



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

PRINCIPALES CITOQUINAS EN PACIENTES CON LUPUS  
ERITEMATOSO SISTÉMICO Y SÍNTOMAS DEPRESIVOS: UNA REVISIÓN  
SISTEMÁTICA

MAIN CYTOKINES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS  
ERYTHEMATOSUS WITH DEPRESSIVE SYMPTOMS: A SYSTEMATIC  
REVIEW

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO  
CIRUJANO

AUTORES

ANDREA CELESTE NAVARRO RISCO

JOISY MIGEELY CAPCHA CASTILLO

RODRIGO QUINTANA URRUTIA

ASESOR

JORGE MARTIN AREVALO FLORES

CO-ASESOR

BRUNO PEDRAZ PETROZZI

LIMA - PERÚ

2024



## **JURADO**

Presidente: Dr. Johann Martin Vega Dienstmaier

Vocal: Dra. Wendy Guisela Sotelo Diaz

Secretario: Dr. Paulo Jorge Martin Ruiz Grosso

Fecha de sustentación: 11 Julio de 2024

Calificación: Aprobado

## **ASESORES DE TESIS**

### **ASESOR**

Dr. Jorge Martin Arevalo Flores

Profesor auxiliar de la Universidad Peruana Cayetano Heredia

Médico psiquiatra del Hospital Cayetano Heredia

ORCID: 0000-0001-7849-8839

### **CO-ASESOR**

Dr. Bruno Pedraz Petrozzi, Ph.D.

Médico residente del Central Institute of Mental Health

Facultad de Medicina de Mannheim, Universidad de Heidelberg, Alemania

ORCID: 0000-0002-4119-971X

## **DEDICATORIA**

Dedicamos este trabajo a nuestros padres por el apoyo incondicional.

## **AGRADECIMIENTOS**

A nuestros asesores con un especial agradecimiento al Dr. Bruno Pedraz por todo su tiempo y apoyo.

## **FUENTE DE FINANCIAMIENTO**

Autofinanciado.

## **DECLARACIÓN DE LOS AUTORES**

Los autores declaran que no poseen ningún conflicto de interés.

## RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD

### PRINCIPALES CITOQUINAS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y SÍNTOMAS DEPRESIVOS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

#### ORIGINALITY REPORT

<b>15%</b> SIMILARITY INDEX	<b>14%</b> INTERNET SOURCES	<b>6%</b> PUBLICATIONS	<b>3%</b> STUDENT PAPERS
--------------------------------	--------------------------------	---------------------------	-----------------------------

#### PRIMARY SOURCES

<b>1</b>	<b>hdl.handle.net</b> Internet Source	<b>2%</b>
<b>2</b>	<b>repositorio.unc.edu.pe</b> Internet Source	<b>1%</b>
<b>3</b>	<b>www.researchgate.net</b> Internet Source	<b>1%</b>
<b>4</b>	<b>doaj.org</b> Internet Source	<b>1%</b>
<b>5</b>	<b>biblat.unam.mx</b> Internet Source	<b>&lt;1%</b>
<b>6</b>	<b>www.medigraphic.com</b> Internet Source	<b>&lt;1%</b>
<b>7</b>	<b>www.aepc.es</b> Internet Source	<b>&lt;1%</b>
<b>8</b>	<b>www.analesdenutricion.org.ve</b> Internet Source	<b>&lt;1%</b>

[jneuroinflammation.biomedcentral.com](http://jneuroinflammation.biomedcentral.com)

## TABLA DE CONTENIDOS

I.	INTRODUCCIÓN .....	1
II.	OBJETIVOS .....	5
III.	MATERIALES Y MÉTODOS .....	6
IV.	RESULTADOS .....	11
V.	DISCUSIÓN.....	17
VI.	CONCLUSIONES .....	23
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	24
VIII.	TABLAS Y FIGURAS.....	30
	ANEXOS	

## RESUMEN

**Antecedentes:** El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica caracterizada por una actividad anormal del sistema inmunitario que presenta diversas manifestaciones sistémicas como síntomas depresivos. Algunos estudios han evidenciado asociaciones entre las citoquinas y síntomas depresivos en LES; sin embargo, la literatura existente es limitada. **Objetivo:** Resumir de manera sistemática la literatura existente en relación con las citoquinas y los síntomas depresivos en pacientes con LES. **Métodos y materiales:** Se llevó a cabo una revisión sistemática siguiendo los criterios de la guía PRISMA realizándose búsquedas en PubMed, EMBASE, EBSCO, SciELO, ScienceDirect, Google Scholar de artículos publicados hasta el 16 de abril de 2024. Se incluyó estudios transversales de diseño de casos y controles que evalúan las asociaciones entre las citoquinas y los síntomas depresivos en pacientes con LES. Se evaluó el sesgo de cada estudio utilizando la herramienta "*Study Quality Assessment Tools*" del National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). **Resultados:** Fueron identificados 654 artículos, excluyéndose 650 artículos e incluyéndose 4 artículos. Las citoquinas evaluadas incluyeron TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10 e IFN-I. En general, los niveles séricos de TNF- $\alpha$  se asociaron con síntomas depresivos en pacientes con LES y se observó una correlación directa entre el TNF- $\alpha$  y la severidad de síntomas depresivos; sin embargo, no existió asociación significativa con las demás citoquinas. **Conclusión:** Aunque existen estudios que sugieren una asociación entre citoquinas proinflamatorias y síntomas depresivos en LES, la heterogeneidad y la escasez de estudios, así como aquellos con baja potencia estadística, limitan la generalización de los resultados.

**Palabras clave [MeSH]:** "Lupus erythematosus, systemic", "Depression",  
"Depressive disorder", "Cytokines", "Inflammation".

## ABSTRACT

**Background:** Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic disease characterized by abnormal activity of the immune system that presents various systemic manifestations such as depressive symptoms. Some studies have shown associations between proinflammatory cytokines and depressive symptoms in SLE; however, the existing literature is limited. **Objective:** To systematically summarize the existing literature in relation to cytokines and depressive symptoms in patients with SLE. **Methods and Materials:** A systematic review was carried out following the criteria of the PRISMA guideline and searches were carried out in PubMed, EMBASE, EBSCO, SciELO, ScienceDirect and Google Scholar of articles published until April 16, 2024. We included cross-sectional case-control design studies evaluating associations between cytokines and depressive symptoms in patients with SLE. Bias was assessed for each study using "*Study Quality Assessment Tools*" from the National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). **Results:** 654 articles were identified, excluding 650 articles and including 4 articles. Cytokines evaluated included TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, and IFN-I. In general, serum levels of TNF- $\alpha$  were associated with depressive symptoms in patients with SLE and a direct correlation was observed between TNF- $\alpha$  and the severity of depressive symptoms; however, there was no significant association with the other cytokines. **Conclusion:** Although there are studies that suggest an association between proinflammatory cytokines and depressive symptoms in SLE, the heterogeneity and scarcity of studies, as well as those with low statistical power, limit the generalization of these results.

**Keywords [MeSH]:** "Lupus erythematosus, systemic", "Depression", "Depressive disorder", "Cytokines", "Inflammation".

## I. INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica y autoinmune que afecta con mayor frecuencia a las mujeres en edad fértil (proporción entre mujeres y hombres de 9:1) y se caracteriza por una actividad anormal del sistema inmunitario que conlleva a manifestaciones clínicas sistémicas (1,2,3). La prevalencia e incidencia varía de acuerdo con la población, sea por factores demográficos, socioeconómicos o étnicos. Sin embargo, una revisión sistemática que incluyó artículos que evalúan prevalencia e incidencia de LES desde 1992 hasta 2022 estimó que la incidencia y prevalencia global de LES es 5,14 (1,4 a 15,13) por 100.000 personas-año y 43,7 (15,87 a 108,92) por 100.000 personas respectivamente (4).

Desde un punto de vista fisiopatológico, el LES envuelve a diferentes componentes celulares del sistema inmune innato y adaptativo. Entre ellos, los linfocitos T y B desempeñan un papel fundamental, mientras que las células dendríticas son importantes en la producción de interferón tipo 1 y participan en la eliminación y detección de ácidos nucleicos y complejos inmunes, conocidos como autoantígenos en LES (3). Además, en el LES se observa la participación del sistema del complemento, así como la formación de inmunocomplejos y autoanticuerpos, y la desregulación de varias citocinas (p.ej. IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17, IL-21, IL-23 e IFN- $\gamma$ ) (3,5). Todo esto culmina en un proceso autoinmune autosostenido, el cual contribuye a diversas manifestaciones clínicas que pueden ir desde dolor articular y presencia de fatiga leve hasta el desarrollo de daño orgánico grave que

pone en peligro la vida del paciente (2). Además del daño del tejido conectivo, los pacientes con LES muestran un compromiso del sistema nervioso central (SNC) que puede variar desde cuadros de menor complejidad, como trastornos del estado de ánimo o de ansiedad, hasta cuadros más complejos, como la presencia de episodios psicóticos o convulsiones (6). Estos síntomas neurológicos y psiquiátricos relacionados con LES se conocen como LES neuropsiquiátrico, una condición común pero poco entendida. La literatura reporta una prevalencia de entre el 14% y el 89% de los pacientes (6,7), siendo la depresión uno de los trastornos más frecuentes (8,9,10). La variabilidad de la prevalencia de la depresión en pacientes con LES, que oscila desde 8,7% a 78,6%, se debe probablemente a las diferentes herramientas de evaluación utilizadas, como el Inventario de Depresión de Beck (BDI), la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) y la Escala de Hamilton para Depresión (HAM-D) (11). Los síntomas depresivos más comúnmente reportados en pacientes con LES incluyen fatiga y debilidad (88,2%), tristeza (77,6%), irritabilidad (82,3%), síntomas somáticos generalizados (76,4%), nivel de energía bajo (28,2%), pérdida de peso (34,1%) e ideación suicida (10,5%), todos los cuales afectan la calidad de vida del paciente (9).

Durante las últimas décadas, se ha descrito en la literatura una asociación positiva entre la activación del sistema inmune del SNC, las citoquinas proinflamatorias y síntomas de la depresión (12,13), un mecanismo que podría explicar los síntomas depresivos en el contexto de LES. En el LES neuropsiquiátrico, las interleucinas pueden ingresar al SNC desde la sangre periférica o ser liberadas *in situ* como respuesta a la unión de anticuerpos a las neuronas lesionadas, lo que desencadena

reacciones proinflamatorias (14). Por ejemplo, el TNF- $\alpha$ , citoquina que se encuentra elevada en el LES (15), forma parte también del mecanismo de la depresión, ya que genera una desregulación del eje hipotálamo-pituitario-adrenocortical (HPA), así como también estimula la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), lo que conduce al agotamiento del triptófano (16,17) y la producción de ácido quinolínico, el cual genera neurotoxicidad a nivel del SNC (18). Además, otras citoquinas, como IL-1 $\beta$  e IL-6, al igual que TNF- $\alpha$ , también han sido vinculadas a la asociación entre inflamación y síntomas depresivos (19), podrían estar vinculadas a los síntomas depresivos en LES. El aumento de estas citoquinas debido a estrés crónico se ha asociado con síntomas como fatiga, irritabilidad, trastornos del sueño, pérdida del apetito, estado de ánimo depresivo e incluso retraimiento social (20). Finalmente, IFN- $\alpha$ , que estimula la liberación de IL-6 y TNF- $\alpha$  en los linfocitos y se ha visto elevada en pacientes con LES activo, tiene la capacidad de desencadenar síntomas depresivos en pacientes que la utilizan para el tratamiento de melanoma maligno y hepatitis viral (21), lo que también podría explicar la asociación entre síntomas depresivos en el LES.

Diversos estudios han vinculado las citoquinas periféricas y la patogenia de la depresión con ciertas enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple (22). Considerando este aspecto, se sugiere que el LES, al ser una enfermedad autoinmune sistémica (3), pueda estar relacionada con la neuroinflamación inducida por la producción de citoquinas periféricas en el LES (p.ej., TNF- $\alpha$ , IL-1b, IL-6, IL-17, IL-23 y IL-33), lo que podría influir negativamente en la neurobiología del afecto, así como en el bienestar mental y en la calidad de vida de los pacientes (23).

A pesar de existir evidencia de la asociación entre el LES y los síntomas depresivos, así como de las citoquinas involucradas, hace falta una visión global del actual estado de la literatura al respecto. Además, ningún estudio ha investigado sistemáticamente los efectos de la inflamación sistémica en el LES y su asociación con los síntomas depresivos.

Con este propósito, el objetivo general de esta revisión sistemática es recopilar los hallazgos más recientes sobre la relación entre los niveles de citoquinas y los síntomas depresivos en los pacientes con LES, además de identificar las citoquinas más frecuentemente asociadas a los síntomas depresivos en los pacientes con LES según la literatura disponible.

## **II. OBJETIVOS**

### **Objetivo general:**

Realizar una revisión sistemática para resumir el estado actual de la literatura y describir las principales citoquinas asociadas a síntomas depresivos en los pacientes con LES.

### **Objetivos específicos:**

1. Describir si existe relación entre la concentración sérica de citoquinas con la severidad de síntomas depresivos en pacientes con LES.
2. Describir si existe relación entre la concentración sérica de citoquinas con la edad y sexo, en los pacientes con LES y síntomas depresivos.

### **III. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **Diseño de estudio**

El presente trabajo de investigación es una revisión sistemática de estudios observacionales que evalúan la asociación entre la concentración de citoquinas y los síntomas depresivos en pacientes con LES. Para ello se realizaron dos búsquedas sistemáticas electrónicas, la primera desde el 19 de diciembre de 2023 hasta el 22 de diciembre de 2023, y la segunda desde el 14 de abril del 2024 hasta el 16 de abril del 2024. En ambas búsquedas se emplearon 6 bases de datos: MEDLINE (PubMed, National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine, Maryland, USA), EMBASE (Elsevier Editorials, Amsterdam, The Netherlands), EBSCO (EBSCO Industries Incorporate, Birmingham, AL, USA), SciELO (Scientific Electronic Library Online, São Paulo Research Foundation, São Paulo, Brasil), ScienceDirect (Elsevier Editorials, Amsterdam, The Netherlands) y Google Scholar (Google Scholar, Google Inc. 1600 Amphitheatre Parkway, Mountain View, California, USA).

Con relación a las variables extraídas de los estudios, se consideraron variables dicotómicas (p.ej. sexo) y variables continuas (p.ej. edad, la concentración de citoquinas, o la severidad de la depresión). En el caso de la severidad de los síntomas depresivos, se extrajo las evaluaciones psicométricas que se utilizaron en las publicaciones.

## **Criterios de inclusión y exclusión**

Fueron incluidos los siguientes estudios: (a) estudios observacionales ya sean transversales (p.ej. casos-contróles) o longitudinales (p.ej. cohortes), (b) pacientes con una historia documentada de síntomas depresivos y (c) pacientes cuya definición de LES esté basada en los criterios diagnósticos del ACR o SLICC. Por otro lado, fueron excluidos: (a) estudios experimentales (ensayos clínicos), estudios ecológicos, reportes de caso o series de casos y estudios secundarios como revisiones sistemáticas y metaanálisis, (b) estudios con población no humana. No se aplicaron filtros de edad. El idioma de los artículos no representó un criterio de inclusión y/o de exclusión. Se intentó recolectar la información del artículo mediante una traducción rápida del artículo, o bien haciendo una traducción a través de un software de libre acceso como Google Traductor (Google Translate, Google Inc., USA. 2006) (24) o Deepl Traductor (Deepl SE. Germany. 2017) (25).

## **Procedimientos y técnicas**

En primer lugar, se realizó una búsqueda sistematizada en todos los lenguajes en diferentes bases de datos de literatura científica (PubMed, EMBASE, EBSCO, SciELO, ScienceDirect y Google Scholar). La estrategia de búsqueda fue adaptada para cada base de datos y se realizó mediante operadores booleanos como AND y OR. Las palabras clave MeSH que se utilizaron para la búsqueda fueron agrupados en 3 categorías: categoría 1 - citoquinas (“Cytokines” OR “Chemokines” OR “Interleukins” OR “Tumor Necrosis Factor” OR “Interferons”), categoría 2 -

depresión (“Depression” OR “Depressive disorder” OR “Depressive Disorder, Major”), categoría 3 - lupus eritematoso sistémico (“Lupus Erythematosus, Systemic” OR “Systemic Lupus Erythematosus” OR “SLE”). Posteriormente, las 3 categorías fueron aplicadas a los campos de búsqueda en las bases de datos previamente mencionadas siguiendo la siguiente operación: Categoría 1 (cinco términos) AND Categoría 2 (tres términos) AND Categoría 3 (dos términos). Por ejemplo, en PubMed se realizó de la siguiente manera: ("cytokines"[MeSH] OR "chemokines"[MeSH] OR "interleukins"[MeSH] OR "tumor necrosis factors"[MeSH] OR "interferons"[MeSH]) AND ("depressive disorder" [MeSH] OR "depression"[MeSH] OR "depressive disorder, major"[MeSH]) AND ("lupus erythematosus, systemic"[MeSH] OR “Systemic lupus erythematosus” [MeSH]). La estrategia de búsqueda realizada en cada base de datos se encuentra detallada en la sección de anexos. Respecto al idioma de los artículos, se tradujeron aquellos cuyo texto no estuvo en inglés o español para la revisión de los mismos. No se aplicó ningún filtro al momento de la búsqueda. En el caso de la base de datos Google Scholar, se utilizó el aplicativo “Publish or Perish” (Harzing, A.W. Publish or Perish. Universidad de Melbourne. 2006) (26) para facilitar la búsqueda y descarga de los artículos.

Los artículos extraídos de las bases de datos fueron descargados y colocados en el aplicativo Web Rayyan (Mourad et al. Rayyan, a web and mobile app for systematic reviews. Qatar. 2016) (27), donde se realizó la selección a título y resumen de los artículos, la cual fue realizada por los revisores ANR, JMCC, RQU de manera independiente. Posteriormente, los artículos seleccionados a título y resumen fueron

revisados a texto completo por cada uno de los tres revisores y se eliminó aquellos que no cumplían los criterios de inclusión. Asimismo, cuando hubo discrepancias al momento de la selección de estudios, esta fue discutida por todos los revisores para decidir la inclusión o exclusión de un artículo, luego de esto, los artículos seleccionados fueron los elegibles para la extracción de datos. Los resultados de cada estudio fueron analizados de manera independiente por los tres revisores y se seleccionó aquellos que fueron compatibles con los objetivos de esta revisión. En el contexto de esta revisión sistemática se realizó una segunda búsqueda con el objetivo de revisar si es que los resultados de la primera búsqueda sistemática eran replicables. En ese sentido, no se encontraron nuevos artículos, pudiéndose replicar lo encontrado en la primera búsqueda sistemática.

Además, se evaluó el riesgo de sesgo de cada estudio por los tres revisores de manera independiente utilizando la siguiente herramienta: "*Study Quality Assessment Tools*" de National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) (Tabla 1). Para definir la calidad de cada estudio, se consideró lo siguiente: si un elemento no se abordó de manera suficiente, no fue informado en el estudio, no fue aplicable o no pudo identificarse indirectamente, no se le asignó una puntuación a ese elemento, siguiendo las recomendaciones del instrumento. Los puntajes que se eligieron fueron los siguientes: 9–12, 5–8 y 0–4 para calidad buena, intermedia y mala en los estudios de casos y controles, respectivamente (28). Si hubo discrepancias entre la evaluación hecha entre dos revisores, se consideró el menor puntaje. Los estudios seleccionados se describen y resumen en la sección de resultados y son presentados en tablas. El proceso de selección de estudios se muestra en el gráfico de diagrama

de flujo (Fig. 1) el cual cumplen con los lineamientos de la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses). Los lineamientos de la guía PRISMA se muestran en la sección de anexos.

Los datos de los artículos elegidos fueron extraídos utilizando una hoja de cálculo de Microsoft Excel, en donde la información fue dividida dependiendo de los datos generales (p.ej. autor, título del artículo, año de publicación, país), metodología (p.ej. tipo de estudio), características de la población (p.ej. edad y sexo), citoquinas medidas y resultados. La información de los datos sociodemográficos y las características del diseño del estudio para cada estudio incluido se ordenaron en la tabla 2.

#### **IV. RESULTADOS**

Entre los artículos recopilados de la búsqueda fueron identificados un total de 654 artículos, de los cuales se excluyeron 45 artículos duplicados, manteniéndose 609 documentos. Durante la fase de cribado, se leyeron los artículos por título y resumen, y se excluyeron un total de 582 artículos debido a las siguientes razones: a) 535 artículos no relacionados con la pregunta de investigación u objetivos de estudio b) 3 reportes de casos c) 13 revisiones narrativas d) 10 revisiones sistemáticas e) 5 metaanálisis, f) 16 publicaciones de libros, siendo elegidos 27 documentos para ser leídos a texto completo. Fue eliminado un artículo por la falta de disponibilidad para leer el documento completo, a pesar de haber contactado al autor sin respuesta. De los 26 artículos restantes, 21 artículos fueron excluidos debido a que incluyeron población animal y uno fue excluido porque no evidenciaba una correlación directa entre citoquinas y síntomas depresivos en pacientes con LES. Finalmente, fueron incluidos en la revisión sistemática un total de 4 estudios observacionales como se describe en el diagrama de flujo PRISMA 2020 en la figura 1. Los estudios elegidos fueron de calidad intermedia considerando la evaluación independiente hecha por los tres revisores utilizando la herramienta "Study Quality Assessment Tools" de National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) indicada en la tabla 1.

##### **Características de los estudios**

Los 4 estudios incluidos fueron observacionales y todos siguieron una metodología transversal de casos y controles, mientras que en solo uno también se aplicó un análisis longitudinal. Para definir la gravedad de la depresión, 1 estudio utilizó la

subescala de depresión de la escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS-D), mientras que 3 estudios consideraron el Inventario de Depresión de Beck (BDI), que cuenta con tres versiones, de las cuales 2 estudios utilizaron la puntuación de BDI-II (versión de 1996), y 1 utilizó la puntuación de BDI-I (versión original de 1961). Los 4 estudios utilizaron los criterios SLICC/ACR para definir el LES. Además, la población incluida en los estudios fue predominantemente de sexo femenino. En cuanto a la evaluación de citoquinas proinflamatorias séricas, 3 de 4 estudios incluyeron la evaluación de TNF- $\alpha$  séricas; el estudio de Okba et al. y Postal et al. evaluaron únicamente TNF- $\alpha$ ; mientras que el estudio de Figueiredo-Braga et al. también evaluó IL-6 e IL-10. Otro estudio evaluó la expresión de ARNm en sangre periférica para ISG (genes estimulados por interferón), siendo esta última una medida indirecta de cuantificación de niveles séricos del IFN-I, cuya medición se vio obstaculizada por los múltiples subtipos de IFN-I (p.ej. alfa o beta). Las características de cada estudio se observan en la tabla 2 y los resultados de cada estudio se indican en la figura 2.

Para la cuantificación de citoquinas proinflamatorias séricas, en 3 estudios se utilizó el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y en 1 estudio se utilizó la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (Q-PCR) para medir la expresión en sangre periférica del ARNm de ISG, que cuantifica la actividad de todos los subtipos de IFN-I.

### **TNF- $\alpha$ en pacientes con LES y asociación con síntomas depresivos**

El estudio realizado por Okba et al (29) mostró la relación entre la actividad de la enfermedad, los síntomas depresivos y concentraciones séricas de TNF- $\alpha$  en 60

pacientes mujeres con LES cuya edad media fue de  $31,8 \pm 10,3$  años. En relación a la actividad de la enfermedad, se identificaron 19 pacientes (63,3%) con LES activo y 12 pacientes (40%) con LES inactivo. En este estudio se usó BDI-II para la evaluación de síntomas depresivos y se identificó depresión ( $BDI \geq 14$ ) en 51,6% en el grupo de LES comparado con 16,7% de los controles sanos. Además, se evidenció que TNF- $\alpha$  se correlacionó significativamente de forma positiva con la puntuación de BDI ( $r=0,385$ ;  $p=0,002$ ). Al comparar a los pacientes LES que tenían depresión con aquellos sin depresión, el TNF- $\alpha$  fue el único factor significativo ( $p=0,003$ ). Sin embargo, al comparar la edad, la duración de enfermedad, la velocidad de sedimentación globular (VSG) y el puntaje de SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Measure), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ). Respecto a la concentración sérica de TNF- $\alpha$ , se encontró que los pacientes con LES (activo e inactivo) mostraban niveles más altos de TNF- $\alpha$  en 540 ng/l (345-700) comparado con los controles 140 ng/l (120-157,5). Además, los pacientes con LES activo obtuvieron niveles significativamente más altos de TNF- $\alpha$  en 650 ng/l (412,5-727,5) comparado con aquellas con LES inactivo que mostraron un promedio de 385 ng/l (240-577,5) ( $p < 0,001$ ). Asimismo, al comparar a los pacientes con LES (activo e inactivo) que presentaban depresión, se observó que los niveles de TNF- $\alpha$  eran más altos, con un promedio de 585 ng/l (382,5-700), en comparación con aquellos que no presentaban depresión, con un promedio de 335 ng/l (215-412,5). Sin embargo, la significancia estadística solo se observó en los pacientes con LES inactivo ( $p=0,002$ ), pero no en los pacientes con LES activo.

Otro estudio realizado por Postal et al (30) evaluó la relación entre TNF- $\alpha$  en pacientes con LES y síntomas depresivos utilizando la escala de BDI-II para la evaluación de los síntomas depresivos. Incluyó 153 pacientes con LES (96,73% fueron mujeres con edad media de 30 años) y 40 controles sanos (92,5% fueron mujeres con edad media de 28,5 años), dentro de los cuales, se identificó síntomas depresivos en 70 pacientes con LES (45,7%) y en 10 pacientes dentro de los controles sanos (25%) ( $p < 0,001$ ). Al momento de reclutar a los pacientes, 68 pacientes (44,4%) tenían LES activo y 85 pacientes (55,6%) tenían LES inactivo. La media de los niveles séricos de TNF- $\alpha$  fue 1,93 pg/mL (rango de 0,45-11,17) en los pacientes con LES comparado con 1,50 pg/mL (rango 0,39-6,35) en los controles sanos. Por otro lado, la media de los niveles de TNF- $\alpha$  en pacientes con LES y síntomas depresivos fue 2,42 (rango de 0,45-11,17) comparado con aquellos pacientes con LES que no tenían síntomas depresivos que fue de 1,45 (rango de 0,57-3,23). También se observó una correlación directa entre los niveles de TNF- $\alpha$  y la severidad de síntomas depresivos ( $r=0,51$ ;  $p < 0,001$ ). Asimismo, en el análisis multivariado, los niveles séricos de TNF- $\alpha$  fueron independientemente asociados con síntomas depresivos ( $t=3,28$ ; IC 95% 1,08-2,2;  $p=0,002$ ).

El estudio de Figueiredo-Braga et al (31) comparó 15 pacientes con LES (100% mujeres con edad media de  $49 \pm 8,21$ ), 21 con artritis reumatoide (AR), 20 controles sanos y 21 pacientes con depresión primaria, evaluando en ellos 3 citoquinas: IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ ; usando la subescala de depresión de la escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS-D) para definir severidad de depresión. Se encontró

que la media del puntaje HADS-D en los pacientes con LES ( $8,07 \pm 4,37$  puntos) fue el doble en comparación a los controles sanos ( $4,15 \pm 3,25$  puntos) ( $p=0,007$ ), siendo la prevalencia de depresión ( $HADS-D \geq 8$ ) en los pacientes LES seis veces más que en los controles ( $OR=6$ , IC 95% 1,00-35,9). Respecto a la concentración de  $TNF-\alpha$ , los pacientes con LES presentan niveles más elevados de  $TNF-\alpha$  ( $73,52 \pm 113,25$  pg/ml) respecto a los controles ( $33,77 \pm 53,08$  pg/ml) ( $p=0,241$ ); sin embargo, en el análisis univariado no se reportó una correlación entre el  $TNF-\alpha$  y depresión en pacientes con LES ( $p=0,118$ ;  $OR=1$ ).

### **IFN-I en pacientes con LES y su asociación con síntomas depresivos**

El estudio realizado por Kellner et al (32) evaluó la relación entre depresión y los niveles séricos de IFN-I, donde principalmente se evaluaron los subtipos de  $IFN-\alpha$  e  $IFN-\beta$ . Se realizó un análisis principalmente transversal y un análisis longitudinal secundario. Para el análisis transversal se utilizaron 58 pacientes con LES (94,8% mujeres con edad media de 39,6) y 20 controles sanos (85% mujeres con edad media de 37,8). Dentro de los pacientes con LES, se aplicó la puntuación de BDI-I (33), cuya mediana fue de 10,5 con un rango intercuartílico (IQR) de 3-18, que indica la presencia de síntomas depresivos en aproximadamente el 50% de los pacientes con LES.

Para evaluar la correlación de IFN-I y síntomas depresivos en pacientes con LES, se dividió a los 58 pacientes LES en dos grupos, uno con IFN-I normal ( $n=20$ ) y otro con IFN-I elevado ( $n=38$ ), donde no se encontró diferencias en los niveles de depresión (BDI-I) entre los dos grupos ( $p=0,14$ ). No obstante, debido a la posibilidad de que los niveles de IFN-I sean fluctuantes durante el curso de la

enfermedad, también se realizó un análisis longitudinal donde no se encontró correlación entre el IFN-I y depresión en pacientes con LES ( $r=0,077$ ;  $p=0,64$ ).

### **Otras citoquinas en pacientes LES con síntomas depresivos**

Paralelamente a la evaluación de TNF- $\alpha$ , Figueiredo-Braga et al, también evaluó IL-6 e IL-10. Se evidenció que los pacientes con LES mostraron niveles altos de IL-6 (3,74 pg/ml) e IL-10 (6,62 pg/ml) comparado con IL-6 ( $1,11\pm 1,34$  pg/ml) e IL-10 ( $3,07\pm 3,77$  pg/ml) en los controles sanos ( $p=0,038$  y  $p=0,016$ , respectivamente para IL-6 e IL-10). El análisis de regresión univariante demostró una correlación inversa entre niveles de IL-10 y síntomas depresivos en pacientes con LES (coeficiente de regresión lineal =  $-0,057$ ;  $p=0,036$ ; OR= 0,94 IC 95% 0,89-0,99), de manera que niveles más bajos de IL-10 se asociaron con puntuaciones de depresión HADS-D más graves en los pacientes con LES. Asimismo, la evaluación de IL-6 en pacientes con LES en relación a HADS-D no mostró una correlación significativa (coeficiente de regresión lineal =  $0,009$ ;  $p=0,680$ ; OR=0,95 IC 95% 0,86-1,04). Por otro lado, al comparar 21 pacientes con depresión primaria y sin LES con los pacientes con LES sin depresión, la IL-6 presentó valores más elevados en los pacientes LES ( $p=0,006$ ) y valores más elevados de IL-10; sin embargo, este último no mostró resultados estadísticamente significativos ( $p=0,482$ ).

## V. DISCUSIÓN

Los resultados de esta revisión sistemática muestran que las citoquinas TNF- $\alpha$ , IFN-I, IL-6 y la IL-10 fueron descritas en los estudios de pacientes con LES y síntomas depresivos. En dos estudios se determinó que la concentración sérica de TNF- $\alpha$  está relacionada con la severidad de síntomas depresivos. Finalmente, un estudio demostró la asociación indirecta entre IL-10 y síntomas depresivos en el contexto de LES. No obstante, los demás estudios no demostraron asociaciones entre citoquinas y síntomas depresivos.

### **TNF- $\alpha$**

Los resultados de esta revisión reportaron niveles significativamente más elevados de TNF- $\alpha$  en pacientes con LES y síntomas depresivos en comparación con pacientes con LES sin síntomas depresivos. Además, se encontró una correlación directa entre los niveles de TNF- $\alpha$  y la severidad de los síntomas depresivos en pacientes con LES.

TNF- $\alpha$  es una citoquina proinflamatoria asociada con una mayor respuesta a Th1 (34) que regula funciones homeostáticas en el SNC como la neurogénesis, mielinización y permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE); y también puede potenciar la excitotoxicidad neuronal (34). Múltiples estudios han reportado que los niveles séricos de TNF- $\alpha$  son significativamente mayores en pacientes con depresión mayor en comparación con los controles sanos (12,13,35). Del mismo modo, diversos estudios han indicado un papel esencial de las células inmunes innatas y adaptativas en la liberación de mediadores inflamatorios, como el TNF- $\alpha$ , en pacientes con enfermedades inmunomediadas, el cual se encuentra elevado en

pacientes con LES (23,36). Asimismo, en los pacientes con LES, hasta un 78% podrían presentar síntomas depresivos (11). Por lo tanto, es posible que la elevación sérica de TNF- $\alpha$  se deba a la inflamación generada por LES, lo cual conlleva a que tenga un mayor efecto en el SNC, generando mayor neuroinflamación mediante un mecanismo similar al descrito anteriormente en depresión mayor, y permitiendo la susceptibilidad a presentar síntomas depresivos. No obstante, al haber pocos estudios que evalúen la fisiopatología de depresión en LES, se hace necesario que futuros estudios puedan demostrar este mecanismo en pacientes con LES.

### **IFN-I**

La literatura ha reportado estudios en pacientes con LES que evalúa las concentraciones de IFN; sin embargo, los hallazgos en relación a las manifestaciones clínicas no son concluyentes. Por un lado, un estudio longitudinal (37) demostró que los niveles de IFN- $\alpha$  elevados no estaban asociados a las características clínicas en pacientes con LES. Por otro lado, otros dos estudios reportaron asociaciones entre IFN-I y características clínicas en LES, como fiebre y manifestaciones cutáneas (38,39). En cuanto a los síntomas depresivos, solo hay un estudio (32) que ha evaluado su asociación con las concentraciones de IFN en pacientes con LES, lo que dificulta la comparación con estudios similares. Dicho estudio concluye que no existe correlación entre los niveles de IFN-I y la presencia de depresión en pacientes con LES.

La familia de citoquinas IFN-I, dentro de las cuales se encuentra IFN- $\alpha$ , una citoquina empleada para el tratamiento de hepatitis C crónica (40,41), ha demostrado presentar hasta en un 50% de los casos síntomas depresivos como

efecto secundario (42). Dado que existen estudios que describen el aumento de IFN- $\alpha$  en pacientes con LES, es posible que los altos niveles de esta citoquina contribuyan a la presencia de síntomas depresivos (43). Sin embargo, el estudio mencionado anteriormente no informa correlaciones significativas para la familia de citoquinas IFN-I, y es posible que sea debido a que esta familia incluye varias citoquinas, algunas de las cuales tienen un efecto demostrado en la generación de síntomas depresivos (p.ej. IFN- $\alpha$ ), mientras que otras quizás no tengan dicho efecto, lo que finalmente podría restar los efectos estadísticos de las citoquinas relevantes en la depresión. Por ello, sería necesario que los estudios se enfoquen específicamente en las citoquinas de la familia IFN-I que sí tengan un efecto demostrado en los síntomas depresivos.

## **IL-10**

Los resultados de esta revisión encontraron que los pacientes con LES y síntomas depresivos obtuvieron niveles bajos de IL-10 que se asociaron con puntuaciones de HADS-D más graves. La IL-10 es una citoquina principalmente antiinflamatoria que permite impulsar la respuesta mediada por Th2 (44) y ejerce su efecto suprimiendo la producción de citoquinas proinflamatorias (p.ej. IFN $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ), inhibiendo la activación de células inmunitarias (p.ej. Linfocitos T), restringiendo la presentación de antígenos y la actividad fagocitaria de las células inmunes (p.ej. macrófagos) (45,46,47,48). Si bien los niveles séricos bajos de IL-10 se han asociado a depresión mayor en estudios previos (49), se ha observado lo contrario en pacientes con LES, es decir, diversos estudios reportan niveles séricos elevados de IL-10 en pacientes con LES y además, reportan asociación con la actividad de la

enfermedad en estos pacientes (50,51,52), esto podría deberse al rol inmunomodulador que también ejerce la IL-10 en pacientes con LES (46,53,54,55).

Por lo tanto, los resultados descritos anteriormente podrían explicarse de dos maneras: 1) como parte del mecanismo proinflamatorio en LES, que podría conllevar a síntomas depresivos, de acuerdo a estudios que postulan mayor inflamación y mayor intensidad de síntomas depresivos en pacientes con depresión mayor (56), lo cual disminuiría los niveles de IL-10; y 2) debido a la misma enfermedad, la menor calidad de vida y la carga de enfermedad que eventualmente genera aparición de más síntomas depresivos cuya acción finalmente predomina en los niveles séricos bajos de IL-10. En todo caso, hacen falta estudios que expliquen el rol de la citoquina IL-10 en la sintomatología depresiva en el contexto de LES.

## **IL-6**

Los resultados indicaron que los niveles séricos de IL-6 no se correlacionaron significativamente con un puntaje elevado de HADS-D en pacientes con LES y síntomas depresivos. La IL-6 es una citoquina proinflamatoria que promueve la diferenciación Th2 (57) y se ha encontrado consistentemente elevada en pacientes con depresión (58). Por lo tanto, los hallazgos de la presente revisión podrían deberse principalmente a que todos los pacientes con LES muestran niveles altos y casi uniformes de IL-6, lo que explicaría la ausencia de una correlación matemática entre los síntomas depresivos y esta citoquina. Por otro lado, en los pacientes con LES están involucrados mecanismos fisiopatológicos diferentes que incluyen citoquinas distintas a IL-6, por este motivo, aunque las concentraciones séricas de IL-6 están elevadas en pacientes con LES como se ha descrito en estudios previos

(59), no necesariamente se correlacionan significativamente en pacientes con LES y depresión.

### **Edad y sexo**

En relación al objetivo secundario, no se ha podido determinar si existen diferencias en los valores de concentración de citoquinas en los pacientes con LES y síntomas depresivos según edad ni sexo. Con respecto al sexo, los estudios no han reportado resultados significativos, aun siendo el sexo femenino el que predomina tanto en los grupos de pacientes con LES como en los controles, lo que es de esperarse debido a que el LES es una enfermedad que presenta con mayor frecuencia una tasa más alta de mujeres. En cuanto a la edad, no se han descrito grupos etarios específicos, únicamente se consideró la edad promedio, donde la mayoría de pacientes incluidos en los estudios presentaron edades que oscilaron entre 20-40 años, por lo que la variable edad parece ser uniforme y por esta razón, los autores no hayan reportado correlaciones significativas.

### **Limitaciones y futuras líneas de investigación**

#### **Limitaciones**

Es importante considerar ciertas limitaciones del estudio. En primer lugar, los estudios incluidos en esta revisión fueron principalmente diseños transversales, lo que dificulta hallar una relación causal entre las citoquinas proinflamatorias y depresión, además de la heterogeneidad y escasez del número de artículos. Por otro lado, las escalas para la evaluación de depresión fueron distintas y esto podría explicar, en cierta medida, la heterogeneidad entre los estudios. Además, algunos

síntomas como fatiga o cansancio podrían ser compartidos por la depresión y el LES, representando una limitante para evaluar depresión en pacientes con LES. Asimismo, no se ha podido determinar si hay diferencias entre los valores de concentración de citoquinas en los pacientes con LES con síntomas depresivos según la edad o sexo, por lo que es necesario realizar más estudios enfocados en describir concentraciones séricas de citoquinas en pacientes de sexo masculino y femenino que cursen con LES y síntomas depresivos, así como hacer una división por grupos etarios a fin de poder analizar si se encuentran diferencias respecto a la edad o sexo. Finalmente, la evaluación del tamaño de muestra y poder estadístico fue diferente entre los estudios, presentando algunos estudios una potencia estadística por debajo de los niveles sugeridos (80%), aspecto a considerar en futuros estudios.

### **Futuras líneas de investigación**

Este trabajo de investigación se centra principalmente en la relación entre citoquinas y síntomas depresivos en pacientes con LES. Debido a la falta de datos sobre este tema, se justifica la necesidad de futuros estudios que investiguen la influencia de la inflamación en el SNC, especialmente en pacientes con LES. La búsqueda de comprensión de los diferentes mecanismos fisiopatológicos que involucren algunas citoquinas (p.ej. TNF- $\alpha$ ) permitirá la posible identificación de intervenciones para el manejo, así como de dianas terapéuticas y prevención de recaídas en estos pacientes. Si bien hay pocos estudios y existen diferencias entre éstos, la literatura en general sugiere correlaciones significativas entre estas tres variables.

## **VI. CONCLUSIONES**

En conclusión, existen estudios que sugieren una asociación directa entre las citoquinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$  y los síntomas depresivos en pacientes con LES o una asociación inversa entre citoquinas antiinflamatorias como IL-10 y los síntomas depresivos en pacientes con LES. Sin embargo, la heterogeneidad y la escasez de estudios, así como aquellos con una baja potencia estadística, limitan la generalización de los resultados. La discrepancia entre los estudios resalta la necesidad de llevar a cabo futuras investigaciones que incluyan muestras de mayor tamaño y que posean un mayor poder estadístico.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zucchi D, Elefante E, Schilirò D, Signorini V, Trentin F, Bortoluzzi A, Tani C. One year in review 2022: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2022 Jan;40(1):4-14. doi: 10.55563/clinexprheumatol/nolysy. Epub 2022 Jan 28. PMID: 35088691.
2. Kiriakidou M, Ching CL. Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med*. 2020 Jun 2;172(11):ITC81-ITC96. doi: 10.7326/AITC202006020. PMID: 32479157.
3. Justiz Vaillant AA, Goyal A, Varacallo M. Systemic Lupus Erythematosus. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 4, 2023.
4. Tian J, Zhang D, Yao X, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2023;82:351-356.
5. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun*. 2019 Jan;96:1-13. doi: 10.1016/j.jaut.2018.11.001. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30448290; PMCID: PMC6310637.
6. Popescu A, Kao AH. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Curr Neuropharmacol*. 2011 Sep;9(3):449-57. doi: 10.2174/157015911796557984. PMID: 22379459; PMCID: PMC3151599
7. Meszaros ZS, Perl A, Faraone SV. Psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2012 Jul;73(7):993-1001. doi: 10.4088/JCP.11r07425. Epub 2012 May 1. PMID: 22687742; PMCID: PMC9903299
8. Palagini L, Mosca M, Tani C, Gemignani A, Mauri M, Bombardieri S. Depression and systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Lupus*. 2013 Apr;22(5):409-16. doi: 10.1177/0961203313477227. Epub 2013 Feb 20. PMID: 23427220
9. Zakeri Z, Shakiba M, Narouie B, Mladkova N, Ghasemi-Rad M, Khosravi A. Prevalence of depression and depressive symptoms in patients with systemic lupus erythematosus: Iranian experience. *Rheumatol Int*. 2012 May;32(5):1179-87. doi: 10.1007/s00296-010-1791-9. Epub 2011 Jan 21. PMID: 21253731.
10. Petri M, Naqibuddin M, Carson KA, Wallace DJ, Weisman MH, Holliday SL, Sampedro M, Padilla PA, Brey RL. Depression and cognitive impairment in newly diagnosed systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2010 Oct;37(10):2032-8. doi: 10.3899/jrheum.091366. Epub 2010 Jul 15. PMID: 20634244
11. Moustafa AT, Moazzami M, Engel L, Bangert E, Hassanein M, Marzouk S, Kravtsenyuk M, Fung W, Eder L, Su J, Wither JE, Touma Z. Prevalence and metric of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Feb;50(1):84-94. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.06.017. Epub 2019 Jun 28. PMID: 31303437.
12. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctôt KL. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*.

- 2010 Mar 1;67(5):446-57. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033. Epub 2009 Dec 16. PMID: 20015486
13. Tuglu C, Kara SH, Caliyurt O, Vardar E, Abay E. Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003; 170(4): 429–433.
  14. Santer DM, Yoshio T, Minota S, Möller T, Elkon KB. Potent induction of IFN-alpha and chemokines by autoantibodies in the cerebrospinal fluid of patients with neuropsychiatric lupus. *J Immunol*. 2009 Jan 15;182(2):1192-201. doi: 10.4049/jimmunol.182.2.1192. PMID: 19124763; PMCID: PMC2745922
  15. Ghorbaninezhad F, Leone P, Alemohammad H, Najafzadeh B, Nourbakhsh NS, Prete M, Malerba E, Saeedi H, Tabrizi NJ, Racanelli V, Racanelli V, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  in systemic lupus erythematosus: Structure, function and therapeutic implications (Review). *Int J Mol Med*. 2022;49(4):43. doi:10.3892/ijmm.2022.5098
  16. Krishnadas R, Cavanagh J. Depression: an inflammatory illness? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 May;83(5):495-502. doi: 10.1136/jnnp-2011-301779. Epub 2012 Mar 15. PMID: 22423117
  17. Wichers M, Maes M. The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2002;5:375–88.
  18. Pedraz-Petrozzi B, Elyamany O, Rummel C, Mulert C. Effects of inflammation on the kynurenine pathway in schizophrenia - a systematic review. *J Neuroinflammation*. 2020 Feb 15;17(1):56. doi: 10.1186/s12974-020-1721-z. PMID: 32061259; PMCID: PMC7023707.
  19. Roohi E, Jaafari N, Hashemian F. On inflammatory hypothesis of depression: what is the role of IL-6 in the middle of the chaos?. *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):45. Published 2021 Feb 16. doi:10.1186/s12974-021-02100-7.
  20. Ranjith G, Pariante C. Psychiatric toxicity of interferon-a: A model for understanding the etiology of major depression and chronic fatigue syndrome? In: Plotnikoff NP, Faith RE, Murgu AJ, Good RA (eds), *Cytokine stress and immunity*, 2nd edn Florida: CRC Press, 2007, p. 349–358.
  21. Bonaccorso S, Puzella A, Marino V, Pasquini M, Biondi M, Artini M, Almerighi C, Levrero M, Egyed B, Bosmans E, Meltzer HY, Maes M. Immunotherapy with interferon-alpha in patients affected by chronic hepatitis C induces an intercorrelated stimulation of the cytokine network and an increase in depressive and anxiety symptoms. *Psychiatry Res*. 2001 Dec 15;105(1-2):45-55. doi: 10.1016/s0165-1781(01)00315-8. PMID: 11740974
  22. Mikova O, Yakimova R, Bosmans E, Kenis G, Maes M. Increased serum tumor necrosis factor alpha concentrations in major depression and multiple sclerosis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2001 Jun;11(3):203-8. doi: 10.1016/s0924-977x(01)00081-5. PMID: 11418279.
  23. Mak A, Tang CS, Ho RC. Serum tumour necrosis factor-alpha is associated with poor health-related quality of life and depressive symptoms in patients

- with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2013 Mar;22(3):254-61. doi: 10.1177/0961203312471872. Epub 2013 Jan 18. PMID: 23334278.
24. Google Translate, Google Inc., USA. 2006. [Internet]. Disponible en <https://translate.google.com/>
  25. DeepL Translate: The world's most accurate translator. Germany. 2017. [Internet]. Disponible en: <https://www.deepl.com/translator>
  26. Harzing, A.W. Publish or Perish. Universidad de Melbourne. 2006. Disponible en <https://harzing.com/resources/publish-or-perish>
  27. Mourad Ouzzani, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz, and Ahmed Elmagarmid. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*. 2016. 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4
  28. SeyedAlinaghi S, Karimi A, MohsseniPour M, Barzegary A, Mirghaderi SP, Fakhfour A, Saeidi S, Razi A, Mojdeganlou H, Tantuoyir MM, Afsahi AM, Mehraeen E, Dadras O. The clinical outcomes of COVID-19 in HIV-positive patients: A systematic review of current evidence. *Immun Inflamm Dis*. 2021 Dec;9(4):1160-1185. doi: 10.1002/iid3.497. Epub 2021 Jul 29. PMID: 34324280; PMCID: PMC8426924.
  29. Okba AM, Farres MN, Shahin RY, Abd Elmoneam MH, Amin DA, Abd El Gawad AM, Kamal ST. The interplay between tumor necrosis factor alpha, disease activity, and depressive symptoms among Egyptian female patients with systemic lupus erythematosus. *Egypt J Immunol*. 2021 Apr;28(2):65-74. PMID: 34147051.
  30. Postal M, Lapa AT, Sinicato NA, de Oliveira Peliçari K, Peres FA, Costallat LT, Fernandes PT, Marini R, Appenzeller S. Depressive symptoms are associated with tumor necrosis factor alpha in systemic lupus erythematosus. *J Neuroinflammation*. 2016 Jan 6;13:5. doi: 10.1186/s12974-015-0471-9. PMID: 26732584; PMCID: PMC4702302.
  31. Figueiredo-Braga M, Cornaby C, Cortez A, Bernardes M, Terroso G, Figueiredo M, Mesquita CDS, Costa L, Poole BD. Depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: The crosstalk between immunological, clinical, and psychosocial factors. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jul;97(28):e11376. doi: 10.1097/MD.00000000000011376. PMID: 29995777; PMCID: PMC6076116.
  32. Kellner ES, Lee PY, Li Y, Switanek J, Zhuang H, Segal MS, Sobel ES, Satoh M, Reeves WH. Endogenous type-I interferon activity is not associated with depression or fatigue in systemic lupus erythematosus. *J Neuroimmunol*. 2010 Jun;223(1-2):13-9. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.03.018. Epub 2010 Apr 22. PMID: 20416954; PMCID: PMC3580233.
  33. Beck, A.T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*. 1961; 4:561-571.
  34. Pesce B, Ribeiro CH, Larrondo M, Ramos V, Soto L, Catalán D, Aguillón JC. TNF- $\alpha$  Affects Signature Cytokines of Th1 and Th17 T Cell Subsets through Differential Actions on TNFR1 and TNFR2. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 18;23(16):9306. doi: 10.3390/ijms23169306. PMID: 36012570; PMCID: PMC9408897.

35. Berthold-Losleben M, Himmerich H. The TNF-alpha system: functional aspects in depression, narcolepsy and psychopharmacology. *Curr Neuropharmacol*. 2008;6(3):193-202. doi:10.2174/157015908785777238.
36. Gabay C, Cakir N, Moral F, Roux-Lombard P, Meyer O, Dayer JM, Vischer T, Yazici H, Guerne PA. Circulating levels of tumor necrosis factor soluble receptors in systemic lupus erythematosus are significantly higher than in other rheumatic diseases and correlate with disease activity. *J Rheumatol*. 1997 Feb;24(2):303-8. PMID: 9034987.
37. Weckerle CE, Franek BS, Kelly JA, Kumabe M, Mikolaitis RA, Green SL, Utset TO, Jolly M, James JA, Harley JB, Niewold TB. Network analysis of associations between serum interferon- $\alpha$  activity, autoantibodies, and clinical features in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011 Apr;63(4):1044-53.
38. Shirahama Y, Hashimoto A, Ono N, Takeyama Y, Maruyama A, Inoue T, Tada Y, Niuro H. Relationships between Type 1 interferon signatures and clinical features of the new-onset lupus patients in Japan. *Mod Rheumatol*. 2024 Feb 26;34(2):346-351.
39. Miyachi K, Iwamoto T, Kojima S, Ida T, Suzuki J, Yamamoto T, Mimura N, Sugiyama T, Tanaka S, Furuta S, Ikeda K, Suzuki K, Niewold TB, Nakajima H. Relationship of systemic type I interferon activity with clinical phenotypes, disease activity, and damage accrual in systemic lupus erythematosus in treatment-naive patients: a retrospective longitudinal analysis. *Arthritis Res Ther*. 2023 Feb 17;25(1):26.
40. Foster GR. Review article: Pegylated interferons: Chemical and clinical differences. *Alimentary Pharmacol Ther*. 2004; 20(8):825–30. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02170.x
41. Dieperink E, Willenbring M, Ho SB. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: A review. *Am J Psychiatry*. 2000; 157:867–876. [PubMed: 10831463]
42. Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, Miller AH. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. *CNS Drugs*. 2005;19(2):105-23. doi: 10.2165/00023210-200519020-00002. PMID: 15697325; PMCID: PMC1255968.
43. Infante B, Mercuri S, Dello Strologo A, Franzin R, Catalano V, Troise D, Cataldo E, Pontrelli P, Alfieri C, Binda V, Frontini G, Netti GS, Ranieri E, Gesualdo L, Castellano G, Stallone G. Unraveling the Link between Interferon- $\alpha$  and Systemic Lupus Erythematosus: From the Molecular Mechanisms to Target Therapies. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 15;23(24):15998. doi: 10.3390/ijms232415998. PMID: 36555640; PMCID: PMC9783870.
44. Rasquinha MT, Sur M, Lasrado N, Reddy J. IL-10 as a Th2 Cytokine: Differences Between Mice and Humans. *J Immunol*. 2021 Nov 1;207(9):2205-2215. doi: 10.4049/jimmunol.2100565. PMID: 34663593; PMCID: PMC8544817
45. Wu Y-R, Hsing C-H, Chiu C-J, Huang H-Y, Hsu Y-H. Roles of IL-1 and IL-10 family cytokines in the progression of systemic lupus erythematosus: Friends or foes? *IUBMB Life*. 2022; 74: 143–156. <https://doi.org/10.1002/iub.2568>

46. Biswas S, Bieber K, Manz RA. IL-10 revisited in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol.* 2022 Aug 1;13:970906. doi: 10.3389/fimmu.2022.970906. PMID: 35979356; PMCID: PMC9376366.
47. Moore KW, O'Garra A, de Waal Malefyt R, Vieira P, Mosmann TR. Interleukin-10. *Annu Rev Immunol.* 1993;11:165-90. doi: 10.1146/annurev.iy.11.040193.001121. PMID: 8386517.
48. Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor  $\beta$ , and TNF- $\alpha$ : Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(4):984-1010. doi:10.1016/j.jaci.2016.06.033
49. Dhabhar FS, Burke HM, Epel ES, Mellon SH, Rosser R, Reus VI, Wolkowitz OM. Low serum IL-10 concentrations and loss of regulatory association between IL-6 and IL-10 in adults with major depression. *J Psychiatr Res.* 2009 Jul;43(11):962-9. doi: 10.1016/j.jpsychires.2009.05.010. Epub 2009 Jun 23. PMID: 19552919.
50. Winikajtis-Burzyńska A, Brzosko M, Przepiera-Będzak H. Increased Serum Interleukin 10 Levels Are Associated with Increased Disease Activity and Increased Risk of Anti-SS-A/Ro Antibody Positivity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Biomolecules.* 2023 Jun 11;13(6):974. doi: 10.3390/biom13060974. PMID: 37371554; PMCID: PMC10296207.
51. Chun HY, Chung JW, Kim HA, et al. Cytokine IL-6 and IL-10 as biomarkers in systemic lupus erythematosus. *J Clin Immunol.* 2007;27:461–6
52. Park YB, Lee SK, Kim DS, et al. Elevated interleukin-10 levels correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:283–8
53. Bussolati B, Rollino C, Mariano F, Quarello F, Camussi G. IL-10 stimulates production of platelet-activating factor by monocytes of patients with active systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Immunol.* 2000 Dec;122(3):471-6. doi: 10.1046/j.1365-2249.2000.01392.x. PMID: 11122257; PMCID: PMC1905813.
54. Sharif MN, Tassiulas I, Hu Y, Mecklenbräuker I, Tarakhovsky A, Ivashkiv LB. IFN-alpha priming results in a gain of proinflammatory function by IL-10: implications for systemic lupus erythematosus pathogenesis. *J Immunol.* 2004 May 15;172(10):6476-81. doi: 10.4049/jimmunol.172.10.6476. PMID: 15128840.
55. Carlini V, Noonan DM, Abdalalem E, Goletti D, Sansone C, Calabrone L, Albin A. The multifaceted nature of IL-10: regulation, role in immunological homeostasis and its relevance to cancer, COVID-19 and post-COVID conditions. *Front Immunol.* 2023 Jun 8;14:1161067. doi: 10.3389/fimmu.2023.1161067. PMID: 37359549; PMCID: PMC10287165.
56. Han KM, Ham BJ. How Inflammation Affects the Brain in Depression: A Review of Functional and Structural MRI Studies. *J Clin Neurol.* 2021 Oct;17(4):503-515. doi: 10.3988/jcn.2021.17.4.503. PMID: 34595858; PMCID: PMC8490908
57. Diehl S, Rincón M. The two faces of IL-6 on Th1/Th2 differentiation. *Mol Immunol.* 2002;39(9):531-536. doi:10.1016/s0161-5890(02)00210-9

58. Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. *Int J Biol Sci.* 2012;8(9):1254-1266. doi:10.7150/ijbs.4679
59. Ding J, Su S, You T, Xia T, Lin X, Chen Z, Zhang L. Serum interleukin-6 level is correlated with the disease activity of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo).* 2020 Oct 19;75:e1801. doi: 10.6061/clinics/2020/e1801. PMID: 33084768; PMCID: PMC7536892.

## VIII. TABLAS Y FIGURAS

### TABLAS:

Tabla 1. Evaluación de calidad y puntaje para los estudios incluidos.

		Kellner et al. 2010	Postal et al 2016	Figueiredo-Braga et al. 2018	Okba et al. 2021
	R1	Si	Si	Si	Si
Q1	R2	Si	Si	Si	Si
	R1	Si	Si	Si	Si
Q2	R2	CD	Si	Si	Si
	R1	Si	Si	Si	NR
Q3	R2	NR	NR	NR	No
	R1	Si	Si	Si	Si
Q4	R2	Si	Si	Si	Si
	R1	Si	Si	Si	Si
Q5	R2	Si	Si	Si	Si
	R1	Si	Si	Si	Si
Q6	R2	Si	Si	Si	Si
	R1	NA	NA	NA	NA
Q7	R2	NA	NA	NA	NA
	R1	No	No	No	No
Q8	R2	No	No	No	No
	R1	NR	NR	CD	CD
Q9	R2	CD	CD	NR	NR
	R1	CD	CD	NA	CD
Q10	R2	NR	NR	NA	NR
	R1	NR	NR	NR	NR
Q11	R2	NR	NR	NR	NR
	R1	Si	Si	NA	Si
Q12	R2	Si	Si	Si	NR
Puntaje		5	6	5	5

*\*Abreviaciones:* Q1. ¿La pregunta u objetivo de la investigación en este documento fue claramente establecido y apropiado? Q2. ¿Se especificó y definió claramente la población de estudio? Q3. ¿Las autoras incluyeron una justificación del tamaño de la muestra? Q4. ¿Se seleccionaron o reclutaron controles de la misma población o similar que dio lugar a los casos (incluido el mismo período de tiempo)? Q5. ¿Las definiciones, los criterios de inclusión y exclusión, los algoritmos o los procesos utilizados para identificar o seleccionar casos y controles fueron válidos, confiables y se implementaron de manera consistente en todos los participantes del estudio? Q6. ¿Estaban los casos claramente definidos y diferenciados de los controles? Q7. Si se seleccionaron menos del 100 por ciento de los casos y/o controles elegibles para el estudio, ¿se seleccionaron los casos y/o controles al azar entre los elegibles? Q8. ¿Se utilizaron controles simultáneos? Q9. ¿Pudieron los investigadores confirmar que la exposición/riesgo ocurrió antes del desarrollo de la condición o evento que definió a un participante como caso? Q10. ¿Las medidas de exposición/riesgo estaban claramente definidas, eran válidas, confiables y se implementaron de manera consistente (incluido el mismo período de tiempo) en todos los participantes del estudio? Q11. ¿Los evaluadores de exposición/riesgo estaban cegados al estado de caso o control de los participantes? Q12. ¿Se midieron y ajustaron estadísticamente las posibles variables de confusión clave en los análisis? Si se utilizó el emparejamiento, ¿los investigadores tuvieron en cuenta el emparejamiento durante el análisis del estudio?

R1: revisor 1, R2: revisor 2, NR: no reportado, NA: no aplica, CD: no se puede determinar

Tomado de: The National Heart, Lung and Blood Institute. Study Quality Assessment Tools. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>

Tabla 2. Artículos incluidos y datos sociodemográficos.

<b>Autores</b>	<b>Kellner et al 2010</b>	<b>Postal et al 2016</b>	<b>Frigueiredo-Braga et al 2018</b>	<b>Okba et al 2021</b>
<b>Diseño de estudio</b>	Estudio transversal y longitudinal Grupo control	Estudio transversal Grupo control	Estudio transversal Grupo control	Estudio transversal Grupo control
<b>País</b>	EE. UU.	Brasil	Portugal	Egipto
<b>Número de participantes</b>	58 pacientes con LES 20 controles sanos	153 pacientes con LES 40 controles sanos	15 pacientes con LES 21 pacientes con AR 20 controles sanos 21 pacientes sanos buscando tratamiento para depresión	60 pacientes con LES: *30 LES activo *30 LES inactivo 30 controles sanos
<b>Edad promedio</b>	Pacientes LES: 39,6 (21-66) Controles sanos: 37,8 (23-61)	Pacientes LES: 30 (10-62) Controles: 28,5 (12-59)	48,32± 12,17 años	Pacientes LES: 31,8 ± 10,3 Controles sanos: 31 ± 11
<b>Citoquinas evaluadas</b>	IFN-I ( $\alpha,\beta$ )	TNF- $\alpha$	TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10	TNF- $\alpha$
<b>Escala de depresión</b>	BDI	BDI	HADS-D	BDI
<b>Resultados</b>	Niveles endógenos de IFN-I no están asociados a depresión en pacientes con LES	TNF- $\alpha$ se correlaciona con síntomas depresivos en pacientes con LES	IL-10 se correlacionó con HADS-D en pacientes con LES, mientras que IL-6 no mostró correlación de HADS-D en pacientes con LES	Pacientes con LES y depresión tuvieron niveles séricos de TNF- $\alpha$ significativamente más altos que aquellos sin depresión

\**Abreviaciones:* LES Lupus eritematosos sistémico, AR Artritis reumatoide, TNF- $\alpha$  Factor de necrosis tumoral alfa, IL Interleucina, IFN-Interferón tipo I (subtipos alfa y beta), BDI Inventario de depresión de Beck, HADS-D Subescala de depresión de la escala hospitalaria de ansiedad y depresión.

## FIGURAS:

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA.

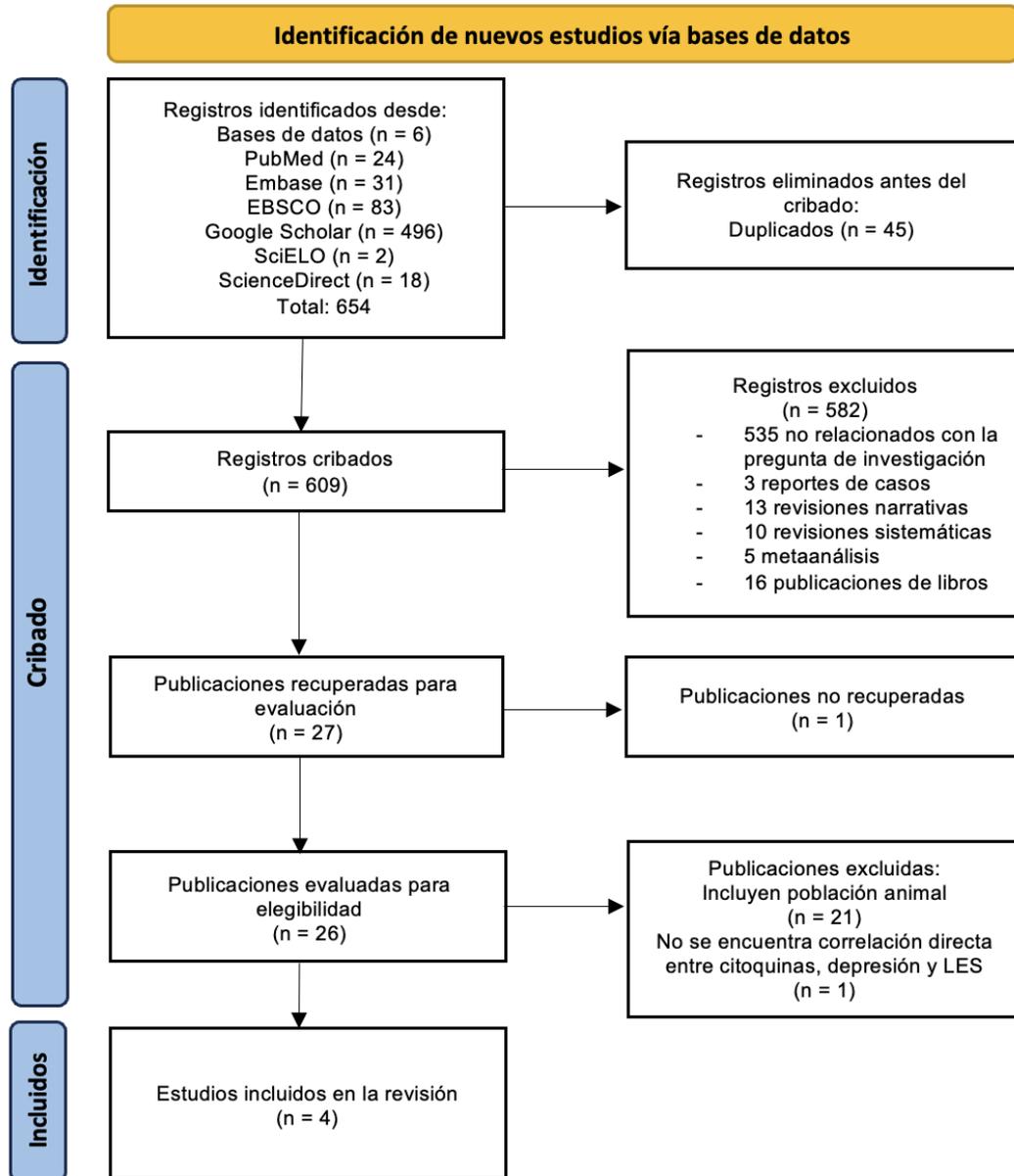
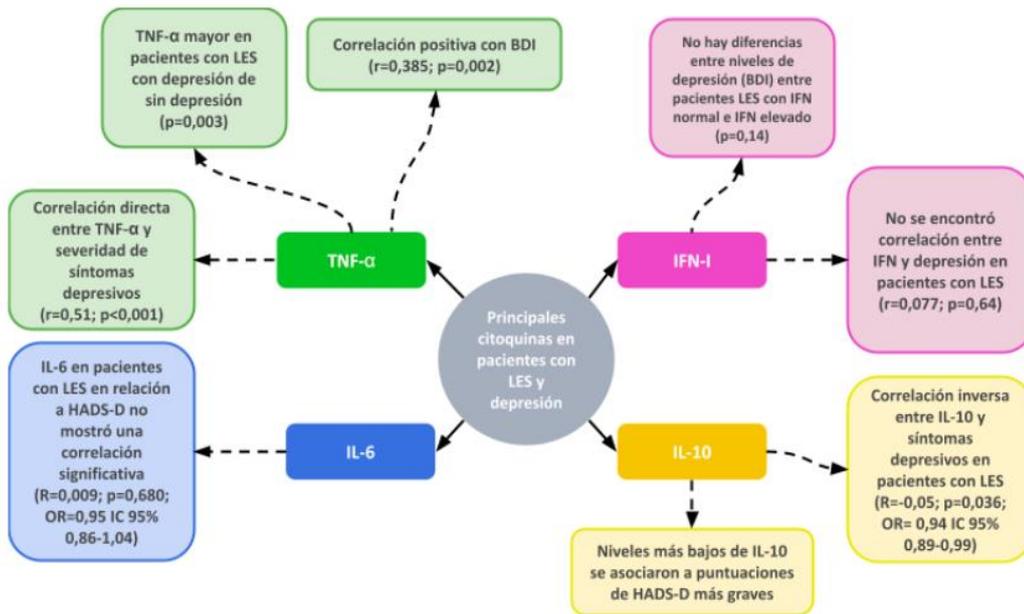


Figura 2. Resumen de resultados.



\*Abreviaciones: LES Lupus eritematoso sistémico, TNF- $\alpha$  Factor de necrosis tumoral alfa, IL Interleucina, IFN Interferón, BDI Beck Depression Inventory, HADS-D Subescala de depresión de la escala hospitalaria de ansiedad y depresión, r coeficiente de correlación de Pearson, R Coeficiente de regresión lineal.

## ANEXOS

A) Estrategia de búsqueda en cada base de datos.

Base de datos	Términos utilizados
Pubmed	("cytokines"[MeSH Terms] OR "chemokines"[MeSH Terms] OR "interleukins"[MeSH Terms] OR "tumor necrosis factors"[MeSH Terms] OR "interferons"[MeSH Terms]) AND ("depressive disorder"[MeSH Terms] OR "depression"[MeSH Terms] OR "depressive disorder"[MeSH Terms] OR "depressive disorder, major"[MeSH Terms]) AND ("lupus erythematosus, systemic"[MeSH Terms] OR "lupus erythematosus, systemic"[MeSH Terms])
Embase	(Cytokines.mp. or *cytokine/ or Chemokines.mp. or *chemokine/ or Interleukins.mp. or *interleukin derivative/ or Tumor Necrosis Factors.mp. or *tumor necrosis factor/ or Interferons.mp. or *interferon/) and (Depressive disorder.mp. or *depression/ or Depressive Disorder, Major.mp. or *major depression/) and (Systemic Lupus Erythematosus.mp. or *systemic lupus erythematosus/)
EBSCO	(Cytokines OR Chemokines OR Interleukins OR Tumor Necrosis Factors OR Interferons ) AND (Depression OR Depressive disorder OR Depressive Disorder, Major ) AND ( Lupus Erythematosus, Systemic OR Systemic Lupus Erythematosus)
Google Scholar	("Cytokines" OR "chemokines" OR "interleukins" OR "tumor necrosis factors" OR "interferons") AND ("depressive disorder" OR "depression" OR "depressive disorder, major") AND ("lupus erythematosus, systemic")
SciELO	(lupus eritematoso sistémico) AND (citoquina) AND (depresión ) OR (factor de necrosis tumoral)
ScienceDirect	(Cytokines OR Chemokines OR Interleukins OR "Tumor Necrosis Factors" OR Interferons) AND (Depression OR "Depressive disorder" OR "Depressive Disorder, Major") AND ("Systemic Lupus Erythematosus")

B) Checklist PRISMA.

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Carátula
<b>ABSTRACT</b>			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	Abstract/Resumen
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	1-3
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	4-5
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	6-7
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	6
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	7-8
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	8-9
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	8-9
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	8-10
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	10
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently,	9

		and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	-
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	8-10
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	-
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	10
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	-
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	-
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	-
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	-
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	-
<b>RESULTS</b>			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	11, Figura 1
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	11
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	11-16
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	11, Tabla 1
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	Figura 2
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	11, Tabla 1
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision	-

		(e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	-
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	-
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	-
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	-
<b>DISCUSSION</b>			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	16-21
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	21-22
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	21-22
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	22
<b>OTHER INFORMATION</b>			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	-
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	Material suplementario
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	Material suplementario
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	Fuente de financiamiento
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	Declaración de autores
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	Declaración de autores

**\*Ítem 24c:**

Durante la ejecución del trabajo, se envió una enmienda que incluyó 3 cambios a realizar:

1. Se cambió el título del trabajo de investigación de “Asociación de concentración de citoquinas con síntomas depresivos en pacientes con lupus eritematoso sistémico: una revisión sistemática” a “Principales citoquinas en pacientes con lupus eritematoso sistémico y síntomas depresivos: una revisión sistemática” debido a que el estudio, cuyo objetivo primario es describir las principales citoquinas asociadas a síntomas depresivos en pacientes con LES, es principalmente descriptivo y realizará un resumen de la evidencia actual a través de una revisión sistemática, no será posible realizar asociaciones.
2. Se modificó los objetivos de estudio sin cambiar la idea principal de cada objetivo, se cambiaron algunos términos para ser más precisos con lo que se hallará en el estudio, dado que, al ser un estudio descriptivo, se realizará un resumen de la evidencia actual, se consideró que el término “describir” permite definir mejor lo que se espera encontrar al realizar la revisión sistemática, puesto que no es posible hallar diferencias como tal, únicamente describirlas.
3. Se modificaron los límites de edad en los criterios de elegibilidad y se decidió incluir a individuos de todas las edades por la cantidad limitada de artículos encontrados a fin de obtener una mayor cantidad de estudios.