UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

LA NEUROINFLAMACIÓN COMO DESENCADENANTE DEL TRASTORNO DEPRESIVO

MONOGRAFÍA

Presentada a la honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Andrea Renatta Cortez Pardo

Marrian García Hernández

Médico y Cirujano

Guatemala, septiembre 2020

El infrascrito Decano y el Coordinador de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG-, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que:

Las estudiantes:

1.	MARRIAN GARCÍA HERNÁNDEZ	201310468	2491203560101
2.	ANDREA RENATTA CORTEZ PARDO	201407514	2712578300101

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA, titulado:

LA NEUROINFLAMACIÓN COMO DESENCADENANTE DEL TRASTORNO DEPRESIVO

Trabajo asesorado por la Dra. Lourdes Corado Aguilar y revisado por el Dr. Herbert Díaz Tobar, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firman y sellan la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el ocho de octubre del dos mil veinte

USAC TRICENTENARIA
COORDINACION DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN -COTRAG-

Dr. C. César Oswaldo García García
Coordinador

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO

Vo.Bo.
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
Decano

El infrascrito Coordinador de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que las estudiantes:

1.	MARRIAN GARCÍA HERNÁNDEZ	201310468	2491203560101
2.	ANDREA RENATTA CORTEZ PARDO	201407514	2712578300101

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA, titulado:

LA NEUROINFLAMACIÓN COMO DESENCADENANTE DEL TRASTORNO DEPRESIVO

El cual ha sido revisado y aprobado como profesor (a) de esta Coordinación: ***Dra. Zully Karin Lizette Slowing Umaña*** y, al establecer que cumplen con los requisitos establecidos por esta Coordinación, se les AUTORIZA continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General. Dado en la Ciudad de Guatemala, el ocho de octubre del año dos mil veinte.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

USAC TRICENTENARIA
COORDINACION DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN -COTRAG-

Dr. C. César Oswaldo García García
Coordinador

Guatemala, 8 de octubre del 2020

Doctor
César Oswaldo García García
Coordinador de la COTRAG
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Dr. García:

Le informamos que nosotras:

1. MARRIAN GARCÍA HERNÁNDEZ _____
2. ANDREA RENATTA CORTEZ PARDO _____

Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulado:

LA NEUROINFLAMACIÓN COMO DESENCADENANTE DEL TRASTORNO DEPRESIVO

Del cual el asesor y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesora: Dra. Lourdes Corado Aguilar

Dra. Lourdes C. de Herrera
MEDICO Y CIRUJANO
Colegiado No. 8214

Revisor: Dr. Herbert Díaz Tobar
Reg. de personal 930316

Herbert Eduardo Diaz Tobar
MEDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO No. 8,211

DEDICATORIA

A la vida, porque mediante sus azares y enseñanzas, me ha permitido llegar al lugar en donde estoy.

A mi mamá, por el apoyo, la paciencia y el inmenso amor. Este logro es de ambas.

A mis hermanos, por los consejos, los mimos, el cariño, la confianza, la paciencia y las pláticas.

A mi familia, por las palabras de ánimo, las lecciones, los almuerzos y atarme con sus palabras.

A mis amigos, por las risas, los buenos momentos compartidos, el apoyo en los días difíciles y ser un espacio seguro.

A la Universidad San Carlos de Guatemala, por brindarme las herramientas y los conocimientos necesarios para cumplir esta meta.

Andrea Renatta Cortez Pardo

A mis papás, por ser mi verdadero apoyo incondicional; a mi papá por ser el cimiento de mí vida y a mi mamá que aunque hoy ya no estés, siempre fuiste mi inspiración.

A mis hermanos; Negro, aunque tampoco estés para ser testigo que “no arrugué el sueño de ser doctora”, Luis porque gracias a ti soy mejor persona todos los días y Beto por ser mi mejor amigo y guía en la vida.

A toda mi familia, por esperar este logro con la misma ilusión que yo lo hacía.

A mis amigas y amigos, de la vida y universidad, por su apoyo y por todas las experiencias vividas que siempre serán gratos recuerdos.

A la Universidad San Carlos de Guatemala y el pueblo de Guatemala por permitirme esto.

Marrian García Hernández

AGRADECIMIENTOS

A nuestra asesora, Dra. Lourdes Corado

A nuestro revisor, Dr. Herbert Díaz

A nuestra revisora, Dra. Zully Karin Slowing Umaña

A mi compañera y amiga Renatta Cortez

A la Universidad San Carlos de Guatemala

ÍNDICE

Prólogo

Introducción……i

Planteamiento del problema……..iii

Objetivos……...iv

Objetivo general……iv

Objetivos específicos……iv

Métodos y técnicas……..v

Contenido temático……..1

CAPÍTULO 1: LA INFLAMACIÓN……....1

CAPÍTULO 2: BASES CELULARES DE LA NEUROINMUNOLOGÍA Y LA NEUROINFLAMACIÓN……...11

CAPÍTULO 3: LA INFLAMACIÓN Y LA NEUROINFLAMACIÓN EN EL TRASTORNO DEPRESIVO……..28

CAPÍTULO 4: ANÁLISIS……38

Conclusiones……..42

Recomendaciones……44

Referencias bibliográficas……45

Anexos……74

Anexo 1 Tablas de matrices……..……74

Anexo 2 Siglario……76

Índice accesorio……78

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores, es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

PRÓLOGO

Establecer un tema de investigación es una tarea que siempre debe iniciar por alguna pregunta de interés para el autor, es así como se logró decidir el tema de esta monografía; por el interés de las autoras por el campo de la salud mental. Quedando establecido el tema a tratar, se fueron cumpliendo paso a paso, los estándares necesarios para realizar una monografía que llenara los requisitos para constituirse satisfactoriamente en nuestro trabajo de graduación.

Es importante mencionar que esta monografía se basó en una exhaustiva revisión bibliográfica, guiada por criterios de validez científica. Fue la constante lectura del tema lo que propició la capacidad para diferenciar información de línea sobre el tema, de la que podría crear redundancia o disyuntiva; y utilizar la que facilitaría cumplir con los objetivos que se establecieron. Logrando así, tener un arsenal suficiente de conocimiento para realizar una fina descripción y análisis.

Esta monografía facilitará el entendimiento, para cualquier lector que decida acudir a este trabajo, de las bases de conocimiento fundamentales de cómo el cuerpo humano funciona más como resultado de la interacción de sus sistemas que si éstos se estudian por separado. Así lo aborda la psiconeuroinmunoendocrinología. Es este entendimiento lo que ayuda a la comprensión de cómo se da la neuroinflamación por un estrés social y de cómo la misma puede llegar a evidenciarse en padecimientos psiquiátricos, específicamente las alteraciones del estado del ánimo, entre ellos el trastorno depresivo.

De esta manera se hace la invitación a leer el presente trabajo de graduación, en modalidad de monografía, con un tema de conocimiento de vanguardia; que además de mantener un enfoque integrador, ha alcanzado una visión que incluye diferentes disciplinas de la medicina general, aumentando así su nivel de interés y su valor intelectual.

INTRODUCCIÓN

El estudio de los mecanismos que subyacen al desarrollo de enfermedades es fundamental para una adecuada intervención. En las últimas décadas, se ha demostrado que el sistema inmunológico y la inflamación están relacionadas con la aparición de un gran número de enfermedades; de hecho, más del 60% del número total de muertes en el mundo en el 2016, fueron a causa de enfermedades no transmisibles, relacionadas con inflamación crónica.[1, 2]

La interacción entre el sistema inmunológico, específicamente la inflamación, con el sistema nervioso, el sistema endócrino y las enfermedades psiquiátricas, tienen un importante efecto en la salud, enfermedad y comportamiento humano; esta relación es objeto de estudio de la psiconeuroinmunoendocrinología.[3] Entre los hallazgos obtenidos por la psiconeuroinmunoendocrinología, sobresale el reconocimiento de que procesos psicosociales, como el estrés psicológico, pueden desencadenar una respuesta inflamatoria, y contribuir con la aparición de enfermedades físicas y mentales.[4]

La respuesta inflamatoria es una herramienta del sistema inmunológico para defenderse de estímulos potencialmente dañinos. Esta inicia por la identificación de patrones moleculares exógenos o endógenos y desencadena una serie de pasos que llevan a la aparición de signos clínicos (rubor, tumor, calor y dolor) e, idealmente, a la eliminación del agente causal y la resolución de la inflamación.[5] Sin embargo, de no resolverse la respuesta inflamatoria, esta se prolonga dando lugar a la inflamación crónica, implicada en el comienzo, mantenimiento y progresión de enfermedades.[6]

Así como el sistema inmunológico tiene la capacidad de identificar estímulos y responder a ellos, el sistema nervioso identifica señales de la periferia y efectúa acciones en respuesta a ellas. Además, ambos sistemas se comunican y trabajan en conjunto para proteger al organismo del peligro.[7] De tal manera, cuando las células inmunes del sistema nervioso central identifican estímulos dañinos, tales como infecciones, lesiones o estrés, se desencadena una respuesta inflamatoria en el sistema nervioso central, conocida como neuroinflamación.[8]

Durante la neuroinflamación, se activan las células de la microglía, las células inmunes residentes del sistema nervioso central, y liberan mediadores inflamatorios al cerebro, incluyendo citocinas inflamatorias y quimiocinas.[8] Las citocinas inflamatorias se han relacionado con la aparición de enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas. De la misma manera, pueden llegar a causar cambios en el comportamiento, resultando en una sintomatología parecida a aquella de los episodios depresivos.[9] Además, las citocinas inflamatorias intervienen en múltiples procesos relacionados a la fisiopatología del trastorno depresivo.[10] Por lo tanto, la

neuroinflamación, la activación de las células de la microglía y las citocinas inflamatorias en el cerebro se han propuesto como desencadenantes del trastorno depresivo.

En la presente monografía se explorará la relación que existe entre el sistema inmunológico y el sistema nervioso y de qué manera las células de ambos sistemas pueden enviar y recibir señales para cumplir con su tarea para preservar homeostasis. Asimismo se describirá el proceso de la neuroinflamación, así como las funciones de las principales células involucradas en esta: las células de la microglía. Por último, se presentarán las características del trastorno depresivo y su fisiopatología y de qué manera la neuroinflamación puede llegar a desencadenarlo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La inflamación es una respuesta del cuerpo humano hacia estímulos dañinos; esta puede ser provocada por una gran cantidad de factores, como patógenos, componentes tóxicos, células dañadas y estrés psicológico. El objetivo de la inflamación es eliminar el estímulo dañino e iniciar el proceso de curación. Sin embargo, al estar expuestos a estos estímulos de manera prolongada, se crea un estado de inflamación crónica, la cual puede desencadenar diversas enfermedades.[6, 11]

La respuesta inflamatoria también se desarrolla en el cerebro y médula espinal, proceso conocido como neuroinflamación. Esta inflamación está mediada por la producción de citocinas, especies reactivas de oxígeno y segundos mensajeros. Estos mediadores son producidos por células propias del sistema nervioso central, especialmente las células de la microglía. El aumento de la actividad de estas células cerebrales ha sido relacionado con la aparición de enfermedades mentales, como trastorno depresivo, trastorno bipolar y esquizofrenia.[8, 12, 13]

A su vez, las citocinas pro-inflamatorias están relacionadas con el aparecimiento de síntomas depresivos. Esto puede ocurrir de manera directa, observada por síntomas depresivos asociados a tratamiento de interferón-alfa (IFNα) en pacientes con hepatitis C. Así como de manera indirecta, afectando procesos enzimáticos, como el aumento en la actividad de la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), causando un desbalance en la producción de sustancias neurotóxicas.[9, 14]

Por lo tanto, se puede observar que un estado pro-inflamatorio está implicado en la aparición de síntomas asociados al trastorno depresivo. Considerando la alta prevalencia de esta enfermedad, así como lo discapacitante que puede llegar a ser, se considera relevante el estudio de los mecanismos mediante los cuales la inflamación crónica puede llegar a desencadenarla. Por ende, surge la pregunta: ¿Qué rol tiene la neuroinflamación como desencadenante del trastorno depresivo?

OBJETIVOS

Objetivo general

Analizar el rol de la neuroinflamación como desencadenante del trastorno depresivo

Objetivos específicos

1. Identificar la relación entre el sistema inmunológico y el sistema nervioso.
2. Determinar los efectos de la respuesta inflamatoria en el cerebro.
3. Establecer los mecanismos de la neuroinflamación implicados en la patogénesis del trastorno depresivo.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

La presente monografía es una investigación descriptiva, cuya ejecución comenzó con la elección del tema, tomando en cuenta interés y significación personal, y su consecuente definición y delimitación. Posteriormente, se formularon las preguntas de investigación, que dieron lugar a los objetivos. Se elaboraron tres capítulos en el cuerpo de la monografía, cada uno para desarrollar las preguntas y objetivos planteados, producto de la revisión bibliográfica.

La recopilación de información se realizó mediante una revisión sistemática de distintas fuentes bibliográficas. Se buscó literatura de un máximo de cinco años de antigüedad, en idioma español e inglés, que cumpliera con criterios de validez científica y relevancia para el tema elegido.

Se utilizaron fuentes primarias, tales como libros, revistas científicas, periódicos, tesis e informes de instituciones públicas y privadas; fuentes secundarias, como enciclopedias y bases de datos; y fuentes terciarias, como guías de obras de referencia.

Se accedió a metabuscadores y bases de datos, tales como PubMed y Google Scholar. Además, se consultó con la Dra. Lourdes Corado, médica y cirujana especialista en psiquiatría egresada de la Universidad Francisco Marroquín, directora del Departamento de Psicología de la Universidad Francisco Marroquín y asesora de la presente monografía.

Las palabras claves que se utilizaron en la recopilación bibliográfica son: “inflamación”, “citocinas”, “psiconeuroinmunoendocrinología”, “neuroinmunología”, “microglía”, “depresión” y “quinurenina”. Según se especifica en las tablas de matrices, ubicadas en el anexo 1.

CAPÍTULO 1: LA INFLAMACIÓN

SUMARIO

- **Generalidades**
- **Inflamación aguda**
- **Inflamación crónica**
- **Mediadores de la inflamación**
- **Factores de riesgo asociados al desarrollo de inflamación crónica**
- **La inflamación en la patogenia de enfermedades**
- **El estrés y la inflamación**

El presente capítulo expone las generalidades del sistema inmunológico y su respuesta innata y rápida hacia los estímulos nocivos: la inflamación. Se exploran las características de la inflamación aguda y la inflamación crónica, y los mediadores que participan en ellas. Se determina también los factores de riesgo asociados al desarrollo de la inflamación crónica y de qué manera la inflamación está implicada en la patogenia de enfermedades. Por último, se plantea el efecto que tiene el estrés en la respuesta inflamatoria.

Con el fin de mantener la homeostasis, el cuerpo humano posee numerosos mecanismos para defenderse del peligro; estructuras como la piel y la mucosa del sistema gastrointestinal sirven como escudo a microorganismos externos, así como el pH ácido del estómago representa una barrera química.[15] Se llevan a cabo además, procesos moleculares y celulares de mayor complejidad con el fin de deshacerse del agente dañino; estos procesos se conocen como respuesta inflamatoria.[6]

La respuesta inflamatoria, además de proteger al cuerpo humano de sustancias nocivas y estímulos que pueden ir en detrimento de la salud, está involucrada en la aparición de enfermedades. Específicamente la respuesta inflamatoria prolongada o inflamación crónica, se considera desencadenante de diversas patologías, incluyendo enfermedades cardiovasculares, metabólicas, neurológicas y psiquiátricas.[15]

Entre las sustancias involucradas en la inflamación, resalta el papel de las citocinas; estas poseen importantes funciones como mediadoras de la respuesta inflamatoria, su inicio y propagación, y están implicadas en la aparición e identificación de enfermedades.[16]

Tomando en cuenta lo anterior, el estudio de la respuesta inflamatoria como desencadenante de numerosas enfermedades, es imperativo para la comprensión de su fisiopatología y la capacidad de tomar acciones eficaces en cuanto a su prevención y tratamiento.

1.1 Generalidades

El sistema inmunológico consiste en estructuras y procesos biológicos que protegen al cuerpo humano de agresiones y patógenos. Se divide clásicamente en sistema inmunológico innato y adquirido. La inmunidad innata es la primera línea de defensa contra las infecciones o daños celulares, es inespecífica y rápida, activándose entre minutos y horas seguidas a la lesión; la respuesta inflamatoria es parte de la inmunidad innata. La inmunidad adquirida es específica, cuenta con memoria inmunológica y tarda días en aparecer.[15, 17]

La inflamación es la respuesta del sistema inmunológico hacia estímulos dañinos, como infecciones, muerte celular, cuerpos extraños y estrés. Actúa removiendo el estímulo dañino e iniciando el proceso de curación.[6] Por lo tanto, la inflamación es un proceso necesario para mantener la homeostasis. Sin embargo, de no ser capaz de remover el estímulo dañino, la respuesta se prolonga causando inflamación crónica, responsable de la aparición de enfermedades.[11]

La respuesta inflamatoria consiste en una serie de pasos que la llevan a cumplir su objetivo: reconocimiento del estímulo dañino, reclutamiento de leucocitos y proteínas plasmáticas hacia el sitio de agresión, activación de los leucocitos y proteínas plasmáticas para la destrucción y eliminación del estímulo dañino, regulación de la respuesta y finalmente, la resolución.[5] Para que esto ocurra, deben de haber reacciones tanto vasculares como celulares, desencadenadas por mediadores de la inflamación, descritos en la sección 1.4.

1.2 Inflamación Aguda

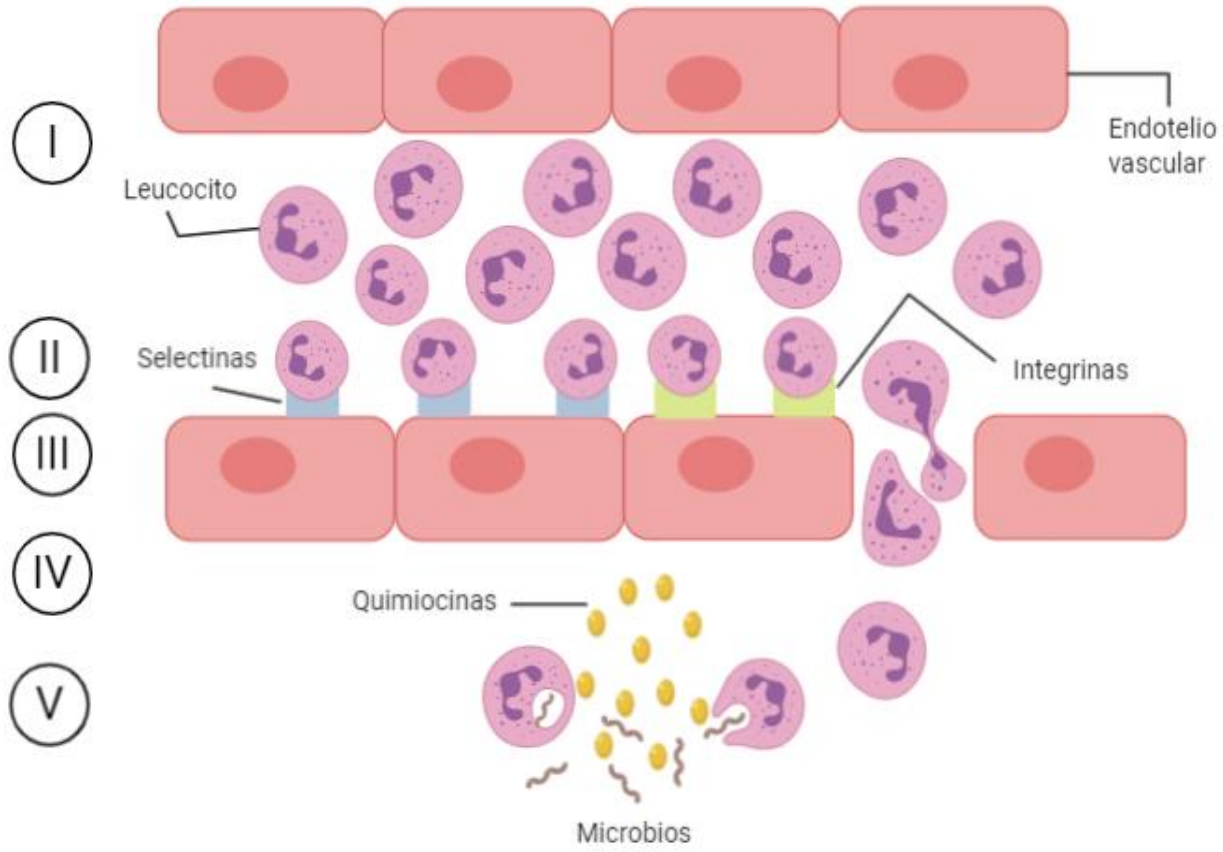
La respuesta inflamatoria aguda comienza con reacciones celulares, cuando los receptores de reconocimiento de patrón (PRRs) de las células tisulares, identifican estructuras patógenas llamadas patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), o bien, señales endógenas activadas durante daño celular o tisular, llamadas patrones moleculares asociados a peligro (DAMPs).[18] Los PRRs se encuentran tanto en células inmunitarias, como macrófagos y células dendríticas, y no inmunitarias, como células epiteliales y fibroblastos. Al reconocer estas señales, las células liberan mediadores que desencadenan las reacciones inflamatorias.[19]

Las reacciones vasculares consisten en cambios en el calibre y flujo de los vasos sanguíneos. Los mediadores inflamatorios, principalmente la histamina, inducen la vasodilatación, que resulta en un aumento del flujo de la sangre, causando calor y eritema. Posteriormente, ocurre un aumento en la permeabilidad de los vasos sanguíneos, lo que conlleva una extravasación de líquidos y proteínas, resultando en edema. La pérdida de líquido unida a la vasodilatación, causa estasis sanguínea, permitiendo que leucocitos se acumulen en el endotelio vascular.[5,20] Los

leucocitos acceden a los sitios de inflamación a través de los vasos sanguíneos, por un proceso llamado migración, que incluye varias etapas. Primero, ocurre la migración de los leucocitos, localizándose en la periferia de estos vasos. Segundo, los leucocitos forman interacciones leves con las células endoteliales, interacciones mediadas por selectinas, cuya expresión es inducida por dos citocinas inflamatorias: el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina 1 (IL-1); este paso recibe el nombre de rodamiento. Tercero, los leucocitos se adhieren al endotelio, formando interacciones más fuertes mediadas por integrinas y activadas por quimiocinas. Al estar adheridos los leucocitos al endotelio vascular, comienza el siguiente paso llamado diapédesis, el cual consiste en la migración de los leucocitos a través de los espacios interendoteliales, proceso estimulado por quimiocinas.[5,21,22]

Luego de salir de la circulación, los leucocitos migran al sitio de lesión o infección siguiendo un gradiente quimiotáctico, creado por quimiocinas y otras sustancias; este proceso es conocido como quimiotaxia.[23] Al encontrarse en el sitio de inflamación, los leucocitos se activan al reconocer los patógenos y comienza la fagocitosis y eliminación del agente causal de la inflamación. Los leucocitos involucrados en la respuesta inflamatoria varían según el tiempo de evolución. Los neutrófilos predominan el infiltrado inflamatorio durante las primeras 6 a 24 horas después de activada la inflamación aguda. En las siguientes 24 a 48 horas son reemplazados por monocitos.[5]

Figura 1.1 Migración leucocitaria



Fuente: Elaboración propia, adaptado de Kumar V, et al.[5]

Migración leucocitaria con neutrófilos. **I** Migración de los leucocitos al sitio de estasis sanguínea, **II** rodamiento mediado por selectinas, **III** adhesión de leucocitos al endotelio por las integrinas, **IV** diapédesis y **V** las quimiocinas producen el gradiente quimiotáctico para atraer los leucocitos e iniciar la fagocitosis.

Para recuperar la homeostasis posterior a una respuesta inflamatoria, es necesaria su resolución, la cual implica la eliminación de microbios y residuos celulares. El proceso de resolución está mediado por una serie de factores, que ocurren por la secreción de citocinas anti inflamatorias por parte de los macrófagos y otras células, la liberación de resolvinas y la disminución de la concentración de quimiocinas, implicando una menor migración de leucocitos hacia los tejidos dañados.[24, 25]

La incapacidad de resolución de la inflamación, ya sea por la persistencia del estímulo dañino o por algún problema en el proceso de curación y retorno a la homeostasis, puede desencadenar un estado de inflamación crónica, responsable del desarrollo de numerosas enfermedades.

1.3 Inflamación crónica

La inflamación crónica es una respuesta prolongada, en la que los procesos de la inflamación aguda persisten. Esto puede presentarse en distintas situaciones: infecciones recurrentes, o incapacidad de eliminar el agente causal de infección; exposición prolongada a irritantes o agentes potencialmente tóxicos; desórdenes autoinmunes, en donde el sistema inmune reconoce al propio cuerpo como agente extraño; o al haber una activación excesiva del sistema inmune hacia sustancias ambientales usualmente inocuas.[2, 5, 26]

La inflamación crónica presenta varias características que difieren de la inflamación aguda: la infiltración celular está formada por células mononucleares, como macrófagos, linfocitos y células plasmáticas, que contribuyen a prolongar la reacción mediante la secreción de citocinas; puede haber destrucción tisular inducida por el agente causal persistente y células inflamatorias; y se presentan intentos de curación, desarrollados mediante proliferación de vasos sanguíneos y fibrosis.[5] Además, generalmente es de una menor magnitud, y no presenta síntomas propios de la inflamación aguda, como calor, eritema y edema.[27]

Asimismo, participan mediadores inflamatorios distintos que en la respuesta inflamatoria aguda. Los macrófagos que migran hacia los sitios inflamatorios pueden ser activados por interferón gamma (IFN- γ), interleucina 4 (IL-4) e interleucina 13 (IL-13). Los linfocitos secretan interleucina 17 (IL-17), que inducen la secreción de quimiocinas, responsables del reclutamiento de los leucocitos. Y los macrófagos secretan interleucina 12 (IL-12) que estimula la respuesta de los linfocitos.[5]

Esta respuesta prolongada del sistema inmune comparte su origen con la inflamación aguda, sin embargo las diferencias en cuanto a sus causas, morfología, mediadores y duración, interrumpe la homeostasis y puede llegar a desencadenar enfermedades.

1.4 Mediadores de la Inflamación

Existe un gran número de mediadores de la inflamación; algunos resaltan por su papel en la aparición de los síntomas propios de la inflamación, así como por producir cambios en el comportamiento. Además, algunos pueden servir como biomarcadores, y permitir la identificación de la respuesta inflamatoria y patologías relacionadas.

Los mediadores de la inflamación son secretados por células involucradas en la respuesta inflamatoria, como macrófagos y células dendríticas, o producidas por proteínas plasmáticas.[5] Llevan a cabo una gran variedad de funciones, siendo fundamental para un adecuado inicio, progresión y resolución de la inflamación.

La histamina, liberada por mastocitos, basófilos y plaquetas, causa vasodilatación y el aumento de permeabilidad vascular. Las prostaglandinas, producidas por leucocitos, células endoteliales y otros tipos celulares, estimulan la vasodilatación, el dolor y la fiebre. Los leucotrienos, sintetizados a partir del ácido araquidónico, están implicados en la quimiotaxia, adhesión y activación de leucocitos. El factor activador de plaquetas produce vasodilatación, aumento de permeabilidad vascular y quimiotaxia. Existen, además, muchos otros mediadores con importantes funciones, tales como serotonina, cininas, tromboxano y neuropéptidos.[5, 28]

Las citocinas representan un importante grupo de mediadores inflamatorios. Son proteínas producidas por un amplio número de células, como macrófagos, mastocitos, linfocitos, células endoteliales, fibroblastos, entre otras. Están involucrados en la promoción y regulación de la respuesta inflamatoria, con función pro-inflamatoria y anti inflamatoria, así como en la proliferación, diferenciación, activación y motilidad celular.[29] Poseen actividad autocrina, en el sitio donde son producidas; paracrina, en células adyacentes o cercanas; y endocrina, en células distantes.[30] Las citocinas pueden, además, ser útiles como biomarcadores de diagnóstico, pronóstico o tratamiento.[16] Existen diversos grupos de citocinas, incluyendo las quimiocinas, interleucinas (IL), factores de necrosis tumoral (TFN) e interferones (IFN).

La interleucina 1 (IL-1) es una citocina pro-inflamatoria, involucrada en diversas funciones durante la inflamación. Es liberada por múltiples células, incluyendo macrófagos, monocitos, linfocitos, neutrófilos, y fibroblastos.[31] Durante la respuesta inflamatoria, la IL-1 estimula las selectinas que permiten a los leucocitos realizar el rodamiento sobre la pared endotelial previo a su migración a los sitios de inflamación, estimula la secreción de otras citocinas, ocasiona fiebre mediante la liberación de prostaglandinas y estimula la producción de proteínas de fase aguda.[32] Ha sido relacionada con la aparición de enfermedades, especialmente la IL-1β, la cual está involucrada en enfermedades autoinmunes, infecciosas, degenerativas y autoinflamatorias.[30]

La interleucina 6 (IL-6) también cumple importantes funciones en el contexto de la inflamación. Es producida por macrófagos, linfocitos, células endoteliales, fibroblastos, eosinófilos, y otras células.[31] Durante la respuesta inflamatoria, induce la diferenciación y activación de linfocitos T y B, y la producción de proteínas de fase aguda, específicamente la proteína C reactiva (CRP), biomarcador importante de inflamación sistémica y en diversas enfermedades.[33-35] Los efectos de la IL-6 han sido implicados, además, en enfermedades vasculares, el metabolismo de los lípidos, resistencia a la insulina, actividades mitocondriales, sistema neuroendocrino y comportamiento neuropsicológico.[36]

El factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) es producido por una gran variedad de células, principalmente macrófagos, linfocitos T, neutrófilos, mastocitos, células endoteliales, fibroblastos

y adipocitos. Durante la respuesta inflamatoria, estimula la expresión de selectinas, induce la expresión de quimiocinas, la activación de leucocitos, y está implicado en los efectos sistémicos de la inflamación y en la producción de proteínas de fase aguda. También tiene la capacidad de limitar la duración y extensión de la inflamación.[30,31] Además, está relacionado con los procesos inflamatorios en enfermedades autoinmunes, como artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn.[30]

Estas citocinas, IL-1, IL-6 y TNFα, así como el interferón alfa (IFNα), están asociadas con un cambio de comportamiento, conocido como *sickness behavior,* literalmente comportamiento de enfermedad, caracterizado por fatiga, lentitud psicomotora, retraimiento social, dolor, anorexia y anhedonia.[4,11,15] Estas citocinas inflamatorias actúan sobre distintas regiones cerebrales, incluyendo el hipotálamo, cuya activación se ha propuesto que regula la aparición del comportamiento de enfermedad.[37,38] Esto permite que el individuo enfermo concentre su energía en la resolución de la inflamación y recuperación de la enfermedad. Estas características conductuales se pueden observar, además, durante episodios depresivos.[39, 40]

1.5 Factores de riesgo asociados al desarrollo de inflamación crónica

Existen varios factores de riesgo asociados al desarrollo de la inflamación crónica. La edad avanzada, caracterizada por un aumento en la secreción de mediadores inflamatorios como interleucinas y quimiocinas, contribuye a un estado pro-inflamatorio sistémico.[41]

Los estilos de vida juegan también un papel importante en su desarrollo. La actividad física tiene la capacidad de disminuir la inflamación, gracias a la secreción de citocinas y otras proteínas durante la contracción muscular; por el contrario, poca actividad física está relacionado con un aumento de proteínas y citocinas inflamatorias.[27] La obesidad, específicamente el tejido adiposo visceral, está implicado en la secreción de sustancias pro-inflamatorias, como adipocinas y citocinas.[42] Una dieta basada en alimentos altos en azúcar refinada y grasas trans, altera la microbiota intestinal y está asociada a una mayor producción de moléculas pro-inflamatorias.[43] El estrés psicológico crónico está asociado a disrupciones en la regulación de la inflamación, resultando en una mayor producción de citocinas inflamatorias; de hecho, se ha demostrado que el estrés psicológico durante la niñez está asociado a un aumento crónico de mediadores inflamatorios durante la vida adulta.[44] La exposición a contaminantes, fumar, los trastornos del sueño y los xenobióticos, también están asociados a un estado de inflamación crónico.[27]

Intervenciones en el estilo de vida, por lo tanto, representan una gran oportunidad para disminuir el nivel de inflamación crónica, y por lo tanto la incidencia, prevalencia y mortalidad de las enfermedades no transmisibles, pudiendo tener un gran impacto en la salud pública.

1.6 La inflamación en la patogenia de enfermedades

Como se ha indicado previamente, la inflamación, específicamente un estado de inflamación sistémico crónico, está relacionado con la aparición de múltiples enfermedades. Esto cobra aún más importancia considerando que estas enfermedades están implicadas en más de la mitad de muertes a nivel mundial, incluyendo enfermedades cardiovasculares, enfermedades metabólicas, cáncer y enfermedades neurodegenerativas.[1,6,15] Además, la inflamación está relacionada con el trastorno depresivo, el cual afecta alrededor de 300 millones de personas en todo el mundo y es una de las primeras causas de discapacidad a nivel global.[45] Considerando lo anterior, es de suma importancia comprender las implicaciones de esta relación, y así desarrollar intervenciones, tanto preventivas como terapéuticas, para la disminución de esta importante carga a la salud pública.

Las enfermedades cardiovasculares y su patología subyacente, la ateroesclerosis, son la mayor causa de muerte en el mundo.[1] La respuesta inflamatoria está implicada en la patogenia de la ateroesclerosis mediante múltiples procesos. La lesión o disfunción endotelial causa migración de leucocitos al área dañada, los cuales secretan citocinas y quimiocinas, especialmente IL-1, IL-6 y TNFα, causando una mayor adhesión leucocitaria al endotelio vascular, formación de células espumosas, proliferación de músculo liso y activación de más leucocitos.[46] Los macrófagos son los principales leucocitos implicados en la lesión ateroesclerótica, los linfocitos T y los mastocitos también tienen una participación importante.[15] La IL-6 y la PCR, importantes biomarcadores de inflamación, son considerados indicativos y potencialmente predictivos de la ateroesclerosis.[11]

El síndrome metabólico, resistencia a la insulina y dislipidemia, son desórdenes metabólicos que poseen una alta morbimortalidad y se relacionan con la inflamación mediante varios mecanismos. Por ejemplo, el tejido adiposo, aumentado en desórdenes metabólicos, produce adipocinas, con estructura similar a las citocinas, tienen propiedades pro-inflamatorias y pueden estimular la producción de IL-G, TNF-α y otras citocinas inflamatorias.[47] Asimismo, señales pro-inflamatorias, como disrupción de vías metabólicas y secreción de citocinas inflamatorias, activan enzimas que bloquean la acción de la insulina.[48,49] La IL-6 y la PCR también han sido identificadas como predictores del desarrollo de diabetes mellitus.[15]

La respuesta inflamatoria, además, puede tener lugar en el cerebro, causando enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas. Esta respuesta inflamatoria central, o neuroinflamación, tiene la capacidad de aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a mediadores inflamatorios y aumentar la actividad de la microglía, que a su vez produce citocinas pro-inflamatorias; estos procesos están relacionados con el desarrollo de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia y trastorno depresivo.[11] La identificación de biomarcadores

inflamatorios, como IL-1, IL-6 y CPR, se han relacionado con procesos neurodegenerativos, trastornos depresivos y la respuesta al tratamiento antidepresivo.[50]

1.7 El estrés y la inflamación

La psiconeuroinmunoendocrinología, que estudia la relación entre el sistema inmunológico, el sistema nervioso, el sistema endócrino y la psiquiatría, como se ha mencionado previamente, es un campo que ha tenido importantes avances en las últimas décadas. Ha permitido visualizar la salud como una interacción entre múltiples factores e identificar diversos mecanismos que dan lugar al desarrollo de enfermedades, centrando la atención en la relación entre la mente y el cuerpo, así como los diversos estímulos, tanto internos como externos, que tienen la capacidad de afectar esta interacción y por lo tanto, causar enfermedades de diversa índole.

El estrés ha recibido especial atención en el contexto de esta interacción, ya que su capacidad para desregular los procesos inflamatorios lo involucran en el desarrollo de enfermedades, como se presenta a continuación.

El estrés está definido como una amenaza, real o percibida, a la homeostasis, que puede ser provocado por diversos factores, tanto internos como externos, y causa una respuesta en el sistema endocrino, sistema nervioso y sistema inmune.[51] Este puede ser agudo, con duración de minutos a horas, o crónico, persistiendo durante días, semanas o meses. Estímulos estresantes crónicos pueden desencadenar un estado de inflamación sistémica crónica.[14, 52]

Al estar expuesto a estímulos estresantes, incluyendo el estrés psicológico, el cuerpo humano responde activando el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) y el sistema nervioso autónomo (SNA).[14]

La activación del HHA en respuesta al estrés desencadena la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) por parte de las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo, la cual es liberada al sistema porta hipofisario, y estimula la secreción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH); esta hormona, a su vez, estimula la secreción de glucocorticoides a la circulación sistémica.[53,54] En situaciones normales, los glucocorticoides poseen actividad antiinflamatoria, sin embargo, elevaciones prolongadas de cortisol, el glucocorticoide de mayor importancia secretado a la circulación, causa una insensibilidad o resistencia a los glucocorticoides, implicando una menor respuesta de las células inmunes a su capacidad antiinflamatoria y resultando en efectos pro-inflamatorios.[4] Asimismo, se ha demostrado que las citocinas pueden actuar en los receptores de glucocorticoides y aumentar de manera indirecta la síntesis de CRH, ACTH, y glucocorticoides, perpetuando aún más la relación del HHA con la inflamación.[55] Niveles aumentados de glucocorticoides afectan el hipocampo, específicamente

las células progenitoras, causando una disminución de la neurogénesis, lo cual ha sido relacionado con el trastorno depresivo.[56] De la misma manera, el efecto de los glucocorticoides en el hipocampo está relacionado con alteraciones en la capacidad de aprendizaje y memoria, fenómenos que se observan en el trastorno de estrés postraumático.[57]

El SNA y sus divisiones, el sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema nervioso parasimpático (SNP), también están implicados en la respuesta fisiológica al estrés. El SNS estimula la secreción de adrenalina y noradrenalina al ser activado por estímulos estresantes; al estar resuelta la situación estresante, se activa el SNP y secreta acetilcolina, logrando así mantener la homeostasis.[14] Sin embargo, al haber estímulos estresantes prolongados, existe una activación crónica del SNS, sin la contra regulación del SNP.[14] Por lo tanto, en situaciones de estrés crónico existen niveles periféricos aumentados de adrenalina y noradrenalina y una disminución de acetilcolina. La adrenalina y noradrenalina estimulan la secreción de citocinas pro-inflamatorias, como IL-1, IL-6 y TNF, mediado por receptores adrenérgicos en las células inmunes.[14, 15] Además, el SNP y el nervio vago, su principal componente, pueden regular la respuesta al estrés y su efecto en la inflamación; una disminución en la actividad del nervio vago está relacionado con mayores niveles de cortisol y citocinas inflamatorias, así como una menor capacidad de recuperación a estímulos estresantes.[55,58]

Por lo tanto, la respuesta inflamatoria tiene como fin proteger al cuerpo humano de estímulos dañinos; sin embargo, de no resolverse puede desencadenarse una inflamación crónica que está implicada en el desarrollo de enfermedades no transmisibles, incluyendo enfermedades cardiovasculares y metabólicas. El estrés puede desencadenar una respuesta inflamatoria y l<os estímulos estresantes prolongados pueden dar lugar a una inflamación crónica y a la aparición de patologías. Así como en la periferia, la respuesta inflamatoria puede aparecer en el cerebro, proceso conocido como neuroinflamación, la cual puede prolongarse y desencadenar enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas. La importancia de identificar estas interacciones radica en la oportunidad de intervenir en los distintos mecanismos que se entrelazan en la patogenia de las enfermedades.

CAPÍTULO 2: BASES CELULARES DE LA NEUROINMUNOLOGÍA Y LA NEUROINFLAMACIÓN

SUMARIO

- **Neuroinmunología**
- **Neuroinflamación**
- **La microglía**
- **El estrés y la microglía**
- **Mediadores inflamatorios en el SNC**
- **La barrera hematoencefálica**
- **Otras células implicadas en la neuroinflamación**
- **La neuroinflamación en el desarrollo de enfermedades**

El presente capítulo establece la relación entre el sistema inmunológico y el sistema nervioso, objeto de estudio de la neuroinmunología. Posteriormente explora la neuroinflamación y sus principales participantes, las células de la microglía, y se establece el efecto que tiene el estrés en estas células. Se determinan los efectos de los mediadores inflamatorios en el sistema nervioso central y la participación de la barrera hematoencefálica y otras células cerebrales en la neuroinflamación. Por último, se expone el papel de la neuroinflamación en el desarrollo de enfermedades.

La psiconeuroinmunoendocrinología ha permitido visualizar las interacciones entre distintos sistemas del cuerpo humano y dilucidar el origen y progresión de diversas enfermedades. En este contexto, se ha descrito a la inflamación como desencadenante de numerosas patologías, como enfermedades cardiovasculares, metabólicas y psiquiátricas.[6]

Específicamente, la inflamación en el sistema nervioso central, proceso conocido como neuroinflamación, se considera como desencadenante de enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson; y psiquiátricas, como trastorno depresivo, esquizofrenia y trastorno de estrés postraumático, también como mediadora importante en el traumatismo craneoencefálico y la lesión medular.[8,59]

Las células de la microglía, células inmunes innatas del sistema nervioso central (SNC), desempeñan un papel fundamental en la neuroinflamación y junto con otras células del sistema nervioso, células inmunes y mediadores inflamatorios, son responsables de su inicio y propagación.[60, 61] Asimismo, las células de la microglía están implicadas en el desarrollo de las patologías asociadas a la neuroinflamación.[61]

La interacción entre el sistema nervioso y el sistema inmunológico, objeto de estudio de la neuroinmunología, permite al organismo responder a estímulos dañinos y defenderse del peligro, y es necesaria para el adecuado desarrollo y funcionamiento de ambos.

Las bases celulares de la neuroinmunología y la neuroinflamación son el punto de partida para la comprensión de los procesos fisiopatológicos que culminan en la aparición de múltiples patologías crónicas y altamente discapacitantes. La identificación de las células, así como los receptores, enzimas, factores de transcripción y demás moléculas involucradas en estos procesos permite el desarrollo de tratamientos específicos con la capacidad de intervenir en distintos objetivos y lograr mejores resultados.

2.1 Neuroinmunología

El campo de estudio de la interacción entre los sistemas del cuerpo humano se ha desarrollado a lo largo de la historia: en 1964, se acuñó el término “psicoinmunología” para describir el efecto del estrés en el sistema inmunológico; posteriormente, en 1975 se introdujo el término “psiconeuroinmunología”, proponiendo una relación entre estímulos aversivos, el sistema nervioso y el sistema inmunológico.[3,7,13] A pesar del avance en estas perspectivas, durante el estudio de la salud y la enfermedad persiste el enfoque de cada sistema por separado e individual, lo que reduce la posibilidad de proveer un tratamiento completo, tomando en cuenta todas las áreas que pueden estar afectadas.

De esta manera, se ha considerado al sistema nervioso y al sistema inmunológico como independientes uno del otro; de hecho, se supone al cerebro como “inmunoprivilegiado”, en parte gracias a la presencia de la barrera hematoencefálica (BHE). Sin embargo, se ha identificado que el cerebro genera una respuesta inmunitaria, y la comunicación entre el sistema nervioso y el sistema inmunológico es fundamental para el desarrollo neuronal y la homeostasis.[62] De hecho, la BHE participa en la comunicación e interacción entre los dos sistemas.[63] Esta comunicación es bidireccional: el sistema nervioso tiene la capacidad de afectar la función del sistema inmunológico, y a su vez, la activación del sistema inmunológico tiene un impacto en el sistema nervioso.

La comunicación entre ambos se ha hecho evidente gracias a la identificación de características compartidas por las neuronas y las células inmunes. Las neuronas expresan receptores de reconocimiento de patrón (PRRs) y receptores a diversas citocinas; a su vez, células inmunes, incluyendo macrófagos, células dendríticas y linfocitos, expresan receptores colinérgicos y adrenérgicos.[64-66] Asimismo, las células inmunes tienen la capacidad de sintetizar y secretar neurotransmisores y neuromoduladores.[65,66] Estas características hacen posible la

interacción entre ambos sistemas y proporcionan al organismo la capacidad de identificar el peligro y defenderse de él.

La activación del sistema nervioso por el sistema inmunológico ocurre gracias a la detección de estímulos dañinos por las neuronas aferentes.[67] La entrada de señales inmunes al cerebro puede suceder, además, a través de órganos circunventriculares que carecen de BHE.[62] Estos órganos son: el órgano subfornical, el órgano vascular de la lámina terminal, el área postrema, el órgano subcomisural, la glándula pineal, la neurohipófisis y la eminencia media.[68]

Las neuronas aferentes, o sensoriales, transmiten información del ambiente hacia el SNC. Estas se dividen en neuronas aferentes vagales, cuyos cuerpos celulares se encuentran en el ganglio nodoso y yugular y se proyectan al encéfalo, y neuronas aferentes espinales, cuyos cuerpos celulares se encuentran en las raíces de los ganglios dorsales y se proyectan a la médula espinal.[69]

Las neuronas aferentes vagales poseen PRRs, que identifican patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), como lipopolisacárido (LPS) en las paredes bacterianas y patrones moleculares asociados a peligro (DAMPs), como adenosín trifosfato (ATP) liberado por células dañadas.[62,64,67] Asimismo, pueden identificar la respuesta inflamatoria, ya que poseen receptores de diversos mediadores de la inflamación como el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα), la interleucina 1 beta (IL-1β) y la interleucina 33 (IL-33).[62,70]

A este grupo de neuronas sensoriales pertenecen los nociceptores; receptores capaces de identificar estímulos nocivos, como cambios de temperatura y fuerzas mecánicas.[71] Los mediadores inflamatorios liberados durante la respuesta inflamatoria activan estos nociceptores, y, además, tiene la capacidad de sensibilizarlos, disminuyendo el umbral de activación y aumentando su respuesta, resultando en mayor sensación dolorosa.[67,72] Este aumento en la sensación al dolor contribuye al dolor asociado a la inflamación aguda.

Así como el sistema nervioso es capaz de identificar el peligro y la inflamación en la periferia, también puede enviar señales a través de las neuronas eferentes y activar y regular el sistema inmune.

Específicamente, el nervio vago y sus fibras eferentes están implicados en la regulación de la inflamación mediante el reflejo inflamatorio.[73] El reflejo inflamatorio consiste en señales transmitidas de las fibras eferentes vagales hacia los nervios esplénicos, liberando noradrenalina en el bazo; en respuesta a la noradrenalina, linfocitos esplénicos producen acetilcolina la cual actúa en el receptor nicotínico alfa 7 (α7nAChR) en los macrófagos, resultando en una menor producción del factor de necrosis tumoral (TNF) y otras citocinas pro-inflamatorias.[74-76] De esta

manera, el sistema nervioso logra regular la inflamación y evita exceso de señales pro-inflamatorias, que pueden llegar a ser perjudiciales.

Se ha identificado, además, un reflejo neural que permite la entrada de citocinas al sistema nervioso a través de la BHE. Este reflejo puede ser activado por la gravedad, estímulos eléctricos, dolor y el estrés.[77] Al identificar uno de estos estímulos, las fibras eferentes de este reflejo neural liberan noradrenalina y ATP; estos neurotransmisores, específicamente la noradrenalina, promueven un fenotipo pro-inflamatorio de las células endoteliales en la BHE, con mayor actividad del factor de transcripción nuclear kappa B (NF-κB), factor de transcripción que induce la expresión de genes que codifican citocinas pro-inflamatorias.[75,78] El aumento en la actividad de NF-κB resulta en una mayor síntesis de quimiocinas, las cuales atraen linfocitos al endotelio vascular; estos linfocitos liberan citocinas inflamatorias, incluyendo TNFα, interleucina 6 (IL-6), interleucina 17 (IL-17) e interferón gamma (IFNγ). Estas citocinas inflamatorias activan simultáneamente los factores de transcripción NF-κB y el transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3) en las células endoteliales; estos factores de transcripción aumentan la expresión de genes involucrados en la síntesis de quimiocinas, interleucinas y otras citocinas, produciendo aún más citocinas inflamatorias y así amplificando la inflamación.[75,78,79] Este proceso causa un aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, permitiendo la entrada de células inmunes y mediadores inflamatorios al cerebro.

Las citocinas también se encuentran en condiciones normales en el cerebro, producidas localmente, y tienen un rol importante en la sinapsis; las citocinas pro-inflamatorias IL-1β y TNF están implicadas en la plasticidad neuronal y juegan un papel importante en la formación de memorias.[7, 80, 81]

El sistema neuroinmune logra, por lo tanto, un adecuado funcionamiento del cuerpo humano, permitiendo una óptima actividad neuronal y provee al organismo de la capacidad de identificar el peligro y emprender acciones para deshacerse del mismo. Sin embargo, existen situaciones en las cuales los mecanismos de activación del sistema inmune no son regulados de manera adecuada, llevando a un estado de neuroinflamación crónica, el cual puede desencadenar enfermedades.

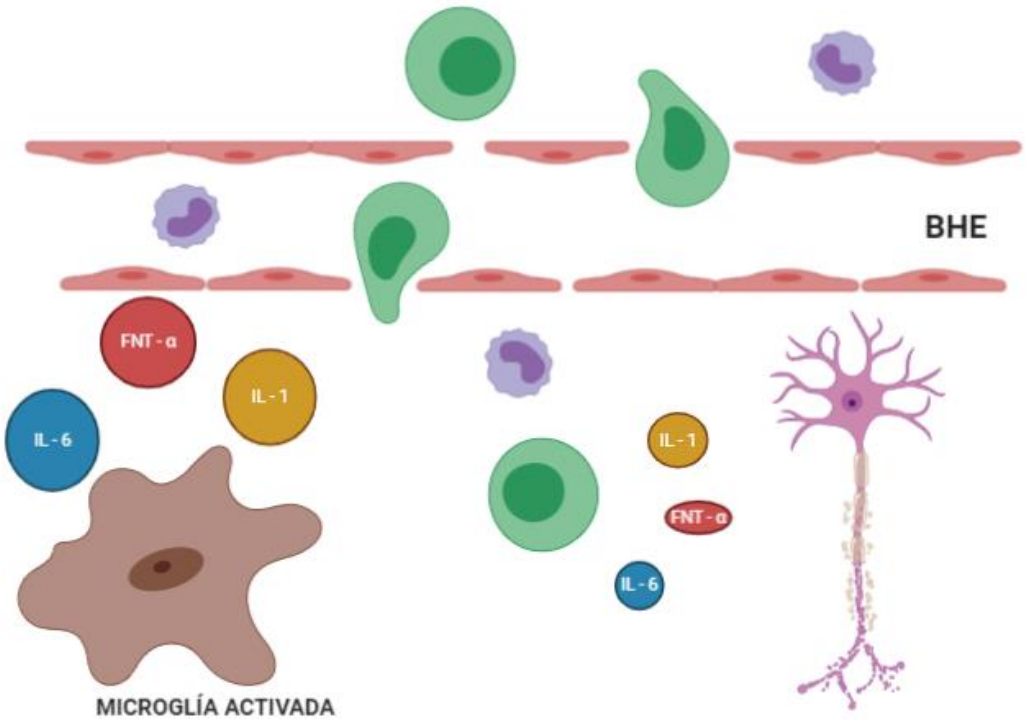
2.2 Neuroinflamación

La neuroinflamación está definida como la inflamación que ocurre en el sistema nervioso central. Está mediada principalmente por la activación de la microglía, las células inmunes residentes del SNC, cuyas características y funciones son descritas en la sección 2.3, y participan también neuronas, células inmunes, la BHE y mediadores inflamatorios.[8,61] La neuroinflamación

puede ser desencadenada por estímulos dañinos, como infecciones y lesiones, tanto en la periferia como localmente.[8,61] Esta respuesta del sistema nervioso es capaz de remover los patógenos o causas del estímulo dañino; sin embargo, un estado de neuroinflamación prolongado puede tener consecuencias negativas.

Al identificar estímulos dañinos, incluyendo patógenos, tejido dañado, lesiones o infecciones, las células de la microglía se activan, y segregan citocinas inflamatorias, como interleucina 1 (IL-1), IL-6, TNFα y quimiocinas, especies de oxígeno reactivo (EOR) y otras moléculas potencialmente tóxicas.[82, 83] Estos mediadores inflamatorios pueden interactuar con la barrera hematoencefálica, permitiendo una mayor permeabilidad, lo que resulta en la migración de células inmunes al cerebro. Estas células inmunes producen, a su vez, mayor cantidad de citocinas inflamatorias, perpetuando la neuroinflamación.[84]

Figura 2.1 Neuroinflamación



Elaboración propia, adaptado de Albrech DS, et al.[84]

Las células de la microglía activadas liberan citocinas inflamatorias, las cuales pueden llegar a irrumpir la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, permitiendo el paso de células inmunes al cerebro. A su vez, las células inmunes liberan más citocinas inflamatorias, perpetuando la neuroinflamación. BHE, barrera hematoencefálica; IL-1, interleucina 1; IL-6, interleucina 6; TNFα, factor de necrosis tumoral alfa.

Se ha descrito que distintos estímulos pueden desencadenar respuestas específicas en el cerebro. Por ejemplo, se ha identificado que el estrés por derrota social repetida, un modelo de estrés psicosocial en el que se introduce un roedor macho en la jaula de un roedor residente macho, que protegerá su territorio y derrotará al intruso repetidamente, causa la migración de monocitos al cerebro, quienes liberan citocinas pro-inflamatorias y pueden desencadenar cambios en el comportamiento relacionados con la ansiedad y los episodios depresivos.[85-88]

Un estado prolongado de neuroinflamación y por lo tanto, de microglía activada, está caracterizado por aumento en la síntesis y liberación de mediadores inflamatorios que tienen la capacidad de dañar las neuronas y causar muerte celular.[8,82] Las consecuencias negativas de un estado de microglía activada crónicamente, están implicadas en la aparición de múltiples patologías, como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, trastornos depresivos, esquizofrenia y ansiedad.[8,61,83]

Además, la neuroinflamación tiene un rol importante en el contexto de lesiones al sistema nervioso central. Al ocurrir un traumatismo craneoencefálico, se identifican dos lesiones: la primera lesión ocurre secundaria al evento mecánico como tal, mientras que la segunda lesión está asociada a la neuroinflamación, daño tisular y disfunción celular que tienen como consecuencias pérdida del tejido nervioso y lesión neuronal que puede resultar en déficit cognitivo a largo plazo.[8,89,90] Esta segunda lesión está mediada principalmente por procesos inflamatorios y se ha considerado incluso más dañina que la primera lesión.[90] Asimismo, en la lesión medular, ocurre una primera lesión como consecuencia de un daño mecánico, seguido de la segunda lesión, en donde el daño tisular se extiende, provocado por la activación del sistema inmune y la inflamación, y acompañado de estrés oxidativo y muerte celular.[8,91] La respuesta inflamatoria está involucrada en la fisiopatología de la lesión medular y sus consecuencias sensoriales y/o motoras.[91]

2.3 La microglía

Las células de la microglía son las células inmunes residentes del SNC; participan en el desarrollo cerebral, además de efectuar una constante vigilancia del ambiente para identificar patógenos o sustancias perjudiciales y activarse en respuesta a estos estímulos potencialmente dañinos, para proteger el tejido nervioso y preservar la homeostasis.[60, 92]

Las células de la microglía consisten en alrededor del 10% de la población celular del SNC; tienen origen mieloide, surgen del saco vitelino, colonizan el cerebro durante el desarrollo embrionario y tienen capacidad de auto-renovación.[93,94] El desarrollo y mantenimiento de estas células depende del receptor de factor estimulante de colonia 1 (CSF1R), cuyos ligandos son el

factor estimulante de colonia 1 (CSF1) y la interleucina 34 (IL-34), ambos secretados por neuronas, que promueven la proliferación de las células microgliales y su supervivencia.[95,96] Se ha identificado, además, diferencias en la microglía según el sexo; la microglía masculina tiene mayor reactividad hacia estímulos y presenta mayor respuesta pro-inflamatoria, mientras que la microglía femenina tiene mayor capacidad de fagocitosis y expresa mayor cantidad de genes para la reparación celular.[97,98]

Durante el desarrollo cerebral, las células de la microglía están implicadas en la neurogénesis y la mielinogénesis; tienen la capacidad de inducir la muerte celular o su supervivencia; y regular las sinapsis; además fagocitan células muertas o dañadas, elementos de la sinapsis y axones.[60,99-101] La microglía favorece la neurogénesis mediante la liberación de las citocinas inflamatorias TNFα, IL-1β, IL-6 e IFNγ.[102] Asimismo, se ha identificado un fenotipo de células microglíales, la microglía $CD11c^{+}$, que libera factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), necesario para la mielinogénesis.[103]

Además de regular las sinapsis durante el desarrollo cerebral, la microglía también participa en la poda sináptica en el cerebro maduro. La poda sináptica es un proceso mediante el cual las sinapsis dañadas o innecesarias son eliminadas por fagocitosis, mientras que las sinapsis activas se mantienen y fortalecen; este proceso ocurre a lo largo de toda la vida.[99] La poda sináptica está mediada por las proteínas del sistema del complemento; los componentes del complemento 1q (C1q) y 3 (C3) señalizan las sinapsis débiles, esta señalización es identificada por los receptores de C3 (CR3) de la microglía, únicas células en el SNC que poseen estos receptores.[104-106] De esta manera, la microglía fagocita las sinapsis innecesarias y se establecen los circuitos neuronales maduros.

En condiciones normales, la microglía se encuentra en un estado de reposo, caracterizado por células ramificadas con múltiples procesos en constante movimiento, lo que les permite vigilar extensas áreas del cerebro.[8,95] Al identificar alguna injuria en el SNC, incluyendo infecciones, inflamación, trauma e isquemia, la microglía se activa, adoptando una morfología ameboide con un soma de mayor tamaño y procesos más cortos.[8,92,95]

Se ha descrito que la microglía puede experimentar una activación clásica (M1) o una activación alternativa (M2), tal como se ha descrito para la activación de los macrófagos.[95] El fenotipo M1 se considera pro inflamatorio y neurotóxico, inicia por la señalización de receptores tipo Toll (TLR) e IFNγ y produce citocinas inflamatorias, incluyendo IL-6, IL-1β, interleucina 12 (IL-12) y el ligando de quimiocinas 2 (CCL2).[92,107,108] En contraste, el fenotipo M2 se considera antiinflamatorio y relacionado a la reparación de tejido y curación de heridas, se activa por las interleucina 4 (IL-4), interleucina 13 (IL-13) e interleucina 10 (IL-10), y promueve la liberación de

citocinas antiinflamatorias así como de factores de crecimiento.[92,107,108] A pesar de que este paradigma de activación ha sido útil para describir las funciones de la microglía, durante su activación *in vivo* estas células no presentan exclusivamente las características de alguno de los dos fenotipos, más bien, características de ambos pueden presentarse simultáneamente y dependen del contexto de activación.[95,99,109]

Las células de la microglía poseen receptores que les permite reconocer estímulos dañinos y activarse; entre estos receptores se encuentran los TLR, receptores purinérgicos y el receptor desencadenante expresado en las células mieloides (TREM), que inician distintas rutas que culminan en la producción de citocinas, EOR y otros mediadores inflamatorios.[110]

Los TLR son una familia de receptores transmembrana distribuidos en todo el organismo; en el SNC se encuentran en las células de la microglía, neuronas, astrocitos y oligodendrocitos.[111] La unión de estos receptores a sus ligandos puede activar la vía de señalización de NF-κB, la vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK), y la vía de janus quinasa (JAK)/transductor de señal y activador de la transcripción (STAT); lo que resulta en la producción de mediadores inflamatorios, entre ellos IL-1β, IL-6, TNFα, CCL2, y enzimas, como la ciclooxigenasa 2 (COX-2), la sintetasa inducible de óxido nítrico (iNOS).y la sintetasa de óxido nítrico neural (nNOS).[111-114]

Los receptores purinérgicos se han identificado como receptores de la microglía con capacidad de reconocer daño en el cerebro y estimular la producción de citocinas inflamatorias y demás mediadores; entre estos receptores se encuentran los receptores P2X4, P2X7 y P2Y12.[110-115] Estos receptores pueden ser activados por ATP endógena, proveniente de células dañadas durante lesiones agudas, como trauma e isquemia, y enfermedades crónicas, como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.[115] Los receptores purinérgicos están relacionados, además, con la quimiotaxia y migración de la microglía hacia el sitio del daño celular.[110,115]

Los TREM son una familia de receptores expresados en células mieloides en todo el organismo; en el SNC se encuentran en la microglía.[110] En el humano se han identificado dos miembros de esta familia: TREM1 y TREM2, con efectos opuestos en la regulación de la respuesta inmune.[110,116] Los receptores TREM1 tienen efectos pro-inflamatorios, su actividad aumenta en respuesta a ligandos de TLR como LPS *y* ácido lipoteitoico (LTA) y TNF, y está relacionado con la secreción de citocinas pro-inflamatorias.[116]

Por lo tanto, las células de la microglía pueden activarse por diversos estímulos, utilizan distintas vías de señalización y producen mediadores inflamatorios, con el fin de proteger al SNC

del peligro y eliminar los agentes causantes del mismo; sin embargo, una activación constante o prolongada puede tener efectos dañinos en el tejido nervioso y desencadenar patologías.

2.4 El estrés y la microglía

El estrés psicológico tiene la capacidad de activar la microglía e iniciar una respuesta inflamatoria dentro del SNC. De hecho, el estrés psicológico y los glucocorticoides, hormonas producidas en respuesta al estrés, pueden causar que las células de la microglía adopten un estado sensibilizado, lo que implica que, frente a un estímulo inflamatorio posterior, ocurre una respuesta inflamatoria exagerada.[12, 117] Este proceso ocurre, además, durante el envejecimiento.[118]

La sensibilización o cebado de la microglía implica un cambio en su morfología, caracterizada por procesos más cortos y mayor tamaño del soma, así como un aumento en la expresión de antígenos de superficie.[12,119] Asimismo, se observa un aumento en la formación y activación del inflamasoma NLRP3 (por las siglas en inglés de *nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat containing family, pyrin domain containing 3*); este inflamosoma media la conversión de pro-IL-1β a su forma activa IL-1β, la cual tiene capacidad de iniciar la neuroinflamación.[117,119]

Se ha propuesto que el mecanismo de sensibilización de la microglía inicia por la secreción de la proteína de alta movilidad del grupo 1 (HMGB1), la cual es liberada pasivamente por células dañadas o necróticas, o activamente por células inmunes; también se ha evidenciado que las células de la microglía secretan HMGB1 en respuesta al estrés agudo.[120] Esta proteína funciona como DAMP, activando a los receptores tipo Toll 2 (TLR2) Y 4 (TLR4) e iniciando una respuesta inflamatoria, además interactúa con el receptor para productos finales de glicación avanzada (RAGE) lo que lleva a la producción de síntesis de citocinas pro-inflamatorias y a la migración y proliferación celular.[120,121] Se ha identificado que el estado de oxidación de HMGB1 define sus funciones: HMGB1 reducido (fr-HMGB1) posee funciones quimiotácticas y HMGB1 disulfuro (ds-HMGB1) tiene propiedad pro-inflamatorias.[122] La forma ds-HGMB1 induce a un aumento en la expresión del inflamasoma NLRP3 mediante la señalización de TLR4, proveyendo así un mecanismo para la sensibilización de la respuesta neuroinflamatoria.[120-123]

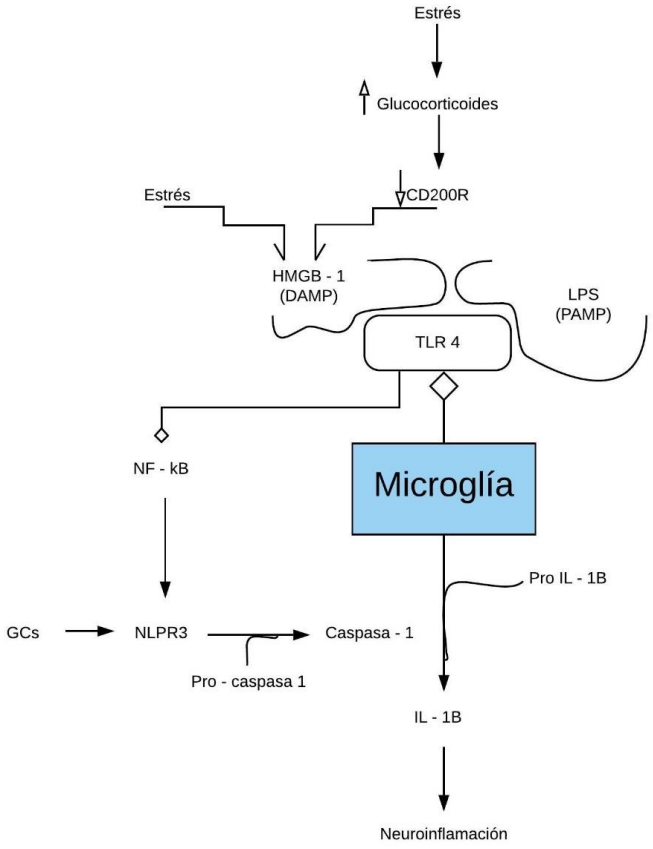
La activación del inflamasoma NLRP3 requiere de dos pasos: el cebado y la activación. El cebado sucede secundario a estímulos patógenos o citocinas endógenas, que activan TLR o receptores para citocinas, y activan el factor de trascripción NF-κB, que a su vez, aumenta la expresión de NLRP3 y pro-IL-1β.[124,125] Posteriormente, la activación puede ocurrir por diversos estímulos, incluyendo ATP, flujo de iones, EOR, disfunción mitocondrial y toxinas bacterianas y

fúngicas.[125] Una vez activado, NLRP3 recluta la enzima pro-caspasa-1 y la escinde a su forma madura caspasa-1, que convierte a pro-IL-1β en su forma biológicamente activa IL-1β, capaz de desencadenar la neuroinflamación.[117,120]

Los glucocorticoides tienen un efecto pro-inflamatorio en el cerebro y participan en la sensibilización de la microglía; esta participación se ha propuesto mediante múltiples mecanismos.[126, 127] Los glucocorticoides tienen la capacidad de inducir la secreción de HMGB1 en el cerebro y aumentan la expresión del inflamasoma NLRP3.[127-129] Además, estas hormonas pueden sensibilizar a la microglía mediante la interrupción de señalizaciones inhibitorias por parte de las neuronas. Las neuronas, así como las células endoteliales y los oligodendrocitos, expresan la proteína CD200 en su superficie, y su unión al receptor de CD200 (CD200R), expresado exclusivamente en las células de la microglía y otras células mieloides en el SNC, inhiben la activación de la microglía.[117, 130] Los glucocorticoides disminuyen la expresión de CD200R y por lo tanto, desinhiben la microglía.[130]

El estado sensibilizado de la microglía puede ser perjudicial debido a la neuroinflamación exagerada y prolongada que desencadena y el daño neuronal asociado a esta.[131] La sensibilización de las células de la microglía está implicada en cambios en el comportamiento y enfermedades psiquiátricas, complicaciones cognitivas y progresión de enfermedades neurodegenerativas.[119, 132, 133]

Figura 2.2 Cebado de la microglía



Fuente: Elaboración propia, adaptado de Fonken LK, et al y Frank MG, et al.[117,119]

El constante estímulo del estrés eleva los niveles de los glucocorticoides; el estrés y los glucocorticoides inducen la secreción de HMGB-1, el cual actúa como DAMP en los TLR. Además, los glucocorticoides disminuyen los niveles de CD200R, desinhibiendo las células de la microglía. La unión de HMGB-1 a TLR, activa el factor de transcripción NF-κB, el cual aumenta la formación del inflamasoma NLPR3, el cual media la conversión de la enzima pro-caspasa 1 a la forma activa caspasa 1; esta enzima transforma la pro-IL-1β en IL-1β, citocina con capacidad de desencadenar la neuroinflamación. CD200R, receptor de CD200; DAMP, patrón molecular asociado a peligro; HMGB-1, proteína de alta movilidad del grupo 1; IL-1β, interleucina 1 beta; NLPR3, *nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat containing family, pyrin domain containing 3*; NF-κB, factor de transcripción nuclear kappa B; pro-IL-1β, pro-interleucina 1 beta; TLR, receptores tipo Toll.

2.5 Mediadores inflamatorios en el SNC

Las células de la microglía activadas liberan mediadores inflamatorios que participan en el inicio y propagación de la respuesta inflamatoria en el SNC, además pueden llegar a producir daño celular y están implicados en la aparición de enfermedades.

Las citocinas inflamatorias secretadas por la microglía en respuesta a un daño en el SNC, tienen la capacidad de iniciar la respuesta inflamatoria, inducir la apoptosis, aumentar la permeabilidad de la BHE y contribuyen a la migración de células inmunes de la periferia hacia el SNC.[134] El TNF se ha considerado como la citocina de mayor importancia en la neuroinflamación; mediante su unión a receptores 1 de TNF (TNFR1), activan el factor de trascripción NF-*κ*B, que aumenta la expresión genética de citocinas pro-inflamatorias, moléculas de adhesión y otros mediadores inflamatorios, promueve la apoptosis neuronal y participa en la citotoxicidad mediada por glutamato.[134-136] Por el contrario, la unión de TNF a sus receptores 2 (TNFR2) promueve respuestas anti-apoptóticas y neuroprotectoras.[134] La IL-1 posee también un rol central en la neuroinflamación; participa en el daño neuronal induciendo la liberación de óxido nítrico (NO), induce la apoptosis, estimula la producción de IL-6 y está relacionada con un aumento de la proteína precursora amiloidea y el péptido beta amiloide, implicado*s* en la Enfermedad de Alzheimer.[134,137] La IL-6 contribuye a la degeneración neuronal, daña la integridad de BHE y está implicado en el desarrollo del dolor patológico.[138,139] La IL-33 es secretada por células dañadas, cumpliendo una función de DAMP, y, a pesar de no ser producida por la microglía, tiene la capacidad de activarla y estimular la producción de otras citocinas pro-inflamatorias y amplificar la respuesta inflamatoria; además, estimula la fagocitosis y aumenta la expresión de moléculas de adhesión en la BHE.[134,140] Las quimiocinas participan en la atracción de células inmunes al tejido nervioso y la migración de leucocitos a través de la BHE.[141] Se ha reportado que la quimiocina CXCL1 y su receptor CXCR2, aumentan la expresión de moléculas de adhesión y la activación endotelial que permite el paso de los leucocitos hacia el SNC.[142]

La microglía activada también produce superóxido, una especie reactiva de oxígeno, que al interactuar con otras moléculas puede producir especies aún más reactivas, como peroxinitrito y ácido hipocloroso, con capacidad citotóxica directa en las neuronas y otras células.[92,143] En la microglía, es producido principalmente por la NADPH oxidasa (NOX); la isoforma predominante en las células de la microglía es la NOX2 y su actividad puede ser aumentada por el TNF.[143,144] El superóxido, junto con otras EOR, pueden activar la microglía, aumentando así la inflamación; además tienen la capacidad de activar inflamosomas, como NLPR3, y participan en la activación, adhesión y migración de células inmunes al SNC.[143]

El óxido nítrico (NO) es otra de las moléculas producidas por las células de la microglia activadas; es producido por iNOS, la isoforma de óxido nítrico sintetasa (NOS) de mayor importancia en la inflamación, cuya expresión es aumentada por TNFα e IL-1β.[82,145] El NO tiene la capacidad de activar la microglía, contribuye a la excitotoxicidad por glutamato, y puede reaccionar con el superóxido para producir peroxinitrito y causar muerte celular.[145]

Las metaloproteinasas de matriz (MMPs) son un grupo de enzimas que tienen la capacidad de degradar la matriz extracelular y son producidas por la microglía activada; específicamente MMP3 y MMP9.[110,146] Las MMPs participan en la neuroinflamación mediante varios mecanismos: actúan como estímulo inflamatorio activando la microglía y desencadena la producción y secreción de mediadores inflamatorios, contribuye a la neurotoxicidad causada por glutamato y otras moléculas y puede causar disrupción de la BHE, permitiendo la entrada de células inmunes al cerebro.[146]

2.6 La barrera hematoencefálica

La vascularización de los tejidos permite el transporte de oxígeno y nutrientes necesarios para su adecuado funcionamiento, así como la eliminación de dióxido de carbono y demás productos de desecho. En el SNC, los vasos sanguíneos poseen características especiales que le brinda la capacidad de llevar a cabo diversas funciones, incluyendo la protección y regulación del paso de sustancias; estas características en conjunto poseen el nombre de barrera hematoencefálica.

La barrera hematoencefálica es una estructura que separa al SNC de la circulación periférica, posee permeabilidad selectiva que protege al SNC impidiendo que sustancias nocivas entren al cerebro.[147] La BHE está formada por células endoteliales unidas entre ellas mediante uniones estrechas y uniones adherentes; las uniones estrechas están formadas por proteínas entra las que sobresalen las ocludinas y las claudinas; a su vez, las uniones adherentes están conformadas por proteínas entre las que sobresale la proteína cadherina-E.[148]

La vasculatura de la BHE está rodeada por pericitos y los pies terminales de los astrocitos, los cuales forman dos membranas basales alrededor de los vasos sanguíneos: una membrana basal vascular y una membrana basal cerebral.[148,149] Los pericitos expresan proteínas contráctiles que le permiten regular el diámetro capilar y el flujo sanguíneo cerebral; además, están involucrados en la angiogénesis, participando en la formación y estabilización de vasos sanguíneos.[150] A su vez, los astrocitos poseen la capacidad de regular la concentración iónica extracelular y el flujo sanguíneo cerebral, y participan en la recaptación y metabolismo de neurotransmisores.[151,152]

La BHE junto a la microglía y las neuronas conforman la unidad neurovascular, con capacidad para regular el flujo sanguíneo y el paso de moléculas hacia el cerebro.[153] Las neuronas envían señales a la unidad neurovascular según las necesidades del cerebro para modular la entrada y salida de sustancias.[149]

Además de su función como protección del cerebro, la BHE comunica al SNC con la periferia; sobresale la comunicación entre el sistema nervioso y el sistema inmune, mediada por varios mecanismos. La BHE tiene la capacidad de responder a estímulos inflamatorios ya que las células que la conforman poseen TLR, receptores de citocinas y quimiocinas.[63] Asimismo, la BHE transporta mediadores inflamatorios de la circulación sistémica hacia el cerebro, incluyendo IL-1, IL-6, TNF, y quimiocinas; este transporte se hace en condiciones normales y es controlado por las necesidades del cerebro.[63,154] Además, las células de la BHE poseen la capacidad de producir mediadores inflamatorios, incluyendo IL-6, IL-1 y CCL2.[63,148]

En respuesta a mediadores inflamatorios secretados por las células de la microglía, así como a aquellos provenientes de la periferia durante la inflamación sistémica, la BHE experimenta cambios, incluyendo su disrupción, que permite la entrada de células inmunes al cerebro y de sustancia neurotóxicas. El daño a la BHE ocurre mediante varios mecanismos relacionados tanto con la integridad celular como con cambios a nivel molecular.[147]

Las citocinas inflamatorias, específicamente la IL-1β, interrumpen las uniones estrechas entre las células endoteliales, aumentando la permeabilidad de la BHE.[154,155] Asimismo, las citocinas inflamatorias, incluyendo IL-1β y TNFα, tienen la capacidad de activar las células del endotelio y aumentar la expresión de moléculas de adhesión, que permiten una mayor interacción entre el endotelio y las células inmunes.[147,153] A su vez, las MMP degradan la matriz extracelular de la BHE, dañando su integridad.[149,154]

Así como en la periferia, las células inmunes migran hacia el SNC a través de la BHE mediante una serie de pasos: rodamiento, seguido de la adherencia de los leucocitos al endotelio y posteriormente la diapédesis.[147,154] Los mediadores inflamatorios están involucrados en los distintos pasos, aumentando la atracción del endotelio a las células inmunes y facilitando el paso a través de la BHE.[154,156] Al encontrarse las células inmunes dentro del SNC, producen mayor cantidad de mediadores inflamatorios, amplificando la neuroinflamación.

Por lo tanto, en respuesta a estímulos dañinos dentro del SNC, como infecciones o lesiones, las células de la microglía se activan y secretan mediadores inflamatorios, con capacidad de dañar la BHE, permitiendo la entrada de células inmunes; asimismo los mediadores inflamatorios presentes en la periferia durante la inflamación sistémica desencadenan la injuria a la BHE. De cualquier manera, el resultado es la presencia de un mayor número de células inmunes y mediadores inflamatorios en el SNC, con potencial de dañar a las neuronas y demás células cerebrales.

2.7 Otras células implicadas en la neuroinflamación

Además de las células de la microglía, otras células cerebrales desempeñan un papel importante en la neuroinflamación, incluyendo a los astrocitos, pericitos, mastocitos y las neuronas.

Los astrocitos son las células gliales más abundantes del cerebro y participan en la formación y mantenimiento de sinapsis y en la integridad de la BHE.[157] En respuesta a estímulos dañinos, los astrocitos se pueden convertir en reactivos; los astrocitos reactivos forman una barrera física alrededor de la herida, con el fin de limitar la respuesta inflamatoria a un área específica.[157,158] Además, los astrocitos reactivos secretan mediadores inflamatorios, incluyendo citocinas y quimiocinas, contribuyendo al inicio de la neuroinflamación.[157-159] Los astrocitos se comunican con las células de la microglía y las neuronas y tienen la capacidad de responder a señales enviadas por estas células; por ejemplo, las neuronas dañadas secretan diversas moléculas que son reconocidas por los astrocitos, quienes se tornan reactivos y secretan mediadores inflamatorios.[160] Asimismo, las células de la microglía activadas tienen la capacidad de inducir a los astrocitos reactivos mediante la secreción de citocinas inflamatorias.[161]

Los pericitos, además de formar parte de la BHE, pueden desempeñar funciones relacionadas a la respuesta inflamatoria.[162] Los pericitos participan en la barrera formada por los astrocitos alrededor de áreas de injuria para limitar la inflamación, asimismo, secretan enzimas MMP y otros mediadores inflamatorios en respuesta a citocinas inflamatorias, que pueden causar la disrupción de la BHE, y tienen la capacidad de regular la entrada de las células inmunes al cerebro.[162,163]

Los mastocitos están involucrados en reacciones alérgicas y anafilácticas, y secretan diversos mediadores incluyendo histamina, prostaglandinas y factores de crecimiento.[164] En el cerebro, los mastocitos residentes participan en la neuroinflamación mediante la secreción de mediadores inflamatorios, incluyendo IL-1 y TNF, con capacidad de activar la microglía y dañar la BHE.[164,165]

La interacción entre las células de la microglía y las neuronas es necesaria para el desarrollo del SNC y el mantenimiento de la homeostasis; sin embargo, también puede desencadenar la neuroinflamación. Las neuronas dañadas secretan moléculas que activan a la microglía, incluyendo HMBG-1 y glutamato, y a su vez, las células de la microglía activadas secretan mediadores inflamatorios con capacidad neurotóxica.[166]

Además de las células de la microglía, quienes juegan un papel central en la neuroinflamación, otras células participan en su inicio y amplificación; la identificación de las funciones que cada célula desempeña provee la oportunidad de intervenir en los diversos mecanismos que desencadenan en la neuroinflamación y sus consecuencias patológicas.

2.8 La neuroinflamación en el desarrollo de enfermedades

La neuroinflamación permite al SNC deshacerse de patógenos que pueda considerar dañinos y responder hacia señales de peligro de las células. Sin embargo, la neuroinflamación prolongada y los mediadores inflamatorios que la acompañan, están relacionados con la aparición de enfermedades neurodegenerativas, como la Enfermedad de Alzheimer, la Enfermedad de Parkinson y la esclerosis múltiple; y enfermedades psiquiátricas, como trastorno depresivo, ansiedad y esquizofrenia.[167]

Las enfermedades neurodegenerativas son un grupo de patologías caracterizadas por la alteración y pérdida de la estructura y funcionamiento neuronal.[168] Los mediadores inflamatorios secretados por las células de la microglía activadas tienen capacidad neurotóxica e inducen la neurodegeneración.

La enfermedad de Alzheimer está caracterizada por la acumulación del péptido beta amiloide (Aβ) en el cerebro; los depósitos de *A*β tienen la capacidad de activar a las células de la microglía y los astrocitos, resultando en la producción de mediadores inflamatorios.[169,170] Las citocinas inflamatorias están implicadas en la generación de Aβ y en el daño celular; particularmente, la IL-1β participa en la síntesis de la proteína precursora amiloidea (APP), la molécula precursora de Aβ, y el TNFα aumenta la expresión de enzimas involucradas en la síntesis de Aβ.[170]

La enfermedad de Parkinson está caracterizada por la pérdida de las neuronas dopaminérgicas en la parte compacta de la sustancia negra, y la consecuente disminución de dopamina.[167] La activación prolongada de las células de la microglía y el aumento en los niveles de citocinas pro-inflamatorias, incluyendo TNFα, IL-1β, IL-6 e IFNy, contribuyen a la degeneración de las neuronas dopaminérgicas; a su vez, las neuronas dañadas secretan moléculas que tienen la capacidad de activar la microglía.[167,171] Además, las citocinas inflamatorias pueden activar a los astrocitos, quienes contribuyen a la neurodegeneración.[171]

En la esclerosis múltiple, se observan lesiones o placas en el SNC, destrucción de las vainas de mielina y degeneración axonal.[172] Los linfocitos T de la periferia migran hacia el SNC, a través de la BHE, y destruyen las vainas de mielina; esta destrucción, así como los mediadores inflamatorios secretados por los linfocitos T, activan a las células de la microglía, quienes secretan

citocinas, EOR y otros mediadores inflamatorios con capacidad neurótica que contribuyen a la desmielinización y daño neuronal.[67,172,173]

La neuroinflamación también está implicada en la aparición de enfermedades psiquiátricas. En el trastorno depresivo, ansiedad y esquizofrenia, se han evidenciado niveles aumentados de citocinas pro-inflamatorias, incluyendo IL-1β, IL-6 y TNFα, así como mayor actividad de las células de la microglía.[12, 83, 167]

El sistema inmunológico y el sistema nervioso trabajan en conjunto para mantener la homeostasis. Las células inmunes en el sistema nervioso central pueden identificar los estímulos nocivos y dar inicio a la neuroinflamación, con el fin de defender al cerebro. Sin embargo, la neuroinflamación crónica puede ser perjudicial para la salud, y la activación prolongada de las células de la microglía y los niveles aumentados de mediadores inflamatorios que la acompañan, pueden llevar a la aparición de enfermedades crónicas, debilitantes, y con gran costo a la salud pública, como lo son las enfermedades neurodegenerativas y las enfermedades psiquiátricas, incluyendo el trastorno depresivo.

CAPÍTULO 3: LA INFLAMACIÓN Y LA NEUROINFLAMACIÓN EN EL TRASTORNO DEPRESIVO

SUMARIO

- **Trastorno depresivo**
- **Fisiopatología del trastorno depresivo**
- **La inflamación y el trastorno depresivo**
- **La neuroinflamación y el trastorno depresivo**

El presente capítulo describe las características del trastorno depresivo y su fisiopatología. Luego, se determina el efecto que tiene la inflamación y las citocinas inflamatorias en la fisiopatología del trastorno depresivo. Por último, se expone los mecanismos mediante los cuales la neuroinflamación puede llegar a desencadenar el trastorno depresivo.

La activación de las células de la microglía y la liberación de mediadores inflamatorios en el cerebro por parte de estas células, así como aquellos que alcanzan el SNC desde la periferia, procesos que ocurren durante la neuroinflamación, tienen la capacidad de desencadenar cambios celulares y moleculares que pueden manifestarse como síndromes clínicos. Estos síndromes pueden cumplir criterios para ameritar diagnósticos psiquiátricos, como por ejemplo, trastornos del estado de ánimo y esquizofrenia.[13, 167]

Las citocinas, un importante grupo de mediadores inflamatorios en el SNC, están relacionadas con cambios en el comportamiento asociados al trastorno depresivo. El tratamiento con interferones, indicado para hepatitis viral y trastornos autoinmunitarios por su capacidad inmunomoduladora, puede llegar a causar episodios depresivos y aumentar el riesgo de su recurrencia.[174, 175] Asimismo, las citocinas en el cerebro pueden interferir en procesos enzimáticos, causando un desbalance en los neurotransmisores y aumento en sustancias neurotóxicas, implicados en la aparición de los trastornos depresivos.[14]

Se ha evidenciado que pacientes que presentan enfermedades inflamatorias inmunomediadas, tales como esclerosis múltiple y artritis reumatoide, tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades psiquiátricas, incluyendo el trastorno depresivo.[83,176] De la misma manera, se ha demostrado que terapias antiinflamatorias tienen resultados positivos en pacientes con trastornos depresivos, mejorando su sintomatología.[177,178] Estos hallazgos aportan a la evidencia de la relación que existe entre la inflamación y los trastornos depresivos y provee nuevos objetivos para su tratamiento.

3.1 Trastorno depresivo

Actualmente, alrededor de 300 millones de personas en el mundo presentan trastornos depresivos, de forma episódica o recurrente, con diferentes grados de severidad, y representa una de las primeras causas de discapacidad a nivel global.[45,179] La incidencia de estas enfermedades ha aumentado en casi un 50% durante el periodo de 1990 a 2017, implicando una gran carga a la salud pública.[180] Determinar los factores de riesgo y las causas asociadas a su aparición, es fundamental para desarrollar intervenciones con el fin de disminuir su incidencia y las consecuencias sociales y económicas que la acompañan.

Según la Clasificación Internacional de Enfermedades, los trastornos depresivos se consideran trastornos del estado del ánimo, junto con los trastornos bipolares, y están caracterizados por "un estado de ánimo depresivo (por ejemplo, tristeza, irritación, sensación de vacío) o pérdida de placer, acompañado por otros síntomas cognitivos, conductuales o neurovegetativos que afectan significativamente la capacidad del individuo para funcionar."[181]

Este trastorno del estado de ánimo se caracteriza por la presencia de un episodio depresivo, el cual implica "un período de estado de ánimo depresivo casi a diario o disminución del interés en las actividades durante al menos dos semanas, acompañado de otros síntomas como dificultad para concentrarse, sentimientos de inutilidad o culpa excesiva o inapropiada, desesperanza, pensamientos recurrentes de muerte o suicidio, cambios en el apetito o el sueño, agitación o enlentecimiento psicomotor, y energía reducida o fatiga."[181]

Según el nivel de intensidad, los episodios depresivos pueden ser leves, moderados o graves. Además, según la frecuencia de su aparición puedes ser únicos o recurrentes y pueden estar o no acompañados de síntomas psicóticos.[181]

3.2 Fisiopatología del trastorno depresivo

No existe una sola causa de los trastornos depresivos; más bien se han desarrollado diversas hipótesis para explicar su aparición.

La teoría monoaminérgica del trastorno depresivo fue una de las primeras hipótesis propuestas para determinar la etiología de esta enfermedad. Según esta, los trastornos depresivos son causados por la depleción de tres neurotransmisores monoaminérgicos: la serotonina, la dopamina y la noradrenalina. Esta noción ha sido apoyada por la capacidad que poseen los fármacos antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) para interferir en el metabolismo de estos neurotransmisores y aumentar su disponibilidad, mejorando la sintomatología depresiva.[182,183] Sin embargo, esta teoría ha perdido terreno debido

al porcentaje de pacientes que no alcanzan la remisión de la enfermedad con tratamientos basados exclusivamente en el metabolismo de los neurotransmisores monoaminérgicos, así como el retraso en sus efectos terapéuticos.[184,185]

Por lo tanto, han surgido nuevas perspectivas en cuanto a los mecanismos asociados a la etiología de los trastornos depresivos, incluyendo el metabolismo de los neurotransmisores glutamato y ácido gamma-aminobutírico (GABA); los procesos neuroendocrinos asociados al estrés; los factores neurotróficos; y la inflamación.

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del SNC y participa en la formación de memorias; está implicado, además, en la aparición de enfermedades psiquiátricas, entre ellas los trastornos depresivos.[185] Este neurotransmisor posee dos tipos de receptores: metabotrópicos y ionotrópicos, entre estos últimos se encuentra el receptor N-metil-D-aspartato NMDA. Se ha identificado que la ketamina, un fármaco antagonista de NMDA, posee efectos antidepresivos, incluso hasta una semana después de su administración; este hallazgo dio origen a la hipótesis glutamatérgica del trastorno depresivo, implicando a este neurotransmisor en su fisiopatología.[183,185] Se han evidenciado alteraciones en los niveles de glutamato, sus metabolitos y receptores en pacientes con trastorno depresivo.[186,187]

A su vez, el neurotransmisor GABA, el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC, se ha implicado en los trastornos depresivos debido a la disminución de sus niveles en el líquido cefalorraquídeo y regiones cerebrales corticales en pacientes que padecen trastornos depresivos.[187] Los fármacos anticonvulsivantes con capacidad de modular el metabolismo de GABA se han demostrado efectivos como terapia antidepresiva.[185] De la misma manera, se ha relacionado al estrés crónico con alteraciones en el metabolismo de GABA y la aparición de comportamientos asociados al trastorno depresivo.[188]

El estrés crónico y la activación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) también se han propuesto como factores desencadenantes del trastorno depresivo. La hiperactividad del eje HHA secundario a estímulos estresantes crónicos resulta en un aumento en los niveles periféricos de glucocorticoides, causando una disminución en la sensibilidad a estas hormonas e interfiriendo en la retroalimentación negativa, lo que resulta en mayor producción de la hormona liberadora de corticotropina y por lo tanto, aún mayor cantidad de glucocorticoides.[189] Los episodios depresivos se han relacionado con un aumento en los niveles de cortisol de 24 horas y de cortisol salival, y disminución en la supresión del cortisol tras administración de dexametasona y de la expresión de receptores de glucocorticoides, tanto en la periferia como en el cerebro.[190,191] Además, niveles aumentados de glucocorticoides causan una reducción en el volumen del hipocampo y se han relacionado con una disminución de los factores neurotróficos y de la neurogénesis.[191]

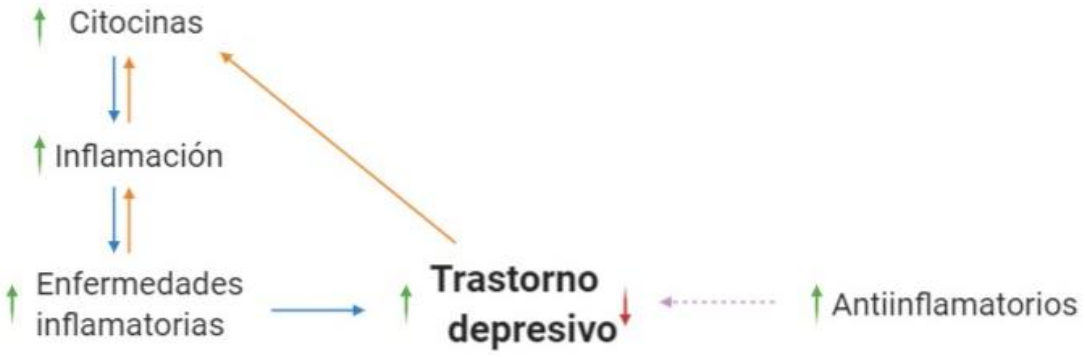
Los factores neurotróficos, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), son proteínas implicadas en la neurogénesis y en la capacidad de las neuronas de responder a los estímulos, capacidad conocida como plasticidad neuronal.[192] En pacientes con trastorno depresivo se ha evidenciado una disminución en los niveles de estas proteínas, y un aumento de los mismos tras un tratamiento antidepresivo exitoso.[193] De esta manera, se ha implicado a los factores neurotróficos en la neurobiología de los trastornos depresivos. A su vez, la disminución de la neurogénesis, específicamente en el hipocampo, y la plasticidad neuronal se han relacionado con la aparición de trastornos depresivos.[192, 194, 195]

La inflamación se ha implicado en la aparición del trastorno depresivo por el aumento de biomarcadores inflamatorios en estos pacientes, así como por su participación en distintos mecanismos considerados como desencadenantes de esta enfermedad. Por ejemplo, la inflamación tiene capacidad de causar una desregulación en el eje HHA, resultando en una mayor circulación de estas hormonas.[55] De igual modo, la inflamación y los mediadores inflamatorios, pueden interferir en el metabolismo del glutamato y la serotonina, la síntesis de factores neurotróficos y la neurogénesis.[196,197] De esta manera, la inflamación está involucrada en distintos aspectos de la fisiopatología de los trastornos depresivos, creando una oportunidad para una mejor comprensión de los mismos.

3.3 La inflamación y el trastorno depresivo

Se han identificado múltiples evidencias que apuntan a la inflamación como un desencadenante de los trastornos depresivos: el aumento de biomarcadores inflamatorios en pacientes con trastorno depresivo, la mayor incidencia de trastornos depresivos en enfermedades inmunomediadas y la respuesta de estos pacientes a tratamientos antiinflamatorios.[9] Además, existe una alta prevalencia de enfermedades relacionadas a la inflamación en pacientes con trastornos depresivos, indicando una relación bidireccional entre ambos; esto podría ocurrir debido a la secreción de citocinas inflamatorias durante los episodios depresivos.[10,198]

Figura 3.1 Relación bidireccional entre el trastorno depresivo y la inflamación



Fuente: elaboración propia, adaptado de Zou W, et al.[198]

En la ruta marcada por flechas azules se representa cómo las citocinas elevadas, biomarcadores inflamatorios, aumentan la inflamación, propio de las enfermedades inflamatorias; las cuales presentan mayor incidencia de trastornos depresivos. Por su parte, la ruta naranja, muestra cómo los trastornos depresivos también elevan las enfermedades inflamatorias pues esta enfermedad eleva las citocinas y perpetúa así la inflamación. Con lo que se demuestra que existe una relación bidireccional entre ambos padecimientos. Para completar la comprensión, con la ruta morada se ejemplifica que el uso de antiinflamatorios, ya sea como tratamiento para enfermedades inmunes o como suplemento en el tratamiento farmacológico de los trastornos depresivos, ayuda activamente en la disminución de dicho trastorno psiquiátrico.

En pacientes con trastorno depresivo se observa una elevación de biomarcadores inflamatorios, incluyendo las citocinas IL-1, IL-6 y TNFα; quimiocinas, tales como el ligando de quimiocinas 2 (CCL2) y la interleucina 8 (IL-8 o CXCL8); y la proteína C reactiva (PCR).[199,200] Se han relacionado a estos biomarcadores como predictivos de la respuesta al tratamiento. Pacientes con mayor elevación en los niveles de TNF presentan menor respuesta a tratamientos con antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).[201] Estos biomarcadores podrían, incluso, llegar a ser útiles como una herramienta diagnóstica o predictiva de la enfermedad. De la misma manera, las investigaciones en farmacogenética están contribuyendo a identificar cuáles psicofármacos son mejor metabolizados por el paciente, de manera que la selección del antidepresivo o antipsicótico que se prescriba puede ser más certera en función del metabolismo hepático y la genética.[202, 203]

Pacientes que padecen enfermedades inflamatorias inmunomediadas, o enfermedades caracterizadas por una alteración en el sistema inmunológico y la inflamación, tienen mayor riesgo de presentar un trastorno depresivo.[176] Por ejemplo, pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple presentan una incidencia hasta 70% mayor de esta enfermedad, en comparación a la población sana.[204] De la misma manera, en pacientes con artritis reumatoide se evidencia 1.6

veces mayor incidencia del trastorno depresivo y, además, pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo presentar mayor riesgo de desarrollar artritis reumatoide.[205]

Los trastornos depresivos ocurren simultáneamente a muchas otras patologías cuya etiología se ha relacionado con una desregulación de la inflamación. Por ejemplo, el trastorno depresivo, el síndrome metabólico y la obesidad se consideran estados pro-inflamatorios y suelen presentarse como comorbilidades.[206] Asimismo, la prevalencia de trastorno depresivo en pacientes que padecen enfermedad inflamatoria intestinal es mayor que en pacientes sanos.[207] De esta manera, las alteraciones de la inflamación que pueden llegar a desencadenar episodios depresivos, aumentan la probabilidad de padecer otras enfermedades con una etiología inflamatoria, lo que intensifica la discapacidad de estos pacientes.

Por último, el tratamiento con fármacos antiinflamatorios se ha evidenciado útil en pacientes con trastorno depresivo.[208] La adición de los inhibidores de la enzima ciclooxigenasa 2 (COX-2), una clase de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), a la terapia antidepresiva aumenta sus efectos antidepresivos.[177] De igual forma, el uso de estatinas junto al tratamiento antidepresivo se ha relacionado con disminución en el riesgo de episodios depresivos.[209] Por lo tanto, determinar el papel de la inflamación en la etiología del trastorno depresivo permite una mayor comprensión de su fisiopatología y brinda la oportunidad de desarrollar tratamientos con mejores resultados en cuanto al alivio de los síntomas y su recurrencia.

3.4 La neuroinflamación y el trastorno depresivo

Las citocinas inflamatorias en el SNC tienen la capacidad de inducir un cambio en el comportamiento, causando fatiga, lentitud psicomotora, retraimiento social, dolor, anorexia y anhedonia. Durante la respuesta inflamatoria, este cambio en el comportamiento, conocido como comportamiento de enfermedad (*sickness behavior)*, es útil para dirigir la energía hacia la recuperación.[4]

Estas características se asemejan a los síntomas presentes en los trastornos depresivos; exponiendo así, otra relación entre el sistema inmunológico, la inflamación y los trastornos del estado de ánimo. La capacidad de las citocinas de causar cambios en el comportamiento se pone en evidencia por la aparición de síntomas depresivos tras el tratamiento con interferones, indicado para la hepatitis viral y otras enfermedades autoinmunitarias. Este efecto adverso se ha propuesto mediante varios mecanismos, incluyendo la desregulación del eje HHA, la liberación de citocinas pro-inflamatorias y la activación de las células de la microglía.[174]

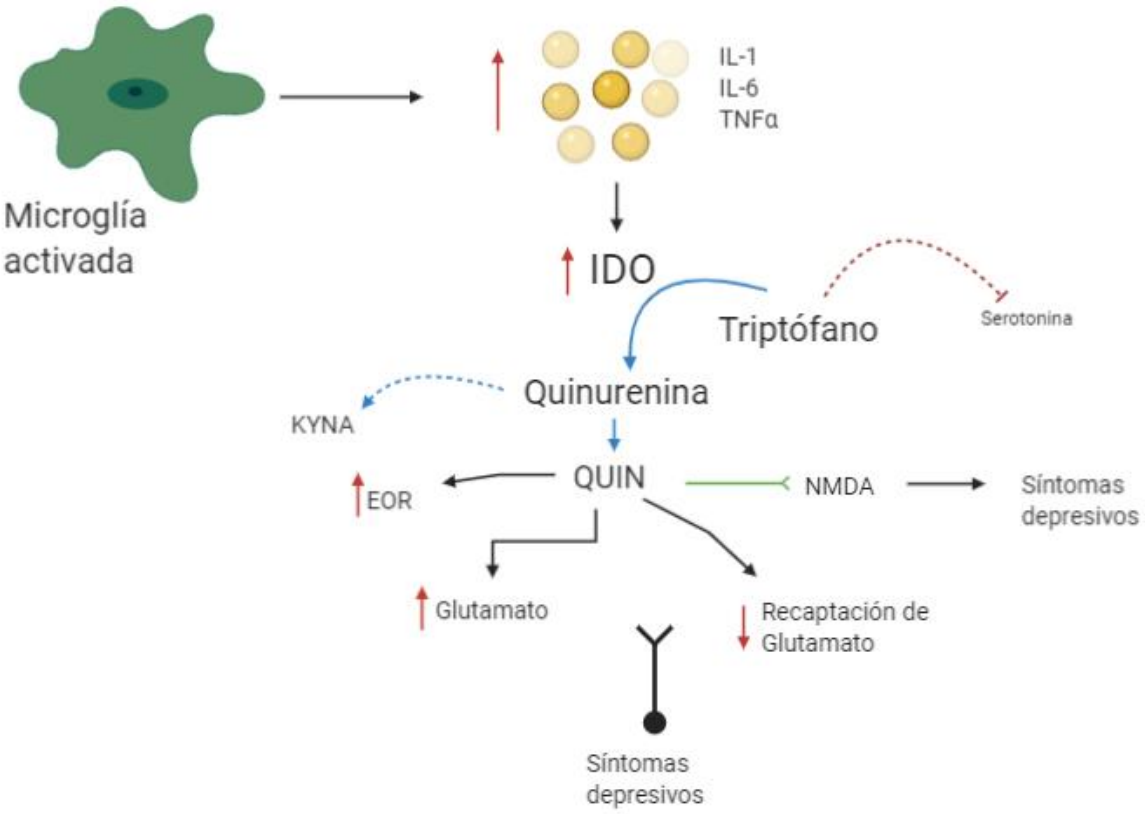
Se ha propuesto que las citocinas inflamatorias desencadenan el comportamiento de enfermedad mediante la estimulación del hipotálamo. El hipotálamo regula el apetito y el gasto

de energía y las citocinas, mediante la activación de receptores tipo Toll (TLR) en las neuronas del núcleo paraventricular y el núcleo arcuato del hipotálamo, pueden causar anorexia e hipoactividad, síntomas del comportamiento de enfermedad.[38,210]

La neuroinflamación, la activación de las células de la microglía y la consecuente liberación de mediadores inflamatorios al cerebro, incluyendo a las citocinas, participan en el desarrollo de los trastornos depresivos. Las células de la microglía activadas están presentes durante los episodios depresivos.[211] Las citocinas inflamatorias tienen un papel central en esta relación, ya que intervienen en múltiples mecanismos que culminan en la aparición de los trastornos depresivos, como lo son la alteración del metabolismo de neurotransmisores, la desregulación del eje HHA y la neurogénesis.[10]

Uno de los mecanismos en los cuales intervienen las citocinas es por la degradación del triptófano mediante la vía de la quinurenina. El triptófano es un aminoácido esencial precursor de la serotonina que puede ser metabolizado a quinurenina mediante la acción de las enzimas triptófano 2,3-dioxigenasa (TDO) e indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO).[14] Las citocinas inflamatorias pueden causar un aumento en la actividad de IDO, resultando en una mayor producción de los metabolitos de la quinurenina, incluyendo el ácido quinurénico y el ácido quinolínico, y una menor producción de serotonina.[212] El ácido quinurénico (KYNA) actúa como antagonista del receptor NMDA y tiene capacidad neuroprotectora; mientras que el ácido quinolínico (QUIN), en el cerebro es producido exclusivamente por las células de la microglía activadas, actúa como agonista del receptor NMDA, está relacionado con la producción de especies de oxígeno reactivas (EOR), aumenta la liberación de glutamato y disminuye su recaptación, con capacidad neurotóxica.[212,213] Estas características neurotóxicas están relacionadas con una disminución del volumen del hipocampo y con la aparición de episodios depresivos.[212,214] En pacientes con trastorno depresivo se ha evidenciado un aumento en la relación de QUIN/KYNA y una disminución en los niveles de KYNA; apuntando a la implicación de estos metabolitos y su neurotoxicidad en el desarrollo de estos trastornos.[213,215]

Figura 3.2 Las citocinas inflamatorias en la aparición de sintomatología depresiva



Fuente: elaboración propia, adaptado de Won E, Kim YK.[14]

La presencia elevada de citocinas en el cerebro, por un estado de neuroinflamación, aumenta la actividad de IDO lo que produce la degradación del triptófano a quinurenina, en lugar de su ruta hacia la serotonina; por su parte la quinurenina es metabolizada a KYNA y QUIN en una relación que favorece a la última mencionada. Al elevarse QUIN en el sistema nervioso central, se alteran diferentes procesos, como la producción y recaptación de glutamato, lo que produce una elevación de glutamato libre causando un efecto neurotóxico, que se representa como síntomas de depresión. Otro efecto es que aumentan los niveles de EOR; por último también trabaja como agonista de NMDA, receptor directamente relacionado con síntomas depresivos. IL – 1, interleucina 1; IL – 6, interleucina 6; FNT α, factor de necrosis tumoral α; IDO, indolamina 2,3-dioxigenasa; KYNA, ácido quinurénico; QUIN, ácido quinolínico; EOR, especies de oxígeno reactivo; NMDA, N-metil-D- aspartato.

El glutamato y su metabolismo alterado por la inflamación están implicados en la fisiopatología del trastorno depresivo. Las citocinas inflamatorias aumentan la secreción de glutamato por parte de las células de la microglía activada y los astrocitos y una disminución de su recaptación por parte de los astrocitos.[197] El resultado es un aumento en los niveles de este neurotransmisor; en pacientes deprimidos se ha evidenciado un aumento en los niveles de glutamato en el plasma, líquido cefalorraquídeo y cerebro.[216] Además, los niveles aumentados de

glutamato se unen a sus receptores NMDA fuera de las sinapsis, cuya actividad puede reducir la síntesis de BDNF, otro mecanismo descrito como desencadenante de trastornos depresivos.[197]

Las citocinas interfieren también en la síntesis de neurotransmisores mediante la disminución de tetrahidrobiopterina (BH4). BH4 es un cofactor enzimático necesario para la síntesis de serotonina, dopamina y óxido nítrico (NO). La inflamación y las citocinas inflamatorias causan una disminución en la síntesis de BH4, resultando en menor producción de dopamina y serotonina.[217,218] Además, la inflamación promueve una mayor actividad de la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS) resultando en mayor producción de NO y mayor gasto de BH4 y, por lo tanto, menor disponibilidad para la síntesis de estos neurotransmisores.[212,217,219] En línea con estos hallazgos, se ha evidenciado una reducción en niveles de BH4 en pacientes con enfermedades psiquiátricas y en cerebros postmortem de pacientes con historia de trastornos depresivos.[217,218]

Adicionalmente, las citocinas inflamatorias, incluyendo a la interleucina-1 beta (IL-1β) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα), pueden aumentar la expresión de los transportadores de serotonina, causando un aumento en su recaptación y por lo tanto, una disminución en su disponibilidad.[212, 220, 221]

El estrés puede ocasionar alteraciones en el sistema inmunológico, resultando en neuroinflamación y trastornos depresivos. Uno de los mecanismos propuestos mediante el cual el estrés puede llegar a causar trastornos depresivos es por la activación del inflamasoma NLPR3 en las células de la microglía.[119, 222] Este inflamasoma tiene la capacidad de detectar señales de peligro y activarse en respuesta a ellas; resultando en la síntesis y liberación de IL-1β e IL-18. La expresión del inflamasoma puede aumentar en respuesta a los glucocorticoides, hormonas liberadas en respuesta al estrés. La activación de este inflamasoma se ha considerado como desencadenante de trastornos depresivos mediante la liberación de IL-1β, con capacidad de causar cambios en el comportamiento asociados a esta enfermedad.[223] Además, la proteína HMBG-1, una señal molecular asociada a peligro (DAMP), cuya liberación también puede ser inducida por los glucocorticoides, puede activar al inflamasoma NLPR3 y se ha descrito que puede causar sintomatología depresiva.[224] En pacientes con trastorno depresivo, se ha evidenciado un aumento en los niveles de NLPR3, así como de IL-1β e IL-18.[214] Adicionalmente, el tratamiento con antidepresivos inhibidores específicos de la recaptación de serotonina disminuye la activación del inflamasoma y la secreción de IL-1β causando alivio de los síntomas depresivos.[225] De esta manera, se propone una relación entre el estrés, la neuroinflamación y el trastorno depresivo.

Además, el estrés, incluyendo el estrés psicosocial, puede activar el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, el cual se ha descrito en la fisiopatología del trastorno depresivo y puede

verse afectado por la inflamación. Las citocinas pro-inflamatorias, tales como IL-1β e IL-6, pueden causar una hiperactividad del eje mediante la estimulación del hipotálamo, ocasionando un aumento de la secreción de la hormona liberadora de corticotropina.[212, 226] Estas citocinas pueden inducir resistencia a los glucocorticoides mediante alteraciones en sus receptores.[212, 227] De cualquier manera, el resultado es un aumento en los niveles de cortisol, fenómeno evidenciado en pacientes deprimidos.

Por último, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) se ha propuesto como otra vía en el desarrollo del trastorno depresivo asociado a la neuroinflamación. El BDNF promueve la neurogénesis, su crecimiento y diferenciación, y participa en la formación de sinapsis.[228] Se ha propuesto que la disminución de los niveles de BDNF en el cerebro, especialmente en ciertas regiones, como el hipocampo y la corteza prefrontal, puede desencadenar síntomas depresivos.[228,229] La neuroinflamación y el aumento de las citocinas inflamatorias en el SNC, así como los receptores NMDA extrasinápticos y la hiperactividad en el eje HHA, causan una reducción en los niveles de BDNF.[197,228,230] A su vez, en pacientes deprimidos se ha evidenciado una disminución de BDNF, así como un aumento del mismo tras el tratamiento antidepresivo.[229] De esta manera, la neuroinflamación reduce la expresión de BDNF y la neurogénesis que este factor neurotrófico promueve, ambos fenómenos propuestos como desencadenantes de trastornos depresivos.

Por lo tanto, la neuroinflamación, la activación de las células de la microglía y la liberación de citocinas inflamatorias en el SNC, actúan mediante varios mecanismos para desencadenar los trastornos depresivos.

CAPÍTULO 4: ANÁLISIS

El cuerpo humano es sumamente complejo y está compuesto por distintos sistemas que trabajan para lograr la homeostasis. El estudio actual de la medicina se realiza desde la perspectiva de que cada sistema trabaja por separado para llevar a cabo sus funciones. Sin embargo, en las últimas décadas ha cobrado más importancia la noción que los sistemas del cuerpo humano trabajan en conjunto y se comunican entre sí para poder mantener la salud; de la misma manera, un desbalance en uno de estos sistemas puede resultar en enfermedades con manifestaciones en otro, siendo necesaria la comprensión de las interacciones para poder intervenir adecuadamente en diferentes patologías.

La psiconeuroinmunoendocrinología, mediante su estudio de las interacciones entre el sistema nervioso, el sistema inmunológico, el sistema endocrinológico y las enfermedades psiquiátricas, ha permitido dilucidar el efecto que estímulos y reacciones en uno de estos sistemas puede resultar en patologías en otro. De tal manera, se ha identificado que irregularidades en el sistema inmunológico, mediante una respuesta inflamatoria persistente o crónica en el sistema nervioso, puede llegar a desencadenar enfermedades psiquiátricas, entre ellas el trastorno depresivo. A su vez, la inflamación crónica puede ser desencadenada por irregularidades en el sistema endocrino, secundario a estímulos estresantes prolongados.

Tomando como punto de partida la inflamación aguda, esta es una respuesta del organismo hacia estímulos dañinos; es importante señalar que estos estímulos dañinos no provienen solamente del exterior, sino que hay un sinnúmero de señales asociadas a peligro endógeno, en muchos casos proveniente de células dañadas o muertas. Asimismo, el estrés psicosocial puede desencadenar una respuesta inflamatoria, sin la intervención de patógenos o muerte celular. Durante la respuesta inflamatoria, suceden una serie de cambios a nivel celular que resultan en los conocidos signos asociados a la inflamación: calor, rubor, dolor y tumor. Existe, además, una liberación de mediadores inflamatorios, entre las que resaltan las citocinas.

Las citocinas son un importante grupo de proteínas y desempeñan una gran variedad de funciones. La razón de este pleiotropismo es que son producidas por múltiples células, tanto inmunes como no inmunes, y también una gran variedad de células poseen receptores para citocinas, incluyendo las células nerviosas. Por lo tanto, las citocinas son efectores, o mediadores, clave en las interacciones que existen entre los sistemas y también en la aparición de enfermedades.

Siendo así que la inflamación, mediante los cambios celulares y vasculares, así como la liberación de mediadores inflamatorios, tiene como objetivo desaparecer el peligro que acecha al

organismo. Sin embargo, puede llegar a ocurrir que la inflamación no logre deshacerse del peligro, ya sea por incapacidad del sistema inmunológico o por una reiterada estimulación del mismo. De cualquier manera, esto resulta en un estado inflamatorio prolongado o crónico.

La inflamación crónica, a pesar de compartir características con la inflamación aguda, está relacionada con la aparición de enfermedades. De hecho, un alto número de enfermedades y muertes están relacionadas con la inflamación crónica, lo que implica una gran carga a la funcionalidad y calidad de vida de muchas personas y sus familias, así como a la salud pública.

Así como esto ocurre en la periferia, la respuesta inflamatoria puede suceder en el sistema nervioso central, y se conoce como neuroinflamación. La neuroinflamación también está efectuada por células inmunes; en este caso son las células inmunes residentes del sistema nervioso central: las células de la microglía. Estas células están implicadas en diversas funciones en el cerebro, necesarias para un adecuado funcionamiento, por ejemplo la neurogénesis y el establecimiento de circuitos neuronales maduros. Al momento de identificar un peligro, tienen la capacidad de activarse, llegando incluso a cambiar de morfología y con capacidad de liberar mediadores inflamatorios, entre ellos las importantes citocinas. Así como en la periferia, en el sistema nervioso central las citocinas llevan a cabo muchas funciones y participan en distintos procesos, siendo principales efectores de la neuroinflamación.

La neuroinflamación también ocurre en respuesta a estímulos dañinos, tales como infecciones, lesiones y estrés, y está diseñada para resolver este peligro y mantener la homeostasis. Sin embargo, también puede llegar a prolongarse y desencadenar enfermedades, como lo son las enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y la esclerosis múltiple; y las enfermedades psiquiátricas, tales como el trastorno depresivo, el trastorno bipolar y la esquizofrenia.

El trastorno depresivo es una enfermedad altamente debilitante que afecta a millones de personas alrededor del mundo. Los tratamientos actuales no alcanzan una remisión de la enfermedad en todos los pacientes, implicando que puede llegar a ser crónica para muchos de quienes la padecen. Se han propuesto muchas explicaciones para su aparición, y desde la perspectiva de la psiconeuroinmunoendocrinología ha surgido la teoría que el trastorno depresivo puede desarrollarse debido a una respuesta inflamatoria descontrolada, y existen muchas evidencias que apoyan esta relación. Con el afán de esclarecer la fisiopatología del trastorno depresivo, y tomando en cuenta la relación entre la inflamación y el trastorno depresivo, se ha tornado la atención a la inflamación en el sistema nervioso, la activación de las células de la microglía y las citocinas inflamatorias, como desencadenante de este trastorno. La identificación de esta interacción va más allá del interés teórico de determinar la etiología del trastorno

depresivo; más bien, la comprensión de los mecanismos que llevan a desarrollar esta enfermedad puede resultar en un mejor tratamiento, con un aumento en la calidad de vida de los pacientes.

Como mencionado previamente, el estudio de las enfermedades y su tratamiento se han desarrollado a manera de considerar por separado las manifestaciones clínicas de distintos órganos o sistemas. De esta manera, el tratamiento del trastorno depresivo se centró en un inicio en la teoría monoaminérgica, responsabilizando a la serotonina de la aparición del trastorno. A partir de este punto, se han desarrollado varias teorías para su aparición.

La perspectiva de la neuroinflamación como desencadenante del trastorno depresivo, provee la oportunidad de intervenir en distintos momentos del desarrollo de esta enfermedad. Por ejemplo, varios aspectos del estilo de vida están involucrados en la inflamación crónica, como lo son la alimentación y la actividad física. Los cambios en la dieta e implementar regímenes de ejercicio físico, podría ser el primer eslabón en la prevención del trastorno depresivo, al controlar la inflamación crónica.

Por su parte, el estrés tiene un efecto pro-inflamatorio y puede incluso sensibilizar a la microglía para ser más reactivas, causando una mayor neuroinflamación; además, las hormonas producidas en respuestas al estrés están aumentadas en pacientes con trastorno depresivo. Es necesario tomar en cuenta que el estrés puede provenir de distintas esferas y generar estos resultados. Así, el estrés psicosocial puede ser un factor desencadenante del trastorno depresivo; esto cobra aún mayor importancia considerando el alto nivel de estrés al que el ser humano está expuesto diariamente. Por lo tanto, un adecuado manejo del mismo puede tener resultados positivos en cuanto a la aparición de los episodios depresivos.

El papel que juegan las citocinas inflamatorias en las alteraciones del metabolismo de neurotransmisores, en la respuesta al estrés y en la neurogénesis, las hacen candidatas para un objetivo farmacológico del trastorno depresivo. Tomando en cuenta también, el aumento de estos mediadores inflamatorios en los pacientes con este trastorno del estado del ánimo.

La importancia de todos estos hallazgos radica en la oportunidad de mejorar la calidad de vida de los pacientes. El trastorno depresivo está caracterizado por una sintomatología que entorpece la funcionalidad de quienes lo padecen, con efectos en distintas áreas de su vida y con alta probabilidad de recaídas. El manejo de este trastorno es dificultoso, y en ocasiones el retraso en la mejoría de los síntomas lleva a los pacientes a abandonar el tratamiento. Por tanto, intervenir en su aparición y progresión desde distintos puntos, esto es, la alimentación, la actividad física, el manejo del estrés y la modulación de las citocinas inflamatorias, puede dar esperanza a las millones de personas que conviven con esta enfermedad día a día.

Considerando la situación actual del mundo, los avances tecnológicos, el alargamiento de la esperanza de vida, el cambio climático y una pandemia devastadora, cuidar de la salud mental de los seres humanos es un imperativo de los médicos y de los sistemas de salud. Tomar en cuenta a cada persona como una suma de todas sus partes, y conocer las interacciones que se desenvuelven en sus respuestas hacia los estímulos que pueden considerar como peligrosos, es una herramienta sumamente útil para mejorar la calidad de vida, y procurar, no solamente la ausencia de la enfermedad, sino un estado de salud física y mental.

Conclusiones

La psiconeuroinmunoendocrinología, una integración de disciplinas médicas, ha establecido parámetros nuevos para el estudio de las enfermedades; principalmente la perspectiva del ser humano como una sola unidad y la relación directa de los diferentes sistemas que la componen. Este entendimiento holístico permite visualizar cómo la afección o alteración de algún sistema recae en cambios en muchos otros, perspectiva que por mucho tiempo se ha dejado de lado.

De esta manera, la neuroinmunología ha permitido visualizar la comunicación bidireccional entre el sistema inmunológico y el sistema nervioso. Estos sistemas comparten características que les confieren la capacidad de desempeñar sus funciones, tales como identificar estímulos potencialmente nocivos y efectuar una respuesta con el fin de defender al organismo de estos. Igualmente, las células inmunes y las neuronas presentan similitudes, como la presencia de receptores a citocinas inflamatorias y receptores adrenérgicos. De esta manera, se hace evidente la capacidad que tiene el sistema nervioso para afectar el sistema inmunológico y viceversa.

Además de comunicarse e interactuar en situaciones fisiológicas, ambos sistemas actúan en conjunto en respuesta a estímulos nocivos en el sistema nervioso central, con el fin de mantener la homeostasis. Esta respuesta, llamada neuroinflamación, está mediada por las células de la microglía, células inmunes del sistema nervioso central. Estas células se encuentran en constante vigilancia, y al identificar algún estímulo nocivo, se activan y liberan mediadores inflamatorios, incluyendo a las citocinas. La neuroinflamación tiene como fin deshacerse de los estímulos dañinos; sin embargo puede prolongarse y tornarse perjudicial a la salud. El estrés puede ser una de las causas de un estado de neuroinflamación crónico, ya que tiene la capacidad de sensibilizar a las células de la microglía y convertirlas en hiperactivas a un estímulo inflamatorio posterior. La neuroinflamación prolongada y el aumento en los niveles de citocinas inflamatorias en el cerebro, pueden llegar a desencadenar enfermedades psiquiátricas, específicamente el trastorno depresivo.

El trastorno depresivo es una enfermedad con alta incidencia y prevalencia a nivel mundial y esta incidencia es aún mayor en pacientes con enfermedades inflamatorias. Estos datos, así como el hallazgo del aumento de marcadores inflamatorios en pacientes con trastorno depresivo, han llevado a desarrollar la hipótesis que la inflamación puede ser un desencadenante de esta enfermedad. Específicamente, la inflamación y las citocinas inflamatorias en el cerebro pueden interferir en el metabolismo de neurotransmisores, aumentar actividad de enzimas y alterar el eje

hipotálamo-hipofisario-adrenal; estos efectos resultan en la aparición de sintomatología propia del trastorno depresivo.

Por lo tanto, los estímulos capaces de iniciar una respuesta inflamatoria en el cerebro, entre ellos el estrés psicosocial, pueden llegar a causar un desbalance en los mediadores inflamatorios, los neurotransmisores, y las sustancias neurotóxicas que desencadenan cambios en el comportamiento presentes en el trastorno depresivo. De esta manera, se evidencia la relación que existe entre el estrés, la salud mental, el sistema inmunológico, el sistema nervioso y la aparición de enfermedades.

RECOMENDACIONES

Motivar a la comunidad médica a tomar en cuenta la visión integral del cuerpo humano, facilitando así el entendimiento de múltiples patologías. De esta manera el abordaje será más asertivo y facilitará el tratamiento, reduciendo costos y tiempo para alcanzar un estado de salud óptima de los pacientes.

Enfatizar en los efectos de los estilos de vida y el estrés en la aparición de la inflamación crónica, a manera de desarrollar intervenciones desde la salud pública, promocionando cambios en el estilo de vida, incluyendo una alimentación saludable, adecuados hábitos de sueño y ejercicio físico, y así disminuir la incidencia de enfermedades crónicas no transmisibles relacionadas a la inflamación crónica.

Determinar de una manera uniforme el aumento de los biomarcadores inflamatorios en los pacientes con trastorno depresivo, de manera que estos puedan ser útiles como herramienta diagnóstica, y así proveer a los médicos psiquiatras de un método cuantitativo para la identificación de pacientes con este trastorno.

Considerar la alta incidencia y prevalencia del trastorno depresivo en pacientes con enfermedades crónicas y enfermedades inflamatorias inmunomediadas, para implementar tratamientos dirigidos a la sintomatología depresiva en estos pacientes y mejorar su calidad de vida. Así mismo, dar tratamiento antiinflamatorio a pacientes con trastorno depresivo, para tomar la relación bidireccional de dichas patologías como un beneficio en su abordaje terapéutico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Global health estimates 2016: deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000-2016 [en línea]. Geneva: WHO; 2018 [citado 6 Mayo 2020]. Disponible en: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/

2. Pahwa R, Goyal A, Bansal P, Ishwarlal J. Chronic inflammation [en línea]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2020 Jan [citado 6 Mayo 2020]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493173/

3. González Díaz SN, Arias Cruz A, Elizondo Villarreal B, Monge Ortega OP. Psychoneuroimmunoendocrinology: clinical implications. World Allergy Organ J [en línea]. 2017 Jun [citado 6 Mayo 2020]; 10 (1): 19. doi: 10.1186/s40413-017-0151-6

4. Slavich G. Psychoneuroimmunology of stress and mental health. En: Harkness K, Hayden E, editores. The Oxford handbook of stress and mental health [en línea]. Oxford: Oxford University Press; 2018 [citado 6 Mayo 2020]. doi: 10.1093/oxfordhb/9780190681777.013.24

5. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. Oncotarget [en línea]. 2017 [citado 7 Mayo 2020]; 9 (6): 7204–7218. doi: 10.18632/oncotarget.23208

6. Liu YZ, Wang YX, Jiang CL. Inflammation: the common pathway of stress-related diseases. Front Hum Neurosci [en línea]. 2017 [citado 7 Mayo 2020]; 11 (316): 1-11. doi: 10.3389/fnhum.2017.00316

7. DiSabato DJ, Quan N, Godbout JP. Neuroinflammation: the devil is in the details. J Neurochem [en línea]. 2016 [citado 27 Mayo 2020]; 139 Suppl 2: S136-153. doi: 10.1111/jnc.13607

8. Calcia MA, Bonsall DR, Bloomfield PS, Selvaraj S, Barichello T, Howes OD. Stress and neuroinflammation: a systematic review of the effects of stress on microglia and the implications for mental illness. Psychopharmacology (Berl) [en línea]. 2016 [citado 20 Jun 2020]; 233 (9): 1637-1650. doi: 10.1007/s00213-016-4218-9

9. Soria V, Uribe J, Salvat Pujol N, Palao D, Menchón M, Labad J. Psiconeuroinmunología de los trastornos mentales. Rev Psiquiatr Salud Ment [en línea]. 2018 [citado 10 Ago 2020]; 11 (2): 115-124. doi: 10.1016/j.rpsm.2017.07.006

10. Won E, Kim YK. Stress, The autonomic nervous system, and the immune-kynurenine pathway in the etiology of depression. Curr Neuropharmacol [en línea]. 2016 [citado 11 Mayo 2020]; 14 (7): 665-673. doi: 10.2174/1570159x14666151208113006

11. Lee C-H, Giuliani F. The role of inflammation in depression and fatigue. Front Immunol [en línea]. 2019 Jul [citado 27 Ago 2020]; 10: 1696. doi: 10.3389/fimmu.2019.01696

12. Bennett JM, Reeves G, Billman GE, Sturmberg JP. Inflammation-nature's way to efficiently respond to all types of challenges: implications for understanding and managing the epidemic of chronic diseases. Front Med (Laussane) [en línea]. 2018 [citado 6 Mayo 2020]; 5: 316. doi: 10.3389/fmed.2018.00316

13. Gulati K, Guhathakurta S, Joshi J, Rai N, Ray A . Cytokines and their role in health and disease: a brief overview. MOJ Immunol [en línea]. 2016 [citado 9 Mayo 2020]; 4 (2): 00121. doi: 10.15406/moji.2016.04.00121

14. Netea MG, Schlitzer A, Placek K, Joosten L, Schultze JL. Innate and adaptive immune memory: an evolutionary continuum in the host's response to pathogens. Cell Host & Microbe [en línea]. 2019 [citado 6 Mayo 2020]; 25 (1): 13-26. doi: 10.1016/j.chom.2018.12.006

15. Kumar V, Abbas A, Aster J. Inflamación y reparación. En: Kumar V, Abbas A, Aster J, editores. Robbins y Cotran Patología estructural y funcional. 9 ed. Barcelona: Elsevier; 2015: p. 69-111.

16. Amarante-Mendes GP, Adjemian S, Migliari Branco L, Zanetti L, Weinlich R, Bortoluci KR. Pattern recognition receptors and the host cell death molecular machinery. Front Immunol [en línea]. 2018 [citado 7 Mayo 2020]; 9: 2379. doi: 10.3389/fimmu.2018.02379

17. Netea MG, Balwill F, Chonchol M, Cominelli F, Donath M, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. A guiding map for inflammation. Nat Immunol [en línea]. 2017 [citado 7 Mayo 2020]; 18 (8): 826-831. doi: 10.1038/ni.3790

18. León Regal ML, Alvarado Borges A, de Armas García JO, Miranda Alvarado L, Varens Cedeño JA, Cuesta del Sol J. Respuesta inflamatoria aguda. Consideraciones bioquímicas y celulares. Revista Finlay [en línea]. 2015 [citado 7 Mayo 2020]; 5 (1): 47-62. Disponible en: http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/329

19. Schnoor M, Alcaide P, Voisin MB, van Buul JD. Crossing the vascular wall: Common and unique mechanisms exploited by different leukocyte subsets during extravasation. Mediators Inflamm [en línea]. 2015 [citado 7 Mayo 2020]; 2015: 23 doi: 10.1155/2015/946509

20. Timmerman I, Daniel AE, Kroon J, van Buul JD. Leukocytes crossing the endothelium: A matter of communication. Int Rev Cell Mol Biol [en línea]. 2016 [citado 7 Mayo 2020]; 322: 281-329. doi: 10.1016/bs.ircmb.2015.10.005

21. Sokol CL, Luster AD. The chemokine system in innate immunity. Cold Spring Harb Perspect Biol [en línea]. 2015 [citado 8 Mayo 2020]; 7 (5): a016303. doi: 10.1101/cshperspect.a016303

22. Sugimoto MA, Sousa LP, Pinho V, Perretti M, Teixeira MM. Resolution of inflammation: what controls its onset? Front Immunol [en línea]. 2016 [citado 8 Mayo 2020]; 7: 160. doi: 10.3389/fimmu.2016.00160

23. Sansbury BE, Spite M. Resolution of acute inflammation and the role of resolvins in immunity, thrombosis, and vascular biology. Circ Res [en línea]. 2016 [citado 8 Mayo 2020]; 119 (1): 113-130. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307308

24. Schett G, Neurath M. Resolution of chronic inflammatory disease: universal and tissue-specific concepts. Nat Commun [en línea]. 2018 [citado 8 Mayo 2020]; 9: 3216. doi: 10.1038/s41467-018-05800-6

25. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. Nat Med [en línea]. 2019 [citado 8 Mayo 2020]; 25: 1822–1832. doi: 10.1038/s41591-019-0675-0

26. Jain P, Pandey R, Shanker S. Inflammatory mediators. En: Jain P, Pandey R, Shanker S, editores. Inflammation: natural resources and Its applications [en línea]. India: Springer India; 2015 [citado 9 Mayo 2020]; p.15-24. doi: 10.1007/978-81-322-2163-0_3

27. Hegazi AG, Abdel-Rahman EH, Cytokines. En: Khan W, editor. Innovative immunology [en línea]. Texas: Austing Publishing Group; 2015 [citado 9 Mayo 2020]. Disponible en: https://austinpublishinggroup.com/ebooks/innovative-immunology/chapters/II-15-13.pdf

28. Ferreira V, Borba H, Bonetti A, Leonart L, Pontarolo R. Cytokines and interferons: types and functions. En: Khan W, editor. Autoantibodies and cytokines [en línea]. Londres: IntechOpen; 2018 [citado 9 Mayo 2020]. Disponible en: https://www.intechopen.com/books/autoantibodies-and-cytokines/cytokines-and-interferons-types-and-functions

29. Akdis M, Aab A, Altubulakli C, Azkur K, Costa R, Crameri R, et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor B, and TNF-a: receptors, functions, and roles in diseases. J Allergy Clin Immunol [en línea]. 2016 [citado 9 Mayo 2020]; 138 (4): 984-1010. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.033

30. Kaneko N, Kurata M, Yamamoto T, Morikawa S, Masumoto J. The role of interleukin-1 in general pathology. Inflamm Regen [en línea]. 2019 Jun [citado 9 Mayo 2020]; 39: 12. doi: 10.1186/s41232-019-0101-5

31. Nelson SH, Brasky TM, Patterson RE, Laughlin GA, Kritz-Silverstein D, Edwards BJ, et al. The association of the C-reactive protein inflammatory biomarker with breast cancer incidence and mortality in the women's health initiative. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [en línea]. 2017 [citado 9 Mayo 2020]; 26 (7): 1100-1106. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-1005

32. Shrotriya S, Walsh D, Nowacki AS, Lorton C, Aktas A, Hullihen B, et al. Serum C-reactive protein is an important and powerful prognostic biomarker in most adult solid tumors. PLoS

One [en línea]. 2018 [citado 9 Mayo 2020]; 13 (8): e0202555. doi: 10.1371/journal.pone.0202555

33. Fond G, Lançon C, Auquier P, Boyer L. C-reactive protein as a peripheral biomarker in Schizophrenia. An updated systematic review. Front. Psychiatry [en línea]. 2018 [citado 9 Mayo 2020]; 9: 392. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00392

34. Hunter C, Jones S. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. Nat Immunol [en línea]. 2015 [citado 9 Mayo 2020]; 16 (5): 448-457. doi: 10.1038/ni.3153

35. Soto-Tinoco E, Guerrero-Vargas NN, Buijs RM. Interaction between the hypothalamus and the immune system. Exp Physiol [en línea]. 2016 [citado 28 Mayo 2020]; 101 (12): 1463-1471. doi:10.1113/EP085560

36. Burfeind KG, Michaelis KA, Marks DL. The central role of hypothalamic inflammation in the acute illness response and cachexia. Semin Cell Dev Biol [en línea]. 2016 [citado 28 Mayo 2020]; 54: 42-52. doi: 10.1016/j.semcdb.2015.10.038

37. Karshikof B. Sickness behavior: immune system influences on brain and behavior. [tesis Doctorado en línea]. Estocolmo: Karolinska Institutet, Departamento de Neurociencia Clínica; 2015 [citado 10 Mayo 2020]. Disponible en: https://openarchive.ki.se/xmlui/bitstream/handle/10616/44650/Thesis_Bianka_Karshikoff.pdf?sequence=8&isAllowed=y

38. Martín Hernández D. Origen y consecuencias de la inflamación en depresión. [tesis Doctorado en línea]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Medicina; 2017 [citado 10 Mayo 2020]. Disponible en: https://eprints.ucm.es/50287/1/T40700.pdf

39. Chung HY, Kim DH, Lee EK, Chung KW, Chung S, Lee B, et al. Redefining chronic inflammation in aging and age-related diseases: proposal of the senoinflammation concept. Aging Dis [en línea]. 2019 [citado 9 Mayo 2020]; 10 (2): 367-382. doi: 10.14336/AD.2018.0324

40. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. Arch Med Sci [en línea]. 2017 [citado 9 Mayo 2020]; 13 (4): 851-863. doi: 10.5114/aoms.2016.58928

41. Gambardella J, Santulli G. Integrating diet and inflammation to calculate cardiovascular risk. Atherosclerosis [en línea]. 2016 [citado 9 Mayo 2020]; 253: 258-261. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.041

42. Olvera Alvarez HA, Kubzansky LD, Campen MJ, Slavich GM. Early life stress, air pollution, inflammation, and disease: An integrative review and immunologic model of social-environmental adversity and lifespan health. Neurosci Biobehav Rev [en línea]. 2018 [citado 9 Mayo 2020]; 92: 226-242. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.06.002

43. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: WHO; 2017. [citado 10 Mayo 2020] Disponible en: https://www.who.int/mental_health/management/depression/prevalence_global_health_estimates/en/

44. Minihane AM, Vinoy S, Russell WR, Baka A, Roche HM, Tuohy KM, et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. Br J Nutr [en línea]. 2015 [citado 10 Mayo 2020]; 114 (7): 999-1012. doi: 10.1017/S0007114515002093

45. Mancuso P. The role of adipokines in chronic inflammation. Immunotargets Ther [en línea]. 2016 [citado 10 Mayo 2020]; 2016 (5): 47-56. doi: 10.2147/ITT.S73223

46. Saltiel A, Olefsky J. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. J Clin Invest [en línea]. 2017 [citado 10 Mayo 2020]; 127 (1): 1-4. doi: 10.1172/JCI92035

47. Lopez Candales A, Hernández Burgos PM, Hernandez Suarez DF, Harris D. Linking Chronic inflammation with cardiovascular disease: from normal aging to the metabolic syndrome. J Nat Sci [en línea]. 2017 [citado 10 Mayo 2020]; 3 (4): e341. Disponible en: http://www.jnsci.org/files/html/2017/e341.htm

48. Gran H, Bahn S, Baune BT, Binder EB, Bisgaard H, Chatila TA, et al. Current concepts in chronic inflammatory diseases: interactions between microbes, cellular metabolism, and inflammation. J Allergy Clin Immunol [en línea]. 2016 [citado 10 Mayo 2020]; 138 (1): 47-56. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.046

49. Mohammad Shahsavarani A, Marz Abadi EA, Hakimi Kalkhoran M. Stress: facts and theories through literature review. Int. J Med Rev [en línea]. 2015 [citado 11 Mayo 2020]; 2 (2): 230-241. Disponible en: http://www.ijmedrev.com/article_68654.html

50. Herrera Covarrubias D, Coria Avila G, Muñoz Zavaleta D, Graillet Mora O, Aranda Abreu G, Rojas Durán F, et al. Impacto del estrés psicosocial en la salud. eNeurobiología [en línea]. 2017 [citado 11 Mayo 2020]; 8 (17): 220617. Disponible en: www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2017/17/17.html

51. Joseph DN, Whirledge S. Stress and the HPA axis: balancing homeostasis and fertility. Int J Mol Sci [en línea]. 2017 [citado 12 Mayo 2020]; 18 (10): 2224. doi: 10.3390/ijms18102224

52. Guerrero J. Para entender la acción de cortisol en inflamación aguda: una mirada desde la glándula suprarrenal hasta la célula blanco. Rev Med Chile [en línea]. 2017 [citado 12 Mayo 2020]; 145: 230-239. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v145n2/art11.pdf

53. Maydych V. The Interplay between stress, inflammation, and emotional attention: relevance for depression. Front Neurosci [en línea]. 2019 [citado 12 Mayo 2020]; 13: 384. doi: 10.3389/fnins.2019.00384

54. Breit S, Kupferberg A, Rogler G, Hasler G. Vagus nerve as modulator of the brain-gut axis in psychiatric and inflammatory disorders. Front Psychiatry [en línea]. 2018 [citado 12 Mayo 2020]; 9: 44. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00044

55. Kino T. Stress, glucocorticoid hormones, and hippocampal neural progenitor cells: implications to mood disorders. Front. Physiol [en línea]. 2015 [citado 29 Mayo 2020]; 6: 230. doi: 10.3389/fphys.2015.00230

56. Kim EJ, Pellman B, Kim JJ. Stress effects on the hippocampus: a critical review. Learn Mem [en línea]. 2015 [citado 29 Mayo 2020]; 22 (9): 411-416. doi: 10.1101/lm.037291.114

57. Thibaut F. Neuroinflammation: new vistas for neuropsychiatric research. Dialogues Clin Neurosci [en línea]. 2017 [citado 27 Mayo 2020]; 19 (1): 3-4. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5442362/

58. Lenz KM, Nelson LH. Microglia and beyond: innate immune cells as regulators of brain development and behavioral function. Front Immunol [en línea]. 2018 [citado 27 Mayo 2020]; 9: 698. doi: 10.3389/fimmu.2018.00698

59. Ransohoff RM, Schafer D, Vincent A, Blachère N, Bar-Or A. Neuroinflammation: ways in which the immune system affects the brain. Neurotherapeutics [en línea]. 2015 [citado 27 Mayo 2020]; 12: 896–909. doi: 10.1007/s13311-015-0385-3

60. Dantzer R. Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa. Physiol Rev [en línea]. 2018 [citado 5 Jun 2020]; 98 (1): 477-504. doi: 10.1152/physrev.00039.2016

61. Reardon C, Murray K, Lomax AE. Neuroimmune communication in health and disease. Physiol Rev [en línea]. 2018 [citado 31 Mayo 2020]; 98 (4): 2287-2316. doi: 10.1152/physrev.00035.2017

62. Banks WA. The blood-brain barrier in neuroimmunology: tales of separation and assimilation. Brain Behav Immun [en línea]. 2015 [citado 4 Jun 2020]; 44: 1-8. doi: 10.1016/j.bbi.2014.08.007

63. Santoni G, Cardinali C, Morelli MB, Santoni M, Nabissi M, Amantini C. Danger- and pathogen-associated molecular patterns recognition by pattern-recognition receptors and ion channels of the transient receptor potential family triggers the inflammasome activation in immune cells and sensory neurons. J Neuroinflammation [en línea]. 2015 [citado 4 Jun 2020]; 12 (21). doi: 10.1186/s12974-015-0239-2

64. Scanzano A, Cosentino M. Adrenergic regulation of innate immunity: a review. Front Pharmacol [en línea]. 2015 [citado 4 Jun 2020]; 6: 171. doi: 10.3389/fphar.2015.00171

65. Fujii T, Mashimo M, Moriwaki Y, Misawa H, Ono S, Horiguchi K, et al. Expression and function of the cholinergic system in immune cells. Front Immunol [en línea]. 2017 [citado 4 Jun 2020]; 8: 1085. doi: 10.3389/fimmu.2017.01085

66. Talbot S, Foster SL, Woolf CJ. Neuroimmunity: physiology and pathology. Annu Rev Immunol [en línea]. 2016 [citado 4 Jun 2020]; 34: 421–447. doi:10.1146/annurev-immunol-041015-055340

67. Kiecker C. The origins of the circumventricular organs. J Anat [en línea]. 2018 [citado 14 Ago 2020]; 232 (4): 540-53. doi: 10.1111/joa.12771

68. Chavan SS, Pavlov VA, Tracey KJ. Mechanisms and therapeutic relevance of neuro-immune communication. Immunity [en línea]. 2017 [citado 4 Jun 2020]; 46 (6): 927-942. doi: 10.1016/j.immuni.2017.06.008

69. Pavlov VA, Chavan SS, Tracey KJ. Molecular and functional neuroscience in immunity. Annu Rev Immunol [en línea]. 2018 [citado 4 Jun 2020]; 36: 783-812. doi: 10.1146/annurev-immunol-042617-053158

70. Prato V, Taberner FJ, Hockley JRF, Callejo G, Arcourt A, Tazir B, et al. Functional and molecular characterization of mechanoinsensitive "silent" nociceptors. Cell Rep [en línea]. 2017 [citado 4 Jun 2020]; 21 (11): 3102-3115. doi: 10.1016/j.celrep.2017.11.066

71. Pinho-Ribeiro FA, Verri WA Jr, Chiu IM. Nociceptor sensory neuron-immune interactions in pain and inflammation. Trends Immunol [en línea]. 2017 [citado 4 Jun 2020]; 38 (1): 5-19. doi: 10.1016/j.it.2016.10.001

72. Pavlov VA, Tracey KJ. Neural circuitry and immunity. Immunol Res [en línea]. 2015 [citado 4 Jun 2020]; 63: 38–57. doi: 10.1007/s12026-015-8718-1

73. Chavan SS, Tracey KJ. Essential neuroscience in immunology. J Immunol [en línea]. 2017 [citado 4 Jun 2020]; 198 (9): 3389-3397. doi: 10.4049/jimmunol.1601613

74. Kamimura D, Tanaka Y, Hasebe R, Murakami M. Bidirectional communication between neural and immune systems. *International Immunology* [en línea]. 2019 [citado 4 Jun 2020]; doi: 10.1093/intimm/dxz083

75. Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Anti-inflammatory properties of the vagus nerve: potential therapeutic implications of vagus nerve stimulation. J Physiol [en línea]. 2016 [citado 4 Jun 2020]; 594 (20): 5781-5790. doi: 10.1113/JP271539

76. Tanaka Y, Arima Y, Kamimura D, Murakami M. The gateway reflex, a novel neuro-immune interaction for the regulation of regional vessels. Front Immunol [en línea]. 2017 [citado 5 Jun 2020]; 18 (8): 1321. doi: 10.3389/fimmu.2017.01321

77. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF-κB signaling in inflammation. Signal Transduct Target Ther [en línea]. 2017 [citado 5 Jun 2020]; 2: 17023. doi: 10.1038/sigtrans.2017.23

78. Stofkova A, Murakami M. Neural activity regulates autoimmune diseases through the gateway reflex. Bioelectron Med [en línea]. 2019 [citado 5 Jun 2020]; 5: 14. doi: 10.1186/s42234-019-0030-2

79. Rizzo FR, Musella A, De Vito F, Fresegna D, Bullitta S, Vanni V, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-1β modulate synaptic plasticity during neuroinflammation. Neural Plast [en línea]. 2018 [citado 5 Jun 2020]; 2018: 8430123. doi: 10.1155/2018/8430123

80. Tchessalova D, Posillico CK, Tronson NC. Neuroimmune activation drives multiple brain states. Front Syst Neurosci [en línea]. 2018 [citado 5 Jun 2020]; 12: 39. doi: 10.3389/fnsys.2018.00039

81. Shabab T, Khanabdali R, Moghadamtousi SZ, Kadir HA, Mohan G. Neuroinflammation pathways: a general review. Int J Neurosci [en línea]. 2017 [citado 6 Jun 2020]; 127 (7): 624-633. doi: 10.1080/00207454.2016.1212854

82. Lurie DI. An Integrative approach to neuroinflammation in psychiatric disorders and neuropathic Pain. J Exp Neurosci [en línea]. 2018 [citado 6 Jun 2020]; 12: 1179069518793639. doi: 10.1177/1179069518793639

83. Albrecht DS, Granziera C, Hooker JM, Loggia ML. In vivo imaging of human neuroinflammation. ACS Chem Neurosci [en línea]. 2016 [citado 6 Jun 2020]; 7 (4): 470-483. doi: 10.1021/acschemneuro.6b00056

84. Duque Moreno A. Efectos del estrés social sobre la memoria y su modulación farmacológica en ratones. [tesis Doctorado en línea]. Valencia: Universidad de Valencia, Departamento de Psicobiología; 2017 [citado 14 Ago 2020]. Disponible en: http://roderic.uv.es/handle/10550/59449

85. Ródenas-González F, Blanco-Gandía M, Miñarro López J, Rodriguez-Arias M. Caracterización conductual y neuroinmune de la resiliencia al estrés social: efectos reforzantes de la cocaína. Adicciones [en línea]. 2020 [citado 14 Ago 2020]; 14 0(0):1348. doi: 10.20882/adicciones.1348

86. Wohleb ES, McKim DB, Sheridan JF, Godbout JP. Monocyte trafficking to the brain with stress and inflammation: a novel axis of immune-to-brain communication that influences mood and behavior. Front Neurosci [en línea]. 2015 [citado 6 Jun 2020]; 8: 447. doi: 10.3389/fnins.2014.00447

87. Ramirez K, Fornaguera-Trías J, Sheridan JF. Stress-induced microglia activation and monocyte trafficking to the brain underlie the development of anxiety and depression. Curr Top Behav Neurosci [en línea]. 2017 [citado 6 Jun 2020]; 31: 155-172. doi:10.1007/7854_2016_25

88. Wofford KL, Loane DJ, Cullen DK. Acute drivers of neuroinflammation in traumatic brain injury. Neural Regen Res [en línea]. 2019 [citado 8 Jun 2020]; 14 (9): 1481-1489. doi: 10.4103/1673-5374.255958

89. Dinet V, Petry KG, Badaut J. Brain–immune interactions and neuroinflammation after traumatic brain injury. Front Neurosci [en línea]. 2019 [citado 8 Jun 2020]; 13: 1178. doi: 10.3389/fnins.2019.01178

90. Paterniti I, Esposito E, Cuzzocrea S. Role of the neuroinflammation in the degree of spinal cord injury: new therapeutic strategies. En: Fuller H, Gates M. Recovery of motor function

following spinal cord injury [en línea]. Londres: IntechOpen; 2016 [citado 8 Jun 2020]. doi: 10.5772/63222

91. Kawabori M, Yenari MA. The role of the microglia in acute CNS injury. Metab Brain Dis [en línea]. 2015 [citado 10 Jun 2020]; 30 (2): 381-392. doi: 10.1007/s11011-014-9531-6

92. Tay TL, Savage JC, Hui CW, Bisht K, Tremblay MÈ. Microglia across the lifespan: from origin to function in brain development, plasticity and cognition. J Physiol [en línea]. 2017 [citado 10 Jun 2020]; 595 (6): 1929-1945. doi: 10.1113/JP272134

93. Frost JL, Schafer DP. Microglia: architects of the developing nervous system. Trends Cell Biol [en línea]. 2016 [citado 10 Jun 2020]; 26 (8): 587-597. doi: 10.1016/j.tcb.2016.02.006

94. Colonna M, Butovsky O. Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration. Annu Rev Immunol [en línea]. 2017 [citado 10 Jun 2020]; 35: 441-468. doi:10.1146/annurev-immunol-051116-052358

95. Chitu V, Gokhan Ş, Nandi S, Mehler MF, Stanley ER. Emerging roles for CSF-1 receptor and its ligands in the nervous system. Trends Neurosci [en línea]. 2016 [citado 10 Jun 2020]; 39 (6): 378-393. doi: 10.1016/j.tins.2016.03.005

96. Yanguas-Casás N. Physiological sex differences in microglia and their relevance in neurological disorders. Neuroimmunol Neuroinflammation [en línea]. 2020 [citado 10 Jun 2020]; 7: 13-22. doi: 10.20517/2347-8659.2019.31

97. Villa A, Della Torre S, Maggi A. Sexual differentiation of microglia. Front Neuroendocrinol [en línea]. 2019 [citado 10 Jun 2020]; 52: 156-164. doi: 10.1016/j.yfrne.2018.11.003

98. Yin J, Valin KL, Dixon ML, Leavenworth JW. The role of microglia and macrophages in cns homeostasis, autoimmunity, and cancer. J Immunol Res [en línea]. 2017 [citado 10 Jun 2020]; 2017: 5150678. doi: 10.1155/2017/5150678

99. Askew K, Gomez-Nicola D. A story of birth and death: Insights into the formation and dynamics of the microglial population. Brain Behav Immun [en línea]. 2018 [citado 10 Jun 2020]; 69: 9-17. doi:10.1016/j.bbi.2017.03.009

100. Chagas LDS, Sandre PC, Ribeiro E, Aparecida Ribeiro NCA, Marcondes H, Oliveira Silva P et al. Environmental signals on microglial function during brain development, neuroplasticity, and disease. Int J Mol Sci [en línea]. 2020 [citado 10 Jun 2020]; 21 (6): 2111. doi: 10.3390/ijms21062111

101. Sato K. Effects of microglia on neurogenesis. Glia [en línea]. 2015 [citado 10 Jun 2020]; 63 (8): 1394-1405. doi: 10.1002/glia.22858

102. Wlodarczyk A, Holtman IR, Krueger M, Yogev N, Bruttger J, Khorooshi R, et al. A novel microglial subset plays a key role in myelinogenesis in developing brain. EMBO J [en línea]. 2017 [citado 10 Jun 2020]; 36 (22): 3292-3308. doi:10.15252/embj.201696056

103. Ikegami A, Haruwaka K, Wake H. Microglia: Lifelong modulator of neural circuits. Neuropathology [en línea]. 2019 [citado 11 Jun 2020]; 39 (3): 173-180. doi:10.1111/neup.12560

104. Wu Y, Dissing-Olesen L, MacVicar BA, Stevens B. Microglia: dynamic mediators of synapse development and plasticity. Trends Immunol [en línea]. 2015 [citado 11 Jun 2020]; 36 (10): 605-613. doi: 10.1016/j.it.2015.08.008

105. Hong S, Dissing-Olesen L, Stevens B. New insights on the role of microglia in synaptic pruning in health and disease. Curr Opin Neurobiol [en línea]. 2016 [citado 11 Jun 2020]; 36: 128-134. doi: 10.1016/j.conb.2015.12.004

106. Orihuela R, McPherson CA, Harry GJ. Microglial M1/M2 polarization and metabolic states. Br J Pharmacol [en línea]. 2016 [citado 12 Jun 2020]; 173 (4): 649-665. doi: 10.1111/bph.13139

107. Laffer B, Bauer D, Wasmuth S, Busch M, Jalilvan TV, Thanos S, et al. Loss of IL-10 promotes differentiation of microglia to a M1 phenotype. Front Cell Neurosci [en línea]. 2019 [citado 12 Jun 2020]; 13: 430. doi: 10.3389/fncel.2019.00430

108. Morganti JM, Riparip LK, Rosi S. Call off the dog(ma): M1/M2 polarization Is concurrent following traumatic brain injury. PLoS One [en línea]. 2016 [citado 12 Jun 2020]; 11 (1): e0148001. doi: 10.1371/journal.pone.0148001

109. Kim JY, Kim N, Yenari MA. Mechanisms and potential therapeutic applications of microglial activation after brain injury. CNS Neurosci Ther [en línea]. 2015 [citado 14 Jun 2020]; 21 (4): 309-319. doi: 10.1111/cns.12360

110. Fiebich BL, Alvares Batista CR, Wilke Saliba S, Yousif NM, de Oliveira Silva P, Savino W, et al. Role of microglia TLRs in neurodegeneration. Front Cell Neurosci [en línea]. 2018 [citado 14 Jun 2020]; 12: 329. doi: 10.3389/fncel.2018.00329

111. Kaminska B, Mota M, Pizzi M. Signal transduction and epigenetic mechanisms in the control of microglia activation during neuroinflammation. Biochim Biophys Acta [en línea]. 2016 [citado 14 Jun 2020]; 1862 (3): 339-351. doi:10.1016/j.bbadis.2015.10.026

112. Shih RH, Wang CY, Yang CM. NF-kappaB signaling pathways in neurological inflammation: a mini review. Front Mol Neurosci [en línea]. 2015 [citado 14 Jun 2020]; 8: 77. doi: 10.3389/fnmol.2015.00077

113. Popiolek-Barczyk K, Mika J. Targeting the microglial signaling pathways: new insights in the modulation of neuropathic pain. Curr Med Chem [en línea]. 2016 [citado 15 Jun 2020]; 23 (26): 2908-2928. doi: 10.2174/0929867323666160607120124

114. Illes P, Rubini P, Ulrich H, Zhao Y, Tang Y. Regulation of microglial functions by purinergic mechanisms in the healthy and diseased CNS. Cells [en línea]. 2020 [citado 17 Jun 2020]; 9 (5): 1108. doi: 10.3390/cells9051108

115. Owens R, Grabert K, Davies CL, Alfieri A, Antel JP, Healy LM, et al. Divergent neuroinflammatory regulation of microglial TREM expression and involvement of NF-κB. Front Cell Neurosci [en línea]. 2017 [citado 17 Jun 2020]; 11: 56. doi: 10.3389/fncel.2017.00056

116. Fonken LK, Frank MG, Gaudet AD, Maier SF. Stress and aging act through common mechanisms to elicit neuroinflammatory priming. Brain Behav Immun [en línea]. 2018 [citado 20 Jun 2020]; 73: 133-148. doi: 10.1016/j.bbi.2018.07.012

117. Niraula A, Sheridan JF, Godbout JP. Microglia priming with aging and stress. Neuropsychopharmacology [en línea]. 2017 [citado 20 Jun 2020]; 42 (1): 318-333. doi: 10.1038/npp.2016.185

118. Frank MG, Weber MD, Watkins LR, Maier SF. Stress-induced neuroinflammatory priming: A liability factor in the etiology of psychiatric disorders. Neurobiol Stress [en línea]. 2015 [citado 20 Jun 2020]; 4: 62-70. doi: 10.1016/j.ynstr.2015.12.004

119. Frank MG, Weber MD, Watkins LR, Maier SF. Stress sounds the alarmin: the role of the danger-associated molecular pattern HMGB1 in stress-induced neuroinflammatory priming. Brain Behav Immun [en línea]. 2015 [citado 21 Jun 2020]; 48: 1-7. doi: 10.1016/j.bbi.2015.03.010

120. Weber MD, Frank MG, Tracey KJ, Watkins LR, Maier SF. Stress induces the danger-associated molecular pattern HMGB-1 in the hippocampus of male Sprague Dawley rats: a priming stimulus of microglia and the NLRP3 inflammasome. J Neurosci [en línea]. 2015 [citado 21 Jun 2020]; 35 (1): 316-324. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3561-14.2015

121. Frank MG, Weber MD, Fonken LK, Hershman SA, Watkins LR, Maier SF. The redox state of the alarmin HMGB1 is a pivotal factor in neuroinflammatory and microglial priming: a role for the NLRP3 inflammasome. Brain Behav Immun [en línea]. 2016 [citado 21 Jun 2020]; 55: 215-224. doi: 10.1016/j.bbi.2015.10.009

122. Cheng Y, Pardo M, de Souza Armini RS, Martinez A, Mouhsine H, Zagury JF, et al. Stress-induced neuroinflammation is mediated by GSK3-dependent TLR4 signaling that promotes susceptibility to depression-like behavior. Brain Behav Immun [en línea]. 2016 [citado 21 Jun 2020]; 53: 207-222. doi: 10.1016/j.bbi.2015.12.012

123. Yang Y, Wang H, Kouadir M, Song H, Shi F. Recent advances in the mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and its inhibitors. Cell Death Dis [en línea]. 2019 [citado 21 Jun 2020]; 10 (2): 128. doi: 10.1038/s41419-019-1413-8

124. Kelley N, Jeltema D, Duan Y, He Y. The NLRP3 Inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation. Int J Mol Sci [en línea]. 2019 [citado 21 Jun 2020]; 20 (13): 3328. doi: 10.3390/ijms20133328

125. Duque EA, Munhoz CD. The pro-inflammatory effects of glucocorticoids in the brain. Front Endocrinol (Lausanne) [en línea]. 2016 [citado 21 Jun 2020]; 7: 78. doi: 10.3389/fendo.2016.00078

126. Frank MG, Watkins LR, Maier SF. The permissive role of glucocorticoids in neuroinflammatory priming: mechanisms and insights. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes [en línea]. 2015 [citado 21 Jun 2020]; 22 (4): 300-305. doi: 10.1097/MED.0000000000000168

127. Hisaoka-Nakashima K, Azuma H, Ishikawa F, Nakamura Y, Wang D, Liu K, et al. Corticosterone induces HMGB1 release in primary cultured rat cortical astrocytes: involvement of Pannexin-1 and P2X7 receptor-dependent mechanisms. Cells [en línea]. 2020 [citado 21 Jun 2020]; 9 (5): 1068. doi: 10.3390/cells9051068

128. Sobesky JL, D'Angelo HM, Weber MD, Anderson ND, Frank MG, Watkins LR, et al. Glucocorticoids mediate short-term high-fat diet induction of neuroinflammatory priming, the NLRP3 inflammasome, and the danger signal HMGB1. eNeuro [en línea]. 2016 [citado 21 Jun 2020]; 3 (4): ENEURO.0113-16.2016. doi: 10.1523/ENEURO.0113-16.2016

129. Frank MG, Fonken LK, Annis JL, Watkins LR, Maier SF. Stress disinhibits microglia via down-regulation of CD200R: a mechanism of neuroinflammatory priming. Brain Behav Immun [en línea]. 2018 [citado 21 Jun 2020]; 69: 62-73. doi: 10.1016/j.bbi.2017.11.001

130. Wolf SA, Boddeke HW, Kettenmann H. Microglia in physiology and disease. Annu Rev Physiol [en línea]. 2017 [citado 21 Jun 2020]; 79: 619-643. doi:10.1146/annurev-physiol-022516-034406

131. Norden DM, Muccigrosso MM, Godbout JP. Microglial priming and enhanced reactivity to secondary insult in aging, and traumatic CNS injury, and neurodegenerative disease. Neuropharmacology [en línea]. 2015 [citado 21 Jun 2020]; 96 (Pt A): 29-41. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.10.028

132. Li JW, Zong Y, Cao XP, Tan L, Tan L. Microglial priming in Alzheimer's disease. Ann Transl Med [en línea]. 2018 [citado 21 Jun 2020]; 6 (10): 176. doi: 10.21037/atm.2018.04.22

133. Sochocka M, Diniz BS, Leszek J. Inflammatory response in the CNS: friend or foe? Mol Neurobiol [en línea]. 2017 [citado 22 Jun 2020]; 54 (10): 8071-8089. doi: 10.1007/s12035-016-0297-1

134. Muhammad M. Tumor necrosis factor alpha: A major cytokine of brain neuroinflammation. En: Cytokines [Working Title] [en línea]. Londres: IntechOpen; 2019 [citado 22 Jun 2020]. doi: 10.5772/intechopen.85476

135. Clark IA, Vissel B. Excess cerebral TNF causing glutamate excitotoxicity rationalizes treatment of neurodegenerative diseases and neurogenic pain by anti-TNF agents. J Neuroinflammation [en línea]. 2016 [citado 22 Jun 2020]; 13 (1): 236. doi: 10.1186/s12974-016-0708-2

136. Liu X, Quan N. Microglia and CNS interleukin-1: beyond immunological concepts. Front Neurol [en línea]. 2018 [citado 22 Jun 2020]; 23(9): 8. doi: 10.3389/fneur.2018.00008

137. Rothaug M, Becker-Pauly C, Rose-John S. The role of interleukin-6 signaling in nervous tissue. Biochim Biophys Acta [en línea]. 2016 [citado 22 Jun 2020]; 1863 (6 Pt A): 1218-1227. doi:10.1016/j.bbamcr.2016.03.018

138. Zhou Y, Liu Z, Liu Z, Chen S, Li M, Shahveranov A, et al. Interleukin-6: an emerging regulator of pathological pain. J Neuroinflammation [en línea]. 2016 [citado 22 Jun 2020]; 13: 141. doi: 10.1186/s12974-016-0607-6

139. Cao K, Liao X, Lu J, Yao S, Wu F, Zhu X, et al. IL-33/ST2 plays a critical role in endothelial cell activation and microglia-mediated neuroinflammation modulation. J Neuroinflammation [en línea]. 2018 [citado 22 Jun 2020]; 15 (1): 136. doi: 10.1186/s12974-018-1169-6

140. Gualtierotti R, Guarnaccia L, Beretta M, Navone S, Campanella R, Riboni L, et al. Modulation of neuroinflammation in the central nervous system: role of chemokines and sphingolipids. Adv Ther [en línea]. 2017 [citado 22 Jun 2020]; 34: 396–420. doi: 10.1007/s12325-016-0474-7

141. Wu F, Zhao Y, Jiao T, Shi D, Zhu X, Zhang M, et al. CXCR2 is essential for cerebral endothelial activation and leukocyte recruitment during neuroinflammation. J Neuroinflammation [en línea]. 2015 [citado 22 Jun 2020]; 21(12): 98. doi: 10.1186/s12974-015-0316-6

142. Aguilera G, Colín-González AL, Rangel-López E, Chavarría A, Santamaría A. Redox signaling, neuroinflammation, and neurodegeneration. Antioxid Redox Signal [en línea]. 2018 [citado 23 Jun 2020]; 28 (18): 1626-1651. doi:10.1089/ars.2017.7099

143. Fischer R, Maier O. Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease: role of TNF. Oxid Med Cell Longev [en línea]. 2015 [citado 23 Jun 2020]; 610813. doi: 10.1155/2015/610813

144. Yuste JE, Tarragon E, Campuzano CM, Ros-Bernal F. Implications of glial nitric oxide in neurodegenerative diseases. Front Cell Neurosci [en línea]. 2015 [citado 23 Jun 2020]; 9: 322. doi: 10.3389/fncel.2015.00322

145. Rempe RG, Hartz AMS, Bauer B. Matrix metalloproteinases in the brain and blood-brain barrier: versatile breakers and makers. J Cereb Blood Flow Metab [en línea]. 2016 [citado 23 Jun 2020]; 36 (9): 1481-507. doi: 10.1177/0271678X16655551

146. Varatharaj A, Galea I. The blood-brain barrier in systemic inflammation. Brain Behav Immun [en línea]. 2017 [citado 24 Jun 2020]; 60: 1-12. doi:10.1016/j.bbi.2016.03.010

147. Daneman R, Prat A. The blood-brain barrier. Cold Spring Harb Perspect Biol [en línea]. 2015 [citado 24 Jun 2020]; 7 (1): a020412. doi: 10.1101/cshperspect.a020412

148. Salimi H, Klein RS. Disruption of the blood-brain barrier during neuroinflammatory and neuroinfectious diseases. Neuroimmune Diseases [en línea]. 2019 [citado 24 Jun 2020]; 195–234. doi: 10.1007/978-3-030-19515-1_7

149. Trost A, Lange S, Schroedl F, Bruckner D, Motloch KA, Bogner B, et al. Brain and retinal pericytes: origin, function and role. Front Cell Neurosci [en línea]. 2016 [citado 10 Ago 2020]; 10: 20. doi: 10.3389/fncel.2016.00020

150. Vasile F, Dossi E, Rouach N. Human astrocytes: structure and functions in the healthy brain. Brain Struct Funct [en línea]. 2017 [citado 10 Ago 2020]; 222 (5): 2017-2029. doi: 10.1007/s00429-017-1383-5

151. Blanchette M, Daneman R. Formation and maintenance of the BBB. Mech Dev [en línea]. 2015 [citado 10 Ago 2020]; 138 (Pt 1): 8-16. doi:10.1016/j.mod.2015.07.007

152. Presta I, Michele Vismara MF, Novellino F, Donato A, Zaffino P, Scali E, et al. Innate immunity cells and the neurovascular unit. Int J Mol Sci [en línea]. 2018 [citado 24 Jun 2020]; 19 (12): 3856. doi: 10.3390/ijms19123856

153. Erickson MA, Banks WA. Neuroimmune axes of the blood-brain barriers and blood-brain interfaces: bases for physiological regulation, disease states, and pharmacological interventions. Pharmacol Rev [en línea]. 2018 [citado 24 Jun 2020]; 70 (2): 278-314. doi: 10.1124/pr.117.014647

154. Wardill HR, Mander KA, Van Sebille YZ, Gibson RJ, Logan RM, Bowen J, et al. Cytokine-mediated blood brain barrier disruption as a conduit for cancer/chemotherapy-associated neurotoxicity and cognitive dysfunction. Int J Cancer [en línea]. 2016 [citado 24 Jun 2020]; 139 (12): 2635-2645. doi:10.1002/ijc.30252

155. Liebner S, Dijkhuizen RM, Reiss Y, Plate KH, Agalliu D, Constantin G. Functional morphology of the blood-brain barrier in health and disease. Acta Neuropathol [en línea]. 2018 [citado 24 Jun 2020]; 135 (3): 311-336. doi: 10.1007/s00401-018-1815-1

156. Cekanaviciute E, Buckwalter MS. Astrocytes: integrative regulators of neuroinflammation in stroke and other neurological diseases. Neurotherapeutics [en línea]. 2016 [citado 26 Jun 2020]; 13 (4): 685-701. doi: 10.1007/s13311-016-0477-8

157. Liddelow SA, Barres BA. Reactive Astrocytes: production, function, and therapeutic potential. Immunity [en línea]. 2017 [citado 26 Jun 2020]; 46 (6): 957-967. doi:10.1016/j.immuni.2017.06.006

158. Li K, Li J, Zheng J, Qin S. Reactive astrocytes in neurodegenerative diseases. Aging Dis [en línea]. 2019 [citado 26 Jun 2020]; 10 (3): 664-675. doi: 10.14336/AD.2018.0720

159. Neal M, Richardson JR. Epigenetic regulation of astrocyte function in neuroinflammation and neurodegeneration. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis [en línea]. 2018 [citado 26 Jun 2020]; 1864 (2): 432-443. doi: 10.1016/j.bbadis.2017.11.004

160. Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. Nature [en línea]. 2017 [citado 26 Jun 2020]; 541 (7638): 481-487. doi: 10.1038/nature21029

161. Cheng J, Korte N, Nortley R, Sethi H, Tang Y, Attwell D. Targeting pericytes for therapeutic approaches to neurological disorders. Acta Neuropathol [en línea]. 2018 [citado 27 Jun 2020]; 136 (4): 507-523. doi: 10.1007/s00401-018-1893-0

162. Brown LS, Foster CG, Courtney JM, King NE, Howells DW, Sutherland BA. Pericytes and neurovascular function in the healthy and diseased brain. Front Cell Neurosci [en línea]. 2019 [citado 27 Jun 2020]; 13: 282. doi: 10.3389/fncel.2019.00282

163. Caraffa Al, Conti C, D'Ovidio C, Gallenga CE, Tettamanti L, Mastrangelo F, et al. New concepts in neuroinflammation: mast cells pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine mediators. J Biol Regul Homeost Agents [en línea]. 2018 [citado 28 Jun 2020]; 32 (3): 449-454. Disponible en: https://www.biolifesas.org/biolife/wp-content/uploads/2018/09/Full-Article-1.pdf

164. Kempuraj D, Thangavel R, Selvakumar GP, Zaheer S, Ahmed ME, Raikwar SP, et al. Brain and peripheral atypical inflammatory mediators potentiate neuroinflammation and neurodegeneration. Front Cell Neurosci [en línea]. 2017 [citado 28 Jun 2020]; 11: 216. doi: 10.3389/fncel.2017.00216

165. Mizuno T. Neuron–microglia interactions in neuroinflammation. Clin Exp Neuroimmunol [en línea]. 2015 [citado 28 Jun 2020]; 6 (3): 225-231. doi: 10.1111/cen3.12228

166. Hong H, Kim BS, Im HI. Pathophysiological role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases and psychiatric disorders. Int Neurourol J [en línea]. 2016 [citado 30 Jun 2020]; 20 Suppl 1: S2-7. doi: 10.5213/inj.1632604.302

167. Chen W, Zhang X, Huang W. Role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases (Review). Molecular Medicine Reports [en línea]. 2016 [citado 30 Jun 2020]; 13 (4): 3391-3396. doi: 10.3892/mmr.2016.4948

168. Kempuraj D, Thangavel R, Natteru PA, Selvakumar GP, Saeed D, Zahoor H, et al. Neuroinflammation induces neurodegeneration. J Neurol Neurosurg Spine [en línea]. 2016 [citado 30 Jun 2020]; 1 (1): 1003. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5260818/

169. Yang SH. Cellular and molecular mediators of neuroinflammation in alzheimer disease. Int Neurourol J [en línea]. 2019 [citado 30 Jun 2020]; 23 (2): 54-62. doi: 10.5213/inj.1938184.092

170. Wang Q, Liu Y, Zhou J. Neuroinflammation in Parkinson's disease and its potential as therapeutic target. Transl Neurodegener [en línea]. 2015 [citado 2 Jul 2020]; 4: 19. doi: 10.1186/s40035-015-0042-0

171. Al-Badri G, Castorina A. Insights into the role of neuroinflammation in the pathogenesis of multiple sclerosis. J Funct Morphol Kinesiol [en línea]. 2018 [citado 2 Jul 2020]; 3 (1): 13. doi:10.3390/jfmk3010013

172. Musella A, Gentile A, Rizzo FR, De Vito F, Fresegna D, Bullitta S, et al. Interplay between age and neuroinflammation in multiple sclerosis: effects on motor and cognitive functions. Front Aging Neurosci [en línea]. 2018 [citado 2 Jul 2020]; 10: 238. doi: 10.3389/fnagi.2018.00238

173. Pinto EF, Andrade C. Interferon-related depression: a primer on mechanisms, treatment, and prevention of a common clinical problem. Curr Neuropharmacol [en línea]. 2016 [citado 3 Ago 2020]; 14 (7): 743-748. doi: 10.2174/1570159x14666160106155129

174. Chiu WC, Su YP, Su KP, Chen PC. Recurrence of depressive disorders after interferon-induced depression. Transl Psychiatry [en línea]. 2017 [citado 3 Ago 2020]; 7 (2): e1026. doi: 10.1038/tp.2016.274

175. Marrie R, Walld R, Bolton J, Sareen J, Walker J, Patten S, et al. Increased incidence of psychiatric disorders in immune-mediated inflammatory disease. J Psychosom Res [en línea]. 2017 [citado 3 Ago 2020]; 101: 17-23. doi: 10.1016/j.jpsychores.2017.07.015

176. Müller N. Immunological aspects of the treatment of depression and schizophrenia. Dialogues Clin Neurosci [en línea]. 2017 [citado 3 Ago 2020]; 19 (1): 55-63. Disponible en: https://www.dialogues-cns.org/contents-19-1/dialoguesclinneurosci-19-55/

177. Wittenberg G, Stylianou A, Zhang Y, Sun Y, Gupta A, Jagannatha P, et al. Effects of immunomodulatory drugs on depressive symptoms: A mega-analysis of randomized, placebo-controlled clinical trials in inflammatory disorders. Mol Psychiatry [en línea]. 2020 [citado 3 Ago 2020]; 25 (6): 1275-1285. doi: 10.1038/s41380-019-0471-8

178. Liu Q, He H, Yang J, Feng X, Zhao F, Lyu J. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the global burden of disease study. J Psychiatr Res. [en línea]. 2020 [citado 3 Ago 2020]; 126: 134-40. doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.08.002

179. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis

for the global burden of disease study 2017. The Lancet. [en línea]. 2018 Nov [citado 3 Ago 2020]; 392 (10159): 1789-1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7

180. World Health Organization. Clasificación internacional de enfermedades para las estadísticas de mortalidad y morbilidad [en línea]. 11 ed. Geneva: WHO; 2018 [citado 7 Sep 2020]. Disponible en: http://id.who.int/icd/entity/1563440232

181. Marathe SV, D'almeida PL, Virmani G, Bathini P, Alberi L. Effects of monoamines and antidepressants on astrocyte physiology: implications for monoamine hypothesis of depression. J Exp Neurosci. [en línea]. 2018 [citado 6 Ago 2020]; 12: 1179069518789149. doi: 10.1177/1179069518789149

182. Fasipe OJ. Moving from the old monoaminergic theory toward the emerging hypothesis in the rational design of rapid-onset novel antidepressants. Med J DY Patil Vidyapeeth. [en línea]. 2019 [citado 6 Ago 2020]; 12 (4): 292-315. doi: 10.4103/mjdrdypu.mjdrdypu_110_18

183. Yohn CN, Gergues MM, Samuels BA. The role of 5-HT receptors in depression. Mol Brain [en línea]. 2017 [citado 6 Ago 2020]; 10 (1): 28. doi: 10.1186/s13041-017-0306-y

184. Chávez-Castillo M, Núñez V, Nava M, Ortega Á, Rojas M, Bermúdez V, et al. Depression as a neuroendocrine disorder: emerging neuropsychopharmacological approaches beyond monoamines. Advances in Pharmacological Sciences [en línea]. 2019 [citado 19 Ago 2020]; 2019 (7943481): 20. doi: 10.1155/2019/7943481

185. Moriguchi S, Takamiya A, Noda Y, Horita N, Wada M, Tsugawa S, et al. Glutamatergic neurometabolite levels in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies. Mol Psychiatry [en línea]. 2019 [citado 19 Ago 2020]; 24 (7): 952-964. doi: 10.1038/s41380-018-0252-9

186. Duman RS, Sanacora G, Krystal JH. Altered connectivity in depression: gaba and glutamate neurotransmitter deficits and reversal by novel treatments. Neuron [en línea]. 2019 [citado 19 Ago 2020]; 102 (1): 75-90. doi: 10.1016/j.neuron.2019.03.013

187. Ma K, Xu A, Cui S, Sun M-R, Xue Y-C, Wang J-H. Impaired GABA synthesis, uptake and release are associated with depression-like behaviors induced by chronic mild stress. Transl Psychiatry [en línea]. 2016 Oct [citado 19 Ago 2020]; 6 (10): e910-e910. doi: 10.1038/tp.2016.181

188. Menke A. Is the HPA axis as target for depression outdated, or is there a new hope? Front Psychiatry [en línea]. 2019 [citado 19 Ago 2020]; 10: 101 doi: 10.3389/fpsyt.2019.00101

189. Kaltenboeck A, Harmer C. The neuroscience of depressive disorders: A brief review of the past and some considerations about the future. Brain Neurosci Adv [en línea]. 2018 [citado 19 Ago 2020]; 2: 2398212818799269. doi: 10.1177/2398212818799269

190. Cowen PJ. Neuroendocrine and neurochemical processes in depression. Psychopathol Rev [en línea]. 2016 [citado 19 Ago 2020]; a3 (1): 3-15. doi: 10.5127/pr.034513

191. Levy MJF, Boulle F, Steinbusch HW, Van den Hove DLA, Kenis G, Lanfumey L. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. Psychopharmacology (Berl) [en línea]. 2018 Ago [citado 19 Ago 2020]; 235 (8): 2195-2220. doi: 10.1007/s00213-018-4950-4

192. Fekadu N, Shibeshi W, Engidawork E. Major depressive disorder: pathophysiology and clinical management. J Depress Anxiety [en línea]. 2017 [citado 21 Ago 2020]; 6 (1): 1-7. Disponible en: https://www.omicsonline.org/open-access/major-depressive-disorder-pathophysiology-and-clinical-management-2167-1044-1000255.php?aid=80829

193. Schoenfeld TJ, Cameron HA. Adult neurogenesis and mental illness. Neuropsychopharmacology [en línea]. 2015 Ene [citado 21 Ago 2020]; 40 (1): 113-128. doi: 10.1038/npp.2014.230

194. Baptista P, Andrade JP. Adult hippocampal neurogenesis: regulation and possible functional and clinical correlates. Front Neuroanat [en línea]. 2018 [citado 30 Ago 2020]; 12: 44. doi: 10.3389/fnana.2018.00044

195. Singhal G, Baune BT. Microglia: an interface between the loss of neuroplasticity and depression. Front Cell Neurosci [en línea]. 2017 [citado 21 Ago 2020]; 11: 270. doi: 10.3389/fncel.2017.00270

196. Haroon E, Miller AH, Sanacora G. Inflammation, glutamate, and glia: a trio of trouble in mood disorders. Neuropsychopharmacology [en línea]. 2017 [citado 21 Ago 2020]; 42 (1): 193-215. doi: 10.1038/npp.2016.199

197. Himmerich H, Patsalos O, Lichtblau N, Ibrahim MAA, Dalton B. Cytokine research in depression: principles, challenges, and open questions. Front Psychiatry [en línea]. 2019 [citado 27 Ago 2020]; 10: 30. doi: 10.3389/fpsyt.2019.00030

198. Zou W, Feng R, Yang Y. Changes in the serum levels of inflammatory cytokines in antidepressant drug-naïve patients with major depression. PLoS One [en línea]. 2018 [citado 7 Sep 2020]; 13 (6): e0197267. doi: 10.1371/journal.pone.0197267

199. Osimo EF, Pillinger T, Rodriguez IM, Khandaker GM, Pariante CM, Howes OD. Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls. Brain Behav Immun [en línea]. 2020 [citado 21 Ago 2020]; 87: 901-909. doi: 10.1016/j.bbi.2020.02.010

200. Leighton SP, Nerurkar L, Krishnadas R, Johnman C, Graham GJ, Cavanagh J. Chemokines in depression in health and in inflammatory illness: a systematic review and meta-analysis. Mol Psychiatry [en línea]. 2018 [citado 21 Ago 2020]; 23 (1): 48-58. doi: 10.1038/mp.2017.205

201. Martin C, Tansey KE, Schalkwyk LC, Powell TR. The inflammatory cytokines: molecular biomarkers for major depressive disorder? Biomark Med [en línea]. 2015 [citado 21 Ago 2020]; 9 (2): 169-180. doi: 10.2217/bmm.14.29

202. Corponi F, Fabbri C, Serretti A. Pharmacogenetics and depression: a critical perspective. Psychiatry Investig [en línea]. 2019 Sep [citado 07 Sep 2020]; 16 (9): 645-653. doi: 10.30773/pi.2019.06.16

203. Boland JR, Duffy B, Myer NM. Clinical utility of pharmacogenetics-guided treatment of depression and anxiety. Pers Med Psychiatry [en línea]. 2018 Mar [citado 7 Sep 2020]; 7-8: 7-13. doi: 10.1016/j.pmip.2017.11.001

204. Marrie RA, Fisk JD, Tremlett H, Wolfson C, Warren S, Tennakoon A, et al. Differences in the burden of psychiatric comorbidity in MS vs the general population. Neurology [en línea]. 2015 Dic [citado 21 Ago 2020]; 85 (22): 1972-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000002174

205. Lu M-C, Guo H-R, Lin M-C, Livneh H, Lai N-S, Tsai T-Y. Bidirectional associations between rheumatoid arthritis and depression: a nationwide longitudinal study. Sci Rep [en línea]. 2016 [citado 23 Ago 2020]; 6: 20647. doi: 10.1038/srep20647

206. Chan KL, Cathomas F, Russo SJ. Central and peripheral inflammation link metabolic syndrome and major depressive disorder. Physiology [en línea]. 2019 [citado 23 Ago 2020]; 34 (2): 123-133. doi: 10.1152/physiol.00047.2018

207. Byrne G, Rosenfeld G, Leung Y, Qian H, Raudzus J, Nunez C, et al. Prevalence of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease. Journal of Gastroenterology and Hepatology [en línea]. 2017 [citado 25 Ago 2020]; 2017 (6496727): 6. doi: 10.1155/2017/6496727

208. Roman M, Irwin MR. Novel neuroimmunologic therapeutics in depression: A clinical perspective on what we know so far. Brain Behav Immun [en línea]. 2020 Ene [citado 25 Ago 2020]; 83: 7-21. doi: 10.1016/j.bbi.2019.09.016

209. Köhler O, Gasse C, Petersen L, Ingstrup KG, Nierenberg AA, Mors O, et al. The effect of concomitant treatment with ssris and statins: a population-based study. Am J Psychiatry [en línea]. 2016 Mayo [citado 25 Ago 2020]; 173 (8): 807-815. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.15040463

210. Jin S, Kim JG, Park JW, Koch M, Horvath TL, Lee BJ. Hypothalamic TLR2 triggers sickness behavior via a microglia-neuronal axis. Sci Rep [en línea]. 2016 [citado 25 Ago 2020]; 6 (1): 1-13. doi: 10.1038/srep29424

211. Setiawan E, Wilson AA, Mizrahi R, Rusjan PM, Miler L, Rajkowska G, et al. Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. JAMA Psychiatry [en línea]. 2015 Mar [citado 30 Ago 2020]; 72 (3): 268-75. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2427

212. Kopschina Feltes P, Doorduin J, Klein HC, Juárez-Orozco LE, Dierckx RA, Moriguchi-Jeckel CM, et al. Anti-inflammatory treatment for major depressive disorder: implications for patients with an elevated immune profile and non-responders to standard antidepressant therapy. J Psychopharmacol Oxf Engl [en línea]. 2017 Sep [citado 27 Ago 2020]; 31 (9): 1149-1165. doi: 10.1177%2F0269881117711708

213. Verdonk F, Petit A-C, Abdel-Ahad P, Vinckier F, Jouvion G, de Maricourt P, et al. Microglial production of quinolinic acid as a target and a biomarker of the antidepressant effect of ketamine. Brain Behav Immun [en línea]. 2019 Oct [citado 27 Ago 2020]; 81: 361-373. doi: 10.1016/j.bbi.2019.06.033

214. Haapakoski R, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M. Innate and adaptive immunity in the development of depression: an update on current knowledge and technological advances. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry [en línea]. 2016 Abr [citado 27 Ago 2020]; 66: 63-72. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.11.012

215. Sforzini L, Nettis MA, Mondelli V, Pariante CM. Inflammation in cancer and depression: a starring role for the kynurenine pathway. Psychopharmacology (Berl) [en línea]. 2019 Oct [citado 27 Ago 2020]; 236 (10): 2997-3011. doi: 10.1007/s00213-019-05200-8

216. Almeida PGC, Nani JV, Oses JP, Brietzke E, Hayashi MAF. Neuroinflammation and glial cell activation in mental disorders. Brain Behav Immun – Health [en línea]. 2020 Feb [citado 27 Ago 2020]; 2: 100034. doi: 10.1016/j.bbih.2019.100034

217. Vancassel S, Capuron L, Castanon N. Brain kynurenine and BH4 pathways: relevance to the pathophysiology and treatment of inflammation-driven depressive symptoms. Front Neurosci [en línea]. 2018 [citado 30 Jul 2020]; 12:499. doi: 10.3389/fnins.2018.00499

218. Capuron L, Lasselin J, Castanon N. Role of adiposity-driven inflammation in depressive morbidity. Neuropsychopharmacology [en línea]. 2017 Ene [citado 27 Ago 2020]; 42 (1): 115-128. doi: 10.1038%2Fnpp.2016.123

219. Felger JC, Treadway MT. Inflammation effects on motivation and motor activity: role of dopamine. Neuropsychopharmacology [en línea]. 2017 Ene [citado 27 Ago 2020]; 42 (1): 216-41. doi: 10.1038/npp.2016.143

220. Lotrich FE. Inflammatory cytokine-associated depression. Brain Res [en línea]. 2015 [citado 27 Ago 2020]; 1617: 113-125. doi: 10.1016/j.brainres.2014.06.032

221. Farooq RK, Asghar K, Kanwal S, Zulqernain A. Role of inflammatory cytokines in depression: focus on interleukin-1β (review). Biomed Rep [en línea]. 2017 [citado 27 Ago 2020]; 6 (1): 15-20. doi: 10.3892/br.2016.807

222. Zhang Y, Liu L, Liu Y-Z, Shen X-L, Wu T-Y, Zhang T, et al. NLRP3 inflammasome mediates chronic mild stress-induced depression in mice via neuroinflammation. Int J Neuropsychopharmacol [en línea]. 2015 Mar [citado 29 Ago 2020]; 18 (8): pyv006. doi: 10.1093/ijnp/pyv006

223. Fleshner M, Frank M, Maier SF. Danger signals and inflammasomes: stress-evoked sterile inflammation in mood disorders. Neuropsychopharmacology [en línea]. 2017 Ene [citado 29 Ago 2020]; 42 (1): 36-45. doi: 10.1038/npp.2016.125

224. Zhang H, Ding L, Shen T, Peng D. HMGB1 involved in stress-induced depression and its neuroinflammatory priming role: a systematic review. Gen Psychiatr [en línea]. 2019 Ago [citado 29 Ago 2020]; 32 (4): e100084. doi: 10.1136/gpsych-2019-100084

225. Du R-H, Tan J, Sun X-Y, Lu M, Ding J-H, Hu G. Fluoxetine inhibits NLRP3 inflammasome activation: implication in depression. Int J Neuropsychopharmacol [en línea]. 2016 Sep [citado 29 Ago 2020]; 19 (9). doi: 10.1093/ijnp/pyw037

226. Jeon SW, Kim YK. Neuroinflammation and cytokine abnormality in major depression: cause or consequence in that illness? World J Psychiatry [en línea]. 2016 Sep [citado 29 Ago 2020]; 6 (3): 283-293. doi: 10.5498/wjp.v6.i3.283

227. Pariante CM. Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation. Eur Neuropsychopharmacol [en línea]. 2017 [citado 29 Ago 2020]; 27 (6): 554-559. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.04.001

228. Zhang J, Yao W, Hashimoto K. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-TrkB signaling in inflammation-related depression and potential therapeutic targets. Curr Neuropharmacol [en línea]. 2016 [citado 29 Ago 2020]; 14 (7): 721-731. doi: 10.2174/1570159X14666160119094646

229. Jin Y, Sun LH, Yang W, Cui RJ, Xu SB. The role of BDNF in the neuroimmune axis regulation of mood disorders. Front Neurol [en línea]. 2019 Jun [citado 30 Ago 2020]; 10: 515. doi: 10.3389/fneur.2019.00515

230. Lima Giacobbo B, Doorduin J, Klein HC, Dierckx RAJO, Bromberg E, de Vries EFJ. Brain-derived neurotrophic factor in brain disorders: focus on neuroinflammation. Mol Neurobiol [en línea]. 2019 Mayo [citado 30 Ago 2020]; 56 (5): 3295-3312. doi: 10.1007/s12035-018-1283-6

ANEXOS

Anexo 1 Tablas de matrices

Tabla No. 1 Matriz del tipo de artículos utilizados según nivel de evidencia y tipo de estudio.

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Término utilizado	Número de artículos
------	Todos los artículos	Sin filtro	226
1A	Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados	(“Neuroinflammation” [MeSH] AND “microglia” [MeSH] OR “depression” [MeSH]) (“microglia”[MeSH] AND “depression”[MeSH])	14
1B	Ensayos clínicos controlados	(“Neuroinflammation” [MeSH] AND “microglia” [MeSH] OR “depression” [MeSH]) (“microglia”[MeSH] AND “inflammatory cytokines”[MeSH] OR “depression”[MeSH]) (“Depression”[MeSH] AND “microglia”[MeSH] “inflammatory cytokines”[MeSH])	10
2A	Revisión sistemática de estudios de cohorte	(“Depression”[MeSH] AND “microglia”[MeSH] “inflammatory cytokines”[MeSH])	1
2B	Estudio individual de cohorte de baja calidad		0
3A	Revisión sistemática de casos y controles		0
3B	Estudio individual de casos y controles		0
4	Series de casos, estudios de cohorte y casos y controles de baja calidad		0
OTRO	Revisión bibliográfica		201

Fuente: Elaboración propia

Tabla No. 2 Matriz de literatura gris utilizada

Tema del libro	Acceso	Localización (en línea)	Total de libros en biblioteca	Numero de documentos utilizados
Disease burden and mortality estimates	Página oficial de la organización mundial de la salud, sistema de información y estadísticas de salud.	https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/	10	1
Depression and Other Common Mental Disorders	Página oficial de la organización mundial de la salud, programa	https://www.who.int/mental_health/management/depr	1	1

	de acción de brechas en salud mental.	ession/prevalence_global_health_estimates/en/		
Clasificación internacional de enfermedades	Buscador oficial de la organización mundial de la salud	https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3A%2F%2Fid.who.int%2Ficd%2Fentity%2F1563440232	----	1
Libro de texto patología estructural y funcional	----	----	----	1

Fuente: Elaboración propia

Tabla No. 3 Matriz de datos de buscadores y términos utilizados

Buscadores	**Términos utilizados y operadores lógicos**	
Google Scholar	**Español**	**Inglés**
	Neuroinflamación AND microglía	Neuroinflammation AND microglia
	Neuroinflamación AND depresión	Neuroinflammation AND depression
	Neuroinflamación AND microglía AND citocinas inflamatorias	Neuroinflammation AND microglia AND inflammatory cytokines
	Neuroinflamación AND microglía AND depresión	Neuroinflammation AND microglia AND depression
	Microglía AND citocinas inflamatorias	Microglia AND inflammatory cytokines
	Microglía AND depresión	Microglia AND depression
	Depresión AND microglía AND citocinas inflamatorias	Depression AND microglia AND inflammatory cytokines
PubMed	**Mesh Terms**	
	Neuroinflammation AND microglia	
	Neuroinflammation AND depression	
	Neuroinflammation AND microglia AND inflammatory cytokines	
	Neuroinflammation AND microglia AND depression	
	Microglia AND inflammatory cytokines	
	Microglia AND depression	
	Depression AND microglia AND inflammatory cytokines	

Fuente: Elaboración propia

Anexo 2 Siglario

PRR: receptores de reconocimiento de patrón
PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos
DAMP: patrones moleculares asociados a peligro
TNF: factor de necrosis tumoral
IL-1: interleucina 1
IFNγ: interferón gamma
IL-4: interleucina 4
IL-13: interleucina 13
IL-17: interleucina 17
IL-12: interleucina 12
IL-6: interleucina 6
PCR: proteína C reactiva
TNFα: factor de necrosis tumoral alfa
IFNα: interferón alfa
HHA: eje hipotalámico-hipofisario-adrenal
SNA: sistema nervioso autónomo
CRH: hormona liberadora de corticotropina
ACTH: hormona adrenocorticotrópica
SNS: sistema nervioso simpático
SNP: sistema nervioso parasimpático
SNC: sistema nervioso central
BHE: barrera hematoencefálica
LPS: lipopolisacáridos
ATP: adenosín trifosfato
IL-1β: interleucina 1 beta
IL-33: interleucina 33
α7nAChR: receptor nicotínico alfa 7
NF-κB: factor de transcripción nuclear kappa B
STAT 3: transductor de señal y activador de la transcripción 3
EOR: especies de oxígeno reactivo
CSF1R: receptor de factor estimulante de colonia 1
CSF1: factor estimulante de colonia 1
IL-34: interleucina 34
IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1
C1q: complemento 1 q
C3: complemento 3
RC3: receptores de complemento 3
M1: activación clásica de la microglía
M2: activación alternativa de la microglía
TLR: receptores tipo toll
CCL2: ligando de quimiocinas 2
IL-10: interleucina 10
TREM: receptor desencadenante expresado en células mieloides
COX-2: ciclooxigenasa 2
iNOS: sintetasa inducible de óxido nítrico

nNOS: sintetasa de óxido nítrico neural
LTA: ácido lipoteitoico
NLRP3: inflamasoma
HMGB1: proteína de alta movilidad del grupo 1
fr-HMGB1: proteína de alta movilidad del grupo 1 reducido
ds-HMGB1: proteína de alta movilidad del grupo 1 disulfuro
TLR2: receptores tipo Toll 2
TLR4: receptores tipo Toll 4
RAGE: receptor para productos finales de glicación avanzada
CD200R: receptor de CD200
TNFR1: receptor 1 de factor de necrosis tumoral
TNFR2: receptor 2 de factor de necrosis tumoral
NO: óxido nítrico
NOX: NADPH oxidasa
NOS: óxido nítrico sintetasa
MMPs: metaloproteinasas de matriz
Aβ: péptido beta amiloide
APP: proteína precursora amiloidea
IMAO: inhibidores de la monoaminooxidasa
GABA: gamma-aminobutírico
NMDA: N-metil-D- aspartato
BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro
IL-8: interleucina 8
ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
AINES: antiinflamatorios no esteroideos
POMC proopiomelanocortina
TDO: triptófano 2,3-dioxigenasa
IDO: indolamina 2,3-dioxigenasa
KYNA: ácido quinurénico
QUIN: ácido quinolínico
BH4: tetrahidrobiopterina

ÍNDICE ACCESORIO

Figura 1.1 Migración leucocitaria……..4

Figura 2.1 Neuroinflamación…….15

Figura 2.2 Cebado de la microglía …….21

Figura 3.1 Relación bidireccional entre el trastorno depresivo y la inflamación……...32

Figura 3.2 Las citocinas inflamatorias en la aparición de sintomatología depresiva……35