

Calidad de vida y concentraciones séricas de TNF- α en pacientes mexicanos con tuberculosis y trastorno depresivo mayor

Rodolfo Eduardo Pezoa Jares,¹ Ana Magaly Álvarez Sekely,³ Ana Luisa López-Bago Martínez,³ Ricardo Lascurain Ledesma,³ Josué Albert Vásquez Medina,¹ Carlos Sabás Cruz Fuentes²

RESUMEN

Antecedentes: la tuberculosis es una enfermedad dependiente del sistema inmunológico del huésped y, en el trastorno depresivo mayor existe desregulación neuroinmune. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) está involucrado en la fisiopatología de ambos padecimientos. Ambas enfermedades son prevalentes en México; sin embargo, existen pocos estudios que analicen su asociación.

Objetivo: evaluar si existen diferencias en concentraciones de TNF- α y en la calidad de vida en sujetos con trastorno depresivo mayor y tuberculosis, en comparación con controles sanos.

Material y métodos: se reclutaron 37 sujetos (trastorno depresivo mayor =10, tuberculosis=9, tuberculosis+trastorno depresivo mayor =8, controles=10) del Instituto Nacional de Psiquiatría y del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Se evaluaron con el inventario de depresión de Beck, escala de depresión de Hamilton, SCID-I y el cuestionario breve de calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud. Se obtuvieron muestras de sangre para determinar el porcentaje de células mononucleadas positivas para TNF- α .

Resultados: las mayores concentraciones de TNF- α se encontraron en el grupo comórbido de tuberculosis y trastorno depresivo mayor (10.46 ± 14.59) y las menores concentraciones en controles (3.26 ± 4.93). Sin embargo, al comparar los cuatro grupos no hubo diferencias estadísticamente significativas. Las puntuaciones de calidad de vida fueron menores en el trastorno depresivo mayor (65.6 ± 5.4) y en tuberculosis con trastorno depresivo mayor (66.2 ± 14.5). Se comparó la calidad de vida entre grupos y hubo diferencias significativas entre el grupo tuberculosis vs trastorno depresivo mayor ($p=0.013$), tuberculosis vs tuberculosis con trastorno depresivo mayor ($p=0.004$) y trastorno depresivo mayor vs controles ($p=0.0002$).

Conclusión: no se encontraron diferencias significativas entre grupos respecto al TNF- α , mientras que los sujetos con trastorno depresivo mayor y tuberculosis con trastorno depresivo mayor tuvieron menor calidad de vida.

Palabras clave: depresión, tuberculosis, neuroinmunología, psicoimmunología, TNF- α , citocinas, calidad de vida

ABSTRACT

Background: Tuberculosis (TB) is a disease whose presentation depends on host defenses, whereas neuroimmune dysregulations are a feature of major depressive disorder (MDD). Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α) plays a role in the pathophysiology of both TB and MDD. These diseases are prevalent in Mexico, however there is scant research addressing their association.

Objective: Evaluate if there are differences in TNF- α levels and quality of life (QoL) between subjects with TB and/or MDD, compared to healthy controls.

Material and Methods: Thirty-seven subjects (MDD=10, TB=9, TB+MDD=8, controls=10) were recruited at the National Institute of Psychiatry and National Institute of Respiratory Diseases. Instruments used were the SCID-I, Beck Depression Inventory, Hamilton Depression Scale and the Brief World Health Organization Quality of Life survey. Blood samples were obtained to assess percentage of mononuclear cells positive for TNF- α .

Results: Highest mean levels of TNF- α were found in the comorbid TB+MDD group ($X=10.46$, $DE=14.59$) while the control group had the lowest levels ($X=3.26$, $DE=4.93$). However, when comparing all groups, no statistically significant differences were found. Mean QoL scores were lower in the MDD ($X=65.6$, $DE=5.4$) and TB+MDD ($X=66.2$, $DE=14.5$) groups. When comparing all groups, there were significant differences between TB vs. MDD ($p=0.013$), TB vs. TB+MDD ($p=0.004$) and MDD vs. control ($p=0.0002$) groups.

Conclusion: There were not significant differences across groups regarding TNF- α levels, while subjects with MDD and TB+MDD showed a worse quality of life.

Key words: Depression, tuberculosis, neuroimmunology, psychoimmunology, TNF- α , cytokines, quality of life

La relación entre mente, cuerpo y enfermedad se conoce desde la antigüedad. Aristóteles recomendó a los médicos de su tiempo que “no deberían tratar el cuerpo sin el alma”. El poeta romano Virgilio proclamó que “la mente mueve a la materia”. En tiempos más recientes, Sir William Osler, el padre de la Medicina moderna, afirmó que en pacientes con tuberculosis era tan importante saber lo que sucedía en la mente de un hombre como en sus pulmones.¹ Existe evidencia respecto a la repercusión que el estado mental del enfermo tiene en la evolución de una enfermedad médica. En estudios epidemiológicos se ha demostrado una asociación entre padecer cualquier trastorno mental y un uso frecuente de servicios de salud.² Los trastornos mentales son un factor de riesgo para enfermedades transmisibles y no transmisibles, y aumentan el riesgo de transmisión en personas con enfermedades infecciosas.³

Para explicar la influencia que la psique puede tener en el cuerpo, se ha propuesto un modelo psico-neuro-inmunológico de la enfermedad. Este modelo propone una comunicación bidireccional entre los sistemas nervioso e inmunológico, por medio de la cual: 1) el sistema nervioso actúa de forma recíproca con el sistema inmunológico, 2) el sistema nervioso controla los procesos inmunológicos; 3) el sistema inmunológico regula al sistema nervioso.⁴ Estos procesos serían mediados por citocinas, que son las hormonas del sistema inmunológico.⁵ Las citocinas pueden mandar señales al cerebro y sirven como mediadores entre el sistema inmunológico y el nervioso. De esta forma,

el cerebro es un órgano capaz de tener influencia en los procesos inmunológicos, y de forma contraria, la actividad cerebral puede cambiar en asociación con alguna respuesta inmunológica.⁶

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por el *Mycobacterium tuberculosis*, sigue siendo endémica en México, y ocasiona la muerte de aproximadamente 3000 personas al año, con una tasa de 12.8 casos por cada 100,000 habitantes.^{7, 8} La historia natural de la enfermedad y los síntomas clínicos de la tuberculosis están íntimamente ligados a las defensas del huésped porque la inflamación y el daño tisular característicos de la enfermedad son mediados por respuestas inmunológicas.⁹ Entre las muchas citocinas involucradas en la fisiopatología de la tuberculosis, las que tienen un rol más activo son: IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, IL-14, TGF- β IFN- γ y TNF- α .¹⁰ El papel del TNF- α en el control del mycobacterium es complejo, con un rol como mediadora de la activación de macrófagos, regulación de la expresión de moléculas de adhesión celular, otras citocinas y sus receptores, así como en la formación y mantenimiento del granuloma.¹¹ La importante función del TNF- α en la etiología de la infección por tuberculosis queda evidenciado en el tratamiento de enfermedades reumáticas con anticuerpos monoclonales que bloquean el TNF- α que provoca manifestaciones extrapulmonares y diseminadas de tuberculosis.¹²

El trastorno depresivo mayor es una enfermedad que se manifiesta por un cambio en el estado de ánimo, tristeza o irritabilidad, anhedonia, y varios cambios psicofisiológicos, como: alteraciones en el sueño o el apetito.¹³ Aunque tradicionalmente se ha propuesto que una disregulación de los neurotransmisores monoaminérgicos es la base fisiopatológica de la enfermedad, en las últimas décadas se han descubierto alteraciones en los procesos inmunológicos, llegándose a proponer que el trastorno depresivo mayor es una enfermedad inflamatoria.¹⁴ Sutcgil y colaboradores¹⁵ demostraron que las citocinas proinflamatorias Th1 (IL-2, IL-12 y TNF- α) y la proteína quimiotáctica tipo 1 están significativamente incrementadas en el trastorno depresivo mayor, mientras que las citocinas antiinflamatorias IL-4 y TGF- β 1 están disminuidas. En un metanálisis reciente realizado por Dowlati y colaboradores¹⁴ se concluye que en pacientes deprimidos sólo el TNF- α y la IL-6 muestran concentraciones elevadas.

Aunque la prevalencia de tuberculosis ha disminuido, ciertos grupos continúan estando en alto riesgo de

¹ Dirección de servicios clínicos, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

² Subdirección de investigaciones clínicas, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

³ Laboratorio de Bioquímica, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Correspondencia: Rodolfo Eduardo Pezoa Jares: rpezoa@yahoo.com

Recibido: 28 de febrero 2012

Aceptado: 8 de julio 2013

Este artículo debe citarse como: Pezoa Jares RE, Álvarez Sekely AM, López-Bago Martínez AL, Lascrain Ledesma R, Vásquez Medina JA, Cruz Fuentes CS. Calidad de vida y concentraciones séricas de TNF- α en pacientes mexicanos con tuberculosis y trastorno depresivo mayor. Rev Latinoam Psiquiatría 2012;11:125-132.

www.nietoeditores.com.mx

adquirirla, como: indigentes, individuos seropositivos para VIH, consumidores de alcohol o drogas. Muchas personas que reciben atención psiquiátrica tienen uno o más de estos factores de riesgo. De la misma manera puede iniciarse una enfermedad psiquiátrica posterior a la infección por tuberculosis. Los trastornos del ánimo son particularmente comunes en individuos con tuberculosis comparando con pacientes con otras enfermedades médicas.¹⁶ Se han reportado prevalencias de depresión en 27% a 54% de pacientes con diagnóstico de tuberculosis.^{17, 18} En una cohorte de pacientes con tuberculosis resistente a múltiples fármacos. Se observó mayor prevalencia de trastorno depresivo mayor en comparación con la población general, así como aparición de síntomas depresivos en 13.3% de pacientes durante el periodo de tratamiento antituberculoso.¹⁹ Ambas enfermedades conllevan una disminución notable en la calidad de vida de quienes las padecen. Sukhov y Sukhova²⁰ concluyeron que en pacientes con tuberculosis pulmonar existe una disminución en casi todas las dimensiones de calidad de vida, sobre todo en dominios sociales y psicológicos. En pacientes deprimidos y con comorbilidades médicas se ha demostrado que la depresión es el factor que impacta directamente la calidad de vida, de forma similar o incluso superior al efecto de la enfermedad médica. En un estudio realizado por Boylan y colaboradores²¹ en pacientes con epilepsia resistente al tratamiento se encontró que la única variable predictora de disminución en la calidad de vida fue la depresión.

La tuberculosis y el trastorno depresivo mayor son enfermedades altamente prevalentes; sin embargo, existen escasos estudios que indaguen la asociación entre ambas. En nuestra revisión de la bibliografía no encontramos estudios que evaluaran la calidad de vida en pacientes con ambas enfermedades. La evidencia demuestra que existen alteraciones inmunológicas en estas enfermedades, particularmente en la citocinas proinflamatorias más características (TNF- α). Sin embargo, tampoco se encuentran estudios en la bibliografía que evalúen las concentraciones de citocinas en individuos con ambos padecimientos. Por lo tanto, este trabajo intenta aportar información respecto a la calidad de vida y el perfil inmunológico de pacientes con la comorbilidad de tuberculosis y trastorno depresivo mayor.

Objetivos

Identificar si existen diferencias en la calidad de vida, así como en las concentraciones de TNF- α , en cuatro grupos

de individuos: a) pacientes con trastorno depresivo mayor, b) pacientes con tuberculosis, c) pacientes con trastorno depresivo mayor y tuberculosis, d) controles sanos.

Método

En el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente (INPRF) y en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), localizados en la Ciudad de México, se reclutaron 37 sujetos adultos. La muestra consistió en 10 pacientes con trastorno depresivo mayor, 9 pacientes con tuberculosis, 8 pacientes con trastorno depresivo mayor y tuberculosis comórbida, y 10 controles sanos. Se recabó consentimiento informado a cada uno de los participantes del estudio, que fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del INPRF. A cada uno de los participantes del estudio se le administró el cuestionario breve de calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud (WHOQoL-BREF), el inventario de depresión de Beck, la entrevista clínica estructurada del DSM-IV (SCID-I) y la escala de depresión de Hamilton de 21 reactivos. Los participantes que cumplieron con criterios de trastorno depresivo mayor de acuerdo con el SCID-I debieron tener un puntaje ≥ 18 puntos en la escala de Hamilton y puntaje ≥ 17 en el inventario de Beck. Se excluyeron pacientes que cumplieron con un trastorno psiquiátrico adicional en eje I diagnosticado por el SCID-I (a excepción del trastorno de ansiedad generalizada), mujeres embarazadas, pacientes con riesgo suicida o síntomas psicóticos, consumo actual o pasado de sustancias psicoactivas o alcohol con patrón de abuso o dependencia, y pacientes con comorbilidad médica en condición inestable. En los participantes con diagnóstico de tuberculosis se incluyeron los que contaran con baciloscopia positiva, en expectoración espontánea, radiografía de tórax compatible con tuberculosis, y los que tuvieran diagnóstico y tratamiento para tuberculosis no mayor a un mes. Se excluyeron los pacientes con manifestaciones extrapulmonares de la tuberculosis.

Se obtuvieron muestras de sangre de cada participante para determinar el porcentaje de células mononucleadas positivas para TNF- α . Las muestras se procesaron en el laboratorio de bioquímica del INER, y se realizó un ensayo de citocinas intracelulares que consta del siguiente procedimiento:

a) *Obtención de células mononucleadas.* A partir de 20 mL de sangre venosa las células mononucleadas se separaron por centrifugación a 1,700 rpm en un gra-

diente de Ficoll-hypaque (1.077 de densidad) durante 30 minutos a 8°C. Posteriormente las células se lavan en solución amortiguadora salino fosfato (PBS) antes de ser cuantificadas en un hemocitómetro. La viabilidad celular es valorada por el método de exclusión del colorante azul de tripano.

- b) *Ensayo de proliferación de linfocitos.* Las células mononucleadas (2×10^6) se colocaron en una placa de 96 pozos con medio RPMI-1640 suplementado y estreptomycin, a 37°C en atmósfera de CO_2 al 5% durante 24 h en presencia de anticuerpos anti-CD3 soluble (0.01 a 1 $\mu\text{g/mL}$), o anti-CD3 inmovilizado en placa (0.01 a 10 $\mu\text{g/mL}$) o concanavalina A (1 a 5 $\mu\text{g/mL}$). En los experimentos se cultivaron células no tratadas con CFSE (Carboxyfluorescein succinimidyl ester) como control negativo de la tinción y células tratadas con CFSE sin estimulación como control negativo de los ensayos.
- c) *Citocinas intracelulares.* Para la determinación de la citocina $\text{TNF-}\alpha$ se utilizaron anticuerpos contra $\text{TNF-}\alpha$ y sus respectivos controles de isotipo. Las células mononucleadas se suspendieron en medio de cultivo RPMI 1640 complementado con suero fetal bovino y se realizó la determinación de citocinas intracelulares. Para la determinación de citocinas intracelulares, las células se activaron previamente incubando cuatro horas con acetato miristato de forbol más ionomicina en presencia de brefeldina-A. Al final de la incubación, las células se recuperaron y lavaron dos veces con PBS-A. Posteriormente, las células se fijaron en *p*-formaldehído y se permeabilizaron con una solución de saponina al 0.1%, dejándose en agitación continua durante 10 minutos. Las células se incubaron con anticuerpos monoclonales contra $\text{TNF-}\alpha$ o con anticuerpos anti-isotipo conjugados a los mismos fluorocromos. Después de la incubación, las células se lavaron nuevamente con saponina en PBS y se analizaron mediante citometría de flujo. Las células se analizaron en un citómetro Becton & Dickinson con software Cell Quest. Luego de obtener 10,000 células se diseñó una gráfica de tamaño contra granularidad, en la que se limitó la región de células mononucleadas.

La descripción de las características demográficas y clínicas se realizó con frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y con medias y desviaciones

estándar para las variables continuas. El análisis estadístico se efectuó con el programa GraphPad Prism™ versión 5.04, se analizó la distribución de las variables con pruebas de normalidad y un análisis de varianza para los grupos (ANOVA). Cuando la probabilidad fue menor a 0.05 ($p < 0.05$) se tomó como diferencia estadísticamente significativa.

RESULTADOS

En este estudio se incluyeron 37 sujetos, la media de edad de la muestra fue de 36.27 ± 15 años, la mayoría de los sujetos fueron mujeres (62%) y el valor promedio en la escala WHOQoL fue de 78 ± 20 puntos. En el Cuadro 1 se describen las medias de edad entre los cuatro grupos evaluados (controles, trastorno depresivo mayor, tuberculosis y tuberculosis+trastorno depresivo mayor), nótese que el grupo con menor edad fue de controles (28.7 ± 3.6), mientras que el grupo con la comorbilidad tuberculosis con trastorno depresivo mayor fue de mayor edad (53.9 ± 17.11).

En cuanto a las escalas clínicas se puede observar que los sujetos con depresión (63.9 ± 16.4) y con la comorbilidad tuberculosis con trastorno depresivo mayor (64.7 ± 13.6) tienen las puntuaciones más bajas en calidad de vida evaluada con la escala WHOQoL. Los pacientes con tuberculosis y los controles no tuvieron puntuaciones en las escalas de depresión sugerentes de algún episodio depresivo actual, mientras que los pacientes con trastorno depresivo mayor y tuberculosis con trastorno depresivo mayor tuvieron puntuaciones elevadas en ambas escalas. (Cuadro 1)

Comparaciones en los niveles de $\text{TNF-}\alpha$ entre los cuatro grupos

En la Cuadro 2 se presentan los datos estadísticos de los valores séricos del $\text{TNF-}\alpha$ en los cuatro grupos (controles, trastorno depresivo mayor, tuberculosis y tuberculosis más trastorno depresivo mayor). Las concentraciones más altas se encontraron en el grupo con comorbilidad tuberculosis más trastorno depresivo mayor (10.46 ± 14.59) y los valores séricos más bajos para el grupo de controles (3.26 ± 4.93). Sin embargo, al realizar un análisis de varianza, las diferencias mencionadas entre los grupos no fueron estadísticamente significativas. (Cuadro 3 y Figura 1)

Cuadro 1. Datos sociodemográficos y clínicos de la muestra

	<i>Control</i> (n=10)	<i>trastorno depresivo mayor</i> (n=10)	<i>tuberculosis</i> (n=9)	<i>tuberculosis/trastorno depresivo mayor</i> (n=8)
Edad (años)	28.7 $\pm$ 3.6	34.4 $\pm$ 8.98	35.1 $\pm$ 15.41	53.9 $\pm$ 17.11
Sexo:				
Mujeres	50%	100%	55.5%	37.5%
Hombres	50%	0%	54.5%	72.5%
WHOQoL	98.7 $\pm$ 5.4	63.9 $\pm$ 16.4	91.9 $\pm$ 12.8	64.7 $\pm$ 13.6
Beck-Dep	1.9 $\pm$ 3.1	36.7 $\pm$ 11.5	4.1 $\pm$ 2.2	20.3 $\pm$ 3.2
Ham-D	1.0 $\pm$ 1.7	24.0 $\pm$ 4.8	2.9 $\pm$ 2.0	24.6 $\pm$ 2.8

WHOQoL = Cuestionario de Calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud, Beck-Dep = Inventario de depresión de Beck, Ham-D = Escala de Hamilton de depresión, X = media, DE = desviación estándar

Cuadro 2. Niveles de TNF- α en los cuatro grupos

	<i>Control</i>	<i>trastorno depresivo mayor</i>	<i>tuberculosis</i>	<i>tuberculosis+trastorno depresivo mayor</i>
Media	3.26	3.39	4.66	10.46
Mediana	1.96	1.06	4.39	5.62
Mínimo	0.15	0.03	0.2	1
Máximo	16.85	11.45	13.02	44.9
DE	4.93	3.7	3.65	14.59

trastorno depresivo mayor = trastorno depresivo mayor, tuberculosis = tuberculosis, DE = desviación estándar.

Cuadro 3. Comparación entre grupos de los niveles de TNF- α

TB vs TDM	t = 1.60 gl = 8	IC 95%= -6.66 -1.19	p = 0.14
TB vs Control	t = 0.58 gl = 8	IC 95%= -6.24 - 3.71	p = 0.57
TB vs TB+TDM	t = 1.35 gl = 7	IC 95%= -18.8 - 5.12	p = 0.21
TDM vs Control	t = 1.005 gl = 9	IC 95%= -1.09 - 2.83	p = 0.34
TDM vs TB+TDM	t = 1.54 gl = 7	IC 95%= -21.38- 4.48	p = 0.16

t = prueba T, gl = grados de libertad, IC = intervalo de confianza

Comparaciones en la calidad de vida (WHOQoL) entre los cuatro grupos

En la Cuadro 4 se resumen los valores de media y mediana respecto a la calidad de vida en los cuatro grupos. Nótese cómo el grupo control (98.8 $\pm$ 5.4) y el de tuberculosis (92.7 $\pm$ 12.8) reportaron mejor calidad de vida mientras los pacientes con trastorno depresivo mayor (65.6 $\pm$ 16.4) y la comorbilidad tuberculosis más trastorno depresivo mayor (66.2 $\pm$ 14.5) tuvieron peor calidad de vida.

Al comparar los cuatro grupos mediante un análisis de varianza se encontraron diferencias estadísticamente

significativas entre el grupo tuberculosis vs trastorno depresivo mayor (t=3.17, p=0.013, IC 95%= 7.09-44.68), entre el grupo de tuberculosis vs tuberculosis más trastorno depresivo mayor (t=4.06, p=0.004, IC 95%=11.84-44.91) y entre trastorno depresivo mayor vs control (t=6.05, p=0.0002, IC95%= -45.61- -20.79)). (Cuadro 5 y Figura 2)

DISCUSIÓN

Este estudio tuvo como objetivo evaluar e identificar si existen diferencias en las concentraciones séricas de TNF-

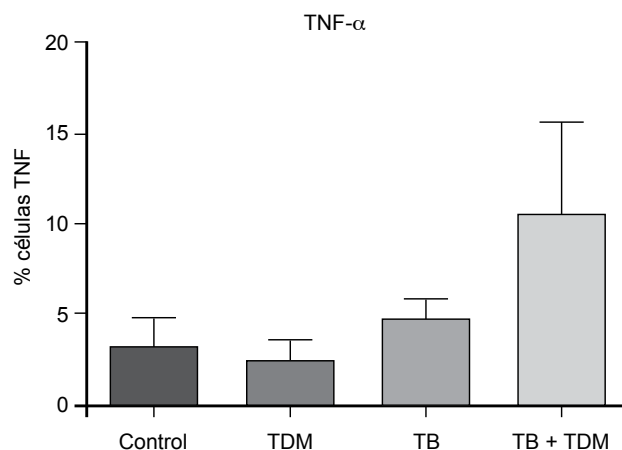


Figura 1. Comparación entre grupos de las concentraciones de TNF- α

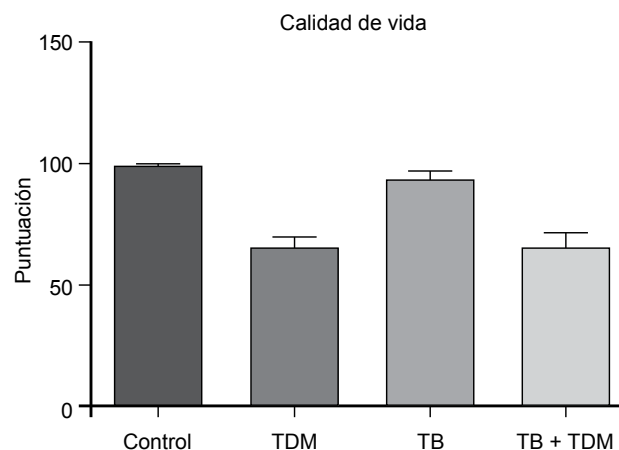


Figura 2. Comparaciones Comparación entre grupos en las puntuaciones de calidad de vida

Cuadro 4. Puntuaciones en la escala WHOQoL en los cuatro grupos

	Control	trastorno depresivo mayor	tuberculosis	tuberculosis+ trastorno depresivo mayor
Media	98.8	65.6	92.7	66.2
Mediana	98.5	60.5	94	69.5
Mínimo	92	47	74	43
Máximo	109	92	112	83
DE	5.4	16.4	12.8	14.5

DE = desviación estándar

α y en la calidad de vida en cuatro grupos de sujetos: 1) pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor; 2) pacientes con diagnóstico de tuberculosis; 3) pacientes con ambas enfermedades; 4) controles sanos. Se planteó la hipótesis de que los pacientes del grupo comórbido (es decir, que tuvieran trastorno depresivo mayor y tuberculosis) tendrían concentraciones de TNF- α más elevadas,

y peor calidad de vida, en comparación con el resto de los grupos.

Tomando en cuenta los valores de media y mediana, efectivamente fueron los pacientes del grupo comórbido quienes tuvieron mayores concentraciones de TNF- α que el resto de los grupos. Sin embargo, al comparar entre todos los grupos mediante análisis de varianza, se evidencia que las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Estos hallazgos se pueden explicar de diferentes formas. Aunque se evidenció una tendencia hacia la significación estadística, pudo observarse que el grupo comórbido tiene una mayor desviación estándar que el resto de los grupos, lo que condicionó que los resultados no fueran significativos. Con el objetivo de hacer al grupo de estudio más uniforme, los criterios de inclusión fueron muy estrictos, de manera que el grupo de pacientes comórbido fue el que menos participantes tuvo. Por lo tanto, se requiere mayor número de muestra en el grupo comórbido para poder encontrar aún más diferencias. También puede observarse

Cuadro 5. Comparación entre grupos en las puntuaciones de calidad de vida

tuberculosis vs trastorno depresivo mayor	t=3.177	p=0.013,	gl=8	IC 95%= 7.09-44.68
tuberculosis vs control	t=1.57	p=0.154	gl=8	IC 95%= -13.97-2.63
tuberculosis vs tuberculosis+trastorno depresivo mayor	t=4.06	p=0.004	gl=7	IC 95%= 11.84- 44.91
trastorno depresivo mayor vs control	t=6.05	p=.0002	gl=9	IC 95%= -45.61 - -20.79
trastorno depresivo mayor vs tuberculosis/+trastorno depresivo mayor	t=0.45	p=.663	gl=7	IC 95%= -16.28- 11.03
tuberculosis+trastorno depresivo mayor vs control	t=5.23	P=0.001	gl=7	IC 95%= 17.41 - 46.09

t = prueba T, gl = grados de libertad, IC = intervalo de confianza

que la media de edad es mayor en el grupo comórbido que en el resto de grupos y la distribución por sexo no es equitativa, observándose más pacientes varones. Estos factores pueden modificar las concentraciones séricas de TNF- α . Haack y colaboradores²² realizaron un estudio en el que se evaluó la influencia que los factores confusores y los diagnósticos psiquiátricos pueden tener en las concentraciones circulantes de citocinas y de receptores solubles de citocinas. Se encontró que la edad, índice de masa corporal, género, tabaquismo, antecedente de uso de psicotrópicos y de enfermedades infecciosas pueden tener una influencia en las concentraciones de citocinas y sus receptores. En este estudio no se tomaron en cuenta todas estas variables, a pesar del esfuerzo de mantener un grupo de análisis homogéneo basándonos en criterios de inclusión estrictos; sin embargo, consideramos la importancia de considerar todas las variables para estudios futuros.

Los valores de TNF- α estaban reducidos en el grupo de pacientes con trastorno depresivo mayor, lo que fue un hallazgo no esperado. Nuestros resultados no replicaron los hallazgos previamente comentados de Sutçigil¹⁵, ni las conclusiones del metanálisis de Dowlati,¹⁴ en los que se evidencian concentraciones más elevadas de TNF- α en pacientes deprimidos. En un reciente metanálisis realizado por Liu y colaboradores²³ se re-evalúan los estudios revisados por Dowlati y se agregan reportes del año 2010 a la fecha. Aunque en este estudio se concluyó que las concentraciones de TNF- α están elevadas en pacientes deprimidos, las diferencias fueron significativas en pacientes europeos, mientras que en pacientes no europeos estas diferencias no se observaron. Las implicaciones de esto son importantes, debido a que los estudios realizados hoy en día sobre la psiconeuroinmunología de la depresión provienen, en su mayor parte, de países de primer mundo, cuya composición étnica es muy diferente a la de México y Latinoamérica. La etnicidad es un factor determinante de distintas frecuencias de polimorfismos en genes que regulan las citocinas.²⁴ Además, se ha demostrado que el riesgo de trastorno depresivo mayor se asocia con una variante del polimorfismo de nucleótido simple (SNP) -308(G/A) en el gen que codifica para TNF- α . Es posible que los hallazgos de este estudio sean diferentes a los reportados en otras partes del mundo debido a la constitución genética de la población mexicana.

A medida que se ha desarrollado el campo de la psiconeuroinmunología en la investigación del trastorno

depresivo mayor, han surgido dos tipos de observaciones: por un lado, está la visión de que el estrés y la depresión causan una supresión inmunológica. Al mismo tiempo, también existen observaciones que indican una activación inmunológica en la depresión. Ante la gran heterogeneidad clínica del trastorno depresivo mayor es posible que existan subgrupos de pacientes diferenciados por distintos mecanismos fisiopatológicos, pero con síntomas clínicos que actualmente se clasifican con la etiqueta de “depresión”. Una forma de explicar los hallazgos contradictorios entre éste y otros estudios realizados en otros países que abordan la psiconeuroinmunología de la depresión es mediante la clasificación del trastorno depresivo mayor en diferentes subtipos inmunológicos: 1) supresión inmunológica con inflamación; 2) supresión inmunológica sin inflamación; 3) inflamación sin supresión inmunológica; 4) sin evidencia de desregulación inmunológica.²⁵

Con respecto a la evaluación de la calidad de vida, tomando en cuenta los valores de media y mediana, los grupos con la peor calidad de vida resultaron ser los de pacientes con trastorno depresivo mayor y comorbilidad. Sin embargo, al comparar esos dos grupos no se encontraron diferencias significativas. En cambio sí existen diferencias significativas al comparar el grupo comórbido con el de tuberculosis y los controles. Debido a los criterios de inclusión del estudio, los pacientes con tuberculosis deberían ser de reciente diagnóstico, por lo que el tiempo de enfermedad activa no fue extenso. De esta forma, al momento de su evaluación y diagnóstico, los pacientes con tuberculosis aún no tenían una repercusión significativa en su calidad de vida. Contar con un diagnóstico de trastorno depresivo mayor (ya sea sólo o en comorbilidad con tuberculosis) es lo que determina que un sujeto tenga peor calidad de vida. Este hallazgo pone en evidencia el grado de disfunción que la depresión puede causar en un individuo con diagnóstico de tuberculosis. Aunque la tuberculosis pulmonar se asocia con factores sociodemográficos muy adversos, es el trastorno depresivo mayor el factor agregado que determina la reducción en la calidad de vida del paciente. Las implicaciones de este hallazgo son importantes, debido a que en las guías de tratamiento para tuberculosis por lo general se ignora la evaluación de síntomas psiquiátricos. Al realizar un tamizaje para depresión, ya sea por medio de una entrevista estructurada, o mediante un instrumento autoaplicable, es posible identificar a pacientes con tuberculosis que viven

con disminución en la funcionalidad de diversos dominios de la vida. El tratamiento antidepresivo a estos pacientes podría disminuir sus síntomas afectivos y respiratorios y, en consecuencia, mejorar su calidad de vida.

CONCLUSIONES

No se encontraron diferencias significativas entre grupos respecto a las concentraciones de TNF- α , mientras que los sujetos con trastorno depresivo mayor y tuberculosis con trastorno depresivo mayor demostraron menor calidad de vida. Se necesita entender mejor la desregulación inmunológica en pacientes deprimidos y los efectos que esto podría tener en su calidad de vida. Puesto que no existen reportes similares en la bibliografía respecto a la asociación clínica e inmunológica de enfermedades tan prevalentes como la tuberculosis y el trastorno depresivo mayor este estudio abre una nueva línea de investigación. Es importante incluir un tamizaje de depresión en la evaluación rutinaria de pacientes con tuberculosis activa o en tratamiento.

REFERENCIAS

- Leonard BE, Myint A. The psychoneuroimmunology of depression. *Hum Psychopharmacol* 2009; 24:165-175.
- Hansen MS, Fink P, Frydenberg M, Oxhøj ML. Use of health services, mental illness, and self-rated disability and health in medical inpatients. *Psychosom Med* 2002; 64: 668-675.
- Prince M, Patel V, Saxena S, Maj M, Maselko J, Phillips MR, et al. No health without mental health. *Lancet* 2007; 370:859-877.
- Ziemssen T, Kern S. Psychoneuroimmunology- Cross-talk between the immune and nervous systems. *Neurology* 2007; 254:II8-II11.
- Delves PJ, Roitt IM. Roitt's essential immunology. 12th ed. Chichester, West Sussex ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2011.
- Nordli DR, Jr, Moshe SL, Shinnar S, Hesdorffer DC, Sogawa Y, Pellock JM, et al. Acute EEG findings in children with febrile status epilepticus: Results of the FEBSTAT study. *Neurology* 2012.
- Zazueta-Beltran J, Leon-Sicaños C, Canizalez-Roman A. Drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Mexico. *J Infect Developing Countries* 2009;3:162-168.
- Dobson R, Ramagopalan S, Giovannoni G, Bazelier MT, de Vries F. Risk of fractures in patients with multiple sclerosis: A population-based cohort study. *Neurology* 2012;79:1934-1935.
- Cecil RL, Goldman L, Ausiello DA. Cecil medicine. 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008.
- Bottasso O, Bay ML, Besedovsky H, del Rey A. Immunoendocrine alterations during human tuberculosis as an integrated view of disease pathology. *Neuroimmunomodulation* 2009;16: 68-77.
- Flynn JL, Chan J. Immunology of tuberculosis. *Ann Rev Immunol* 2001;19: 93-129.
- Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis Associated with Infliximab, a Tumor Necrosis Factor α -Neutralizing Agent. *N Engl J Med* 2001;345: 1098-1104.
- Sadock BJ, Kaplan HI, Sadock VA. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry : behavioral sciences/clinical psychiatry. 10th ed. Philadelphia: Wolter Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 446-457.
- Sutçigil L, Oktenli C, Musabak U, Bozkurt A, Cansever A, Uzun O, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in major depression: effect of sertraline therapy. *Clin Dev Immunol* 2007; 2007.
- Trenton AJ, Currier GW. Treatment of comorbid tuberculosis and depression. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2001; 3:236-43.
- Issa BA, Yussuf, A.D., Kuranga, S.I. Depression comorbidity among patients with tuberculosis in a university teaching hospital outpatient clinic in Nigeria. *Mental Health Fam Med*. 2009; 6: 133-138.
- Purohit D, Purohit S, Dhariwal M. Incidence of depression in hospitalized T.B. patients. *Indian J Tuberculosis* 1978; 25: 147-151.
- Vega P, et al. Psychiatric issues in the management of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberculosis Lung Dis*. 2004;8: 749-759.
- Henderson VW, Rocca WA. Estrogens and Alzheimer disease risk: Is there a window of opportunity? *Neurology*. 2012; 79:1840-1841.
- Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, Jackson SC, Starnes K, Devinsky O. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology* 2004; 62: 258-261.
- Haack M, Hinze-Selch D, Fenzel T, Kraus T, Kühn M, Schuld A, et al. Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. *J Psychiatr Res* 1999;33:407-418.
- Liu Y, Ho RC, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: A meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord* 2011; 139: 230- 239.
- Simopoulos A. Genetic variation: nutritional implications. *World Rev Nutr Dietetics* 2004; 93: 1-28.
- Blume J, Douglas SD, Evans DL. Immune suppression and immune activation in depression. *Brain Behav Immun* 2011; 25: 221-229.