



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

RESPUESTA INMUNOLÓGICA FRENTE AL ESTRÉS Y ESTADO DE
DEPRESIÓN

RAMIREZ LOAYZA SASKIA BRIGITTE
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2023



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

RESPUESTA INMUNOLÓGICA FRENTE AL ESTRÉS Y ESTADO DE
DEPRESIÓN

RAMIREZ LOAYZA SASKIA BRIGITTE
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2023



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

RESPUESTA INMUNOLÓGICA FRENTE AL ESTRÉS Y ESTADO DE DEPRESIÓN

RAMIREZ LOAYZA SASKIA BRIGITTE
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

LAM VIVANCO ADRIANA MERCEDES

MACHALA, 28 DE FEBRERO DE 2023

MACHALA
28 de febrero de 2023

Respuesta inmunológica frente al estrés y estado de depresión

por Saskia Brigitte Ramírez Loayza

Fecha de entrega: 17-feb-2023 10:25a.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 2016546268

Nombre del archivo: Turnitin_RAM_REZ_LOAYZA_SASKIA_BRIGITTE-1718634023.pdf (173.75K)

Total de palabras: 3739

Total de caracteres: 20614

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, RAMIREZ LOAYZA SASKIA BRIGITTE, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado Respuesta inmunológica frente al estrés y estado de depresión, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 28 de febrero de 2023



RAMIREZ LOAYZA SASKIA BRIGITTE
1718634023

Resumen

El estrés oxidativo crónico en las células genera especies reactivas que ocasionan la apoptosis o necrosis de las mismas, lo cual marca un punto de partida para el proceso de inflamación mediante la activación del sistema de complemento y la liberación de los mediadores de inflamación, en especial de citocinas, produciendo a su vez la estimulación del eje HPA, encargado de la liberación final del cortisol, para contrarrestar el incremento de dichos marcadores de inflamación como una retroalimentación negativa, de esta manera se mantiene un adecuado equilibrio. El problema radica cuando el estrés es prolongado y se da un incremento de proteínas inflamatorias y hormonas que se han asociado en diversos estudios con una alteración en el estado de ánimo catalogado como depresión. Por este motivo, se plantea como objetivo de investigación analizar el daño de la respuesta inmunológica como producto del estrés oxidativo en pacientes con depresión, mediante la revisión bibliográfica de artículos científicos en base de datos y repositorios nacionales e internacionales, para comprender el proceso a nivel celular. Al presentarse condiciones estresantes prolongadas se induce a la activación de macrófagos e incrementa la presencia de mediadores pro inflamatorios y del cortisol mediante la activación del CRF, también disminuye la capacidad de los neutrófilos para percibir estímulos quimiotácticos, reduciendo la fagocitosis, afecta directamente a órganos como el timo y el bazo, influyendo así de forma negativa en el funcionamiento del sistema inmune innato y la respuesta adaptativa tanto celular como humoral.

Palabras claves: Estrés oxidativo, sistema inmune, glucocorticoide, sistema endócrino, depresión.

Abstract

Chronic oxidative stress in cells generates reactive species that cause their apoptosis or necrosis, which marks a starting point for the inflammation process through the activation of the complement system and the release of inflammatory mediators, especially of cytokines, producing in turn the stimulation of the HPA axis, in charge of the final release of cortisol, to counteract the increase of said inflammation markers as a negative feedback, in this way an adequate balance is maintained. The problem lies when stress is prolonged and there is an increase in inflammatory proteins and hormones that have been associated in various studies with a mood condition classified as depression. For this reason, the research objective is to analyze the damage to the immune response as a product of oxidative stress in patients with depression, through the bibliographic review of scientific articles in databases and national and international repositories, to understand the process at a global level. cell phone. When prolonged stressful conditions occur, macrophage activation is induced and the presence of pro-inflammatory mediators and cortisol increases through CRF activation, it also decreases the ability of neutrophils to perceive chemotactic stimuli, reduces phagocytosis, directly affects organs such as the thymus and the spleen, thus negatively influencing the functioning of the innate immune system and the adaptive response, both cellular and humoral.

Keywords: Oxidative stress, immune system, glucocorticoid, endocrine system, depression.

Índice de Contenido

Resumen	1
Abstract	2
Glosario de abreviaturas	4
Introducción	6
Desarrollo	8
Metodología	11
Discusión	12
Conclusión	15
Bibliografía	16
Anexos	20

Índice de Tablas

Tabla 1. Funciones de las citocinas pro inflamatorias	13
---	-----------

Índice de Anexos

Anexo A. Vías del Sistema del Complemento	20
Anexo B. Vías del Sistema del Complemento	20
Anexo C. Funciones de las inmunoglobulinas en la respuesta inmune adaptativa humoral	21

Glosario de abreviaturas

ACTH: Hormona Adrenocorticotrofa

AP1: Proteína activadora 1

ATP: Adenosin trifosfato

CRH: Hormona Liberadora de Corticotropina

CRF: factor liberador de corticotropinas

EO: Estrés oxidativo

ERO: Especies reactivas de oxígeno

HHS: Eje Hipotálamo-Hipófisis-Glándulas suprarrenales

HPA: Eje hipotálamo pituitario adrenal

Ig: Inmunoglobulina

IL: Interleucina

IFN- γ : Interferón γ

NLRP3: *NOD-like receptor Pyrin domain containing*

NF- κ B: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas

PAT: Potencial antioxidante sistémico o del plasma

RL: Radical libremeta

ROM: Metabolitos reactivos de oxígeno

SNC: Sistema nervioso central

TDM: Trastorno depresivo mayor

TLR: Receptor tipo Toll (*toll-like receptors*)

TNF- α : Factor de necrosis tumoral α

Th1: Linfocito T helper 1

Th2: Linfocito T helper 2

U. Carr: Unidad Carratelli = 0,08 mg H₂O₂/dl

U. Cor: Unidad Cor= 1,4 μ mol / L de ác. ascórbico

Introducción

La respuesta al estrés es un proceso normal y esperable, el problema radica al atravesar situaciones de estrés prolongadas y crónicas, afectando así nuestra salud. La depresión es una de estas afecciones, se trata de un trastorno del estado de ánimo en general, una enfermedad caracterizada por la falta de interés por el mundo y la vida propia, pensamientos de inutilidad y desesperanza(1, 2), también puede estar acompañada de alteraciones en el sueño y el apetito, causando malestar y afectando su capacidad funcional(3), constituye un problema de salud pública y actualmente afecta a más de 450 millones de personas a nivel mundial, considerándose que 1 de cada 4 personas llegan a padecerlo en algún momento de su vida(4). Hay estudios que indican la relación que guardan estos cambios anímicos con procesos fisiológicos como la inflamación y la muerte celular, además, estos perfiles son similares a los que se observan en los casos de estrés (2). En una patología como la depresión, influye en gran medida el estrés oxidativo por radicales libres y/o estrés ambiental (como factor externo) que, al ser excesivo, repercute en el daño de las células y la respuesta inmunitaria al originar un incremento de mediadores de inflamación, además, intervienen otros factores como los endocrinos, correlacionando hormonas del estrés(5). Como objetivo general, se plantea analizar el daño de la respuesta inmunológica como producto del estrés oxidativo en pacientes con depresión, mediante la revisión bibliográfica, para comprender el proceso a nivel celular.

Se asocia el estrés oxidativo con el desarrollo de diversas patologías, entre las principales encontramos el cáncer, la diabetes, enfermedades cardíacas, neurodegenerativas y artritis reumatoides(6). Sin embargo, al ser el cerebro más vulnerable a los casos de estrés oxidativo, por el consumo de oxígeno que requiere, se conoce que la neurodegeneración es una de las más comunes consecuencias, y por ende, está también relacionado con la patología de Trastorno Depresivo Mayor (TDM), donde se ven muy involucrados el estrés oxidativo y la pro inflamación(7).

El estrés oxidativo constituye un desequilibrio bioquímico producido entre radicales libres, siendo los más comunes las especies reactivas del oxígeno (ERO), y los propios mecanismos de defensa antioxidante de la célula(8). La formación de estas ERO se da cuando el oxígeno atraviesa procesos como reducciones o transferencias de energía que llegan a alterar su estructura, entre los radicales libres más destacadas están el peróxido de hidrógeno, radicales oxidrilos y superóxidos, oxígeno molecular ya sea en forma de

triplete o singlete(9). Las ERO en cantidades adecuadas son fundamentales para el cumplimiento de procesos biológicos como la homeostasis de la célula y la señalización de reducción-oxidación, por lo tanto, para llegar a un estrés oxidativo se requiere de una producción excesiva de estos radicales libres que contrarrestan el sistema inmunológico del organismo(6), y superan su capacidad antioxidante(10), siendo así que, al agotar estas defensas activan la pro inflamación conllevando a una apoptosis celular(7). Los radicales libres pueden medirse cuantitativamente mediante la prueba d-ROM en plasma cuyos valores normales se encuentran entre 250 a 300 U. Carr, junto a este test también se deben considerar los niveles de los antioxidantes obtenidos con la prueba PAT especificando que los valores normales corresponden de 2200 a 2800 U. Cor. (11), cuando se encuentra en una cuantificación inferior a 2000 U. Cor. se da paso a la generación del daño en la células por estrés oxidativo.

Como respuesta al estrés ambiental, nuestros sistemas nervioso e inmunológico han desarrollado reacciones específicas como la respuesta del arco reflejo donde participan las neuronas para transformar la energía de los estímulos en impulsos nerviosos con el fin de darles una respuesta a determinados estímulos(12), y las de inflamación y anti-inflamación que regulan recíprocamente sistemas del organismo como el cardíaco, digestivo, y lo relacionado al control del ánimo en estructuras del Sistema Nervioso Central (SNC)(13). Por esta razón, cuando se procede a diagnosticar el TDM, los síntomas asociados se deben en la mayoría de los casos al aumento de citocinas proinflamatorias en el plasma, además de otros marcadores de inmunidad, es por este motivo que la mayor parte de los fármacos antidepresivos cuentan con propiedades antiinflamatorias(14). Cuando se da un aumento prolongado de la actividad del sistema inmune periférico se deriva la activación del sistema inmune del SNC, lo cual se asocia con los episodios de depresión.

Los trastornos depresivos alteran diversos sistemas del organismo, como el inmune y el endocrino. Entre estos dos sistemas hay una interacción relacionada con la hormona producida por el estrés y su acción sobre las células inmunitarias. La hormona en mención es el glucocorticoide, el cual induce a la activación de macrófagos y por ende, el incremento de la presencia de mediadores pro inflamatorios, especialmente IL1b(5). El estrés activa al eje hipotálamo pituitario adrenal (HPA) o Hipotálamo-Hipófisis-

Glándulas suprarrenales (HHS)(5), el cual es el mediador de la secreción del glucocorticoide, involucrando a esta hormona en el proceso.

Desarrollo

El cortisol es un glucocorticoide conocido como la hormona del estrés tanto físico como emocional, está relacionada con el sistema endócrino, donde participa principalmente el eje Hipotálamo-Hipófisis-Glándulas suprarrenales (HHS) encargado de la producción y liberación de hormonas. En el hipotálamo se secreta la Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH), esta viaja al adenohipófisis para estimular a las células corticotropas y dar paso a la secreción de la Hormona Adrenocorticotrofa (ACTH), la cual estimula la corteza de las glándulas suprarrenales para secretar glucocorticoides, principalmente cortisol(15). En condiciones normales, esta hormona, cumple la función de regular la liberación de las citocinas proinflamatorias, glicoproteínas que intervienen en la transmisión de señales intracelulares y la inflamación(16); sin embargo, cuando el estrés es prolongado se mantiene una liberación constante de estos corticosteroides favoreciendo a la presencia de las citocinas que ocasionan la inhibición de la producción de la norepinefrina, la cual normalmente ejerce una retroalimentación negativa sobre el TNF- α al controlar y/o suprimir su producción cuando es excesiva, esta neurohormona también está asociada a la diferenciación de los linfocitos T y encargada de modular la secreción de citocinas en las células dendríticas(17) por lo que inhibe su capacidad de reclutamiento de leucocitos(18); al inhibirse la norepinefrina se está dando paso a un incremento en concentraciones del factor de necrosis mencionado, situación que está asociado a conductas depresivas(19). Entonces, tanto la inflamación como el estrés y la depresión cuentan con un factor en común, y este hace mención a las citocinas, especialmente las interleucinas proinflamatorias, las mismas que, además de relacionarse con el sistema inmune, también interactúan con el sistema endócrino al guardar una estrecha relación directamente proporcional con hormonas como el cortisol (glucocorticoide), serotonina, noradrenalina, entre otras(2).

Debido a que el cortisol está relacionado con el estrés, también guarda concordancia con el envejecimiento y la reducción telomérica, al ser los telómeros susceptibles al daño provocado por radicales libres. Los telómeros son complejos de ribonucleoproteínas que se encuentran en los extremos de los cromosomas, protegiendo el material genético y que por cada ciclo de replicación del ADN se va acortando poco a poco(20), la enzima

encargada de mantener la estabilidad en los telómeros es la telomerasa, del tipo transcriptasa inversa ya que adiciona desoxirribonucleótidos a los extremos de los telómeros durante la replicación del material genético(21). Es conocido que el cortisol inhibe la actividad de la telomerasa, es por esta razón que se ha demostrado la relación que existe entre el TDM y el acortamiento telomérico, al precipitarse este último por alteraciones en el sistema inmunitario, el EO y el eje HHS(14).

Los glucocorticoides en general actúan sobre los receptores de los linfocitos reduciendo su función(5), la cual en condiciones normales consiste en unirse al antígeno específico, además de pasar por la diferenciación según su origen en células T, B o de memoria. Tanto las catecolaminas como el cortisol son considerados inmunosupresores y antiinflamatorios. Para cumplir con su mecanismo antiinflamatorio, los glucocorticoides atraviesan fácilmente la membrana de la célula, debido a su naturaleza lipídica, y se unen a receptores específicos del citoplasma para emitir señales de localización nuclear y de este modo un homodímero del glucocorticoide se une a la secuencia del ADN denominada como elementos de respuesta a glucocorticoides, dando como resultado un aumento de la transcripción de genes que en su mayoría presentan efectos antiinflamatorios, es decir, se inhibe la síntesis de proteínas inflamatorias(22). Por ejemplo, cuando el receptor de glucocorticoide se une en complejo a la proteína activadora 1 (AP1) se produce la inhibición de citocinas proinflamatorias, demostrando su actividad antiinflamatoria(23), también se encarga de suprimir la activación de los linfocitos T cuando responden a la constante estimulación de sus receptores por estrés(24); mientras que, al unirse a un factor de transcripción NF- κ B se da paso a la producción de ciclooxigenasa 2 (cox-2), necesario para la síntesis de prostaglandinas, las cuales durante el proceso de inflamación aumentan la vasodilatación y permeabilidad vascular, por lo tanto, al inhibirse este factor de transcripción, disminuye la vasodilatación afectando la capacidad de los neutrófilos para percibir estímulos quimiotácticos y reducir la fagocitosis, siendo esto parte de su mecanismo inmunosupresor en la respuesta inmune innata(23).

El estrés como agente efector aumenta la producción de glucocorticoides al activar el HHA, al mismo tiempo también da origen al proceso de inflamación donde intervienen tanto mediadores primarios como secundarios, los primarios son aquellos que se almacenan directamente en los gránulos de los mastocitos y actúan tras la activación de los mismos, estos pueden ser principalmente la histamina, serotonina; mientras que los secundarios son los sintetizados por células fagocíticas, siendo las más comunes las

citocinas(25). Los mediadores de inflamación que se destacan y se consideran indicadores para casos de estrés y depresión son los secundarios, específicamente las interleucinas, interferones y factores de necrosis tumoral.

Cuando existe un incremento de los niveles de glucocorticoides, inducido por situaciones de estrés, se comporta de forma contraria a su acción supresiva (antiinflamatoria), es decir, con acciones proinflamatorias, un claro ejemplo es que estimulan la expresión de TLR en los linfocitos(24), específicamente los TLR4 que incitan la activación del factor nuclear kappa ($\text{NF-K}\beta$), encargado de la activación del inflammasoma NLRP3 en macrófagos aumentando su sensibilidad para activarse con bajos niveles de ATP, una vez activado proceda a la liberación de la caspasa 1 y la subsiguiente liberación de citocinas (Anexo A) como IL-1b, IL-6, $\text{TNF-}\alpha$ (13, 24), estas últimas son citocinas mediadoras de inflamación, que se ven aumentadas en casos de depresión. Estos niveles incrementados, también representan una alteración del sistema inmune adaptativo, por un lado, inducen a la apoptosis de los linfocitos B maduros, y por ende, perjudican a la respuesta inmunitaria humoral, al afectar la diferenciación en células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas(17) que defienden al organismo frente a agentes o microorganismos externos (Anexo B), especialmente la IgG, anticuerpo que se encuentra en mayor concentración en suero sanguíneo y que tiene la capacidad de activar el sistema de complemento(26, 27); por otra parte, el estrés llega a ocasionar la pérdida de masa del timo, es decir, su de-crecimiento; afectando directamente la defensa inmunitaria celular que proporcionan los linfocitos T, ya que se ve comprometido el proceso de timopoyesis disminuyendo la presencia o circulación periférica de estas células(28).

La respuesta inflamatoria forma parte del mecanismo que conforma al sistema inmunitario innato del organismo, además es una de las funciones que cumple el sistema de complemento, el cual se trata de un conjunto de más de 30 proteínas que se unen a los receptores de las células y actúan en forma de cascada(29). Existen tres vías del complemento: clásica, alternativa y de lectina (Anexo C). La vía involucrada en la cascada de citocinas de pro inflamación en la que se hace hincapié es la clásica, misma que se une al complejo de anticuerpo-antígeno, por lo tanto, su activación depende de la presencia de inmunoglobulinas, específicamente la IgG1, IgG3 e IgM. La vía clásica constituye un mecanismo efector de la inmunidad humoral, que da su inicio con la unión del componente C1 a la región Fc (fragmento cristalizante) de las inmunoglobulinas, cuando se trata de la IgM hace falta uno, pero cuando es la IgG se requiere de 2

anticuerpos que se unan al componente C1q, luego de darse esta unión el componente pasa a ser C1r, el cual activa al C2s que actúa sobre el C4 separándolo en dos fragmentos (C4a y C4b), cuando el C4b se une a la membrana da la oportunidad de que el C1s actúe sobre el C2 subdividiendo en C2a y C2b, de estos el C2a se une al C4b para formar el C3 convertasa(29). La C3a tiene actividad quimiotáctica al provocar la activación de mastocitos y desencadenar la liberación de citocinas, por lo que atrae a las células para la respuesta inflamatoria, mientras que la C3b cumple función de opsonización(29, 30). A partir de un pequeño fragmento del C3b se forma el C5a con acción quimiotáctica funcionando como un imán para los leucocitos, también aporta a la liberación de histamina y vasodilatadores que facilitan el paso de estos glóbulos blancos al foco de inflamación. La respuesta inmune celular se ve influenciada por estos factores, tanto en la estimulación (C5a) como en la inhibición (C3a) de las células T(30). De entre los marcadores inflamatorios que se incrementan en situaciones de estrés, la liberación aumentada de IL-1 e IL-12 ocasionan un cambio de polarización en linfocitos T provocando el cambio de fenotipo de Th1 (relacionado con inmunidad celular) a Th2 (relacionado con inmunidad humoral), dando como consecuencia que se inhibe la diferenciación de los linfocitos B en células productoras de inmunoglobulinas IgG e IgM(31), ya que la Th2 es específica para cambiar la IgG a IgE(32), de esta manera se ve afectado el sistema de complemento de vía clásica, puesto que son los anticuerpos IgG e IgM los relacionados con su activación. Lo descrito anteriormente se desarrolla cuando hay un aumento de interleucinas pro inflamatorias que puede ser controlada por el linfocito Th2 (que aporta a la expresión de citocinas antiinflamatorias), sin embargo, en casos de estrés crónico, como en el TDM, donde no se puede controlar los altos niveles de los mediadores de inflamación, el daño es directo al timo y al bazo(28), en cuanto a la pérdida de tejido, disminuyendo también la producción de los anticuerpos.

Metodología

Para el desarrollo del presente reactivo práctico se empleó una metodología cualitativa, se abarcó el método analítico-descriptivo, haciendo énfasis en la investigación de basada en la búsqueda de artículos científicos en base de datos como Scopus, Scielo, Sciencedirect, Elsevier, PubMed y repositorios nacionales e internacionales acerca de los mecanismos que intervienen en el sistema inmune y endócrino cuando el organismo está expuesto a agentes estresores, que afectan a las células mediante el proceso del estrés oxidativo, y que conllevan a un estado depresivo, correlacionando el impacto que produce

en el sistema de complemento por vía clásica y la inflamación para generar, como consecuencia a esto, un daño en la respuesta inmune del organismo.

Discusión

El estrés oxidativo también es considerado un factor que induce a la inflamación, se trata de un conjunto de procesos bioquímicos que tiene como resultado la formación de especies reactivas, conocidas como radicales libres, estos se forman como resultado del metabolismo fisiológico normal y como otra fuente importante están las mitocondrias(33), las cuales desempeñan un papel importante, según Solleiro-Villavicencio y Rivas-Arancibia (2018) cuando los radicales libres llegan a estos organelos se induce la apoptosis. Flores (2019) describe a las especies reactivas como aquellas que cuentan con electrones libres en su orbital externo, tienden a donar esos electrones o admitir a otros, originándose una reacción en cadena (Anexo B), de tal manera que al reducirse se forma un nuevo radical inestable y altamente reactivo, este proceso cesa cuando el radical libre se encuentra con otro en igual condición(34).

Al presentarse una mayor cantidad de pro-oxidantes en comparación con la capacidad antioxidante del organismo se ingresa a un estrés oxidativo crónico o severo que provocan una peroxidación lipídica en la membrana de las células y conlleva a una muerte celular (apoptosis o necrosis), desencadenando así una reacción inflamatoria, donde los fagocitos mononucleares (macrófagos) eliminan los restos de células muertas gracias a sus enzimas hidrolíticas, cuando se trata de cuerpos apoptóticos se da la activación de los fagocitos para la producción de los mediadores de inflamación, mientras que en caso de necrosis se activa el factor nuclear NF- κ B en fagocitos mononucleares (macrófagos), neutrófilos, para producir IL-6, IL-8, TNF- α (35) e IL-1b(24). Solleiro-Villavicencio y Rivas-Arancibia (2018), también asocian al estrés oxidativo con una desregulación de la respuesta inflamatoria, debido a que, con el aumento de las especies reactivas se origina una “señalización intracelular alterada”(36). Además, otros autores como Chan (2001), Hsieh y Yang (2013), coinciden en que los elevados niveles de estos radicales libres pueden llegar a activar vías de señalización que a su vez inducen la secreción de citocinas proinflamatorias(37, 38).

La liberación de estas citocinas proinflamatorias se debe a las células inmunitarias: linfocitos y macrófagos, al activar sus receptores TLR4 y NLRP3, respectivamente(24). Entre sus funciones (Tabla 1), la IL-1 se encarga de activar las células T, la IL-6 interviene

en la hematopoyesis y regula la respuesta inmunitaria, la IL-8 se encarga de estimular la fagocitosis por parte de los neutrófilos, y el TNF- α es conocido como un antitumoral, ayuda a activar a los macrófagos y estimula la liberación de otras citocinas(2). Se conoce que las citocinas son capaces de producir alteraciones en la neuroplasticidad conllevando a la muerte de neuronas y manifestaciones de cuadros depresivos, además el cortisol llega a actuar en regiones cerebrales donde favorece a la atrofia neuronal, disminuyendo la neurogénesis(39).

Tabla 1. Funciones de las citocinas pro inflamatorias

Citocina	Función	Producidas por:
IL-1b	Regulador de la respuesta inmunológica inflamatoria, activa monocitos y macrófagos, ayuda a regular algunos linfocitos.	eMacrófagos, monocitos y células dendríticas.
IL-6	Activa a los linfocitos T y activa los linfocitos B.	Macrófagos activados, monocitos, Fibroblastos y las células endoteliales.
IL-8	Estimula la fagocitosis por parte de los neutrófilos, incluyendo su movilización.	Monocitos.
TNF-α	Destruye algunas líneas celulares e inicia la cascada de distintos mediadores pro inflamatorios.	Neutrófilos, linfocitos activados y macrófagos.

Fuente: Elaboración propia en base a artículos de revisión científica (2, 40).

Tras la activación de los linfocitos T y su diferenciación en Th1, otro mediador inflamatorio que se libera es el Interferón gamma (IFN- γ), el cual, según Fernández (2019) es necesario para potenciar la capacidad de los macrófagos para la fagocitosis y suprime la diferenciación en Th2 (31).

Las principales causas de la formación de radicales libres, que producen el estrés oxidativo, son relacionadas al metabolismo fisiológico, por otra parte, los factores externos que pueden influenciar en el aumento de los mismos, incluyen xenobióticos, radiaciones solares como los rayos UV e IR, tabaquismo, entre otros(41). Ante la presencia del agente estresor, no solo se produce un aumento de la formación de especies reactivas y citocinas, sino también de cortisol (hormona del estrés) involucrando de tal

modo al sistema endócrino en los casos de trastornos depresivos. La principal razón por la que se relaciona el incremento de citocinas pro inflamatorias con los estados de pacientes depresivos, es porque estas aumentan la estimulación del factor liberador de corticotropinas (CRF) y con ello la producción de glucocorticoides como el cortisol(40). Siendo así, diversos estudios han indicado que los fármacos antidepresivos cuentan con propiedades antiinflamatorias y evidencian un descenso en niveles de cortisol como producto de las mismas(14).

Una de las principales funciones que cumple el cortisol en condiciones normales es la de regular la producción de citocinas inflamatorias, al unirse a los receptores citoplasmáticos de la célula e interviniendo directamente en el material genético y transcripción de proteínas con esos mecanismos(22), de esta manera regresa al estado original de homeostasis, es decir, realiza una retroalimentación negativa. Otra hormona que también interviene es la norepinefrina con la función de estimular a los linfocitos B para que expresen la colina acetiltransferasa, misma que secreta a la acetilcolina para que se una al receptor nicotínico del macrófago provocando la inhibición de la producción y liberación de citocinas pro inflamatorias(42), en especial la TNF- α . Cuando los factores estresantes son prolongados y llegan a ser crónicos, no es posible para el cortisol cumplir con su mecanismo adecuadamente, de tal manera que citocinas como el TNF- α aumentan su concentración y como resultado de esto, disminuye la transmisión noradrenérgica, de tal forma que al disminuir la presencia de la norepinefrina, favorece mantener niveles altos de dicha citocina en el hipocampo asociándose en el desarrollo de conductas depresivas(19). Por este motivo, Pérez-Padilla y Cervantes-Ramírez (2017) exponen que los fármacos que inhiben las enzimas monoaminoxidasas, encargadas de metabolizar a la norepinefrina, aportan un efecto antidepresivo, puesto que aumentan sus niveles(39). El incremento de IL-1 estimula la producción de corticotropina en el hipotálamo, necesaria para la producción final de hormonas del estrés (cortisol), este tipo de perfil endocrino e inmunológico se puede encontrar tanto en casos de estrés como de depresión(43). Así mismo, Quesada (2022), relaciona los niveles de IL-1 β y cortisol tras diagnosticarse un trastorno depresivo y la intervención del sistema inmune en la activación del HHA, considera que esta interleucina es proporcional a la gravedad sintomática de la patología. Con respecto a la IL-6, esta es considerada un indicador de depresión, pero también de la obesidad, por eso para el primer caso se lo toma en cuenta como un marcador de evolución clínica(44).

Conclusión

El estrés oxidativo, en condiciones normales ayuda a mantener la homeostasis de la célula, sin embargo, en casos crónicos se da un incremento de especies reactivas de oxígeno como los radicales libres que provocan una peroxidación lipídica en la membrana de las células que desencadena en la apoptosis o necrosis de la misma, esto ocasiona que se active la respuesta inflamatoria por parte de células inmunitarias como los macrófagos y linfocitos que liberan como resultado mediadores de inflamación como IL-1b, IL-6, IL-8, TNF- α . Al mismo tiempo, frente al agente estresor se activa el eje HPA que conlleva a la producción de glucocorticoides como el cortisol (hormona del estrés), este normalmente actúa sobre los receptores de los linfocitos con efectos antiinflamatorios, pero al presentarse condiciones estresantes prolongadas induce a la activación de macrófagos e incrementa la presencia de mediadores pro inflamatorios, también disminuye la capacidad de los neutrófilos para percibir estímulos quimiotácticos, reduciendo la fagocitosis. El estrés por sí mismo, también afecta al tejido de órganos involucrados en el sistema inmune como el timo y el bazo afectando la funcionalidad de la respuesta inmune celular y humoral, respectivamente. Por estos motivos, los resultados de perfiles endocrinos e inmunitarios de pacientes diagnosticados con depresión contienen valores elevados de mediadores de inflamación y glucocorticoides como el cortisol.

Bibliografía

1. Canales-Zavala, M. A., Hernández-Ruiz, A. V., González-Venegas, S., Monroy-Avalos, A. C., Velázquez-Camarillo, A. A., and Bautista-Díaz, M. L. (2019) Calidad de vida, sintomatología de ansiedad y depresión en personas con VIH: el papel del psicólogo de la salud, *Educación y Salud Boletín Científico Instituto de Ciencias de la Salud Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo*, repository.uaeh.edu.mx 8, 80–91. doi: 10.29057/icsa.v8i15.4829
2. Sánchez, P. T., Sirera, R., Peiró, G., and Palmero, F. (2008) Estrés, depresión, inflamación y dolor, *REME*, Francisco Martínez Sánchez 11, 1–15.
3. De Psiquiatría, A. A. (2014) Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales-DSM 5, Médica Panamericana.
4. Del Cid, C., and Tulio, M. (2021) La depresión y su impacto en la salud pública, *Rev. méd. hondur.*, pesquisa.bvsalud.org 47–52. doi: <https://doi.org/10.5377/rmh.v89iSupl.1.12047>
5. Cassano, P., and Argibay, P. (2010) Depresión y neuroplasticidad: Interacción de los sistemas nervioso, endocrino e inmune, *Medicina*, Fundación Revista Medicina (Buenos Aires) 70, 185–193.
6. Pisoschi, A. M., Pop, A., Iordache, F., Stanca, L., Predoi, G., and Serban, A. I. (2021) Oxidative stress mitigation by antioxidants - An overview on their chemistry and influences on health status, *Eur. J. Med. Chem.*, Elsevier 209, 112891. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112891
7. Bhatt, S., Nagappa, A. N., and Patil, C. R. (2020) Role of oxidative stress in depression, *Drug Discov. Today*, Elsevier 25, 1270–1276. doi: 10.1016/j.drudis.2020.05.001
8. Diaz, T. A., Reyes, E. R., González, J. C., and Carrasco, J. M. (2021) Estrés oxidativo, terapia antioxidante y cáncer, *Revista Cubana de Oncología*, revoncologia.sld.cu 19.
9. Ortiz Escarza, J. M., and Medina López, M. E. (2020) Estrés oxidativo? un asesino silencioso?, *Educación química*, Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química 31, 1–11. doi: 10.22201/fq.18708404e.2020.1.69709
10. Yaribeygi, H., Sathyapalan, T., Atkin, S. L., and Sahebkar, A. (2020) Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, hindawi.com 2020, 8609213. doi: 10.1155/2020/8609213

11. Durán Sánchez, M. I. (2022, July 6) Evaluación de seguridad del extracto p2et obtenido a partir de caesalpinia spinosa en humanos voluntarios sanos en Colombia (Fiorentino Gomez, S., Ed.), Editorial Pontificia Universidad Javeriana.
12. Aguilera, H. M.; Pérez, L. Conducción Nerviosa de Los Reflejos Miotáticos, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. http://www.uvsfajardo.sld.cu/sites/uvsfajardo.sld.cu/files/leccion_conduccion_nerviosa_refejl_miotaticos.pdf.
13. Ramírez, L. A., Pérez-Padilla, E. A., García-Oscos, F., Salgado, H., Atzori, M., and Pineda, J. C. (2018) 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, *Biomedica*, Instituto Nacional de Salud (Colombia) 38, 437–450. doi: 10.7705/biomedica.v38i3.3688
14. Álvarez Herraes, E. (2019) Marcadores biológicos en la Depresión Mayor, addi.ehu.es.
15. García, C., and Heredia, C. (2018) Estrés crónico: ejemplo de interacción entre sistemas nervioso, inmuno y endocrino: Chronic stress: example of interaction between nervous, immune and endocrine systems, *Rev.Cs.Farm. y Bioq*, Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas 6, 97–110.
16. Feria Díaz, G. E., and Leyva Proenza, C. A. (2020) Papel de las citoquinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide, *Correo Científico*, scielo.sld.cu.
17. Cantú, A. (2020) Modulación por Estrés Crónico de La Activación Por Lipopolisacárido de Linfocitos de Bazo de Ratones Balb/c, *Universidad Autónoma de Nuevo León*, eprints.uanl.mx.
18. Hutchison, A. T., Garcia, S., and Huerta, C. (2010) La Norepinefrina Modula la Actividad de las Células Dendríticas a través de la Alteración en la Liberación de Quimiocinas, *PubliCE Premium*, g-se.com.
19. Fuentes, C., Msc, L. O., Wolfenson, Á., and Schonffeldt, G. (2019) Dolor crónico y Depresión, *Revista Médica Clínica Las Condes*, Elsevier 30, 459–465. doi: 10.1016/j.rmclc.2019.10.005
20. Adrian, S. R., Claudia Thalia, M. R., and Cynthia, P. C. (2020) Telomerasa: Salud y Envejecimiento. Telomerase: Health and aging. In *I Jornada Científica Virtual CaliMay 2020*, calimay2020.sld.cu.
21. León, J. de, and Pareja, A. (2019) Inmunología del cáncer II: bases moleculares y celulares de la carcinogénesis, *Horizonte Médico (Lima)*, Universidad de San Martín de

Porres. Facultad de Medicina Humana 19, 84–92.

22. Díaz, C. (2008) Mecanismos de acción de los fármacos inmunosupresores, *Revista Chilena de Reumatología*, academia.edu.

23. Campos, L. A. B., Pizarro, V. M. L., and Guerrero, G. O. J. (2021) Valoración del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares, *Anál. comport. las líneas crédito través corp. financ. nac. su aporte al desarro. las PYMES Guayaquil 2011-2015*, *Saberes del Conocimiento* 5, 349–360.

24. Ledda, A. (2016, December 15) Biodisponibilidad y acción de los glucocorticoides en diversos modelos de inflamación, *Universitat de Barcelona*.

25. Hernández-Urzúa, M. A., and Alvarado-Navarro, A. (2001) Interleucinas e inmunidad innata, *Rev. Ordem Med.*, *revistabiomedica.mx* 12, 272–280. doi: 10.32776/revbiomed.v12i4.286

26. Sánchez, C., and Alfonso, L. (2019, June 1) Inmunodeficiencia selectiva de IgG con asociación a síndrome de Stevens – Jonhson y alergias respiratorias, *Universidad Técnica de Ambato - Facultad de Ciencias de la Salud - Carrera de Medicina*.

27. Carrasco-Yalán, A. (2021) Anticuerpos monoclonales, *Diagnóstico*, 142.44.242.51 60, 204–212. doi: 10.33734/diagnostico.v60i4.323

28. Fidel Jesús, M. C., Luis Rafael, C. G., and Fidel Antonio, M. L. (2021) El estrés en el timo y la respuesta inmune, una revisión desde la psiconeuroinmunoendocrinología. In *cibamanz2021*, *cibamanz2021.sld.cu*.

29. Toure, K. (2018) Evasión Parasitaria al Sistema del Complemento, *Universidad Complutense*.

30. Ascencio, P. L. (2007) Importancia del Sistema de Complemento, *revistamedicavallejiana*, *revistas.ucv.edu.pe* 4, 68–78. doi: 10.18050/revistamedicavallejiana.v4i1.2230

31. Fernández Matilla, M. (2019, September 12) Estudio de asociación entre biomarcadores de inflamación, autoinmunidad y estrés oxidativo, con los índices de actividad en el Lupus eritematoso sistémico, *Universidad Católica de Valencia*.

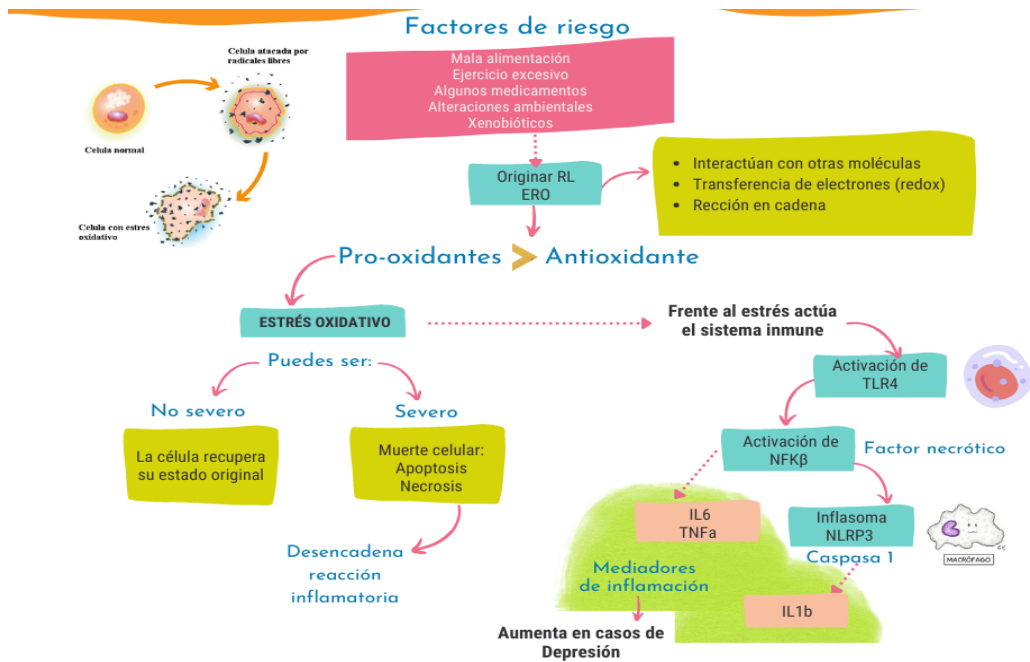
32. Crilla Verónica, V. C., and Jaila, S. G. (2021) Plasticidad Inmunológica de células dendríticas, macrófagos y linfocitos T: Implicación clínica. In *cibamanz2021*, *cibamanz2021.sld.cu*.

33. Gutierrez, R. G. R. (2019) Inflamación y estrés oxidativo: Factores de riesgo para enfermedades neurodegenerativas en sujetos queretanos con síndrome metabólico, *ri-ng.uaq.mx*.

34. Flores, G. P. (2019) Relaciones entre el Estrés Oxidativo y la Salud, *Sociedades Rurales, Producción y Medio Ambiente*, sociedadesruralesojs.xoc.uam.mx 19, 34–34.
35. Ramírez Agudelo, M. E., and Rojas López, M. (2010) La necrosis, un mecanismo regulado de muerte celular, *Iatreia*, scielo.org.co.
36. Solleiro-Villavicencio, H., and Rivas-Arancibia, S. (2018) Effect of Chronic Oxidative Stress on Neuroinflammatory Response Mediated by CD4+T Cells in Neurodegenerative Diseases, *Front. Cell. Neurosci.*, frontiersin.org 12, 114. doi: 10.3389/fncel.2018.00114
37. Chan, P. H. (2001) Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, journals.sagepub.com 21, 2–14. doi: 10.1097/00004647-200101000-00002
38. Hsieh, H.-L., and Yang, C.-M. (2013) Role of redox signaling in neuroinflammation and neurodegenerative diseases, *Biomed Res. Int.*, hindawi.com 2013, 484613. doi: 10.1155/2013/484613
39. Pérez-Padilla, E. A., and Cervantes-Ramírez, V. M. (2017) Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión Mayor, *Rev. Ordem Med.*, scielo.org.mx.
40. Gallego, K. R. C., and de León, P. J. E. (2022) Psiconeuroinmunoendocrinología y circuitos neuronales en depresión, *Rev. Acad. Cunz.*, revistacunzac.com 5, 89–98. doi: 10.46780/cunzac.v5i2.75
41. Gonzalez, A. N. (2021) Estrés Oxidativo. Defensa y Homeostasis Celular. In *cibamanz2021*, cibamanz2021.sld.cu.
42. Sandoval, D. T. (2018) Caracterización molecular del reflejo inflamatorio y modulación de la respuesta inmune frente a infecciones en peces, *Revista AquaTIC*, revistaaquatic.com 0, 20–21.
43. Sirera, R., Sánchez, P. T., and Camps, y. C. (2006) Inmunología, Estrés, Depresión y Cáncer, *revistas.ucm.es*.
44. Quesada Astorga, E. D. Depresión inflamatoria: un subtipo de depresión resistente al tratamiento, revisión bibliográfica, *kerwa.ucr.ac.cr*.

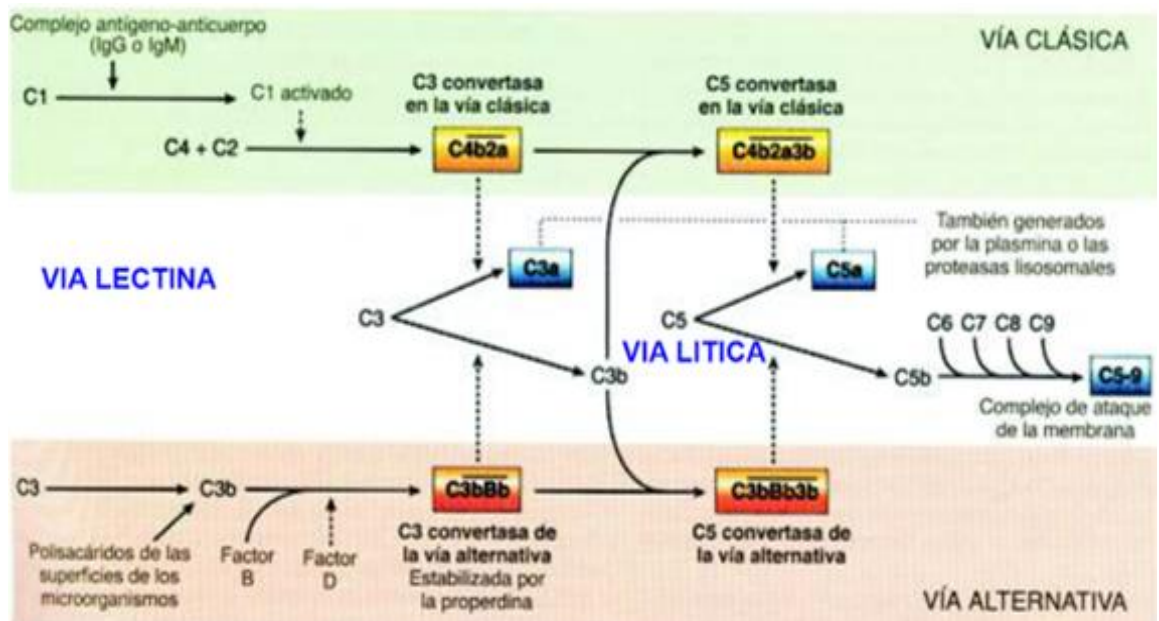
Anexos

Anexo A. Mecanismo del estrés oxidativo de la célula



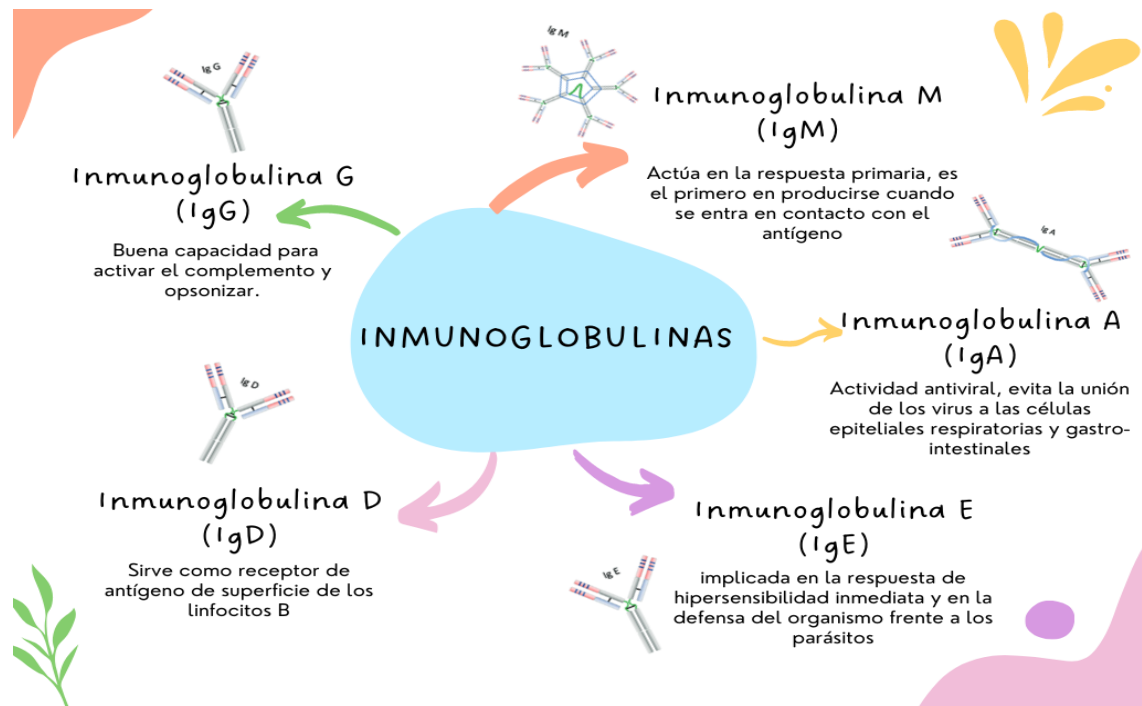
Elaboración: Autora, 2023

Anexo B. Vías del Sistema del Complemento



Fuente: Ascencio, P. L. (2007) Importancia del Sistema de Complemento (30)

Anexo C. Funciones de las inmunoglobulinas en la respuesta inmune adaptativa humoral



Elaboración: Autora, 2023