



La determinación de la neuroinmunoquímica en la patología psiquiátrica

Milena Vargas Rodríguez¹ Nicolás Alexander Paredes Mena², Natalia Delgadillo Maldonado³ Melisa Isabel Aldana Rodríguez⁴

1 Milena Vargas Rodríguez* Escuela Latinoamericana de Medicina. milena0050@hotmail.com

2 Nicolás Alexander Paredes Mena, Universidad Nacional de Colombia, naparedes@unal.edu.co

3 Natalia Delgadillo Maldonado, Universidad Nacional de Colombia, ndelgadillo@unal.edu.co

4 Melisa Isabel Aldana Rodríguez, Corporación Universitaria Rafael Núñez, Melissaldana@hotmail.com

Historia del Artículo:

Recibido el 2 de febrero de 2022

Aceptado el 7 de enero de 2023

On-line el 15 de abril de 2023

Palabras Clave: Sistema inmune, Trastorno depresivo, Trastorno Bipolar, Esquizofrenia, Trastorno de ansiedad, Autoinmune, Inflamación.

Keywords: Immune system, Depressive disorder, Bipolar disorder, Schizophrenia, Anxiety disorder, Autoimmune, Inflammation

Resumen

El sistema inmunitario y el sistema nervioso central interactúan en un proceso llamado neuroinmunoquímica, el cual es esencial para la salud mental y la función cerebral. Esta interacción ocurre a través de múltiples vías, como la comunicación humoral, neural y celular. Diversos elementos, como los corticoides, las células TH17, las citocinas, el sistema del complemento, las células microgliales, la barrera hematoencefálica y la microbiota intestinal, desempeñan un papel significativo en esta interacción. La disfunción en alguno de estos componentes puede contribuir al desarrollo de trastornos neuropsiquiátricos, como la esquizofrenia, el trastorno del espectro autista, la depresión y la enfermedad de Alzheimer.

La neuroinmunoquímica también tiene un papel crucial en enfermedades neurológicas y orgánicas. Trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple y el Parkinson muestran neuroinflamación y la participación de células inmunitarias, como la microglía. Enfermedades como la encefalitis autoinmune, la epilepsia y sus comorbilidades neuroconductuales también están relacionadas con la inflamación y la respuesta inmune. Además, los tumores periféricos pueden afectar el sistema nervioso central y causar síntomas cognitivos y afectivos, mientras que enfermedades como el lupus eritematoso sistémico, la miastenia gravis y el síndrome de persona rígida también implican una interacción entre la neuroinflamación y el sistema inmunitario.

La neuroinmunoquímica también desempeña un papel importante en el trastorno bipolar, los trastornos depresivos y los trastornos psicóticos. En el trastorno bipolar, se han identificado alteraciones en las rutas endolitosomales y de autofagia, así como en el sistema ubiquitina-proteasoma. Estas vías están involucradas en la regulación de la calidad y el flujo de proteínas, y se ha observado disfunción en ellas en trastornos del estado de ánimo y enfermedades neurodegenerativas.

En el caso del trastorno depresivo mayor, se han estudiado las implicaciones de diversas citocinas en la enfermedad, así como la inflamación crónica de bajo grado y el desequilibrio en las respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias. La neuroinmunoquímica en estos trastornos puede influir en la función cerebral y contribuir a los síntomas.

La investigación ha revelado una conexión cada vez más evidente entre los trastornos psiquiátricos y el sistema inmune. La presencia de mecanismos inflamatorios es relevante en trastornos como la depresión, el Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT), los trastornos de ansiedad, la adicción y el Trastorno del Espectro Autista (TEA), entre otros.

La inflamación sistémica puede afectar la actividad de neurotransmisores clave, como la serotonina, y los cambios hormonales pueden contribuir a la aparición de trastornos del estado de ánimo posparto. Los tratamientos dirigidos a reducir la inflamación, como los antidepresivos e Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS), han mostrado beneficios en estos trastornos. Además, la neuroinmunoquímica puede desempeñar un papel en la adicción y el TEA, con la inflamación, afectando los procesos de recompensa y la función neuronal.

La infección por COVID-19 también ha despertado un interés creciente en su impacto en la salud mental y la interacción entre el sistema inmune y los trastornos neuropsiquiátricos. El virus SARS-CoV-2 puede invadir el sistema nervioso central, desencadenando una respuesta inflamatoria en el cerebro y contribuyendo a la neuroinflamación. Esto puede estar relacionado con el desarrollo de enfermedades psiquiátricas como el trastorno depresivo mayor, la psicosis y el deterioro cognitivo. El estrés oxidativo, otro factor implicado en la patogénesis de COVID-19, también puede afectar la función cerebral y la neuroinflamación. El Trastorno Obsesivo Compulsivo-TOC, relacionado con COVID-19, también ha sido estudiado en relación con la neuroinmunoquímica.

En cuanto al diagnóstico y tratamiento, se han investigado los biomarcadores y el uso de medicamentos con propiedades antiinflamatorias. Marcadores inflamatorios han sido asociados con trastornos psicóticos y depresión, y se han propuesto biomarcadores como la detección de mi ARN y el cociente neutrófilo-linfocito. Los psicofármacos y terapias de neuromodulación han demostrado efectos antiinflamatorios y beneficios en los síntomas. Además, enfoques no farmacológicos como el enriquecimiento ambiental y prácticas como el yoga y la meditación han mostrado reducir los niveles de citoquinas proinflamatorias y mejorar los síntomas de los trastornos psiquiátricos.

Abstract

The immune system and central nervous system interact in a process called Neuroimmunopsychia which is essential for mental health and brain function. This interaction occurs through multiple pathways, such as humoral, neural, and cellular communication.

Various elements, such as corticosteroids, TH17 cells, cytokines, the complement system, microglial cells, the blood-brain barrier and the intestinal microbiota, play a significant role in this interaction. Dysfunction in any of these components can contribute to the development of neuropsychiatric disorders, such as schizophrenia, autism spectrum disorder, depression, and Alzheimer's disease.

Neuroimmunopsychia also has a crucial role in neurological and organic diseases. Neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease, multiple sclerosis and Parkinson's show neuroinflammation and the involvement of immune cells, such as microglia. Diseases such as autoimmune encephalitis, epilepsy and their neurobehavioral comorbidities are also linked to inflammation and immune response. In addition, peripheral tumors can affect the central nervous system and cause cognitive and affective symptoms, while diseases such as systemic lupus erythematosus, myasthenia gravis and locked-in syndrome also involve an interaction between neuroinflammation and the immune system.

Neuroimmunopsychia also plays an important role in bipolar disorder, depressive disorders, and psychotic disorders. In bipolar disorder, alterations in endolysosomal and autophagy pathways, as well as in the ubiquitin-proteasome system, have been identified. These pathways are involved in regulating protein quality and flow, and dysfunction in them has been observed in mood disorders and neurodegenerative diseases.

In the case of major depressive disorder, the implications of various cytokines on the disease have been studied, as well as chronic low-grade inflammation and imbalance in pro-inflammatory and anti-inflammatory responses. The neuroimmunopsychia in these disorders can influence brain function and contribute to symptoms.

Research has revealed an increasingly obvious connection between psychiatric disorders and the immune system. The presence of inflammatory mechanisms is relevant in disorders such as depression, Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD), anxiety disorders, addiction and Autism Spectrum Disorder (ASD), among others.

Systemic inflammation can affect the activity of key neurotransmitters, such as serotonin, and hormonal changes can contribute to the onset of postpartum mood disorders. Treatments aimed at reducing inflammation, such as antidepressants and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs), have shown benefits in these disorders. In addition, neuroimmunopsychia may play a role in addiction and ASD, with inflammation affecting reward processes and neuronal function.

COVID-19 infection has also sparked growing interest in its impact on mental health and the interaction between the immune system and neuropsychiatric disorders. The SARS-CoV-2 virus can invade the central nervous system, triggering an inflammatory response in the brain and contributing to neuroinflammation. This may be related to the development of psychiatric illnesses such as major depressive disorder, psychosis, and cognitive impairment.

Oxidative stress, another factor implicated in the pathogenesis of COVID-19, can also affect brain function and neuroinflammation. Obsessive Compulsive Disorder-OCD, related to COVID-19, has also been studied in relation to neuroimmunopsychics.

In terms of diagnosis and treatment, biomarkers and the use of drugs with anti-inflammatory properties have been investigated. Inflammatory markers have been associated with psychotic disorders and depression, and biomarkers such as detection of my RNA and neutrophil-lymphocyte ratio have been proposed. Psychotropic drugs and neuromodulation therapies have shown anti-inflammatory effects and benefits on symptoms. In addition, non-pharmacological approaches such as environmental enrichment and practices such as yoga and meditation have been shown to reduce levels of pro-inflammatory cytokines and improve symptoms of psychiatric disorders.

* Autor para correspondencia:

Milena Vargas Rodríguez* Escuela Latinoamericana de Medicina. mail: milena0050@hotmail.com

Cómo citar:

Vargas et al. La determinación de la Neuroinmunosiquis en la patología psiquiátrica S&EMJ. Año 2023; Vol. 3: 23-44.

Introducción

La patología neuropsiquiátrica es quizás una de las fronteras del conocimiento médico más importantes, no solo por su no definida fisiopatología, sino por la falta de nuevas herramientas para el diagnóstico y el tratamiento de esta. Es por eso que la interacción entre el sistema inmunológico y las patologías del aparato neuropsiquiátrico ha despertado un creciente interés en la comunidad médica y científica. En los últimos años, se ha evidenciado cada vez más la importancia de lo que bien se podría llamar neuroinmunosquis en el desarrollo y progresión de diversas enfermedades psiquiátricas.

La presente revisión tiene como objetivo explorar la relación entre el sistema inmune y las patologías más frecuentes del aparato neuropsiquiátrico. Se examinará el papel que desempeña el sistema inmunológico en el diagnóstico, tratamiento y desarrollo de nuevas fronteras en psiquiatría. Se explorarán los mecanismos por los cuales el sistema inmune influye en el funcionamiento cerebral. Además, se abordará la relevancia de la neuroinmunosquis en el desarrollo, diagnóstico y tratamiento de las patologías neuropsiquiátricas más relevantes, así como el potencial de abrir nuevas fronteras en el campo de la psiquiatría. Se dedica una sección especial al papel de la COVID-19 en la neuroinmunosquis debido al creciente reporte de casos de patología neuropsiquiátrica asociada.

Objetivo

Delimitar la interacción del sistema inmune en las patologías más frecuentes del aparato neuropsiquiátrico.

Método

Se realizó una búsqueda en diferentes bases de datos (PubMed, Google Academics, Science Direct, Embase) con los términos MeSH *immune system, autoinmune, inflammation, immunology, depressive disorder, bipolar disorder, schizophrenia, anxiety disorder, treatment and management* entre el año 2018 hasta la fecha. De 468 artículos escogidos, se seleccionaron los 76 que contuvieran la información más relevante, actualizada y completa respecto a la enfermedad neuropsiquiátrica y el papel que juega el sistema inmune dentro de esta, tanto a nivel de diagnóstico, tratamiento y desarrollo de nuevas fronteras.

Introduction

Neuropsychiatric pathology is perhaps one of the most important frontiers of medical knowledge, not only because of its undefined pathophysiology, but also because of the lack of new tools for the diagnosis and

treatment of it. That is why the interaction between the immune system and pathologies of the neuropsychiatric system has aroused a growing interest in the medical and scientific community. In recent years, the importance of what could well be called neuroimmunopsychia in the development and progression of various psychiatric diseases has become increasingly evident.

The present review aims to explore the relationship between the immune system and the most frequent pathologies of the neuropsychiatric system. The role of the immune system in the diagnosis, treatment and development of new frontiers in psychiatry will be examined. The mechanisms by which the immune system influences brain functioning will be explored. In addition, the relevance of neuroimmunopsychia in the development, diagnosis and treatment of the most relevant neuropsychiatric pathologies will be addressed, as well as the potential to open new frontiers in the field of psychiatry. A special section is dedicated to the role of COVID-19 in neuroimmunopsychia due to the increasing reporting of cases of associated neuropsychiatric pathology.

Objective

Delimit the interaction of the immune system in the most frequent pathologies of the neuropsychiatric system.

Method

A search was carried out in different databases (PubMed, Google Academics, Science Direct, Embase) with the terms MeSH *immune system, autoimmunity, inflammation, immunology, depressive disorder, bipolar disorder, schizophrenia, anxiety disorder, treatment and management* between 2018 to date. From 468 articles chosen, 76 were selected that contained the most relevant, updated and complete information regarding neuropsychiatric disease and the role played by the immune system within it, both at the level of diagnosis, treatment and development of new frontiers.

Interacción del Sistema Inmune y el Aparato neuropsiquiátrico

La existencia de una interacción bidireccional entre el sistema inmunitario y el sistema nervioso central es un hecho confirmado. Esta comunicación entre ambos sistemas puede ocurrir por diversas vías, incluyendo la humorla, la neural y la celular. A continuación se describen algunos de los aspectos claves de esta comunicación (35).

Los corticoides, como el cortisol, desempeñan un papel crucial en el metabolismo, en la inflamación y en la modulación inmunológica. Al ser liberados desde la corteza suprarrenal, estos compuestos se utilizan frecuentemente en el tratamiento de

enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Cabe destacar que la liberación de cortisol es mediada por el eje hipotalámico-pituitario-adrenal límbico (LHPA), componente esencial de la neuroinmunosiquis. Sin embargo, cualquier disfunción en este sistema puede contribuir a diversos trastornos, incluyendo los de tipo endocrino, metabólico, autoinmune y psiquiátrico, poniendo de manifiesto la relación íntima entre los glucocorticoides y la neuroinmunosiquis.

Para ejercer su efecto, los glucocorticoides actúan a través de los receptores de glucocorticoides (GR) y los receptores de mineralocorticoides (MR). Incluso los corticosteroides sintéticos, como la betametasona o la dexametasona, pueden regular la expresión génica y la transcripción, influyendo así en efectos fisiológicos e inflamatorios. En consecuencia, se ha observado que la disfunción inmunológica y la respuesta inmunológica atípica, ambas componentes de la neuroinmunosiquis, se asocian con trastornos psiquiátricos, tales como el

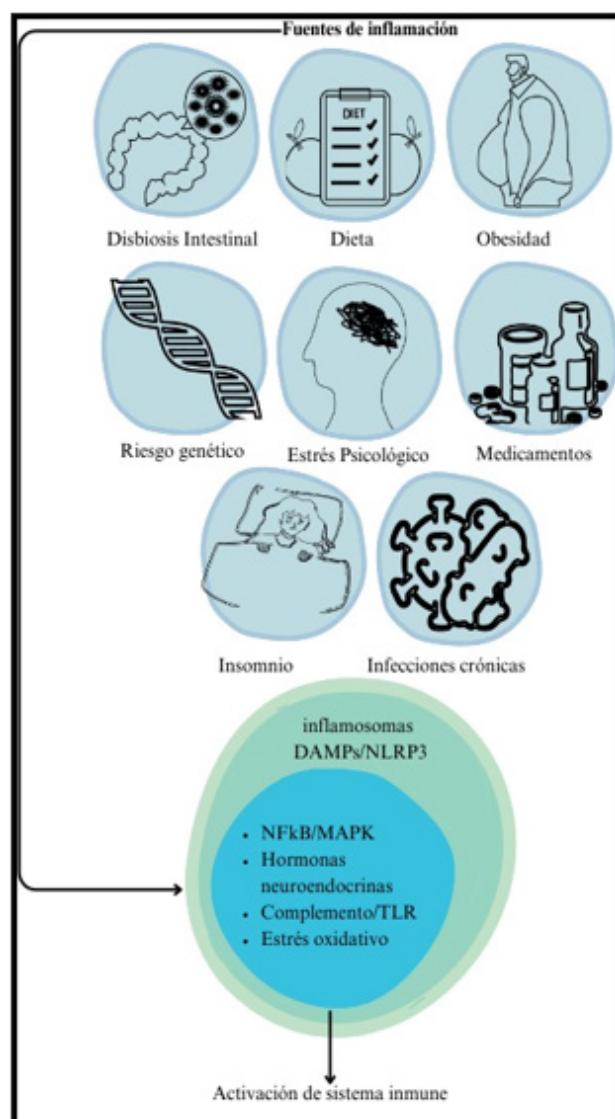
trastorno del espectro autista (TEA) y la esquizofrenia (58).

Con respecto a la salud mental, también se ha identificado una interacción significativa entre las células TH17, la interleucina-6 (IL-6) y el sistema inmunitario, elementos todos ellos esenciales en el contexto de la neuroinmunosiquis.

Durante el embarazo, las células TH17 desempeñan un papel vital en las respuestas inmunitarias al promover la inflamación y las respuestas neurofílicas. Sin embargo, es importante señalar que un desequilibrio entre las células TH17 y las células T reguladoras (Tregs) se ha asociado con morbilidades inflamatorias del embarazo, así como con síntomas de depresión y ansiedad.

En este contexto, la interleucina-6 (IL-6) juega un papel regulador clave, y su nivel elevado en mujeres embarazadas se ha relacionado con síntomas

Figura 1: El origen externo de la neuroinmunosiquis



Fuente: Adaptado de (34). (DAMPs: Patrones moleculares asociados a daño. TLR: Receptor Toll-like. MAPK: Vía de la proteína cinasa activada por mitógeno. Nf_kB: Factor nuclear kappa beta)

depresivos y con el desarrollo de depresión posparto (47).

(*)Susceptibilidad, recurrencia y ocurrencia hablan de que se ha descrito aumentos de la sustancia como factor de riesgo para desarrollar de novo, nuevamente o de manera frecuente una enfermedad mental respectivamente.

Por otro lado, el estrés crónico juega un papel relevante en la interacción entre el sistema inmunitario y la salud mental. En pacientes con depresión se han observado anomalías en los sistemas inmunológicos, como el aumento de neutrófilos, monocitos y mediadores inflamatorios, que son componentes de la neuroinmunoquímica. Además, el estrés puede contribuir a los cambios de comportamiento relacionados con el mismo, a través de respuestas inmunitarias inducidas (45).

El sistema inmune juega un papel crucial en la homeostasis y resistencia cerebral, aspectos

fundamentales de la neuroinmunoquímica. De hecho, la inflamación puede afectar el rendimiento cognitivo y contribuir al desarrollo de trastornos neuropsiquiátricos. Por ello, los tratamientos basados en el sistema inmunológico han demostrado tener un potencial en el abordaje de estos trastornos (42).

Las citocinas, que son moléculas clave en la comunicación entre las células del sistema inmunitario, también desempeñan un papel relevante en los trastornos neuropsiquiátricos. Se ha asociado la activación inmunitaria materna durante el embarazo, conocida como infección o Inflamación Materna Activada (MIA), con trastornos neurológicos en la descendencia, como el trastorno del espectro autista (TEA) y la esquizofrenia. Además, se ha observado que niveles elevados de citocinas durante el embarazo, como IL-6, CXCL8, TNF- α y PCR, se asocian con un mayor riesgo de esquizofrenia y TEA en la descendencia.

Asimismo, la infección e inflamación durante el

Tabla 1: Mediadores de la neuroinmunoquímica: Susceptibilidad, recurrencia y ocurrencia hablan de que se ha descrito aumentos de la sustancia como factor de riesgo para desarrollar de novo, nuevamente o de manera frecuente una enfermedad mental respectivamente. (IL: Interleuquina. CCL: Ligando de citoquina. IFN: Interferón. TNF: Factor de necrosis tumoral. ANTC: Anticuerpo. TGF: Factor de crecimiento transformante. s: Soluble)



Fuente: Adaptado de (66) Harsanyi S, Kupcova I, Danisovic L, Klein M. Selected Biomarkers of Depression: What Are the Effects of Cytokines and Inflammation? Int J Mol Sci. el 29 de diciembre de 2022;24(1):578.

parto prematuro pueden tener consecuencias en el desarrollo cerebral y causar alteraciones en el neurodesarrollo a largo plazo en los bebés prematuros. Cabe resaltar que las citocinas pueden comunicarse con el sistema nervioso central (SNC) y alterar la expresión de moléculas inmunitarias, así como activar el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA)(37).

El sistema del complemento, un componente integral del sistema inmunológico está implicado en diversos procesos cerebrales, incluyendo la sinaptogénesis y la plasticidad sináptica. Las anomalías en este sistema pueden estar implicadas en trastornos como la esquizofrenia, el trastorno del espectro autista y la enfermedad de Alzheimer.

La disfunción en la barrera hematoencefálica, que es esencial para proteger el cerebro del entorno, puede estar asociada con varias enfermedades neurológicas y psiquiátricas, incluyendo la esquizofrenia, el TEA, la depresión y la enfermedad de Alzheimer. La permeabilidad de esta barrera puede verse alterada por la inflamación, lo que permite que las moléculas inmunológicas lleguen al cerebro y alteren su funcionamiento, subrayando la importancia de la neuroinmunosiquis en el desarrollo y el mantenimiento de la salud mental y cerebral(60).

La señalización redox e inmunológica desempeña un papel crucial en trastornos neuropsiquiátricos como la esquizofrenia, el trastorno bipolar, el autismo y la epilepsia. La disfunción en la biología redox puede contribuir a estos trastornos, y la neuroinflamación puede tener efectos tanto beneficiosos como patológicos en el cerebro. Los factores genéticos y ambientales pueden alterar estas señales durante el desarrollo cerebral, llevando a trastornos psiquiátricos.

Se han identificado células específicas, como las interneuronas de parvalbúmina y las células precursoras de oligodendrocitos, que se ven afectadas por anomalías redox en los trastornos psiquiátricos. La disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y la desregulación inmunoinflamatoria también desempeñan un papel en la fisiopatología de estos trastornos (5, 18, 44).

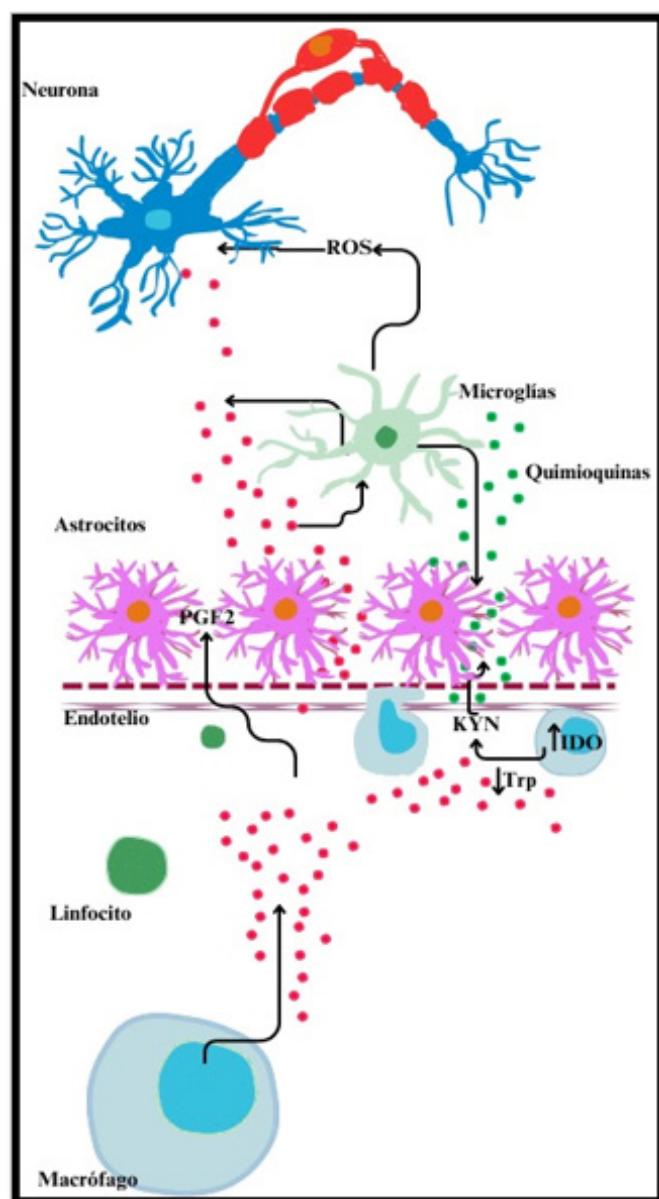
Las células microgliales desempeñan varias funciones cruciales durante el desarrollo del sistema nervioso central como la fagocitosis de neuronas apoptóticas, la poda sináptica, la formación de sinapsis y la regulación de la supervivencia neuronal.

La neuroinflamación, caracterizada por una sobreactivación de las células microgliales, se ha observado en diversas condiciones, como la esquizofrenia, enfermedades neurodegenerativas y trastornos del espectro autista. En el caso de la esquizofrenia, las células microgliales se asocian con la pérdida de

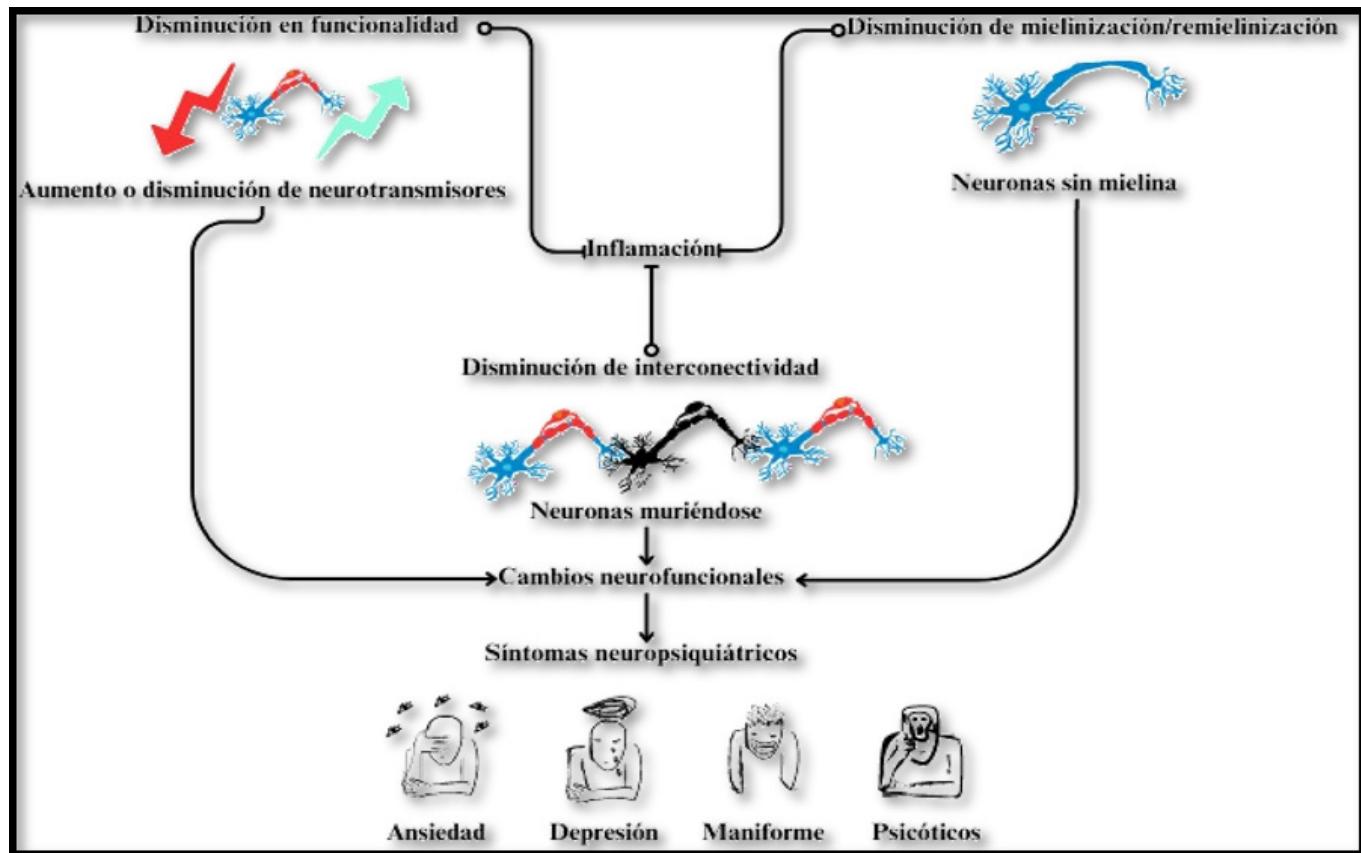
materia gris cortical a través de la poda sináptica, la fagocitosis de neuronas estresadas y la inhibición de la liberación de factores neurotróficos.

Se ha demostrado que la infección materna durante el embarazo y factores genéticos, incluido el gen HLA-DRB1, están relacionados con la activación de las células microgliales y la susceptibilidad a la esquizofrenia. Además de la esquizofrenia, las células microgliales también desempeñan un papel en otros trastornos neuropsiquiátricos, como el trastorno depresivo mayor, trastornos del espectro autista y enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer

Figura 2: La barrera hematoencefálica, componente de la neuroinmunosiquis. La barrera hematoencefálica afectada directamente por el sistema inmune.



Fuente: Adaptado de (34). (ROS: Especies reactivas de oxígeno. Trp: Triptófano. KYN, Kinurenina, IDO: indolamina-2,3-dioxigenasa 1. PGE2: Prostaglandina E2)

Figura 3: La inflamación componente central en la neuroinmunohipoacusis

Fuente: Adaptado de (34): Bishop JR, Zhang L, Lizano P. *Inflammation Subtypes and Translating Inflammation-Related Genetic Findings in Schizophrenia and Related Psychoses: A Perspective on Pathways for Treatment Stratification and Novel Therapies*. Harv Rev Psychiatry. enero de 2022;30(1):59-70.

y el Parkinson.

Se ha observado una activación de las microglías en los cerebros de personas deprimidas (especialmente en pacientes con aumento en agresividad) y suicidas, lo que sugiere una conexión entre las microglías y estas condiciones. Además, se han detectado niveles elevados de ciertas citocinas, como la IL-6, en individuos que presentan comportamiento suicida (5, 19, 23, 26, 37).

El Factor Inhibidor de la Migración de los macrófagos (MIF) es discutido en relación con la neuroinflamación y su implicación en trastornos psiquiátricos, especialmente la enfermedad de Alzheimer (EA). El MIF tiene funciones proinflamatorias y antiinflamatorias, y su expresión se incrementa en la EA, contribuyendo a la neuroinflamación y neurodegeneración. También se ha implicado en la esquizofrenia y el trastorno del espectro autista, afectando la activación inmunitaria, inflamación y procesos neurodesarrollales (24).

La disbiosis de la microbiota intestinal ha sido implicada en el desarrollo de enfermedades mentales como la depresión y la ansiedad. En particular, se ha observado que los ácidos grasos de cadena corta, producidos por la microbiota intestinal, y los ácidos biliares, modificados por la microbiota, están

relacionados con la regulación de neurotransmisores y se han detectado cambios en sus niveles en pacientes con depresión. Además, la microbiota intestinal desempeña un papel crucial en la comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro, a través de vías neurales, hormonales, metabólicas e inmunes.

También se ha demostrado que la microbiota intestinal influye en el neurodesarrollo y el comportamiento, y puede afectar la función de neurotransmisores implicados en la depresión, como la serotonina, la dopamina y el GABA (20).

El estrés puede desencadenar cambios en la barrera hematoencefálica (BBB), una estructura crítica que regula el intercambio de sustancias entre el sistema circulatorio periférico y el cerebro. Trastornos como la ansiedad y la depresión inducidas por el estrés se asocian con disfunciones, inflamación y permeabilidad alterada de la BBB.

El estrés puede alterar la integridad de esta barrera, disminuyendo las uniones estrechas y adherentes entre las células endoteliales, lo que conduce a la sobre expresión de factores pro inflamatorios y la entrada de células inmunitarias al cerebro, contribuyendo así a la alteración de la BBB.

Esta situación provoca la liberación de moléculas perjudiciales que propician la neuroinflamación y modificaciones en la BBB. Proteínas de conexión, transportadores como GLUT-1 y AQP4, y vías de señalización como NF-κB, TLR4/NF-κB, GSK3 y NLRP3 inflamasoma, desempeñan roles en la neuroinflamación y en la alteración de la BBB asociadas con el estrés. Sin embargo, la activación de Nrf2 puede proporcionar protección contra el estrés oxidativo y la inflamación inducidos por el estrés (5, 9).

En resumen, la interacción bidireccional entre el sistema inmunitario y el sistema nervioso central, conocida como neuroinmunosíquis, juega un papel fundamental en la salud mental y en la función cerebral.

Patología neurológica y orgánica, su relación con la neuroinmunosíquis

La patología neuroinflamatoria y su relación con el sistema inmune, un componente clave en la neuroinmunosíquis, es un área de estudio relevante en una variedad de enfermedades neurológicas. Entre estas enfermedades se encuentran los trastornos neurodegenerativos, que incluyen la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple y las patologías asociadas al envejecimiento, por nombrar algunos.

En paralelo, la encefalitis autoinmune, la epilepsia y sus comorbilidades neuroconductuales, representan también importantes campos de estudio en este contexto. De igual manera, es crucial mencionar el impacto que los tumores periféricos pueden tener en el sistema neuropsiquiátrico, así como el rol de la patología neuroinflamatoria en el lupus eritematoso sistémico, la miastenia gravis y el síndrome de persona rígida.

Con respecto a las enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple y el Parkinson, es evidente que todas ellas están estrechamente relacionadas con la neuroinflamación. En relación con el Alzheimer, se han identificado marcadores específicos como las proteínas APP y beta-amiloide, y se ha resaltado el papel crucial que las células microgliales, unas importantes células inmunes, juegan en la neuroinflamación (5, 29, 75).

Además, hay vías moleculares significativas en juego, como la desregulación de la actividad de la GSK3β. Esta proteína incide en la función de células inmunitarias específicas, como los linfocitos T y las células dendríticas, al modular la expresión de genes relacionados con la activación y diferenciación celular. Paralelamente, la GSK3β regula la producción de citocinas proinflamatorias, como TNF-α e interleucinas, influyendo así en la respuesta inflamatoria (29, 75).

Otra vía molecular importante es el estrés del Retículo Endoplásmico (ER), el cual desencadena respuestas inflamatorias en el sistema inmune, afectando la función de las células inmunitarias. Cabe destacar que el ER desempeña un papel vital en la síntesis y el plegamiento de proteínas. Sin embargo, el estrés del ER puede llevar a una acumulación anormal de proteínas mal plegadas. Esta acumulación activa una cascada de señalización conocida como respuesta de estrés del ER, que puede inducir la expresión de genes relacionados con la inflamación (XBP1, MAPK, IL1B y NF-κB) (29, 75).

Continuando con la enfermedad de Alzheimer, se conoce bien el papel de los péptidos antimicrobianos Aβ (al activar la respuesta inmune cerebral al actuar como opsoninas y activar células inmunitarias para desencadenar una respuesta inflamatoria) y la proteína tau (que tiene funciones inmunomoduladoras al interactuar con receptores de células inmunitarias y actuar como una señal de daño neuronal, lo que desencadena respuestas inflamatorias).

Estos compuestos, al activar la respuesta inmune cerebral y desencadenar una respuesta inflamatoria, contribuyen al desarrollo de la enfermedad. De igual manera, se ha planteado que los péptidos Aβ42 y la respuesta inmune sostenida son factores relevantes en la Alzheimer de inicio tardío.

Es de notar el papel que cumple la activación crónica del factor de transcripción proinflamatorio NFκB que actúa como un interruptor molecular que activa la expresión de genes relacionados con la inflamación, incluyendo la producción de citocinas proinflamatorias, moléculas de adhesión y enzimas inflamatorias. NFκB se activa en respuesta a señales inflamatorias, como la presencia de patógenos, daño tisular o citocinas proinflamatorias (63).

En el contexto de la enfermedad de Parkinson, se ha demostrado una desregulación del sistema inmunológico tanto innato como adaptativo. En esta enfermedad, se han identificado marcadores inflamatorios específicos como TNF-α e IL-1β, y se ha observado una activación de células inmunitarias en el cerebro, en particular la microglía y la participación de vías inflamatorias como NF-κB y NLRP3 (63).

Con relación al envejecimiento, este proceso se asocia con una inflamación crónica sistémica de bajo grado, a la que se le ha dado el nombre de "inflamaging". Esta inflamación crónica se caracteriza por la actividad alterada de las proteínas quinasas y un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno, así como niveles elevados de glucocorticoides (75).

Por otro lado, la encefalitis autoinmune es una enfermedad que se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos específicos contra proteínas

neuronales de importancia: anti-NMDAR (receptor de N-metil-D-aspartato), anti-GAD (ácido glutámico descarboxilasa), anti-proteína Hu, anti-receptor AMPA (receptor de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico), anti-receptor GABA-B (receptor de ácido γ -aminobutírico tipo B), anti-receptor mGluR1 (receptor metabotrópico de glutamato 1), anti-receptor mGluR5 (receptor metabotrópico de glutamato 5), anti-receptor VGKC (canal de potasio dependiente de voltaje), anti-receptor DPPX (proteína asociada a la subunidad del canal de potasio) y anti-receptor GABA-A (receptor de ácido γ -aminobutírico tipo A).

Estos autoanticuerpos están asociados con distintos subtipos de encefalitis autoinmune y se cree que son responsables de los síntomas de la enfermedad (16, 46, 70, 73).

La epilepsia y sus comorbilidades neuroconductuales también están relacionadas con la inflamación. En este caso, se han identificado marcadores inflamatorios específicos, como COX-2, NF- κ B, IL-1 β , IL-6, TNF- α y PGE2. Estos marcadores se han asociado con el daño neuronal y la disfunción en la epilepsia (51).

La lesión cerebral traumática (TBI) aumenta el riesgo de trastornos neuropsiquiátricos como la depresión, el trastorno de estrés postraumático (TEPT) y la ideación suicida. La respuesta inflamatoria desempeña un papel en el desarrollo de estos trastornos. Tanto la inflamación aguda como la crónica están presentes después de la TBI, y están asociadas con daño tisular, interrupción sináptica y deterioro de la materia blanca mediante la alteración de la barrera hematoencefálica, la activación de las microglía, la activación del sistema de complemento y el reclutamiento de células inmunitarias. Además de la inflamación, otros mecanismos como la excitotoxicidad, el estrés oxidativo y la neurodegeneración también están implicados en los síntomas psiquiátricos después de la TBI (22).

El crecimiento de tumores periféricos puede tener efectos en el sistema nervioso central y contribuir a síntomas cognitivos y afectivos en pacientes con cáncer. La comunicación entre el micro entorno tumoral y el SNC a través de la modulación del sistema inmunitario innato y la liberación de neurotransmisores desempeña un papel importante en estos efectos. La interrupción de la barrera hematoencefálica por los tumores y la infiltración de células inmunitarias afectan la función cerebral, mientras que las citocinas proinflamatorias y las vesículas extracelulares liberadas por los tumores contribuyen a la disfunción de la barrera hematoencefálica y al deterioro cognitivo.

El hipocampo, el hipotálamo y el área tegmental ventral son algunas de las regiones cerebrales que se ven afectadas, lo que resulta en disfunciones neurológicas, deterioro de la memoria, trastornos del

sueño y cambios en los estados emocionales (2).

La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la debilidad y la fatiga rápida de los músculos voluntarios. Esta condición está vinculada a la producción de autoanticuerpos que atacan a los receptores de acetilcolina en la placa motora, lo que impide la transmisión de los impulsos nerviosos a los músculos, ocasionando debilidad muscular. En este caso, la inflamación y la actividad inmune desempeñan un papel crítico en la patología de la enfermedad. Llama la atención, la relación que tiene esta patología, con los trastornos depresivos y ansiosos, lo que hace pensar en el papel autoinmune de los síntomas de estos (9).

En cuanto al síndrome de la persona rígida (SPS), ésta es una enfermedad autoinmune poco común que se caracteriza por rigidez muscular y espasmos dolorosos. El SPS se asocia con la presencia de autoanticuerpos contra el ácido glutámico descarboxilasa (GAD), una enzima clave en la producción de GABA, un neurotransmisor inhibitorio. En este contexto, la neuroinflamación y el sistema inmune son también factores críticos en la etiología del SPS (4).

En la esclerosis múltiple (EM) y el trastorno depresivo, el estrés y el sistema inmunológico desempeñan un papel importante. Las células T CD4+ y las células T $\gamma\delta$ tienen implicaciones en la patogénesis de la EM y el trastorno depresivo, mientras que las células macrofágicas/microgliales participan en la neuroinflamación y la interacción con las neuronas (53).

La artritis reumatoide (AR), la artritis psoriásica (APs) y la espondiloartritis (EA) son enfermedades inflamatorias articulares que presentan una alta prevalencia de depresión. Las citoquinas proinflamatorias, como IL-17A, TNF α e IL-6, pueden desempeñar un papel en los síntomas depresivos al afectar la neurotransmisión y activar el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Además, factores como el dolor crónico, la fatiga, la reducción de la calidad de vida, la discapacidad física, la obesidad y el tratamiento con glucocorticoides contribuyen al desarrollo de la depresión en estos pacientes. Los fármacos biológicos y los inhibidores del TNF- α utilizados para tratar estas enfermedades articulares pueden tener beneficios en la reducción de los síntomas depresivos (52).

Existen diversas bacterias, virus y parásitos que pueden causar daño directo o indirecto al cerebro fetal, ocasionando lesiones del neurodesarrollo leves o graves. El síndrome TORCH es conocido por dañar directamente las células cerebrales fetales al atravesar la placenta, mientras que otras infecciones pueden dañar indirectamente el sistema nervioso central fetal al desencadenar inflamación y activar astrocitos y microglia. La inflamación placentaria juega un papel crucial en el daño cerebral fetal al permitir la transferencia de mediadores inflamatorios o células al feto, causando daño a través de la liberación

de citocinas, neurotransmisores o metabolitos excitotóxicos.

Además, la activación de microglia, astrocitos y oligodendrocitos está implicada en las lesiones cerebrales, especialmente en trastornos como el trastorno del espectro autista (TEA), esquizofrenia, depresión y trastorno bipolar. La interacción entre infección perinatal, predisposición genética y cambios epigenéticos contribuye al mayor riesgo de trastornos neuropsiquiátricos (11).

Hay una relación bidireccional entre la patología endocrina, como la obesidad, y la patología neuropsiquiátrica. Se evidencia que las anomalías metabólicas se asocian con mayor neuropatología en estos trastornos, impulsada por la presencia de neuroinflamación crónica. Adicionalmente, se observa una función cognitiva más deteriorada en

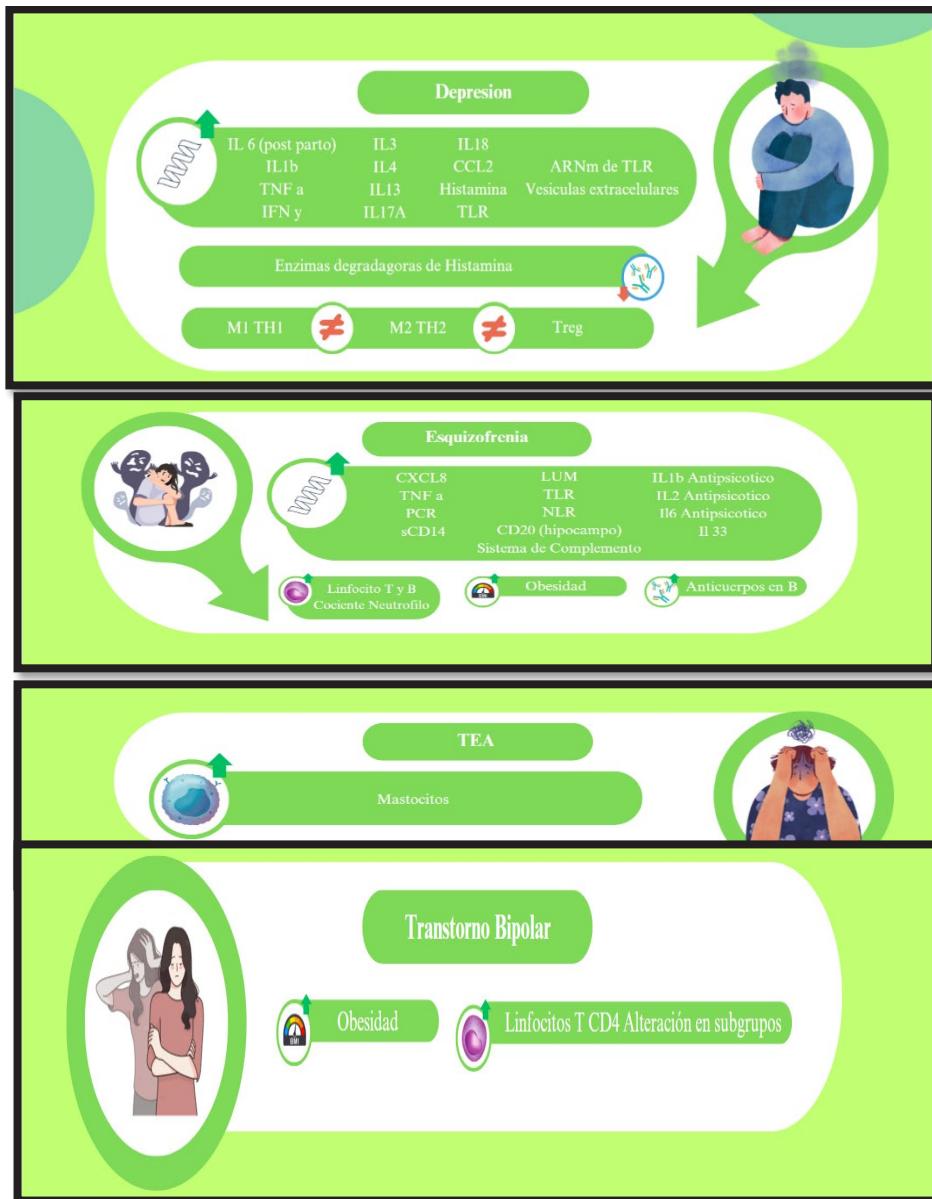
personas obesas con esquizofrenia y trastorno bipolar. La resistencia a la insulina se relaciona con una mayor gravedad y cronicidad de la enfermedad en la esquizofrenia y el trastorno bipolar.

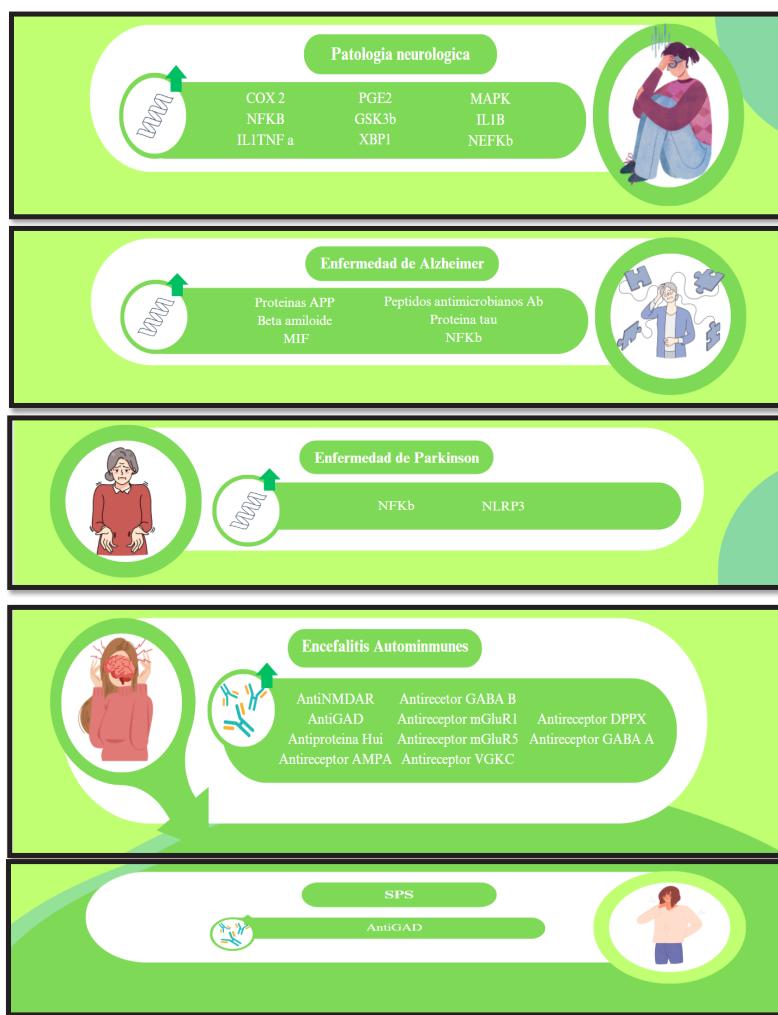
Probablemente por el papel de la neuroinflamación crónica, la activación de las microglías, los niveles elevados de citocinas proinflamatorias y la inflamación sistémica derivada de la obesidad (18).

Por último, el lupus eritematoso sistémico, una enfermedad autoinmune ampliamente estudiada, presenta manifestaciones neuropsiquiátricas mediadas por anticuerpos antifosfolípidos y anticuerpos antirribonucleoproteínas. En este caso, el proceso neuroinflamatorio contribuye a los síntomas neuropsiquiátricos de la enfermedad (28).

Por tanto, se puede concluir que la interacción

Figura 4: Marcadores de relevancia





Fuente: Elaboración propia de los autores para fines académicos de este estudio

entre la neuroinflamación y el sistema inmune es un componente importante en la patogenia de muchas enfermedades neurológicas.

Trastornos del afecto y la neuroinmunosquis

Las alteraciones emocionales mantienen su relevancia y reconocimiento dentro del campo de la psiquiatría, de tal manera que su fisiopatología sigue siendo de intenso interés investigativo y es aquí donde la neuroinmunosquis ha comenzado a adquirir un papel crucial.

Generalmente, en el trastorno bipolar (BD) y el trastorno depresivo mayor (MDD), se ha documentado la participación de la vía endo-lisosomal y de autofagia (ELAP) y el sistema ubiquitina-proteasoma (UPS) y se han identificado alteraciones en sus componentes y asociaciones genéticas en sujetos con estos trastornos. Estas rutas están comprometidas en la regulación de la calidad y el flujo de proteínas, y se ha detectado disfunción en ellas en enfermedades neurodegenerativas y trastornos del estado de ánimo (39, 69).

En BD, se han hallado desregulaciones en los

lisosomas, que intervienen en la autofagia y la degradación de proteínas. Es intrigante que los antidepresivos han evidenciado disminuir la expresión de proteínas lisosomales, lo que insinúa una posible implicancia de estos orgánulos en el trastorno bipolar. Los linfocitos T, en particular los linfocitos T CD4+, muestran cambios durante la exacerbación de BD y se correlacionan con la gravedad de los episodios.

El equilibrio entre los diferentes subconjuntos de linfocitos T CD4+ se altera en BD, lo que afecta la función cerebral. La disfunción de los linfocitos T puede causar alteraciones cognitivas y de comportamiento similares a la ansiedad, y se ha relacionado con factores específicos de BD, tratamientos previos, hormonas del estrés y alteraciones en la microbiota. Comprender la disregulación de los linfocitos T en BD puede proporcionar información sobre posibles objetivos terapéuticos y se requiere más investigación para comprender completamente su papel en la patogénesis de BD. (39, 62, 69).

Adicionalmente, se han investigado las quimeras orientadas a los lisosomas (LYTACS) y las quimeras dirigidas a la autofagia (AUTACS) para la degradación

selectiva de proteínas en el trastorno bipolar. Del mismo modo, se examinan las quimeras de destino de la proteólisis (PROTACs) y las quimeras de destino de ubiquitinasa (DUBTACs) para regular el sistema UPS. Estos enfoques podrían tener aplicaciones terapéuticas en el tratamiento del trastorno bipolar (69).

Respecto al MDD, ya se ha señalado el papel de la BB. Además, se han examinado diversas citocinas, como IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ , IL-3, IL-4, IL-13, IL-17A, IL-18 y CCL2. Estas citocinas exhiben alteraciones en su expresión en pacientes con depresión, y se han vinculado con diversos aspectos de la enfermedad, como estrés agudo, severidad de la enfermedad, síntomas somatoformes, estrés crónico, comportamiento suicida, disbiosis intestinal y riesgo de depresión posparto. Se precisa más investigación para entender completamente el papel de estas citocinas como biomarcadores y su implicancia en la patogénesis de la depresión.

Se ha observado que el estrés agudo y la depresión comparten mecanismos fisiopatológicos similares, como la presencia de inflamación y cambios metabólicos. Asimismo, se ha identificado una contribución significativa de factores genéticos y epigenéticos asociados al proceso inflamatorio en el desarrollo del MDD, que se relacionan a una función anormal del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA), la función mitocondrial y la vía de la quinurenina además de cambios neuroanatómicos. (7, 17, 19, 29, 31, 40, 55, 66).

La inflamación crónica de bajo grado también se ha asociado con la patogénesis de la depresión. La activación del sistema inmune puede provocar respuestas inflamatorias crónicas que pueden afectar la función cerebral y contribuir al desarrollo de síntomas depresivos. Además, la inflamación puede tener efectos adversos en la producción y el metabolismo de neurotransmisores claves, como la serotonina, la dopamina y el ácido gamma-aminobutírico (GABA), que están involucrados en la regulación del estado de ánimo y la emoción (7, 49).

Los Sistemas de Respuesta Inmunológica (IRS) y respuesta inmunológica compensatoria (CIRS) desempeñan roles importantes en la neurobiología del MDD. Es crucial mantener un equilibrio entre las respuestas proinflamatorias, como los macrófagos M1 y las células Th1, y las respuestas antiinflamatorias, como los macrófagos M2, las células Th2 y las células T reguladoras (Treg), para mantener la homeostasis inmunológica. Las citoquinas y quimiocinas, como la IL-1 β , IL-6 e IL-10, desempeñan un papel importante en el reclutamiento, activación y polarización de las células inmunes. Un desequilibrio de lo anterior se relaciona al desarrollo del MDD en lo que se llama la "teoría del macrífago" (7, 30).

El MDD comparte factores de riesgo con las

enfermedades cardiovasculares (ECV), como la inflamación crónica. Esta induce estrés oxidativo, alteraciones neuronales y neurodegeneración. Además, afecta el sistema neuroendocrino y perpetúa el ciclo entre la depresión, la inflamación crónica y la resistencia a la insulina (54).

El papel de la histamina en la conexión entre los trastornos de la afecto y el sistema inmune es otro aspecto crucial a considerar. La histamina es una sustancia química liberada por el sistema inmune durante las respuestas alérgicas y la inflamación, pero también juega un papel importante en el sistema nervioso central como neurotransmisor. Se ha observado que los niveles de histamina están incrementados en pacientes con depresión, y la inhibición de las enzimas responsables de la degradación de la histamina puede producir síntomas depresivos en modelos animales. Además, los receptores de histamina H1 y H3 están implicados en la regulación del estado de ánimo y la cognición (43).

Los Receptores Tipo Toll (TLR) son clave en la iniciación de respuestas inmunitarias innatas y reconocen diferentes moléculas. La activación de los TLR activan vías de señalización que dan como resultado la producción de citocinas proinflamatorias y respuestas inmunitarias. Se ha observado un aumento en la expresión de TLR y mediadores inflamatorios en estudios preclínicos bajo condiciones de estrés crónico. Además, estudios clínicos han demostrado una expresión diferencial de ARNm de TLR en pacientes con TDM en comparación con controles sanos, y el tratamiento con antidepresivos puede reducir los niveles de ARNm de TLR. Se ha observado una desregulación de micro ARNs asociados con la regulación de TLR en pacientes con MDD, y esto se correlaciona con la gravedad de la depresión (3).

Las Vesículas Extracelulares (EVs) desempeñan un papel importante en el metabolismo energético, la neuroinflamación, la neurogénesis y la plasticidad neuronal, procesos relevantes para la fisiopatología del MDD. Se ha observado que las EVs transportan componentes mitocondriales, activan vías proinflamatorias y afectan el metabolismo energético en el MDD. Además, se han encontrado marcadores inflamatorios en las EVs derivadas del cerebro de pacientes con MDD, lo que sugiere su participación en la neuroinflamación. Las EVs también transfieren microARNs que regulan la neurogénesis y la plasticidad sináptica, procesos alterados en el MDD (1).

Trastornos psicóticos y la neuroinmunosiquis

Los trastornos psicóticos han demostrado cierta conexión con el sistema inmune. Tanto el sistema inmune innato como el adaptativo presentan anomalías significativas en esta enfermedad, sugiriendo un papel primordial de la respuesta inmunológica en su

progresión y desarrollo (74).

En el sistema inmune innato, se han detectado niveles elevados de varias sustancias como la proteína C reactiva (PCR), el CD14 soluble (sCD14), la lectina de unión a manosa (LUM), los receptores tipo Toll (TLR) y los receptores tipo NOD (NLR). Estos hallazgos indican una activación del sistema inmunológico innato en la esquizofrenia, desencadenando una respuesta inflamatoria (74).

En cuanto al sistema inmune adaptativo, se han encontrado alteraciones en las células T y B, con recuentos variables de linfocitos y niveles modificados de autoanticuerpos en las células B. Además, se ha notado una mayor densidad de células CD20+ en el hipocampo, una zona cerebral involucrada en la memoria y las emociones, y niveles elevados de células T en sangre, líquido cefalorraquídeo e hipocampo (74).

Se han identificado autoanticuerpos dirigidos contra componentes cerebrales específicos en pacientes con esquizofrenia, lo que respalda la teoría de una respuesta autoinmune en la enfermedad. La inflamación se considera un factor contribuyente en la esquizofrenia, junto con factores genéticos y ambientales (46).

Las citocinas, de importancia mencionar el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 1 beta (IL-1 β), la interleucina 2 (IL-2) y la interleucina 6 (IL-6); moléculas críticas en la comunicación y el funcionamiento del sistema inmune, también tienen un papel relevante en la esquizofrenia y su tratamiento. Los niveles de estas moléculas están modificados en personas con esquizofrenia y pueden verse influenciados por los fármacos antipsicóticos.

El abuso o negligencia durante la infancia se relaciona con un mayor riesgo de esquizofrenia, y se ha observado una conexión entre el abuso infantil, perfiles alterados de citocinas y la enfermedad. Esto sugiere que el trauma en la infancia puede contribuir a un perfil proinflamatorio y un fenotipo psiquiátrico distintivo en pacientes con esquizofrenia. (36, 61, 65).

Existe un vínculo entre la esquizofrenia y el cáncer de mama, con factores de riesgo compartidos y superposición genética. Mecanismos biológicos compartidos, como el estrés oxidativo, la alteración metabólica y la inflamación, pueden ser factores contribuyentes tanto en la esquizofrenia como en el cáncer de mama. La IL-33, una molécula señalizadora involucrada en la inmunidad innata, ha sido estudiada en ambas condiciones y se piensa que desempeña un papel en la neuroinflamación y la promoción del crecimiento de células cancerosas (64).

Existe una relación bidireccional entre el desequilibrio de dopamina y glutamato y la inflamación en la esquizofrenia. Las infecciones y la activación

inmunológica materna aumentan la susceptibilidad a la enfermedad. La inflamación afecta los sistemas neurotransmisores, como serotonina, GABA y glutamato, generando anomalías sinápticas. Factores genéticos, incluyendo genes relacionados con la inflamación, influyen en los sistemas neurotransmisores en la esquizofrenia (38, 59).

El sistema del complemento, parte del sistema inmune, juega roles cruciales en procesos cerebrales como la formación de redes neuronales, migración, polarización y proliferación neuronal, así como en la excitabilidad neuronal. Se ha observado una elevada activación del sistema del complemento en la esquizofrenia, lo que puede contribuir a la neuroinflamación y la disfunción cerebral en esta enfermedad (60).

Finalmente, las infecciones, como la infección por Toxoplasma gondii, también se han relacionado con la esquizofrenia, lo que implica una posible interacción entre el sistema inmune y los patógenos en la patogénesis de estos trastornos. Los órganos y tejidos asociados al sistema inmune, como la médula ósea, el timo, el sistema glimfático, los vasos linfáticos meníngeos y el tejido linfoide, pueden estar afectados en la esquizofrenia, lo que resalta la complejidad de la interacción entre el sistema inmune y el cerebro en la esquizofrenia (10).

Otrostrastornopsiquiátricosyaneuroinmunosquis

La vinculación entre los desórdenes psiquiátricos y el sistema inmunológico ha sido tema de estudio exhaustivo. La documentación sugiere que los mecanismos inflamatorios participan en trastornos del humor y de ansiedad, como la depresión, el nerviosismo, el trastorno de estrés postraumático (TEPT) y la adicción. Se han detectado concentraciones altas de indicadores inflamatorios en pacientes con depresión y TEPT, que se correlacionan con la intensidad de los síntomas.

Los tratamientos con antidepresivos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) han mostrado disminuir la inflamación y aliviar los síntomas en estos desórdenes. Igualmente, se ha descubierto que la inflamación provocada por estrés tiene un papel en la adicción, afectando la señalización de recompensa, los síntomas de retiro y los deseos compulsivos. Varias drogas recreativas, como el alcohol, cannabis y metanfetamina, tienen efectos neuroinflamatorios, contribuyendo a la inflamación y la disfunción neuronal.

Las alteraciones en la activación microglial y la neuroinflamación están comprometidas tanto en el dolor crónico como en los trastornos depresivos y de ansiedad (8, 19, 48, 76).

Con respecto al trastorno del espectro autista (TEA), se ha indagado el papel de la inflamación cerebral y la

neuroinflamación en su patogénesis. Se ha detectado un incremento de moléculas inflamatorias en el cerebro y el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con TEA, así como la activación de células mastocíticas que pueden secretar mediadores inflamatorios y provocar la inflamación en el cerebro. Factores ambientales, como la exposición al moho y las micotoxinas, también se han vinculado con el TEA, estimulando la activación de células mastocíticas y la inflamación cerebral (71).

Durante la gestación, las células TH17 y las respuestas inmunitarias desempeñan un papel relevante. El desbalance entre las células TH17 y las células T reguladoras (Tregs) se ha vinculado con morbilidades inflamatorias del embarazo, así como síntomas de depresión y ansiedad. La interleucina-6 (IL-6) se ha identificado como un regulador clave en este equilibrio y se ha relacionado en morbilidades del embarazo, depresión y ansiedad (47).

Durante el embarazo y después del parto, las mujeres son propensas a experimentar trastornos del humor como la depresión posparto y la ansiedad posparto. Se ha detectado que los cambios hormonales y la respuesta inmunitaria durante este periodo pueden contribuir a la aparición de estos desórdenes (12).

La inflamación sistémica y los cambios en la respuesta inmunitaria durante el embarazo y el posparto pueden desempeñar un papel en la etiología de los trastornos del humor posparto. Se ha descubierto que las mujeres con depresión posparto presentan niveles elevados de indicadores inflamatorios en comparación con las mujeres sin este desorden. Además, la disfunción del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA) y la alteración en los niveles de cortisol pueden contribuir a la aparición de la depresión posparto (12).

Con mecanismos que se han descrito inicialmente, se ha detectado que la inflamación periférica puede provocar una respuesta neuroinmune en el cerebro, lo que lleva a cambios en el comportamiento y la cognición. Además, el estrés crónico durante este periodo puede perjudicar la barrera hematoencefálica, permitiendo que moléculas inflamatorias ingresen al cerebro y afecten la función neuronal. Estos procesos inflamatorios sistémicos también pueden afectar la actividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA), que regula la liberación de hormonas del estrés y puede influir en el desarrollo de trastornos del humor postparto (12).

Se ha encontrado evidencia de que la disregulación del sistema inmunológico, caracterizada por niveles elevados de citocinas proinflamatorias, puede desempeñar un papel en la psicosis postparto (PP). Además, se han observado anomalías en las células inmunológicas y en los procesos de mielinización en mujeres con PP. Una nueva hipótesis sugiere que el desequilibrio en el eje de remielinización del sistema

inmunológico (células Treg - Proteína CCN3-Mielina) puede ser una característica clave en la PP (25).

Además, la inflamación sistémica puede alterar la actividad de neurotransmisores clave, como la serotonina, que desempeñan un papel importante en la regulación del humor. Estos cambios en la función de los neurotransmisores pueden contribuir a la aparición de síntomas depresivos y de ansiedad durante el periodo postparto. Es importante destacar que estos mecanismos están interrelacionados y pueden interactuar entre sí, lo que sugiere que los desórdenes psiquiátricos postparto son el resultado de una compleja interacción entre el sistema inmune, el sistema nervioso y los cambios hormonales característicos de este periodo (12).

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) también ha sido materia de estudio en relación con la activación inmunitaria. Se ha indagado la existencia de formas secundarias de TOC autoinmune, como PANDAS y PANS, aunque aún se requiere más investigación para validar los criterios diagnósticos propuestos y entender completamente el papel de la inflamación en el TOC (14, 15).

Podemos decir que la relación entre los desórdenes psiquiátricos y el sistema inmune es compleja y se basa en una extensa investigación científica. La inflamación y la activación inmunitaria están involucradas en una variedad de desórdenes psiquiátricos, como la depresión, los desórdenes de ansiedad, los trastornos relacionados con el postparto, el TEPT, el TOC y el TEA.

COVID-19 y la neuroinmunosiquis

La infección por COVID-19 ha despertado un interés creciente en su impacto en la salud mental y la interacción entre el sistema inmune, el sistema nervioso central y los trastornos psiquiátricos.

Se ha observado que el SARS-CoV-2, el virus responsable de COVID-19, comparte similitudes con otros coronavirus y utiliza el receptor ACE2 y la proteína de espiga (S) para ingresar a las células huésped. Ciertas regiones cerebrales, como la mucosa olfatoria y los órganos circunventriculares, son particularmente vulnerables a la invasión viral debido a la limitada protección proporcionada por la barrera hematoencefálica (27, 57).

La invasión del SARS-CoV-2 al sistema nervioso central ha sido documentada en estudios de tejido cerebral de pacientes con COVID-19, revelando la presencia de partículas virales en diferentes regiones del cerebro, incluyendo el tronco encefálico. Esta invasión viral puede desencadenar una respuesta inflamatoria en el cerebro, dando lugar a la neuroinflamación y la astrogliosis reactiva. Estos procesos inflamatorios pueden conducir a la producción de factores proinflamatorios que potencialmente contribuyen al

desarrollo de enfermedades psiquiátricas, como el trastorno depresivo mayor (MDD), la psicosis y el deterioro cognitivo (27).

Además de la inflamación, se ha observado que el estrés oxidativo desempeña un papel importante en la patogénesis de COVID-19 y su posible conexión con trastornos psiquiátricos. El estrés oxidativo se refiere a un desequilibrio entre la producción de radicales libres y la capacidad del organismo para neutralizarlos con antioxidantes. Durante la infección por COVID-19, se ha observado un aumento en la producción de radicales libres y una disminución en los antioxidantes, lo que resulta en un aumento del estrés oxidativo (57).

El estrés oxidativo puede tener efectos perjudiciales en las células y tejidos del cuerpo, incluido el cerebro. En el contexto de COVID-19, el estrés oxidativo puede contribuir al daño neuronal y a la disfunción cerebral. Además, se ha observado que el estrés oxidativo está relacionado con la neuroinflamación, ya que puede estimular la liberación de citocinas proinflamatorias y activar la respuesta inmune en el sistema nervioso central (57).

En el MDD y otros trastornos psiquiátricos, se ha encontrado una aumento en los niveles de estrés oxidativo. El estrés oxidativo puede afectar negativamente el funcionamiento de las células neuronales y contribuir a la progresión de la enfermedad psiquiátrica. Además, se ha sugerido que la tormenta de citoquinas inducida por COVID-19 puede desencadenar un aumento en el estrés oxidativo, lo que podría agravar los síntomas psiquiátricos en pacientes con MDD y otros trastornos (57).

La relación entre el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y COVID-19 ha sido objeto de investigación en diversos estudios. Se ha observado que las medidas preventivas, como el lavado de manos frecuente, pueden intensificar los síntomas del TOC en las personas afectadas por la pandemia. Además, se han identificado síntomas neurológicos y efectos en la salud mental relacionados con COVID-19, incluyendo manifestaciones neuropsiquiátricas y neuroinflamación.

Las anormalidades inmunológicas, especialmente en condiciones como los trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados a infecciones estreptocócicas (PANDAS), podrían desempeñar un papel en la patogénesis del TOC. También se ha estudiado la posible penetración del virus SARS-CoV-2 en el sistema nervioso central y los mecanismos de daño neurológico. En cuanto a los tratamientos, se investiga el uso de medicamentos antiobsesionales con propiedades antiinflamatorias, como los ISRS y los antidepresivos tricíclicos, para mitigar los efectos de COVID-19 en los pacientes con TOC (13).

En conclusión, COVID-19 tiene implicaciones significativas en la neuroinmunosquis y la salud

mental. La invasión viral del sistema nervioso central, la respuesta inflamatoria sistémica y el estrés oxidativo son mecanismos clave que pueden contribuir al desarrollo de trastornos psiquiátricos.

La neuroinmunosquis como herramienta diagnóstica

Aunque clásicamente los trastornos psiquiátricos han sido únicamente de diagnóstico clínico o de exclusión, debido a que las bases neurobiológicas no hacen, sino ampliarse más, surge la pregunta ¿Es posible integrar en el diagnóstico exámenes de laboratorio? Es por eso que en la búsqueda de herramientas diagnósticas para los trastornos psiquiátricos, se ha investigado el papel del sistema inmunológico. Se ha observado que ciertas alteraciones inmunoinflamatorias pueden estar asociadas con trastornos psicóticos, depresión y otros trastornos del estado de ánimo.

En el caso de los trastornos psicóticos, se ha encontrado que las personas con psicosis muestran niveles elevados de proteína C reactiva (PCR), citocinas proinflamatorias y anticuerpos. Estos marcadores inflamatorios pueden servir como posibles biomarcadores para el diagnóstico de la psicosis y predecir los resultados terapéuticos. Sin embargo, se requiere más investigación para comprender completamente sus roles y mecanismos (41, 67).

En cuanto a la depresión, se han estudiado diferentes citocinas, como IL-1 β , IL-6, TNF- α y PCR, en relación con esta enfermedad. Estas citocinas pueden servir como posibles biomarcadores para diagnosticar la depresión y predecir los resultados terapéuticos. Sin embargo, también se necesita más investigación para comprender completamente sus roles y establecer valores de corte confiables (7, 66).

Algunos otros biomarcadores diagnósticos e incluso como guía de tratamiento que se han propuesto la detección de miARN que regulan la expresión de los TLR en el trastorno bipolar y el MDD. Las EVs previamente descritas y los cambios, que se han relacionado con la inflamación, dentro de la sustancia blanca y gris del cerebro (1, 3, 7)

Además, se ha explorado el uso del cociente neutrófilo-linfocito (NLR) como un biomarcador inflamatorio en diversos trastornos psiquiátricos. El NLR refleja la respuesta inflamatoria general y se ha encontrado elevado en pacientes con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. Sin embargo, se requiere una estandarización de los niveles normales y elevados del NLR para una interpretación y uso clínico consistente (6, 41).

En resumen, el sistema inmunológico ofrece herramientas diagnósticas potenciales para los trastornos psiquiátricos. Por un lado, pueden ayudar

a estratificar a los pacientes en subgrupos según sus perfiles inmunológicos, lo que podría permitir enfoques de tratamiento personalizados. Y, por otro lado, los avances en algoritmos de aprendizaje automático y enfoques de perfil inflamatorio muestran promesa para diferenciar a los pacientes según sus niveles de inflamación y características clínicas (34).

La neuroinmunosiquis y su interés en el tratamiento

El papel de la neuroinmunosiquis en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos ha sido objeto de nuevo interés. En el tratamiento de estos trastornos, tanto las terapias farmacológicas como las no farmacológicas y la neuromodulación muestran promesas significativas.

En términos de tratamiento, los psicofármacos han mostrado efectos antiinflamatorios. La risperidona

Tabla 2: Biomarcadores de relevancia: Lista no exhaustiva de biomarcadores. Los valores en negrilla indican que a ese valor los resultados del estudio fueron significativos. IL:Interleuquina CCL: Ligando de citoquina. IFN: Interferon. TNF: Factor de necrosis tumoral. s: Soluble. MCP: Proteína quimioatractante de monocitos. PCR: Proteína C reactiva

Marcador	Valores (pg/ml)	Relación	Otros
IL-1 β	0.28-1.70 (69.48)	Aumento de síntomas negativos	Clozapina disminuye valores
INF- γ	0.35-509.73		Clozapina disminuye valores
IL-2	2.34-20 (3)	Aumento de síntomas negativos	sIL-2R con Aumento de 0.555 U/ml en pacientes con depresión
IL-3	Elevados	Aumento de síntomas depresivos	
IL-4	1.73-13.75 (30.5)	Aumento de síntomas negativos y depresivos	Clozapina disminuye valores
IL-5	Elevados	Aumento de síntomas depresivos	
IL-6	1.35-14.75 (3.08)	Aumento de síntomas negativos, psicóticos y depresivos	Anticuerpos disminuyen síntomas depresivos Clozapina disminuye valores
IL-8	5.92-9.78	No clara, Algunos estudios muestran que niveles elevados aumentan el riesgo de trastornos depresivos otros que lo disminuyen	Vinculado a TEA, esquizofrenia y Trastornos afectivos
IL-9	Elevados	Aumento de síntomas depresivos y ansiosos	
IL-10	0.62-39.2 (5.1)	Disminución de síntomas negativos	
IL-12	28.74-50.2		Anticuerpos disminuyen síntomas depresivos
IL-13	Elevados	Aumento de síntomas depresivos	Aumento de riesgo suicida
IL-17	7.6-17.69	Aumento de síntomas depresivos	
IL-18	Elevados	Aumento de síntomas depresivos	
IL-23			Anticuerpos disminuyen síntomas depresivos
TNF- α	2.05-9.2 (2.21)	Aumento de síntomas negativos y depresivos	Relación con Índice de Masa corporal aumentado Clozapina disminuye valores
PCR	Elevados		Aumento riesgo de psicosis
MCP-1	Elevados		Aumento riesgo de psicosis
Eotaxina-1	Elevados		Aumento riesgo de psicosis
Stnfr2	Elevados		S:62.5% E:82.5%
CCL2	Disminuidos	Aumento de síntomas depresivos	
CCL3	Elevados	Aumento de síntomas ansiosos y depresivos	
CCL5	Disminuidos	Aumento de síntomas ansiosos	
CCL11	Elevados	Aumento de síntomas depresivos y ansiosos	Envejecimiento cerebral

Fuente: Tomado y adaptado para fines académicos de este estudio de: (33,41,66, 67, 72)

disminuye significativamente los niveles de IL-6, TNF- α , IL-2 e IL-1 β , pero no tiene un efecto significativo en el IFN- γ . Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (SSRIs) y algunos otros psicofármacos como la ketamina pueden reducir la inflamación y mejorar los síntomas en la depresión y el TEPT. También se ha descrito que estabilizadores del afecto, como el litio y los antipsicóticos, pueden influir en la integridad de la sustancia blanca y la mielinización. Igualmente, Las EVs podrían ser una diana interesante para usar como transporte de psicofármacos o sustancias para el tratamiento de la patología neuropsiquiátrica (1, 17, 25, 26, 29, 33, 72, 76).

Por otro lado, las terapias de neuromodulación también han demostrado ser prometedoras como terapias complementarias para la ansiedad y la depresión. La estimulación magnética transcraneal (TMS) puede modular la inflamación, reducir los niveles de factores pro inflamatorios y mejorar los comportamientos relacionados con la ansiedad y la depresión. La Estimulación Eléctrica Transcraneal (TES) puede inhibir la expresión de factores pro inflamatorios y modular la función de las microglías. La Terapia Electroconvulsiva (ECT), tiene efectos mixtos sobre la inflamación, pero se ha observado una mejora en la plasticidad y conectividad neuronal. La estimulación cerebral profunda (DBS) inicialmente activa la neuroinflamación, pero puede aliviar la inflamación crónica a largo plazo. La estimulación del nervio vago (VNS) modula las vías inflamatorias y reduce los niveles de citoquinas proinflamatorias, mejorando los síntomas depresivos (21, 26, 32).

Los antidepresivos, antipsicóticos y la terapia electroconvulsiva (ECT) pueden modular la actividad de las células microgliales, y el direccionamiento de la activación de estas células podría representar un enfoque novedoso en el desarrollo de nuevos medicamentos para trastornos psiquiátricos (26).

Vale la pena la inclusión de enfoques no farmacológicos, como el enriquecimiento ambiental, en el tratamiento de la patología mental. Se ha observado que el enriquecimiento ambiental, el yoga, la meditación, la acupuntura y la dieta/herbolaria han mostrado reducir los niveles de citoquinas proinflamatorias y puede mejorar los síntomas del dolor crónico, reducir la ansiedad y los comportamientos depresivos, y modular la expresión génica y los niveles de citosinas (19, 75, 76).

Como último, debido a que se ha observado cambios en el perfil inflamatorio asociado al uso de psicofármacos, no cabe sino preguntarse ¿Existe también un perfil psicofarmacológico de los antiinflamatorios? Existen revisiones que discuten esto, por ejemplo los tratamientos antiinflamatorios como el ibudilast, la minociclina y la N-acetilcisteína muestran promesa en la reducción de la señalización

neuroinmune y los comportamientos asociados en modelos preclínicos y ensayos clínicos en personas con trastornos ansiosos y relacionados con el abuso de sustancias. Hay resultados mixtos respecto al uso de los Antiinflamatorios No Esteroides-AINES y de algunos otros medicamentos, como el toblizumab, los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y la curcumina (40, 76)

En resumen, tanto los enfoques farmacológicos como los no farmacológicos y las terapias de neuromodulación muestran promesas en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos al abordar la inflamación y la neuroinflamación.

El papel del sistema inmune en el aparato neuropsiquiátrico es mucho más complejo de lo que cualquier artículo o resumen puede abarcar, ya que la naturaleza de esta interacción solo puede ser equiparable a la complejidad y fisiología tanto del sistema inmune como del sistema neuropsiquiátrico.

El sistema inmune y el sistema nervioso central están intrincadamente entrelazados, influyéndose mutuamente en una red de señalización y comunicación bidireccional. Los mecanismos que subyacen a esta interacción son aún objeto de investigación y estudio, y la comprensión completa de su alcance y complejidad requerirá un esfuerzo continuo y una exploración más profunda de los procesos biológicos y patológicos que están en juego.

A medida que se avanza en el conocimiento de la neuroinmunohipoacusis, se revela un panorama cada vez más amplio y detallado de cómo el sistema inmune y el sistema neuropsiquiátrico trabajan en conjunto, lo que nos lleva a apreciar la intrincada y sofisticada naturaleza de esta relación.

En el ámbito diagnóstico, el estudio de biomarcadores inflamatorios y otros indicadores relacionados con la neuroinmunohipoacusis puede proporcionar herramientas más objetivas y precisas para el diagnóstico de trastornos neuropsiquiátricos.

La identificación de marcadores específicos de inflamación y disfunción inmune podría ayudar a distinguir entre diferentes trastornos y subtipos de enfermedades, así como a predecir la respuesta al tratamiento. El desarrollo de técnicas de análisis molecular avanzado puede brindar una visión más detallada de las alteraciones neuroinmunológicas en los trastornos neuropsiquiátricos.

En cuanto al tratamiento, los avances en la comprensión de la neuroinmunohipoacusis pueden abrir nuevas perspectivas terapéuticas. La identificación de dianas terapéuticas específicas relacionadas con la inflamación (incluso del efecto antiinflamatorio de los psicofármacos o el efecto psicofarmacológico de

los antiinflamatorios) y la regulación inmune puede llevar al desarrollo de fármacos más dirigidos y efectivos. Valdría la pena revisar el papel terapéutico de la combinación de enfoques farmacológicos con intervenciones no farmacológicas, como la terapia cognitivo-conductual, la terapia de estimulación cerebral no invasiva y la modulación de la microbiota intestinal, esto podría ofrecer estrategias terapéuticas integrales y más personalizadas.

Es importante destacar que el enfoque en la neuroinmunosiquis no solo beneficia a los pacientes con trastornos neuropsiquiátricos, sino también a la comunidad científica y clínica en general. La comprensión de la interacción entre el sistema inmunitario y el sistema nervioso central tiene implicaciones más amplias en el campo de la neurociencia y puede contribuir al avance del conocimiento sobre la fisiopatología de diversas enfermedades, incluyendo trastornos neurodegenerativos, psiquiátricos y trastornos neurológicos.

Otras cuestiones que surgen al escribir este artículo van alrededor del ya conocido problema respecto a la naturaleza de la enfermedad mental. ¿Es acaso un ente aparte que surge en el cerebro y que se ve afectado por el ambiente que lo rodea? ¿O es acaso simple manifestación más de alteraciones químicas y fisiológicas en el cerebro y el resto del organismo? ¿Es posible que la enfermedad mental se vea reducida a meras cantidades de sustancias químicas en sangre o líquido cefalorraquídeo o valores numéricos de variables fisiológicas o neurofuncionales? En lo que

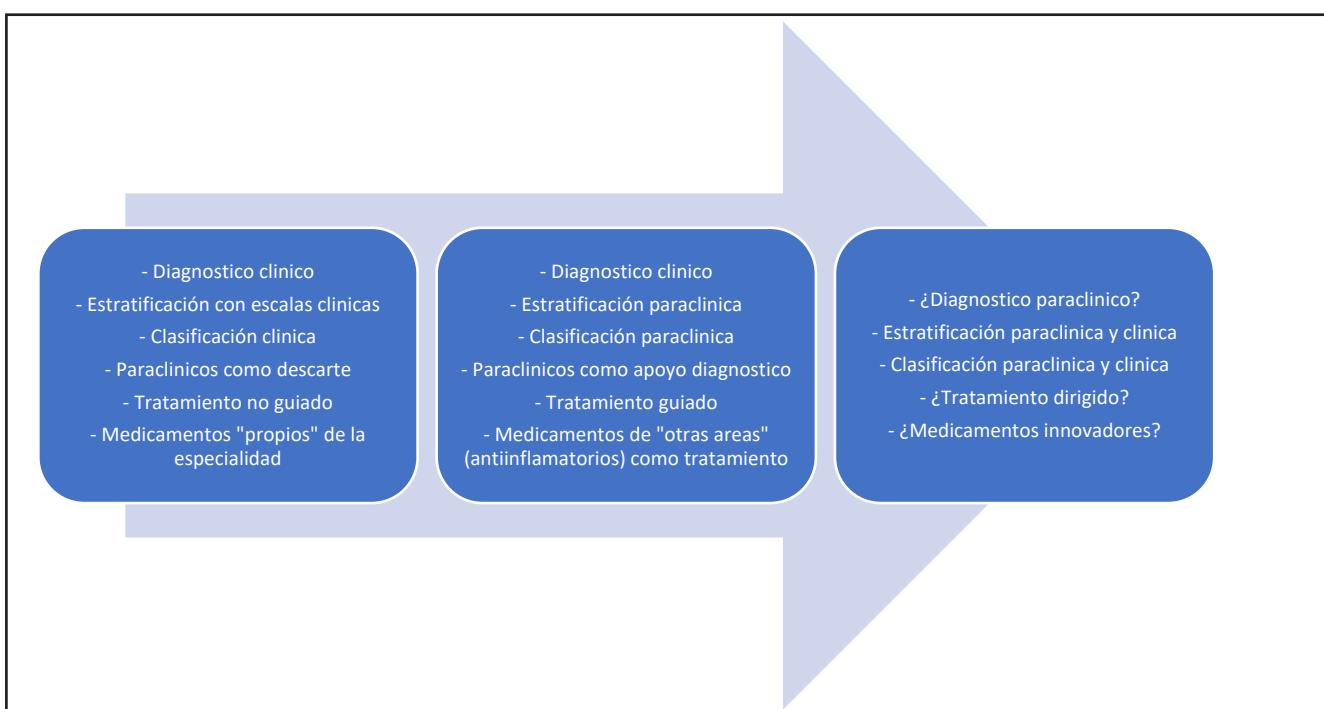
respecta al artículo queda claro que no, pues de ser así podríamos hablar de valores o cambios específicos que solo nos hacen pensar de la complejidad del sistema. ¿No será que el sistema es tan complejo que no tenemos las herramientas tecnológicas para conocerlo en su totalidad? ¿O el mismo modelo de enfermedad mental se encuentra tan incompleto que desde el paradigma actual (incluso de la medicina) nos es imposible definirlo?

¿Es la esquizofrenia o el trastorno bipolar una misma enfermedad? ¿O podríamos hablar de una esquizofrenia que aumenta los valores de ARNm de los TLR y una que sus valores de C3 se encuentren disminuidos? ¿Un trastorno bipolar asociada al síndrome metabólico y otra relacionada al linfocito CD4? Pensar en esto hace que, pese a que se perdería la belleza del diagnóstico únicamente clínico que hace casi que sea única a la psiquiatría, se le brinde un nuevo mundo de posibilidades a desarrollar. Así esta posibilidad implique un cambio completo en la especialidad como la conocemos (o quizás ninguno).

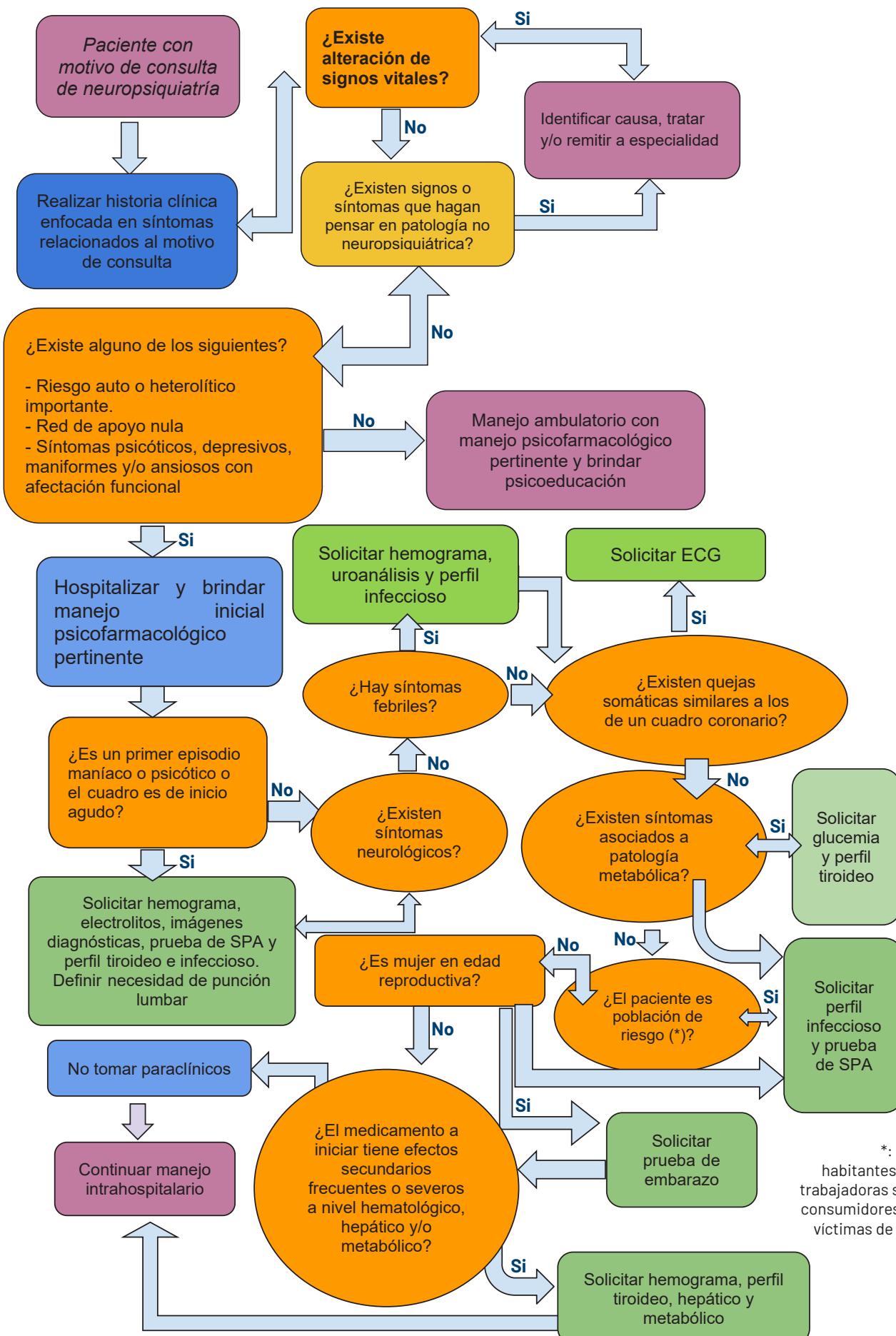
Responsabilidades morales, éticas y bioéticas Protección de personas y animales:

Los autores declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue

Algoritmo 1: Posible tendencia de la psiquiatría centrada en la neuroinmunosiquis



Fuente: Realizado por los autores para fines académicos de esta revisión

Algoritmo 2: Atención inicial y decisión de toma de paraclínicos**Fuente:** Realizado para fines académicos de este artículo.

revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así como la integridad de los pacientes.

Confidencialidad de datos:

Los responsables señalamos que se han cumplido con los procedimientos establecidos por los centros de trabajo en salud, en relación con la divulgación de los datos obtenidos por los pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

Financiación

No existió, de ningún modo, financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica de esta revisión.

Potencial Conflicto de Interés(es)

Los autores señalan que no existen ningún(os) conflictos de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.

Bibliografía

1. Li Y, Gui Y, Zhao M, Chen X, Li H, Tian C, et al. *The roles of extracellular vesicles in major depressive disorder*. Front Psychiatry. el 9 de Marzo de 2023;14.
2. Mampay M, Flint MS, Sheridan GK. *Tumour brain: Pretreatment cognitive and affective disorders caused by peripheral cancers*. Br J Pharmacol. el 26 de octubre de 2021;178(19):3977-96.
3. Figueira-Hall LK, Paulus MP, Savitz J. *Toll-Like Receptor Signaling in Depression*. Psychoneuroendocrinology. noviembre de 2020;121:104843.
4. Nasri A, Gharbi A, Ouali U, Mrabet S, Souissi A, Jomli R, et al. *Psychiatric Symptoms in Stiff-Person Syndrome: A Systematic Review and a Report of Two Cases*. J Acad Consult Liaison Psychiatry. marzo de 2023;64(2):183-91.
5. Gu S, Li Y, Jiang Y, Huang JH, Wang F. *Glymphatic Dysfunction Induced Oxidative Stress and Neuro-Inflammation in Major Depression Disorders*. Antioxidants. el 20 de noviembre de 2022;11(11):2296.
6. Bhikram T, Sandor P. *Neutrophil-lymphocyte ratios as inflammatory biomarkers in psychiatric patients*. Brain Behav Immun. octubre de 2022;105:237-46.
7. Breit S, Mazza E, Poletti S, Benedetti F. *White matter integrity and pro-inflammatory cytokines as predictors of antidepressant response in MDD*. J Psychiatr Res. marzo de 2023;159:22-32.
8. Katrinli S, Oliveira NCS, Felger JC, Michopoulos V, Smith AK. *The role of the immune system in posttraumatic stress disorder*. Transl Psychiatry. el 4 de agosto de 2022;12(1):313.
9. Law C, Flaherty C V, Bandyopadhyay S. *A Review of Psychiatric Comorbidity in Myasthenia Gravis*. Cureus. el 14 de julio de 2020;
10. Cullen AE, Holmes S, Pollak TA, Blackman G, Joyce DW, Kempton MJ, et al. *Associations Between Non-neurological Autoimmune Disorders and Psychosis: A Meta-analysis*. Biol Psychiatry. enero de 2019;85(1):35-48.
11. al-Haddad BJS, Oler E, Armistead B, Elsayed NA, Weinberger DR, Bernier R, et al. *The fetal origins of mental illness*. Am J Obstet Gynecol. diciembre de 2019;221(6):549-62.
12. Dye C, Lenz KM, Leuner B. *Immune System Alterations and Postpartum Mental Illness: Evidence From Basic and Clinical Research*. Front Glob Womens Health. el 10 de febrero de 2022;2.
13. Nezgovorova V, Ferretti CJ, Pallanti S, Hollander E. *Modulating neuroinflammation in COVID-19 patients with obsessive-compulsive disorder*. J Psychiatr Res. mayo de 2022;149:367-73.
14. Gilbert DL. *Inflammation in Tic Disorders and Obsessive-Compulsive Disorder: Are PANS and PANDAS a Path Forward?* J Child Neurol. el 21 de septiembre de 2019;34(10):598-611.
15. Endres D, Pollak TA, Bechter K, Denzel D, Pitsch K, Nickel K, et al. *Immunological causes of obsessive-compulsive disorder: is it time for the concept of an "autoimmune OCD" subtype?* Transl Psychiatry. el 10 de enero de 2022;12(1):5.
16. Nguyen AV, Young KA, Bourgeois JA. *Psychiatric Prodrome in Anti-NMDAR-Associated Encephalopathy*. Prim Care Companion CNS Disord. el 18 de junio de 2020;22(3).
17. Richardson B, MacPherson A, Bambico F. *Neuroinflammation and neuroprogression in depression: Effects of alternative drug treatments*. Brain Behav Immun Health. diciembre de 2022;26:100554.
18. Morris G, Puri BK, Walker AJ, Maes M, Carvalho AF, Bortolasci CC, et al. *Shared pathways for neuroprogression and somatoprogression in neuropsychiatric disorders*. Neurosci Biobehav Rev. diciembre de 2019;107:862-82.
19. Lurie DI. *An Integrative Approach to Neuroinflammation in Psychiatric disorders and Neuropathic Pain*. J Exp Neurosci. el 13 de enero de 2018;12:117906951879363.
20. Reyes-Martínez S, Segura-Real L, Gómez-García AP, Tesoro-Cruz E, Constantino-Jonapa LA, Amedei A, et al. *Neuroinflammation, Microbiota-Gut-Brain Axis, and Depression: The Vicious Circle*. J Integr Neurosci. el 8 de mayo de 2023;22(3):65.
21. Guo B, Zhang M, Hao W, Wang Y, Zhang T, Liu C. *Neuroinflammation mechanisms of neuromodulation therapies for anxiety and depression*. Transl Psychiatry. el 9 de enero de 2023;13(1):5.
22. Risbrough VB, Vaughn MN, Friend SF. *Role of Inflammation in Traumatic Brain Injury-Associated Risk for Neuropsychiatric Disorders: State of the Evidence and Where Do We Go From Here*. Biol Psychiatry. marzo de 2022;91(5):438-48.
23. Gorlova A, Svirin E, Pavlov D, Cesuglio R, Proshin A, Schroeter CA, et al. *Understanding the Role of Oxidative Stress, Neuroinflammation and Abnormal Myelination in Excessive Aggression Associated with Depression: Recent Input from Mechanistic Studies*. Int J Mol Sci. el 4 de enero de 2023;24(2):915.
24. Chen X, Chen Y, Qi D, Cui D. *Multifaceted interconnections between macrophage migration inhibitory factor and psychiatric disorders*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. enero de 2022;112:110422.
25. Dazzan P, Fusté M, Davies W. *Do Defective Immune System-Mediated Myelination Processes Increase Postpartum Psychosis Risk?* Trends Mol Med. noviembre de 2018;24(11):942-9.
26. Brisch R, Wojtylak S, Saniotis A, Steiner J, Gos

- T, Kumaratilake J, et al. The role of microglia in neuropsychiatric disorders and suicide. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* el 30 de septiembre de 2022;272(6):929-45.
27. Steardo L, Steardo L, Verkhratsky A. Psychiatric face of COVID-19. *Transl Psychiatry.* el 30 de julio de 2020;10(1):261.
28. Boeke A, Pullen B, Coppes L, Medina M, Cooper JJ. Catatonia Associated With Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Report of Two Cases and a Review of the Literature. *Psychosomatics.* noviembre de 2018;59(6):523-30.
29. Johnston JN, Greenwald MS, Henter ID, Kraus C, Mkrtchian A, Clark NG, et al. Inflammation, stress and depression: An exploration of ketamine's therapeutic profile. *Drug Discov Today.* abril de 2023;28(4):103518.
30. Debnath M, Berk M, Maes M. Translational evidence for the Inflammatory Response System (IRS)/Compensatory Immune Response System (CIRS) and neuroprogression theory of major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* diciembre de 2021;111:110343.
31. Lai JY, Ho JX, Kow ASF, Liang G, Tham CL, Ho YC, et al. Interferon therapy and its association with depressive disorders - A review. *Front Immunol.* el 22 de febrero de 2023;14.
32. Giacobbe J, Pariante CM, Borsini A. The innate immune system and neurogenesis as modulating mechanisms of electroconvulsive therapy in pre-clinical studies. *Journal of Psychopharmacology.* el 10 de octubre de 2020;34(10):1086-97.
33. Wittenberg GM, Stylianou A, Zhang Y, Sun Y, Gupta A, Jagannatha PS, et al. Effects of immunomodulatory drugs on depressive symptoms: A mega-analysis of randomized, placebo-controlled clinical trials in inflammatory disorders. *Mol Psychiatry.* el 19 de junio de 2020;25(6):1275-85.
34. Bishop JR, Zhang L, Lizano P. Inflammation Subtypes and Translating Inflammation-Related Genetic Findings in Schizophrenia and Related Psychoses: A Perspective on Pathways for Treatment Stratification and Novel Therapies. *Harv Rev Psychiatry.* enero de 2022;30(1):59-70.
35. Thylur DS, Goldsmith DR. Brick by Brick: Building a Transdiagnostic Understanding of Inflammation in Psychiatry. *Harv Rev Psychiatry.* enero de 2022;30(1):40-53.
36. Kogan S, Ospina LH, Mittal VA, Kimhy D. The impact of inflammation on neurocognition and risk for psychosis: a critical review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* el 16 de octubre de 2020;270(7):793-802.
37. Jiang NM, Cowan M, Moonah SN, Petri WA. The Impact of Systemic Inflammation on Neurodevelopment. *Trends Mol Med.* septiembre de 2018;24(9):794-804.
38. Comer AL, Carrier M, Tremblay MÈ, Cruz-Martín A. The Inflamed Brain in Schizophrenia: The Convergence of Genetic and Environmental Risk Factors That Lead to Uncontrolled Neuroinflammation. *Front Cell Neurosci.* el 27 de agosto de 2020;14.
39. Rantala MJ, Luoto S, Borráz-León JI, Krams I. Bipolar disorder: An evolutionary psychoneuroimmunological approach. *Neurosci Biobehav Rev.* marzo de 2021;122:28-37.
40. Visentin APV, Colombo R, Scotton E, Fracasso DS, da Rosa AR, Branco CS, et al. Targeting Inflammatory-Mitochondrial Response in Major Depression: Current Evidence and Further Challenges. *Oxid Med Cell Longev.* el 14 de abril de 2020;2020:1-20.
41. Dunleavy C, Elsworth RJ, Upthegrove R, Wood SJ, Aldred S. Inflammation in first-episode psychosis: The contribution of inflammatory biomarkers to the emergence of negative symptoms, a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* el 5 de julio de 2022;146(1):6-20.
42. Pape K, Tamouza R, Leboyer M, Zipp F. Immunoneuropsychiatry – novel perspectives on brain disorders. *Nat Rev Neurol.* el 15 de junio de 2019;15(6):317-28.
43. Hersey M, Hashemi P, Reagan LP. Integrating the monoamine and cytokine hypotheses of depression: Is histamine the missing link? *European Journal of Neuroscience.* el 2 de mayo de 2022;55(9-10):2895-911.
44. Dwir D, Khadimallah I, Xin L, Rahman M, Du F, Öngür D, et al. Redox and Immune Signaling in Schizophrenia: New Therapeutic Potential. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* el 31 de mayo de 2023;26(5):309-21.
45. Ishikawa Y, Furuyashiki T. The impact of stress on immune systems and its relevance to mental illness. *Neurosci Res.* febrero de 2022;175:16-24.
46. Honnorat J, Plazat LO. Autoimmune encephalitis and psychiatric disorders. *Rev Neurol (Paris).* abril de 2018;174(4):228-36.
47. Osborne LM, Brar A, Klein SL. The role of Th17 cells in the pathophysiology of pregnancy and perinatal mood and anxiety disorders. *Brain Behav Immun.* febrero de 2019;76:7-16.
48. Kimura LF, Novaes LS, Picolo G, Munhoz CD, Cheung CW, Camarini R. How environmental enrichment balances out neuroinflammation in chronic pain and comorbid depression and anxiety disorders. *Br J Pharmacol.* abril de 2022;179(8):1640-60.
49. Goldsmith DR, Bekhbat M, Mehta ND, Felger JC. Inflammation-Related Functional and Structural Dysconnectivity as a Pathway to Psychopathology. *Biol Psychiatry.* marzo de 2023;93(5):405-18.
50. Correia AS, Cardoso A, Vale N. Highlighting Immune System and Stress in Major Depressive Disorder, Parkinson's, and Alzheimer's Diseases, with a Connection with Serotonin. *Int J Mol Sci.* el 7 de agosto de 2021;22(16):8525.
51. Paudel YN, Shaikh MohdF, Shah S, Kumari Y, Othman I. Role of inflammation in epilepsy and neurobehavioral comorbidities: Implication for therapy. *Eur J Pharmacol.* octubre de 2018;837:145-55.
52. Chimenti MS, Fonti GL, Conigliaro P, Triggiani P, Bianciardi E, Covello M, et al. The burden of depressive disorders in musculoskeletal diseases: is there an association between mood and inflammation? *Ann Gen Psychiatry.* el 4 de diciembre de 2021;20(1):1.
53. Wang C, Zhou Y, Feinstein A. Neuro-immune crosstalk in depressive symptoms of multiple sclerosis. *Neurobiol Dis.* febrero de 2023;177:106005.
54. Chávez-Castillo M, Nava M, Ortega Á, Rojas M, Núñez V, Salazar J, et al. Depression as an Immunometabolic Disorder: Exploring Shared Pharmacotherapeutics with Cardiovascular Disease. *Curr Neuropharmacol.* el 9 de noviembre de 2020;18(11):1138-53.
55. Ruiz NAL, Del Ángel DS, Brizuela NO, Peraza AV, Olguín HJ, Soto MP, et al. Inflammatory Process and Immune System in Major Depressive Disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* el 12 de enero de 2022;25(1):46-53.
56. Tripathy S, Singh N, Singh A, Kar SK. COVID-19 and Psychotic Symptoms: the View from Psychiatric Immunology. *Curr Behav Neurosci Rep.* el 4 de diciembre de 2021;8(4):172-8.
57. Mingoti MED, Bertollo AG, Simões JLB, Francisco GR, Bagatini MD, Ignácio ZM. COVID-19, Oxidative Stress, and Neuroinflammation in the Depression Route. *Journal of Molecular Neuroscience.* el 23 de junio de 2022;72(6):1166-81.
58. Dabbah-Assadi F, Handel R, Shamir A. What we know

- about the role of corticosteroids in psychiatric disorders; evidence from animal and clinical studies.* J Psychiatr Res. noviembre de 2022;155:363-70.
59. de Bartolomeis A, Barone A, Vellucci L, Mazza B, Austin MC, Iasevoli F, et al. *Linking Inflammation, Aberrant Glutamate-Dopamine Interaction, and Post-synaptic Changes: Translational Relevance for Schizophrenia and Antipsychotic Treatment: a Systematic Review.* Mol Neurobiol. el 13 de octubre de 2022;59(10):6460-501.
60. Parker SE, Bellingham MC, Woodruff TM. *Complement drives circuit modulation in the adult brain.* Prog Neurobiol. julio de 2022;214:102282.
61. Reale M, Costantini E, Greig NH. *Cytokine Imbalance in Schizophrenia. From Research to Clinic: Potential Implications for Treatment.* Front Psychiatry. el 5 de marzo de 2021;12.
62. Chen Z, Huang Y, Wang B, Peng H, Wang X, Wu H, et al. *T cells: an emerging cast of roles in bipolar disorder.* Transl Psychiatry. el 8 de mayo de 2023;13(1):153.
63. Yeung SSH, Ho YS, Chang RCC. *The role of meningeal populations of type II innate lymphoid cells in modulating neuroinflammation in neurodegenerative diseases.* Exp Mol Med. el 6 de septiembre de 2021;53(9):1251-67.
64. Borovcanin MM, Vesic K. *Breast cancer in schizophrenia could be interleukin-33-mediated.* World J Psychiatry. el 19 de noviembre de 2021;11(11):1065-74.
65. Miljevic C, Munjiza-Jovanovic A, Jovanovic T. *Impact of Childhood Adversity, as Early Life Distress, on Cytokine Alterations in Schizophrenia.* Neuropsychiatr Dis Treat. marzo de 2023;Volume 19:579-86.
66. Harsanyi S, Kupcova I, Danisovic L, Klein M. *Selected Biomarkers of Depression: What Are the Effects of Cytokines and Inflammation?* Int J Mol Sci. el 29 de diciembre de 2022;24(1):578.
67. Misiak B, Bartoli F, Carrà G, Stańczykiewicz B, Gładka A, Frydecka D, et al. *Immune-inflammatory markers and psychosis risk: A systematic review and meta-analysis.* Psychoneuroendocrinology. mayo de 2021;127:105200.
68. Welcome MO. *Cellular mechanisms and molecular signaling pathways in stress-induced anxiety, depression, and blood-brain barrier inflammation and leakage.* Inflammopharmacology. el 24 de junio de 2020;28(3):643-65.
69. Matutino Santos P, Pereira Campos G, Nascimento C. *Endo-Lysosomal and Autophagy Pathway and Ubiquitin-Proteasome System in Mood Disorders: A Review Article.* Neuropsychiatr Dis Treat. enero de 2023;Volume 19:133-51.
70. Endres D, Maier V, Leypoldt F, Wandinger KP, Lennox B, Pollak TA, et al. *Autoantibody-associated psychiatric syndromes: a systematic literature review resulting in 145 cases.* Psychol Med. el 7 de abril de 2022;52(6):1135-46.
71. Theoharides TC, Kavalioti M, Tsilioni I. *Mast Cells, Stress, Fear and Autism Spectrum Disorder.* Int J Mol Sci. el 24 de julio de 2019;20(15):3611.
72. Patlola SR, Donohoe G, McKernan DP. *Anti-inflammatory effects of 2nd generation antipsychotics in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis.* J Psychiatr Res. abril de 2023;160:126-36.
73. Murashko AA, Pavlov KA, Pavlova O V., Gurina Ol, Shmukler A. *Antibodies against N-Methyl D-Aspartate Receptor in Psychotic Disorders: A Systematic Review.* Neuropsychobiology. 2022;81(1):1-18.
74. Ermakov EA, Melamud MM, Buneva VN, Ivanova SA. *Immune System Abnormalities in Schizophrenia: An Integrative View and Translational Perspectives.* Front Psychiatry. el 25 de abril de 2022;13.
75. Ribarič S. *Physical Exercise, a Potential Non-Pharmacological Intervention for Attenuating Neuroinflammation and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease Patients.* Int J Mol Sci. el 17 de marzo de 2022;23(6):3245.
76. Smiley CE, Wood SK. *Stress- and drug-induced neuroimmune signaling as a therapeutic target for comorbid anxiety and substance use disorders.* Pharmacol Ther. noviembre de 2022;239:108212.