de síntomas depresivos modulan la relación que existe entre el estado inflamatorio y la hostilidad manifiesta de los pacientes con eventos coronarios, de tal forma que la existencia de un rasgo de hostilidad en estos pacientes haría que se disparase el proceso inflamatorio sólo en presencia de depresión, hecho que se documentó tanto en los adultos jóvenes como ancianos.⁴⁰

La evidencia del presente estudio se generó en un estudio transversal hecho en una población heterogénea potencialmente sana. Esto puede considerarse como una debilidad en la medida en que es baja la prevalencia de personas con trastorno depresivo mayor o niveles séricos de PCR o IL6 elevados, por lo que no se tendría poder

suficiente para hallar la potencial asociación. Los estudios en los que se han estudiado estas relaciones, han sido del tipo casos controles, y se evalúan personas con TDM con personas con el trastorno, lo que implica comparar individuos en los extremos del fenotipo y que facilita hallar diferencias, algunas pudiendo ser espúreas por las notorias diferencias que pueden haber entre personas ubicadas en los límites inferior y superior del espectro clínico de la condición, lo que se evita con el diseño trasversal de este trabajo.⁴¹ Adicionalmente, el análisis de los datos se hizo con los valores de los niveles séricos y el puntaje de la prueba CES-D tanto como valores continuos (crudos o transformados) o agrupados en más de una categoría, estrategia que permite mejorar el poder del estudio para hallar diferencias.⁴²

A partir de los hallazgos, la metodología de análisis y la evidencia procedente de otros estudios, es posible plantear con suficiente certeza que es necesario reorientar las estrategias de investigación alrededor de la causa de la depresión, incluyendo más y mejores estudios que evalúen el papel que juega la inflamación crónica y la presencia de síntomas depresivos.

Referencias

- López AD, Mathers AD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL (eds). Global burden of disease and risk factors. Washington, The World Bank and Oxford University Press, 2006.
- Gómez-Restrepo C, Bohórquez A, Pinto D, Gil JFA, Rondón M, Díaz-Granados N. Prevalencia de depresión y factores asociados con ella en la población colombiana. *Rev Panam Salud Pública* 2004; 16:378-86.
- Campo-Arias A, Díaz LA, Rueda-Jaimes GE, Cadena LP, Hernández NL. Validation of Zung's self-rating depression scale among the Colombian general population. *Social Behav Personality* 2006; 34:87-94.
- Maes M. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995; 19:11-38.
- Miller GE, Stetler CA, Carney RM, Freedland KE, Banks WA. Clinical and inflammatory risk markers for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2002; 90:1279-83.
- Motivala SJ, Sarfatti A, Olmos L, Irwin MR. Inflammatory markers and sleep disturbance in major depression. *Psychosom Med* 2005; 67:187-94.
- Penninx BWJH, Kritchinsky SB, Yaffe K, Newman AB, Simonsick EM, Rubin S, et al. Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the Health, Aging and Body Composition Study. *Biol Psychiatry* 2003; 54:566-72.
- Leu S-J, Shiah I-S, Yatham LN, Cheu Y-M, Lam RW. Immune-inflammatory markers in patients with seasonal affective disorder: effects of light therapy. *J Affect Dis* 2001; 63:27-34.
- Tothermundt M, Arolt V, Peters M, Gutbrodt H, Fenker J, Kersting H, et al. Inflammatory markers in major depression and melancholia. *J Affect Dis* 2001; 63:93-102.
- Pike JL, Irwin MR. Dissociation of inflammatory markers and natural killer cell activity in major depressive disorder. *Brain Behav Immunity* 2006; 20:169-74.
- Appels A, Bär FW, Bär J, Bruggeman C, de Naets M. Inflammation, depressive symptomatology, and coronary artery disease. *Psychosom Med* 2000; 62:601-5.
- Miller GE, Freedland KE, Carney RM, Stetler CA, Banks WA. Pathways linking depression, adiposity, and inflammatory markers in healthy young adults. *Brain Behav Immunity* 2003; 17:276-85.
- Miller HE, Freedland KE, Carney RM, Stetler CA, Banks WA. Cynical hostility, depressive symptoms, and the expression of inflammatory risk markers for coronary heart disease. *J Behav Med* 2003; 26:501-15.
- Janszky I, Lekander M, Blom M, Georgiades A, Ahnve S. Self-rated health and vital exhaustion, but not depression, is related to inflammatory in women with coronary heart disease. *Brain Behav Immunity* 2006; 19:555-63.
- Pinzón JB, Serrano NC, Díaz LA, Mantilla G, Velasco HM, Martínez LX, et al. Impacto de las nuevas definiciones en la prevalencia del síndrome metabólico. *Biomédica* 2007; 27:172-9.
- Campo-Arias A, Díaz-Martínez LA, Rueda-Jaimes GE, Cadena LP, Hernández NL. Psychometric properties of CES-D scale among Colombian adults from the general population. *Rev Colomb Psiquiatría* 2007; 36:664-74.
- Pickering TG. Recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 1996; 9:1-11.
- Marks GC, Habick JP, Mueller WH. Reliability, dependability, and precision of anthropometric measurements, The Second National Health and Nutrition Examination Survey 1976-1980. *Am J Epidemiol* 1989; 130:578-87.
- Haworth CS, Selby PL, Webb AK, Martin L, Elborn JS, Sharples LD, et al. Inflammatory related changes in bone mineral content in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2004; 59:613-7.
- Moreno-Altamirano A, López-Moreno S, Corcho-Berdugo A. Principales medidas en epidemiología. *Salud Públ Méx* 2000; 42:337-48.
- Altman DG, Bland JM. The normal distribution. *Br Med J* 1995; 310:298.
- Okasun IS, Tedders SH, Choi S, Dever GE. Abdominal adiposity values associated with established body mass indexes in white, black and hispanic Americans. A study from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24:1279-85.
- Roubenoff R, Dallal GE, Wilson PWF. Predicting body fatness: the body mass index vs. estimation by bioelectrical impedance. *Am J Public Health* 1995; 85:726-8.
- Wilcoxon F. Individual comparisons by ranking methods. *Biometrics* 1945; 1:80-3.
- dos Santos DM, Sichieri R. Índice de massa corporal e indicadores antropométricos de adiposidade em idosos. *Rev Saude Publica* 2005; 39:163-8.
- StataCorp. Stata statistical software: release 10.2. College Station, StataCorp LP, 2007.
- Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:4196-200.

28. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, *et al.* Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3338-42.
29. Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med* 2000, 51:245-70.
30. Loos BG. Systemic effects of periodontitis. *Int J Dent Hyg* 2006; 4(Suppl 1): 34-8.
31. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:911-9.
32. Barry LC, Allore HG, Guo Z, Bruce ML, Gill TM. Higher burden of depression among older women: the effect of onset, persistence, and mortality over time. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65:172-8.
33. Milaneschi Y, Corsi AM, Penninx BW, Bandinelli S, Guralnik JM, Ferrucci L. Interleukin-1 receptor antagonist and incident depressive symptoms over 6 years in older persons: The InCHIANTI Study. *Biol Psychiatry* (In press, doi:10.1016/j.biopsych.2008.11.011)
34. Maraldi C, Volpato S, Penninx BW, Yaffe K, Simonsick EM, Strotmeyer ES, *et al.* Diabetes mellitus, glycemic control, and incident depressive symptoms among 70- to 79-year-old persons: the health, aging, and body composition study. *Arch Intern Med* 2007; 167:1137-44.
35. Fischer CP, Berntsen A, Perstrup LB, Eskildsen P, Pedersen BK. Plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein are associated with physical inactivity independent of obesity. *Scand J Med Sci Sports* 2007; 17:580-7.
36. Almeida OP, Norman P, Hankey GJ, Jamrozik K, Flicker L. The association between C-reactive protein concentration and depression in later life is due to poor physical health: results from the Health in Men Study (HIMS). *Psychol Med* 2007; 37:1775-86.
37. Bremner MA, Beekman AT, Deeg DJ, Penninx BW, Dik MG, Hack CE, Hoogendijk WJ. Inflammatory markers in late-life depression: results from a population-based study. *J Affect Disord* 2008; 106: 249-55.
38. Rohleder N, Miller GE. Acute deviations from long-term trait depressive symptoms predict systemic inflammatory activity. *Brain Behav Immun* 2008; 22:709-16.
39. Empana JP, Sykes DH, Luc G, Juhan-Vague I, Arveiler D, Ferrieres J, *et al.* Contributions of depressive mood and circulating inflammatory markers to coronary heart disease in healthy European men, The Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation* 2005; 111:2299-305.
40. Stewart JC, Janicki-Deverts D, Muldoon MF, Kamarck TW. Depressive symptoms moderate the influence of hostility on serum interleukin-6 and C-reactive protein. *Psychosom Med* 2008; 70:197-204.
41. Hernández-Avila M, Garrido-Latorre F, López-Moreno S. Diseño de estudios epidemiológicos. *Salud Públ Méx* 2000; 42:144-54.
42. Moreno-Altamirano A, López-Moreno S, Corcho-Berdugo A. Principales medidas en epidemiología. *Salud Públ México* 2000; 42:337-48.