



Neuroinflamación en la depresión asociada con VIH: evidencia y perspectivas futuras

► Está demostrado que las personas que viven con VIH (PV-VIH) tienen doble de riesgo de padecer depresión en comparación con la población general. Aún no se conocen los mecanismos neurobiológicos subyacentes a la depresión asociada al VIH; algunas teorías apuntan a un déficit en las transmisiones serotoninérgicas o dopaminérgicas y otras proponen que puede ser consecuencia de una respuesta inflamatoria crónica. Esta revisión resume y analiza la información existente que sugiere que la neuroinflamación puede contribuir significativamente en el alto riesgo de depresión en las PVVIH.

Midiendo la neuroinflamación en humanos

Se utilizan distintas técnicas para cuantificar el grado de neuroinflamación en humanos que incluyen procedimientos anatomopatológicos, uso de biomarcadores y estudios de imagen cerebral. En la tabla 1 se describen las principales fortalezas y limitaciones de las técnicas existentes. Para medir el grado de neuroinflamación *in vivo*, usualmente se utilizan marcadores indirectos, ya que el uso de biopsias o estudios histopatológicos están limitados a muestras de cerebro postmortem.

En líquido cefalorraquídeo y sangre periférica, se ha recurrido a la medición de citocinas (p. ej., interleucina-15 [IL-15]), mar-

cadore inflamatorios (p. ej., proteína C reactiva [PCR]) y moléculas que son indicadores indirectos de daño neuronal (p. ej., proteína del neurofilamento de cadena ligera) como biomarcadores de neuroinflamación. Sin embargo, una limitante en su utilidad clínica es la alta variabilidad interindividual.

La tomografía por emisión de positrones (PET) y la espectroscopia por resonancia magnética nuclear (RMN) son las dos técnicas de imagen más utilizadas para medir neuroinflamación en PVVIH. En la PET se utilizan radioligandos diseñados para unirse a proteínas específicas asociadas con la activación de la microglía en distintas psicopatologías, pero no en el envejecimiento normal (p. ej., proteína transportadora mitocondrial 18kDa). Por otro lado, la espectroscopia por RMN nos permite una medición indirecta y no invasiva al cuantificar neurometabolitos indicativos de neuroinflamación (p. ej., mioinositol, relación glutamato/glutamina, niveles de N-acetilaspártato y colina).

Piezas del rompecabezas

VIH y (neuro)inflamación

La infección por VIH es, en esencia, una condición inflamatoria. Esta inflamación predispone a las PVVIH a una variedad de efectos fisiológicos como enfermedades cardiovasculares, renales, incremento en la permeabilidad intestinal, y otras enfermedades que colectivamente derivan de un "envejecimiento inflamatorio".

El VIH no puede infectar directamente a las neuronas, pero sus proteínas virales (gp120 y tat) inducen muerte neuronal. Estas proteínas pueden ser transcritas y traducidas aún en ausencia de replicación viral activa. Se ha demostrado que la infección por VIH lleva a la activación de la microglía, induce cambios en las concentraciones de los neurometabolitos

Tabla 1. Fortalezas y limitaciones de las técnicas utilizadas en la medición de neuroinflamación en PVVIH

Técnica	Fortalezas	Limitaciones
Neuropatología	Las características de neuroinflamación celular y molecular pueden ser cuantificadas y observadas directamente	Limitado a tejidos postmortem
Marcadores en LCR	Determinación directa de citocinas proinflamatorias en SNC	Alta variabilidad, la punción lumbar es invasiva y dolorosa
Biomarcadores séricos	Facilidad de acceso a muestra, algunos biomarcadores se correlacionan con niveles de LCR	Medición indirecta de inflamación en SNC, cambio limitado de moléculas a través de BHE
Imagen PET cerebral	Medición <i>in vivo</i> de activación de microglía y/o astrocitos	Heterogeneidad en elección de radio ligandos y análisis; procedimiento invasivo con inyección de marcadores radioactivos
Imagen RMN cerebral	No invasivo, posibilidad de detección de cambios de neurometabolitos en regiones localizadas del cerebro	Baja relación señal-ruído; requiere pre-especificar las regiones de interés

BHE: barrera hematoencefálica; LCR: líquido cefalorraquídeo; SNC: sistema nervioso central.

que son consistentes con la inflamación en distintas áreas del cerebro y, finalmente, las concentraciones de neurofilamento de cadena ligera en suero y en LCR están elevadas en las PVIH.

Depresión y VIH

La depresión es la condición psiquiátrica más comúnmente asociada con la infección por VIH. Este riesgo se explica por factores psicosociales y biológicos. Neurobiológicamente, el alto riesgo de depresión puede derivar de una combinación de la disfunción en el inmunometabolismo, la inflamación y la alteración en las cascadas de neurotransmisores. Sin embargo, una explicación neurobiológica pura no abarca todas las variables ya que se debe considerar también el rol de los factores individuales y psicosociales. Específicamente, las PVIH tienen más riesgo de experimentar discriminación por su identidad o expresión sexogenérica, mayor riesgo de exposición a violencia, estigma internalizado, pobres redes de apoyo social, aislamiento social y menor reconocimiento legal en algunas zonas geográficas.

Depresión y neuroinflamación

Cada vez más evidencias respaldan la teoría de que la inflamación (específicamente la neuroinflamación) está asociada con, al menos, un subtipo de depresión. Se han observado consistentemente elevaciones significativas en citocinas inflamatorias como IL-1, IL-6, PCR y factor de necrosis tumoral-alfa en personas con síntomas depresivos. Estas asociaciones parecen ser bidireccionales, ya que se ha mostrado que las distintas citocinas inflamatorias pueden interactuar con la depresión de manera distinta (p. ej., las elevaciones en la PCR pueden ser una consecuencia de la depresión, mientras que las elevaciones en IL-6 actúan como un factor de riesgo para la depresión).

El microbioma intestinal también interactúa con el inmunometabolismo y la inflamación e influye en la incidencia de depresión y gravedad de ésta. Se ha demostrado recientemente que la disbiosis en el microbioma intestinal está ligada a un peor bienestar psicológico en las PVIH con depresión.

Juntando las piezas

Existen estudios de asociaciones independientes entre depresión, neuroinflamación y VIH. Sin embargo, pocos estudios han intentado explorar la relación entre las tres condiciones. Los resultados de estudios preclínicos en ratas sugieren que la presencia de proteínas virales del VIH se asocia con síntomas y conductas vinculadas con la depresión, pero continúa siendo un misterio cómo se producen esos síntomas. Las investigaciones clínicas de neuroinflamación en depresión asociada con VIH son limitadas. Los estudios más cercanos utilizan marcadores inflamatorios que están

más relacionados con inflamación periférica que con neuroinflamación. Con los resultados de estos estudios, se piensa que las respuestas inflamatorias periféricas pueden predecir la severidad de los síntomas depresivos en PVIH, en apoyo a la hipótesis que las PVIH pueden ser susceptibles a un subtipo de depresión inflamatoria.

Sin embargo, los biomarcadores inflamatorios utilizados en estos estudios y la heterogeneidad de los resultados no permiten emitir conclusiones robustas generalizables. Por ejemplo, unos estudios coinciden en que las citocinas como la IL-6 y el factor de necrosis tumoral-alfa tienen correlación con depresión en las PVIH, pero el rol de la PCR sigue en debate en esta población. También cabe recalcar que las aproximaciones metodológicas en medir la (neuro)inflamación y en reportar los tamaños de sus efectos en los estudios son bastante variables.

Algunas de las inconsistencias sobre la relación entre depresión, neuroinflamación y VIH pueden ser atribuidas a la variabilidad en los experimentos utilizados; también se debe tomar en cuenta la heterogeneidad del perfil de los sujetos involucrados en dichos estudios al momento de analizar resultados. Factores sociales, económicos, culturales y estructurales son factores que pueden contribuir a la heterogeneidad entre los estudios. La mayoría de estos estudios involucran a PVIH que se encuentran bajo TARV y virológicamente suprimidos. Los ARV pueden generar efectos colaterales neuropsiquiátricos como síntomas depresivos y alteraciones de sueño. Estudios que incluyan a pacientes VIH naïve a TARV son esenciales para delinear la contribución individual del VIH o del TARV en estas complicaciones neuropsiquiátricas.

Una vez establecida la relación entre depresión asociada con VIH y neuroinflamación, la naturaleza exacta de esta asociación debe ser investigada en estudios futuros. Es posible que de depresión y VIH interactúen activamente, sin embargo, la dirección de esta asociación no se ha definido por completo.

Conclusiones

No hay un mecanismo individual o único que pueda explicar la depresión asociada con VIH, pero si encaminamos nuestros esfuerzos a estudiar el fenómeno en poblaciones con distintos trasfondos clínicos, socioeconómicos y culturales, podremos entender mejor el papel de cada uno de estos factores en su contribución a la depresión en PVIH.

Evelyn Rodríguez Estrada

Bibliografía

Mudra Rakshasa-Loots, A., Whalley, H. C., Vera, J. H., & Cox, S. R. (2022). Neuroinflammation in HIV-associated depression: evidence and future perspectives. *Molecular psychiatry*, 27(9), 3619–3632. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01619-2>

Kriadex®

clonazepam

UN REGRESO QUE NO PODRÁ RECHAZAR

¡VARIEDAD DE PRESENTACIONES NUEVAMENTE DISPONIBLES!



Agradable sabor a plátano

Birranurada

Adefaxin® XR

Venlafaxina

MÁS TIEMPO EN ACCIÓN



150mg con 20 cápsulas: Presentación única en el mercado.



La marca de venlafaxina más accesible.¹



Cápsula de liberación prolongada

SSA 2309022002C00037

Referencia:

1. Precios promedio de Adefaxin XR y otras marcas de venlafaxina en Farmacias San Pablo, Del Ahorro e Yza a febrero 2023.

ARQUERA®

Duloxetina

ESTÁ DE SU LADO

CUANDO EL OBJETIVO ES CLARO



La marca de duloxetina más accesible del mercado.¹



Hasta un 60% por debajo del precio de otras marcas.¹



Desde \$28 pesos costo día de tratamiento.¹



Cápsula de liberación retardada



49 años psicofarma contigo en mente

SSA 2309082002C00132

Referencia:

1. Tomado de precios promedio de Arquera y otras marcas de duloxetina en Farmacias San Pablo, Del Ahorro y Guadalajara a febrero 2023.



www.contigoenmente.com®