



Vol. 11 Núm. 1
Ene.-Abr. 2024
pp 16-21

Biomarcadores inflamatorios en las enfermedades mentales: una revisión bibliográfica

Inflammatory biomarkers in mental disorders: a bibliographic review

Paulina Alfaro-Flores,^{*,†} Naomi Nazareth Becerra-Aguilar,^{*,§}
Fernando Eleazar Bonilla-Dávalos,^{*,¶} David Isaac Campa-Santos,^{*,||}
Paloma Hurtado-Cuan,^{*,**} Carlos Adán Méndez-García,^{*,‡‡}
Maite Plascencia-De La Cruz,^{*,§§} Aldo Rodríguez-Aceves,^{*,¶¶}
Vanessa Salas-Bonales,^{*,***} Renatta Santoscoy-García,^{*,‡‡‡}

RESUMEN

La inflamación se define como un proceso fisiológico natural del cuerpo que responde ante daños tisulares, infecciones o procesos patológicos. El objetivo principal de esta revisión es recopilar la evidencia existente en la literatura científica de los últimos 10 años sobre la relación entre la presencia de biomarcadores moleculares de inflamación y el desarrollo y progreso de trastornos mentales prevalentes como la esquizofrenia, el trastorno de estrés postraumático (PTSD), el trastorno bipolar (BD) y el trastorno depresivo mayor (MDD). En conclusión, se han identificado la presencia de marcadores como las interleucinas (IL) 1, 2, 6, 7, 8 y 12, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el factor de crecimiento endotelial (VEGF) en pacientes que viven con PTSD, BD o MDD; sin embargo, la presencia o ausencia de éstos no es patognomónico para el desarrollo de alguna de las enfermedades, por lo que se requiere de más investigación para comprender mejor la relación entre la inflamación y los trastornos mentales.

Palabras clave: biomarcadores, inflamación, enfermedad mental, trastorno de estrés postraumático, trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor.

ABSTRACT

Inflammation is defined as a natural physiological process of the body that responds to tissue damage, infections, or pathological processes. The main objective of this review is to gather existing evidence in the scientific literature of the last 10 years on the relationship between the presence of molecular biomarkers of inflammation and the development and progression of prevalent mental disorders such as schizophrenia, post-traumatic stress disorder (PTSD), bipolar disorder (BD), and major depressive disorder (MDD). In conclusion, the presence of markers such as interleukins (IL) 1, 2, 6, 7, 8, and 12, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), and vascular endothelial growth factor (VEGF) have been identified in patients living with PTSD, BD, or MDD. However, the presence or absence of these markers is not pathognomonic for the development of any of these diseases, so further research is needed to better understand the relationship between inflammation and mental disorders.

Keywords: biomarkers, inflammation, mental illness, post-traumatic stress disorder, bipolar disorder, major depressive disorder.

Abreviaturas:

BD = trastorno bipolar (*bipolar disorder*).
CRH = hormona estimuladora de corticotropina (*corticotropin-releasing hormone*).

IL = interleucina.
INF- γ = interferón gamma.
MDD = trastorno depresivo mayor (*major depressive disorder*).
NF- κ B = factor nuclear kappa B.

Citar como: Alfaro-Flores P, Becerra-Aguilar NN, Bonilla-Dávalos FE, Campa-Santos DI, Hurtado-Cuan P, Méndez-García CA et al. Biomarcadores inflamatorios en las enfermedades mentales: una revisión bibliográfica. *Salud Jalisco*. 2024; 11 (1): 16-21. <https://dx.doi.org/10.35366/114837>

* Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.

ORCID:

† 0009-0002-6692-0048

§ 0000-0002-3755-5072

¶ 0009-0005-6321-8255

|| 0009-0002-6202-5660

** 0009-0002-9185-7212

‡‡ 0009-0004-5545-9086

§§ 0009-0009-2890-171X

¶¶ 0009-0008-6791-2318

*** 0009-0005-6380-9573

‡‡‡ 0009-0004-8354-6531

Recibido: 03/04/2023.

Aceptado: 16/01/2024.

PCR = proteína C reactiva.
PTSD = trastorno de estrés postraumático (*post-traumatic stress disorder*).
SNS = sistema nervioso simpático.
TNF- α = factor de necrosis tumoral alfa.
VEGF = factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*).

INTRODUCCIÓN

La inflamación se define como la respuesta fisiológica de defensa que el organismo tiene tras un daño tisular o infección. Las células y componentes del sistema inmune se encargan de mediar la reacción que presenta el cuerpo hacia aquello que atenta contra su bienestar fisiológico.¹

La inflamación se ha catalogado como un indicador de irregularidad en el organismo; sin embargo, su papel en las enfermedades psiquiátricas aún no está bien definido. La investigación más reciente apunta que la inflamación induce cambios en el funcionamiento normal no sólo de los procesos orgánicos, sino también en los mentales.¹ El objetivo de esta revisión es encontrar evidencia científica de que la inflamación desencadena cambios que contribuyen a un estado de enfermedad mental y físico, como podría ser en la esquizofrenia, el trastorno de estrés postraumático (PTSD), trastorno bipolar (BD), el trastorno depresivo mayor (MDD), entre otros.

El reconocimiento de niveles anormales de biomarcadores proinflamatorios en las etapas previas a la presentación de distintos trastornos mentales podría apoyar a la identificación, el diagnóstico e, inclusive, el tratamiento de las mismas. Si bien, es necesario aclarar que los niveles alterados de los biomarcadores no son patognomónicos de ciertas enfermedades, fungen como marcadores laboratoriales y biológicos que, de la mano con criterios clínicos y acompañamiento del individuo que padezca de algún trastorno mental, permitirían que se aumentase la sensibilidad y la especificidad de su presencia en el diagnóstico.

La presente revisión servirá para poder identificar diversos biomarcadores inflamatorios, que pudieran tener una relación con trastornos mentales, tales como las interleucinas entre las que se encuentran algunas de interés en la literatura que son la IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8 e IL-12, así mismo algunos factores como el TNF- α , VEGF, interferón e incluso uno de los reactantes de la inflamación aguda que es la proteína C reactiva (PCR).

INFLAMACIÓN Y ENFERMEDADES MENTALES

Dentro del cuerpo, el sistema inmunitario actúa como un sistema quimiosensorial que utiliza algunos receptores de reconocimiento de patrones que, al activarse, las células del sistema inmunitario liberan mediadores inmunitarios e inflamatorios, en particular citocinas. Las vías interoceptivas neuronales, humorales y celulares paralelas luego comunican estos cambios en el estado inmunológico al cerebro para desencadenar alteraciones en el estado de ánimo y la cognición, la motivación y los procesos neurovegetativos.²

Cuando existe una inflamación severa o crónica, la activación prolongada de las vías interoceptivas y los cambios neuroquímicos consecuentes pueden precipitar una inflamación prolongada en donde se presentan cambios neurobiológicos y conductuales desadaptativos que están implicados en la fisiopatología de muchos trastornos psiquiátricos comunes.²

Estudios han demostrado que existe cierta relación entre una desregulación del sistema inmune, la inflamación y un espectro de trastornos psiquiátricos como MDD, esquizofrenia, BD, trastorno del espectro autista, PTSD, etcétera.³ Por ello, se ha investigado profundamente el impacto que existe en el sistema nervioso provocado por estímulos inflamatorios y cómo éstos tienen relación con el comportamiento o el desarrollo de trastornos psiquiátricos.⁴

Existe evidencia que la inflamación puede afectar a los ganglios basales, los sistemas de recompensa corticales y los circuitos motores, lo que conduce a una reducción de la motivación y la actividad motora. Además, también existe una afectación de las regiones cerebrales asociadas con la ansiedad, incluyendo regiones como la amígdala, la ínsula y la corteza cingulada anterior, debido a los efectos de diferentes citocinas sobre neurotransmisores, como el glutamato o algunas aminas.⁴

A continuación, se presenta evidencia del papel de la inflamación en estos diferentes trastornos psiquiátricos:

TRASTORNO DE ESTRÉS POSTRAUMÁTICO

Es una condición psiquiátrica debilitante desarrollada en personas después de un evento traumático, en el

cual el individuo experimenta *flashbacks* recurrentes de memorias traumáticas.⁵ De acuerdo con la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-5), algunos de los principales síntomas que manifiestan los individuos son intrusión, evitación, alteraciones negativas en la cognición y el estado de ánimo, así como hiperexcitación.⁶

Varios estudios han reportado un mayor riesgo de padecer enfermedades autoinmunes en personas con PTSD, sugiriendo una desregulación inmunitaria e inflamatoria; de hecho, se ha evidenciado un incremento en los niveles séricos de marcadores inflamatorios como IL-1 β , IL-6, TNF- α y PCR (*Figura 1*). Sin embargo, otros estudios han sugerido que estos marcadores pudieran no encontrarse aumentados e incluso estar disminuidos en los individuos con PTSD.³

Entre los mecanismos propuestos que llevan a la inflamación inducida por estrés, está una alteración al eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y al sistema nervioso simpático (SNS).⁷ En este modelo, el estrés aumenta la síntesis y liberación de la hormona estimuladora de corticotropina (CRH) y vasopresina. La CRH estimula al SNS para producir catecolaminas como la norepinefrina, la cual induce la producción de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y NF- κ B (*Tabla 1*). A su vez, estas citocinas estimulan la secreción de CRH y esto hace que las personas con PTSD disminuyan los niveles de cortisol (aunque en individuos sanos usualmente se elevan). Como el cortisol es el encargado de inhibir a las respuestas inflamatorias y la actividad del SNS, niveles bajos de esta hormona contribuyen a la disfunción autonómica e inflamatoria.³

Otro factor importante además de la elevación de estas citocinas proinflamatorias, el PTSD se asocia con dificultades para conciliar el sueño, y este último a su vez se ha demostrado, en estudios con animales y personas sin PTSD, que eleva la cantidad de citocinas proinflamatorias, incluyendo la IL-6 y el TNF- α .⁸

La inflamación también ha sido descrita en otros trastornos de ansiedad, como el trastorno de ansiedad generalizada, las fobias, el trastorno de pánico y el trastorno obsesivo compulsivo. Se ha visto que en estas patologías se presenta un estado de estrés constante que induce la secreción de citocinas tanto a nivel periférico como central, además de inducir un aumento del tono simpático y una menor actividad parasimpática, lo cual contribuye a un incremento aún mayor de la inflamación, generando un ciclo

que conlleva la aparición de efectos negativos en regiones cerebrales como el córtex prefrontal, la ínsula, la amígdala y el hipocampo, las cuales juegan un papel fundamental en la regulación del miedo y ansiedad, por tanto, al verse afectadas se potenciará la sintomatología en los pacientes con trastornos de ansiedad.⁹

Esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico crónico que cuenta con síntomas tanto positivos (alucinaciones, delirios, pensamiento y comportamiento motor desorganizado) como negativos (retraimiento social, expresión emotiva disminuida, abulia, anhedonia), además de un deterioro de las funciones cognitivas.⁶ Está asociada con un deterioro cognitivo significativo que contribuye a los déficits funcionales propios de la enfermedad, por lo que es importante determinar los biomarcadores asociados con tal deterioro.¹⁰

Varios estudios han propuesto el posible papel diagnóstico de marcadores como IL-12, el receptor de IL-2 soluble, el TNF- α , el INF- γ (interferón gamma) y la PCR para la esquizofrenia (*Figura 1*), ya que sus concentraciones séricas se han mostrado elevadas en todas las fases de la enfermedad. Por otro lado,

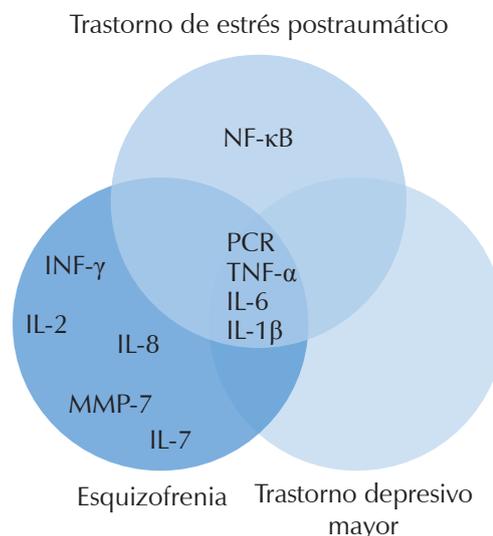


Figura 1: Relación que existe entre los biomarcadores inflamatorios y su aparición en diferentes trastornos mentales. NF- κ B = factor nuclear kappa B. INF- γ = interferón gamma. PCR = proteína C reactiva. TNF- α = factor de necrosis tumoral alfa. IL = interleucina.

Tabla 1: Biomarcadores inflamatorios.

| Aumento | Disminución |
|--|--|
| Trastorno de estrés postraumático IL-1 β , IL-6, TNF- α , PCR, NF- κ B | Cortisol |
| Esquizofrenia IL-2, TNF- α , IFN- γ , PCR, IL-6, IL-1 β , IL-7, IL-8, MMP-7 | BDNF, cortisol |
| Trastorno depresivo mayor IL-1 β , IL-6, TNF α , PCR | Linfocitos B, linfocitos T, linfocitos T helper, linfocitos T supresores, células NK |
| Trauma psicológico por quemaduras Fase aguda IL-1, IL-6, TNF, IFN- γ | Fase crónica IL-2, IL-3, IL-5, IL-7, IL-10 |

IL = interleucina. TNF- α = factor de necrosis tumoral alfa. PCR = proteína C reactiva. NF- κ B = factor nuclear kappa B. IFN- γ = interferón gamma. MMP-7 = metaloproteinasas de matriz. BDNF = factor neurotrófico derivado del cerebro. NK = *natural killer*.

la disminución del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) muestran una relación significativa pero modesta entre la función cognitiva y la esquizofrenia.¹¹

Sin embargo, se plantea que el aumento de mediadores inflamatorios sólo sea un reflejo de las comorbilidades que se acompañan de la enfermedad, como obesidad y síndrome metabólico, o bien que la inflamación cursa un papel protagónico únicamente en el proceso fisiopatológico de un subtipo específico de esquizofrenia "inflamatoria".¹⁰ Tal es el caso de los pacientes que cursan con cuadros de psicosis superpuesta a la esquizofrenia, en los cuales se ha evidenciado la presencia de alteraciones inflamatorias y activación microglial (elevación de IL-6, IL-1 β , IL-7, IL-8, ligando de quimiocina-8 y metaloproteinasas de matriz), a diferencia de aquellos que sólo presentan esquizofrenia (Tabla 1). Además, se han descrito niveles elevados de citocinas proinflamatorias en las recaídas psicóticas y una disminución en los niveles de éstas tras el tratamiento antipsicótico y la mejoría clínica.⁹ Por otro lado, los niveles de cortisol sérico son menores en estos pacientes, en comparación con aquellos que presentan esquizofrenia sin cuadros de psicosis.¹¹

Trastorno depresivo mayor

El MMD es el trastorno de ánimo más común y se ha visto que a menudo coexiste con afecciones

inflamatorias crónicas y los pacientes con enfermedades inflamatorias preexistentes pueden tener más probabilidades de desarrollar depresión que las personas sanas.²

Hablando propiamente de los mediadores de la inmunidad, se ha estudiado la relación directa de niveles asociados con las citocinas proinflamatorias como la IL-1 β , la IL-6 y TNF- α con síntomas depresivos en humanos (Figura 1). Esto se comprobó mediante la administración de fármacos que reducen los niveles de citoquinas a pacientes con enfermedades inflamatorias y trastornos del estado de ánimo, en donde se obtuvo una mejoría de los síntomas depresivos.² Además, en tres metaanálisis se ha verificado que las personas con trastorno depresivo mayor muestran niveles elevados de IL-6 en plasma en comparación con las personas sin depresión.¹²

Se han demostrado mediante estudios que la estimulación del sistema nervioso simpático activa el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, lo cual provoca la liberación de glucocorticoides que actúan como un bucle de retroalimentación para modular las respuestas inmunitarias periféricas; pero en condiciones de estrés crónico, las señales de las fibras nerviosas simpáticas se alteran, lo que lleva a una mayor proliferación de células madre hematopoyéticas y a una liberación exacerbada de monocitos y neutrófilos inflamatorios en la sangre.²

Además, se han descrito diversas alteraciones a diferentes niveles de la activación de la respues-

ta inflamatoria en los pacientes con depresión, como la disminución de linfocitos B, T, T helper, T supresores y células *natural killer*, así como un aumento de IL-6, IL-1, TNF- α y la PCR (Tabla 1 y Figura 1).⁸

En la actualidad existe evidencia clínica y experimental para indicar que la combinación de inflamación y estrés oxidativo juega un papel importante en la fisiopatología del trastorno depresivo mayor.³

Una de las teorías que intenta explicar el trastorno depresivo mayor más aceptadas es la teoría de la transducción de señales sociales de la depresión, que propone que el principal objetivo del cerebro humano y del sistema inmune es mantener al individuo sano de amenazas externas. Para lograr esto, el cerebro escanea el ambiente social en busca de amenazas, estos estresores han demostrado tener un papel importante en el desarrollo de productos proinflamatorios.^{13,14}

Trauma psicológico por quemaduras en pacientes pediátricos y biomarcadores

Una lesión por quemadura induce en el cuerpo una reacción de inflamación sistémica, que subsecuentemente puede ocasionar alteraciones en los procesos homeostáticos. Algunos de los marcadores asociados con la respuesta inflamatoria en quemaduras pediátricas en la fase aguda son: IL-1, IL-6, TNF e IFN- γ ; y en la fase crónica: IL-2, IL-3, IL-5, IL-7, IL-10 (Tabla 1).¹⁵

CONCLUSIONES

El creciente interés por el papel de la inflamación en los últimos años ha permitido el desarrollo de nuevas teorías etiopatogénicas para enfermedades o padecimientos en los que antes se percibía a ésta como secundaria. Junto con esto, surge un nuevo enfoque para el manejo y tratamiento de patologías que hasta ahora han sido tratadas sin comprender muy bien sus bases, como lo son los trastornos mentales; que debido a la incógnita que los envuelve y la manera en la que se suelen abordar en torno a sus manifestaciones clínicas, sin tomar en cuenta los procesos biopsicológicos propios del trastorno y los marcadores laboratoriales que se ven afectados, las actuales estrategias diagnósticas y terapéuticas no terminan de ser precisas.

Aún falta mucho por conocer sobre la inflamación y los trastornos psiquiátricos, pero es evidente la asociación que existe entre ambos. Es importante que exista más información sobre la etiología y patogenia inflamatoria de los trastornos psiquiátricos para poder dilucidar nuevas tecnologías diagnósticas y dianas terapéuticas.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración del doctor J. Guadalupe Alberto Muñoz Ramírez en la revisión del artículo.

REFERENCIAS

- Zhong J, Shi G. Editorial: regulation of inflammation in chronic disease. *Front Immunol*. 2019;10:737.
- Savitz J, Harrison NA. Interoception and inflammation in psychiatric disorders. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2018;3(6):514-524.
- Hori H, Kim Y. Inflammation and post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;73(4):143-153.
- Felger JC. Imaging the role of inflammation in mood and anxiety-related disorders. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(5):533-558.
- Koenen KC, Ratanatharathorn A, Ng L, McLaughlin KA, Bromet EJ, Stein DJ, et al. Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys. *Psychol Med*. 2017;47(13):2260-2274.
- Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-5. 5.a ed., 2.a reimp. Buenos Aires [etc.]: Editorial Médica Panamericana; 2016.
- TerHeegde F, De Rijk RH, Vinkers CH. The brain mineralocorticoid receptor and stress resilience. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;52:92-110.
- Küffer A, Straus LD, Prather AA, Inslicht SS, Richards A, Shigenaga JK, et al. Altered overnight levels of pro-inflammatory cytokines in men and women with posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;102:114-120.
- Soria V, Uribe J, Salvat-Pujol N, Palao D, Menchón JM, Labad J. Psychoneuroimmunology of mental disorders. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2018;11(2):115-124.
- Bora E. Peripheral inflammatory and neurotrophic biomarkers of cognitive impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2019;49(12):1971-1979.
- Khoury R, Nasrallah HA. Inflammatory biomarkers in individuals at clinical high risk for psychosis (CHR-P): state or trait? *Schizophr Res*. 2018;199:31-38.
- Ting EYC, Yang AC, Tsai SJ. Role of interleukin-6 in depressive disorder. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):2194.
- Slavich GM, Sacher J. Stress, sex hormones, inflammation, and major depressive disorder: extending social signal transduction theory of depression to account for sex differences in mood disorders. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019;236(10):3063-3079.
- González-Castro TB, Genis-Mendoza AD, León-Escalante DI, Hernández-Díaz Y, Juárez-Rojop IE, Tovilla-Zárate CA, et al. Possible association of cholesterol as a biomarker in suicide behavior. *Biomedicine*. 2021;9(11):1559.

15. Carlton M, Voisey J, Parker TJ, Punyadeera C, Cuttle L. A review of potential biomarkers for assessing physical and psychological trauma in paediatric burns. *Burns Trauma*. 2021;9:tkaa049.

Aspectos éticos: los autores declaramos que no se realizaron experimentos en humanos o animales, ni aparecen datos de pacientes en esta revisión.

Conflicto de intereses: no existe conflicto de intereses de los autores.

Financiamiento: no se requirieron fuentes de apoyo para la realización del trabajo.

Correspondencia:

Naomi Nazareth Becerra Aguiar

E-mail: Naomiba2002@gmail.com