



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Original breve

Relación entre los niveles de interleucina 6 y depresión en pacientes afectados por Covid-19



Antonio Serrano García^{a,*}, Judith Montánchez Mateo^b, Clara Margarita Franch Pato^a, Rocío Gómez Martínez^a, Paula García Vázquez^a e Isabel González Rodríguez^a

^a Servicio de Psiquiatría, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

^b Servicio de Inmunología Clínica, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de julio de 2020

Aceptado el 5 de noviembre de 2020

On-line el 5 de diciembre de 2020

Palabras clave:

Depresión

IL-6

Covid-19

Vascular

IL-1 β

TNF- α

RESUMEN

Introducción: El incremento de citocinas centrales resultante de infecciones produce cambios neuronales. La Covid-19 permite estudiar los síntomas depresivos en un estrés sostenido y su relación con mecanismos moleculares.

Objetivos: Valorar la correlación entre niveles de IL-6, IL-1 β y TNF- α y sintomatología depresiva. Caracterizar los cuadros depresivos presentes.

Métodos: Estudio observacional. Se incluyeron pacientes ingresados por Covid-19 mayores de 60 años con una determinación de interleucinas. Se utilizó la Escala de depresión geriátrica de Yesavage (GDS), asociándose cada ítem con un neurotransmisor.

Resultados: Se incluyeron 27 pacientes. No encontramos correlación entre los niveles de IL-6 y la puntuación de la escala GDS ($\rho = 0,204$; IC95% $-0,192$ a $0,543$); ni con los niveles de IL-1 β ($\rho = -0,126$; IC95% $-0,490$ a $0,276$); ni de TNF- α ($\rho = -0,033$; IC95% $-0,416$ a $0,360$). Tres pacientes (11,1%) presentaron una puntuación compatible con cuadro depresivo. Se asoció a déficit de noradrenalina y serotonina.

Conclusiones: No hallamos correlación entre los niveles de IL-6, IL-1 β y TNF- α con la puntuación en la GDS. La sintomatología depresiva presenta características similares a las depresiones vasculares.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Interleukin 6 and depression in patients affected by Covid-19

ABSTRACT

Introduction: Rise of central cytokines resulting from infections produces neuronal changes. Covid-19 allows the study of depressive symptoms in sustained stress and its relationship with molecular mechanisms.

Objectives: To assess correlation between IL-6, IL-1 β and TNF- α and depressive symptoms. Characterize the depressive symptoms present.

Methods: Observational study. Patients admitted for Covid-19 older than 60 years with a interleukin determination were included. The Yesavage Geriatric Depression Scale (GDS) was used, associating each item with a neurotransmitter.

Results: 27 patients included. We did not find correlation between IL-6 levels and the GDS scale score ($\rho = 0.204$; 95% CI -0.192 to 0.543); with IL-1 β levels ($\rho = -0.126$; 95% CI -0.490 to 0.276); nor of TNF- α ($\rho = -0.033$; 95% CI -0.416 to 0.360). 3 patients (11.1%) presented score compatible with depressive disorder. It was associated with a deficiency of noradrenaline and serotonin.

Conclusions: We found no correlation between the levels of IL-6, IL-1 β , and TNF- α with the GDS score. Depressive symptomatology is similar to vascular depressions.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Depression

IL-6

Covid-19

Vascular

IL-1 β

TNF- α

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drantonioserranogarcia@gmail.com (A. Serrano García).

Introducción

El estrés causado por una infección o psicológico activa receptores de tipo *toll*, que activado el factor de transcripción NF- κ B o al inflammasoma NLRP3 y otras citocinas inflamatorias incrementan los niveles de interleucina 1 beta (IL-1 β) e interleucina 6 (IL-6); dando lugar a los síntomas generales de enfermedad así como a síntomas característicos de depresión como disforia y anhedonia¹.

El incremento de IL-1 β , IL-6 y TNF- α como resultado de infecciones o del estrés da lugar a la estimulación de los receptores glutamatérgicos NMDA y del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA), así como a la disminución de la expresión de los receptores GABA-A neuronales, provocando aumento de la excitabilidad reversible².

El complejo de la vía NF- κ B está presente en una amplia variedad de células como los linfocitos y las células endoteliales. La activación de la vía NF- κ B y posterior producción de las citocinas puede relacionarse con el deterioro de las células endoteliales. En modelos de depresión *in vitro* y en animales, TNF- α modifica las células endoteliales de la barrera hematoencefálica aumentando la permeabilidad y reduciendo la expresión de las proteínas *tight junction* asociadas a espacios extracelulares. La vía de señalización NF- κ B-IKK ha sido asociada con la regulación de la morfología neuronal, siendo necesaria y suficiente para inducir comportamientos ansiosos-depresivos-*like* en ratones³.

Benros et al. concluyen que el incremento del riesgo de padecer un trastorno del ánimo tras la hospitalización por infecciones y enfermedades autoinmunes fue del 62% (IRR, 1,62; IC95% 1,60-1,64) y 45% (IRR, 1,45; IC95% 1,39-1,52) respectivamente. Cuando presentaban ambas el riesgo aumentaba más (IRR, 2,35; IC95% 2,25-2,46)⁴.

La covid-19 constituye un modelo para estudiar los cuadros depresivos en el contexto de un estrés sostenido y su correlación con mecanismos moleculares.

El objetivo principal de este estudio consiste en valorar la correlación entre niveles de IL-6 y sintomatología depresiva. Como objetivos secundarios se plantea valorar la misma correlación entre sintomatología depresiva y niveles de IL-1 β y TNF- α , así como caracterizar psicopatológicamente los cuadros depresivos presentes durante la hospitalización.

Material y métodos

Estudio observacional. Se incluyeron pacientes ingresados por covid-19. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica de las Áreas de Salud de León y El Bierzo el 17 de abril de 2020 (expediente 2062).

Criterios de inclusión:

- Mayor de 60 años ingresado en planta por covid-19 en el que se indique determinación de IL-6.
- Consentimiento informado verbal.

Criterios de exclusión:

- Incapacidad para completar las escalas clínicas.

Se optó por el consentimiento informado verbal porque no se modifica la intervención clínica y porque eliminar la manipulación de instrumentos de escritura disminuye el riesgo de contagio.

Se obtuvieron datos analíticos y sociodemográficos de la historia clínica de los pacientes incluidos.

Para la evaluación de la sintomatología depresiva se empleó la Escala de depresión geriátrica de Yesavage (GDS)⁵ (variable de

estudio), por ser sencilla de aplicar y presentar un perfil adaptado a la población a estudio.

La estructura dicotómica de la GDS permite, de forma hipotética, correlacionar cada ítem con un síntoma depresivo y, a su vez, con el teórico neurotransmisor regulador (tabla 1). Para esta correlación se realizó un consenso entre 3 psiquiatras con más de 10 años de experiencia. Si bien pueden existir discrepancias sobre su utilidad y exactitud, permite realizar una aproximación que plantea la sintomatología depresiva como un continuo con la normalidad, desde un modelo teórico no dualista, considerando la psicopatología como síntoma de una enfermedad sistémica.

La recogida de datos se realizó en el Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE) entre el 17 de abril y el 7 de mayo de 2020, cuando se interrumpió por cese de solicitudes de niveles de IL-6. Desconocemos el motivo de este cese, si bien coincide con el fin de la fase más intensa de la pandemia.

Se utilizó la rho de Spearman para estimar las correlaciones.

Resultados

En 48 pacientes ingresados mayores de 60 años se solicitó determinación de niveles de IL-6; 3 de ellos no presentaban Covid-19, 5 se encontraban ingresados en UCI, 2 habían fallecido, 4 presentaban alteraciones cognitivas y 7 habían sido dados de alta o trasladados. Finalmente, 27 pacientes fueron incluidos en el estudio. La detección de pacientes fue a través del laboratorio de Inmunología, que notificaba las determinaciones de IL-6 solicitadas, independientemente del motivo.

Las variables sociodemográficas y analíticas se muestran en la tabla 2. El perfil del paciente mayor de 60 años, ingresado en planta por Covid-19 al que se le solicita un análisis de IL-6 es un varón (70,4%), del medio rural (51,9%), solicitándose la determinación de niveles de interleucinas en torno al octavo día de ingreso.

Encontramos una elevación media de los niveles de IL-6, muy influido por valores extremos (mediana 11 pg/ml). Encontramos elevación de los niveles de PCR, ferritina, dímero D y frecuencia cardíaca, y disminución de la saturación de oxígeno y de los linfocitos. El resto de los parámetros permanecen en niveles normales.

A nivel psicopatológico, 3 de los 27 pacientes (11,1%) presentan una puntuación en la escala GDS compatible con la presencia de un cuadro depresivo.

No hallamos correlación entre los niveles de IL-6 y la puntuación obtenida en la escala GDS (rho de Spearman = 0,204; IC95% desde -0,192 a 0,543). Tampoco entre la escala GDS con los niveles de IL-1 β (rho de Spearman = -0,126; IC95% desde -0,490 a 0,276); ni con los de TNF- α (rho de Spearman = -0,033; IC95% desde -0,416 a 0,360).

Para la caracterización psicopatológica realizamos una ponderación entre diferentes neurotransmisores. Según la tabla 1 se asignaron 17 ítems a serotonina, 6 a noradrenalina y 7 a dopamina. Dividimos la puntuación obtenida para cada neurotransmisor por el número de ítems asignados. Encontramos que el cuadro psicopatológicamente presenta sintomatología asociada al déficit de noradrenalina (principalmente) y serotonina y muy escasamente a dopamina. En la figura 1 se representan las alteraciones de neurotransmisores encontradas.

Discusión

La muestra conformada limita sus resultados a pacientes ingresados en planta de hospitalización. No es, por lo tanto, extrapolable a los cuadros más severos (no se han incluido pacientes ingresados en UCI), ni a cuadros leves.

Destaca la escasez de pacientes con puntuaciones de la escala GDS compatibles con cuadros depresivos (solo 3). Los pacientes se

Tabla 1
Correlación de las preguntas de la escala de Yesavage con psicopatología y neurotransmisores asociados

	Síntoma	Neurotransmisor
¿Está básicamente satisfecho con su vida?	Desesperanza	SER
¿Ha renunciado a muchas de sus actividades e intereses?	Anergia	NA
¿Siente que su vida está vacía?	Desesperanza	SER
¿Se encuentra a menudo aburrido?	Anhedonia	DA
¿Tiene esperanza en el futuro?	Desesperanza	SER
¿Sufre molestias por pensamientos que no pueda sacarse de la cabeza?	Rumiación	SER
¿Tiene a menudo buen ánimo?	Ánimo general	SER
¿Tiene miedo de que algo le esté pasando?	Ansiedad	NA
¿Se siente feliz muchas veces?	Anhedonia	DA
¿Se siente a menudo abandonado?	Soledad	SER
¿Está a menudo intranquilo e inquieto?	Inquietud	NA
¿Prefiere quedarse en casa que acaso salir y hacer cosas nuevas?	Apatía	NA
¿Frecuentemente está preocupado por el futuro?	Rumiación	SER
¿Encuentra que tiene más problemas de memoria que la mayoría de la gente?	Concentración	DA
¿Piensa que es maravilloso vivir?	Anhedonia	DA
¿Se siente a menudo desanimado y melancólico?	Tristeza	SER
¿Se siente bastante inútil en el medio en que está?	Autoestima	SER
¿Está muy preocupado por el pasado?	Rumiación	SER
¿Encuentra la vida muy estimulante?	Anhedonia	DA
¿Es difícil para usted poner en marcha nuevos proyectos?	Anergia	NA
¿Se siente lleno de energía?	Anergia	NA
¿Siente que su situación es desesperada?	Desesperanza	SER
¿Cree que mucha gente está mejor que usted?	Desesperanza	SER
¿Frecuentemente está preocupado por pequeñas cosas?	Rumiación	SER
¿Frecuentemente siente ganas de llorar?	Labilidad	SER
¿Tiene problemas para concentrarse?	Concentración	DA
¿Se siente mejor por la mañana al levantarse?	Polo melancólico	SER
¿Prefiere evitar reuniones sociales?	Fobia social	SER
¿Es fácil para usted tomar decisiones?	Duda	SER
¿Su mente está tan clara como lo acostumbraba a estar?	Concentración	DA

Tabla 2
Puntuación de variables a estudio

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Desviación
Edad	27	60	86	68,70	8,384
Días de ingreso	27	2	30	8,59	6,829
IL-6	27	0,00	491,00	55,5785	110,85174
IL-1B	26	0,00	16,00	1,3477	3,06463
TNF-alfa	26	0,0	22,5	1,315	4,3663
PCR	27	1,00	377,70	85,9037	108,87488
Ferritina	27	48	4.315	1.297,56	1.138,221
Dímero D	27	119	56.645	3.772,81	10.788,393
Hemoglobina	27	8,50	15,40	12,8519	1,67318
Hematías	27	2,96	5,30	4,2456	0,60749
Plaquetas	27	7	639	232,07	132,877
INR	27	0,90	1,32	1,1100	0,10392
Fibrinógeno	27	294	1.082	616,22	212,516
Leucocitos	27	0,40	18,30	8,6259	4,60231
Neutrófilos	27	0,09	17,02	7,2315	4,38565
Linfocitos	27	250	2.280	782,22	483,054
SatO ₂	27	90	98	93,89	2,242
Temperatura	27	34,50	37,10	36,1222	0,59247
PA sistólica	27	94	165	124,15	21,025
PA diastólica	27	47	96	77,96	11,657
Frec. cardiaca	27	53	106	79,26	14,725
Total GDS	27	0	26	6,48	5,395

encontraban en situación de hospitalización por una enfermedad poco conocida, potencialmente letal, aislados y sin visitas. La estancia media en el momento de la valoración era superior a 8 días. Consideramos que los pacientes estaban sometidos a una situación de estrés intenso, pero las respuestas a la escala GDS escasamente traducen la presencia de síntomas depresivos. Sería preciso considerar otros factores con efecto sobre el ánimo, como el efecto euforizante de los corticoides o un efecto directo de la Covid-19 que pudiera causar un afecto mórico e incluso hipertimia. Al no haber recogido el tratamiento prescrito ni explorado un posible daño cerebral, no es posible determinar estos factores y deberá ampliarse la investigación en futuros estudios.

La ausencia de correlación entre los niveles de interleucinas con las puntuaciones de la GDS podría estar influida por el bajo tamaño muestral o porque no exista correlación, si bien esto iría en contra de lo descrito en otros cuadros⁶. La no correlación reforzaría el planteamiento de que la enfermedad o su tratamiento tuvieran efecto sobre el ánimo.

Observamos que el cuadro se caracteriza por déficit noradrenérgico, seguido por déficit serotoninérgico. Esto sugiere que comparte características con las depresiones vasculares⁷. Que los cuadros de alteración del ánimo en la Covid-19 compartan perfil psicopatológico con depresiones vasculares es congruente con un proceso donde se han evidenciado alteraciones cardiovasculares^{8,9}

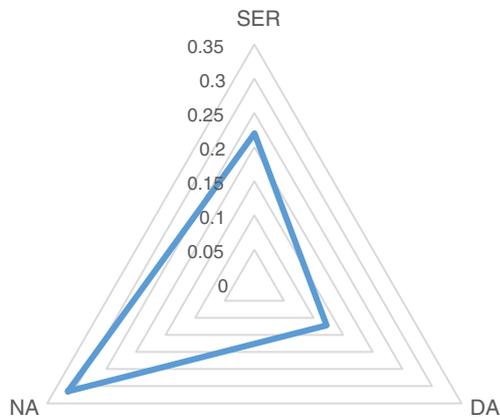


Figura 1. Representación de los valores ponderados de los diferentes neurotransmisores (escala de 0 a 1). Serotonina: media $0,22 \pm 0,19$; mediana 0,18. Noradrenalina: media $0,31 \pm 0,25$; mediana 0,33. Dopamina: media $0,12 \pm 0,20$; mediana 0,14.

y neurológicas¹⁰. Apenas se detectó sintomatología dependiente de déficit dopaminérgico, lo que podría relacionarse con un efecto euforizante de la Covid-19 o su tratamiento.

Conclusiones

No existe correlación entre los niveles de IL-6, IL-1 β y TNF- α con la puntuación obtenida en la GDS en pacientes mayores de 60 años con cuadros moderados de Covid-19.

La sintomatología depresiva de los pacientes mayores de 60 años con cuadros moderados de Covid-19 comparte características con las depresiones vasculares, presentando déficits noradrenérgicos y serotoninérgicos.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores presenta conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2020.11.010>

Bibliografía

- Ramírez LA, Pérez-Padilla EA, García-Oscos F, Salgado H, Atzori M, Pineda JC. Nueva teoría sobre la depresión: un equilibrio del ánimo entre el sistema nervioso y el inmunológico, con regulación de la serotonina-quinurenina y el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. *Biomédica*. 2018;38:437–50. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v38i3.3688>.
- Viviani B, Boraso M, Marchetti N, Marinovich M. Perspectives on neuroinflammation and excitotoxicity: A neurotoxic conspiracy? *Neurotoxicology*. 2014;43:10–20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2014.03.004>.
- Ménard C, Hodes GE, Russo SJ. Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. *Neuroscience*. 2016;321:138–62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.05.053>.
- Benros ME, Waltoft BL, Nordentoft M, Ostergaard SD, Eaton WW, Krogh J, et al. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for mood disorders: a nationwide study. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:812–20. <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1111>.
- Yesavage JT, Rink T, Rose T, Aday M. Geriatric Depression Rating scale: Comparison with self-report and psychiatric rating scales. En: Crook T, Ferris S, Bartusleds R, editores. *Assessment in geriatric psychopharmacology*. New Canaan: Mark Powley and Associates; 1983. p. 153–67.
- Sánchez JM, Sánchez PT, Peiró G, Sirera R, de Lamo M, Corbellas C, et al. Niveles séricos de IL-6 y depresión en varones con cáncer de pulmón no microcítico avanzado. *CM de Psicobioquímica*. 2013;2:53–62.
- Olivera-Pueyo J, Benabarre-Ciria S, Pelegrín-Valero C. Opciones terapéuticas en depresiones vasculares. *Psicogeriatría*. 2008;35–41.
- Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020;116:1666–87. <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>.
- Castelnuovo L, Capelli F, Tamburello A, Faggioli PM, Mazzone A. Symmetric cutaneous vasculitis in COVID-19 pneumonia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:e362–3. <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.16589>.
- Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimers Dis*. 2020;76:3–19. <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-200581>.