

ACTUALIZACIÓN SOBRE LA FISIOPATOLOGÍA INFLAMATORIA DE LA ENFERMEDAD MENTAL

UPDATE ON THE INFLAMMATORY PATHOPHYSIOLOGY OF MENTAL ILLNESS

Juan-Carlos Leza¹

1. Dpto. de Farmacología y Toxicología. Fac. de Medicina. Univ. Complutense de Madrid

Palabras clave:

Neuroinflamación;
Esquizofrenia;
Citoquinas;
Inmunidad innata;
Antiinflamatorios.

Keywords:

Neuroinflammation;
Schizophrenia;
Cytokines;
Innate immunity;
Antiinflammatory.

Resumen

A partir de los modelos preclínicos de interés para el estudio de psicosis y esquizofrenia, la mayoría basados en la aplicación de estrés y de desafíos inmunes durante periodos de especial vulnerabilidad en la maduración cerebral, se ha evidenciado que existe un estado de inflamación crónica de bajo grado, tanto sistémica como en el cerebro. Estos datos se han podido demostrar en humanos, tanto en plasma como en células circulantes de sangre periférica como en tejido cerebral y líquido cefalorraquídeo. Esta inflamación consiste no sólo en un aumento de la actividad de los mecanismos intracelulares y señales intercelulares inflamatorias y oxidativas, sino también en un fallo en los mecanismos de control. Las citoquinas, los receptores de inmunidad innata y la activación de enzimas inducibles parecen desempeñar un papel importante. Sin embargo, hasta el momento ninguno de estos factores ha podido ser identificado como un biomarcador específico y fiable de rasgo o de estado de la enfermedad. En esta revisión se presentan datos preclínicos y clínicos de la fisiopatología inflamatoria de la esquizofrenia sobre los que se basa la utilización de fármacos antiinflamatorios, antioxidantes y reguladores de la respuesta inmune añadidos al tratamiento antipsicótico estándar. Los metaanálisis más recientes parecen indicar que la adición de aspirina, N-acetilcisteína, minociclina y ácidos grasos al tratamiento antipsicótico consigue mejorar la enfermedad. La posibilidad de identificar pacientes con niveles elevados de marcadores inflamatorios se señala como un aspecto interesante a tener en cuenta a la hora de introducir fármacos coadyuvantes al tratamiento antipsicótico.

Abstract

A chronic low-grade inflammation, both systemic and in the brain has been described in preclinical models of interest in psychosis and schizophrenia, most of which are based on the application of stress and immune challenges during periods of particular vulnerability in brain development. These data have been also described in humans, in plasma and in circulating peripheral blood cells as well as in brain tissue and cerebrospinal fluid. This inflammation consists not only of an increase in the activity of intracellular mechanisms and inflammatory and oxidative intercellular signals, but also in a failure in controlling mechanisms. The role of cytokines, innate immunity receptors, and inducible enzyme activation appear to be important. However, so far none of these factors have been identified as a specific and reliable trait or state biomarker of the disease. This review presents preclinical and clinical data on the inflammatory pathophysiology of schizophrenia on which the use of anti-inflammatory drugs, antioxidants, and regulators of the immune response added to standard antipsychotic treatment is based. The most recent meta-analyses indicate that the addition of aspirin, N-acetylcysteine, minocycline, and fatty acids to antipsychotic treatment improves the disease. The possibility of identifying patients with elevated levels of inflammatory markers is underlined as an interesting aspect to consider when introducing adjunctive drugs to antipsychotic treatment.

INTRODUCCIÓN

Los actuales planes de salud de la Unión Europea incluyen la salud mental (*Health-Brain and Mental Health*) en el Plan Estratégico Horizonte Europa (2021-24). En el Programa *EU4Health* (2021-2027, EU N° 282/2014), también se incluye la salud

mental como una prioridad. La agenda estratégica en *Innovative Medicines* subraya, así mismo, los retos de los sistemas sanitarios de Europa y concluye: “..... se necesita más investigación dirigida a conseguir un mejor cuidado holístico para los pacientes con enfermedades mentales. En especial es necesario un mejor conocimiento de la biología y de los potenciales biomarcadores de las

Autor para la correspondencia

Juan-Carlos Leza
Dpto. de Farmacología y Toxicología. Fac. de Medicina.
Univ. Complutense de Madrid.
CIBERSAM. Imas12, IUIN. 28040-Madrid
Tlf: +34 91 3941478 | E-Mail: jcleza@med.ucm.es

enfermedades mentales para mejorar los diagnósticos y las tasas de éxito en los tratamientos y para el desarrollo de fármacos mejor dirigidos”.

Dos de los principales trastornos mentales graves, depresión mayor y esquizofrenia causan elevadas cargas económicas, sociales y médicas a los pacientes, a sus entornos más cercanos y a los sistemas sanitarios. La OMS estima que los trastornos depresivos serán la segunda causa de carga de enfermedad en 2030 (1). Uno de los problemas actuales es que un porcentaje muy elevado de pacientes (alrededor del 30%) no alcanzan remisiones completas con los tratamientos disponibles, siendo este porcentaje muy similar para trastornos depresivos y para esquizofrenia. La falta de cumplimiento debida a reacciones adversas (sobre todo a largo plazo en el caso de los antipsicóticos) y el fenómeno de *resistencia* a tratamientos estándar han sido identificados como factores importantes en este fracaso. Todo esto impulsa a la comunidad científica a identificar nuevas rutas en la fisiopatología de estos trastornos que pudieran revelar nuevas aproximaciones terapéuticas y nuevos biomarcadores diagnósticos o de riesgo. En ese sentido, una línea prometedora sobre la que se ha venido investigando los últimos años es la posibilidad de que en estos trastornos se produzca una deficiente regulación de la respuesta inflamatoria e inmune tanto en el cerebro como en el resto del organismo que pudiera ser diana de manipulaciones terapéuticas.

La neuroinflamación es una característica común a muchas enfermedades neurodegenerativas. En las últimas dos décadas este concepto se ha expandido también a las enfermedades psiquiátricas. Estudios histopatológicos y de imagen (*in vivo*, tomografía de emisión de positrones -PET-, o bien en piezas de tejido *postmortem*) han revelado que existe una activación microglial en el cerebro de pacientes con esquizofrenia (2,3) o depresión mayor (4,5). Nuestro grupo (<https://www.ucm.es/farmatox/neuropsicofarmacologia-molecular>), en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense ha contribuido a identificar mecanismos inter- e intracelulares de neuroinflamación en cerebros de pacientes (6,7) y también en modelos experimentales (8) de diversas enfermedades neuropsiquiátricas, incluyendo esquizofrenia, depresión y otras. En esta revisión se presentan los datos más interesantes sobre la fisiopatología inflamatoria de la enfermedad mental, la posibilidad de que algunos elementos de la respuesta inflamatoria sirvan de biomarcadores de la enfermedad y el interés de la manipulación farmacológica de la inflamación en pacientes con esquizofrenia o psicosis que presenten elevados índices de inflamación.

Aunque la inflamación es un proceso que se ha descrito en prácticamente todas las enfermedades mentales crónicas, en este artículo se repasan específicamente las evidencias que señalan un papel importante en la fisiopatología de las psicosis de inicio temprano y en la esquizofrenia. La idea de que los procesos inflamatorios están involucrados en el curso clínico de la esquizofrenia tiene una larga historia, que se inicia incluso antes de que se

describieran en detalle la inflamación y la respuesta inmune e incluso antes de que se describiera la esquizofrenia como entidad clínica (rev. in 9).

Tras varias décadas de uso de los fármacos antipsicóticos, en los primeros años del siglo XXI se hizo un esfuerzo enorme para identificar otros factores aparte de la alteración en circuitos cerebrales debidos a un mal funcionamiento de los mecanismos de transmisión dopaminérgica (la principal diana de los antipsicóticos clásicos) y serotoninérgica (diana de los antipsicóticos atípicos). La falta de eficacia en el manejo de síntomas negativos y de otros aspectos clínicos de la enfermedad (cognitivos y afectivos, entre otros), junto con los efectos secundarios obligaron a seguir buscando otros posibles mecanismos de la enfermedad que pudieran ser dianas terapéuticas.

Ese momento de la historia de la ciencia coincidió con el desarrollo de las técnicas que permitieron el proyecto genoma humano, en un intento de identificar los genes que podrían explicar el origen y desarrollo de las enfermedades. Los estudios epidemiológicos realizados en los últimos lustros del siglo XX indicaban una posible base genética de la esquizofrenia: la posibilidad de padecer la enfermedad era de un 48% en caso de gemelos homocigóticos, de un 17% en casos de gemelos heterocigóticos, un 13% en caso de hijos y un 9% en caso de hermanos. Estudios más recientes confirmaron que una de las tasas de mayor heredabilidad entre los trastornos psiquiátricos es la correspondiente a esquizofrenia (cercana a 0.8), mucho mayor que la del cáncer de mama o la de la depresión mayor (10). Los primeros estudios de asociación del genoma completo (GWAS: *Genome-wide association study*) (11) ya identificaron numerosos genes implicados en las series de alrededor de 40 mil pacientes con la enfermedad, entre ellos varios que codifican elementos de la función de neurotransmisores, principalmente dopamina y serotonina, pero también glutamato. También un numeroso grupo de genes (el más numeroso, de hecho) localizado en el cromosoma 6, relacionado con la regulación de la respuesta inflamatoria e inmunitaria, lo que confirmó las evidencias clínicas previas y puso de manifiesto la relación entre el sistema inmune y la esquizofrenia.

La respuesta inflamatoria/inmune es, junto con la respuesta a estrés, una de las dos respuestas “automáticas” del organismo ante estímulos nocivos de origen externo o interno. Mientras que el estrés es una respuesta general a un estímulo de naturaleza física o psicológica, real o imaginaria, la inflamación es una respuesta que puede ser local, pero también puede ser generalizada, siempre ante un estímulo (físico, químico o biológico). Entonces se ponen en marcha los mecanismos intra e intercelulares que definen la respuesta. Esta puede ser de naturaleza innata, que resulta inespecífica, está descrita en todos los seres vivos, carece de memoria, es muy rápida y siempre actúa igual, con receptores de reconocimiento de “señales de daño” (los principales, receptores de tipo toll -TLR por sus siglas en inglés-). Están involucrados mediadores como

citoquinas, algunos factores del complemento y células fagocíticas (macrófagos, neutrófilos). Por otra parte, la respuesta inmune también puede ser adquirida: específica a patógenos concretos, descrita sólo en vertebrados, tarda más en establecerse (por lo general varios días) y es la responsable de la memoria inmunológica. Participan anticuerpos, citoquinas y linfocitos B y T.

Ambas respuestas, estrés e inflamación, son necesarias, inespecíficas -al menos al inicio-, rápidas (aunque pueden cronificarse) y si no se regulan ambas pueden causar enfermedades. Además, comparten mecanismos intra e intercelulares comunes como el "estrés oxidativo", y comparten síntomas generales: astenia, anorexia, malestar, fiebre, taquicardia y taquiperia.

La relación entre estas dos respuestas generales, estrés e inflamación, y la patología mental grave ya había sido propuesta como hipótesis hace décadas (12). Según sus autores, en esta "nueva visión de la esquizofrenia", las enfermedades mentales podrían ser la resultante de que un organismo estuviera sometido a retos que podrían poner en peligro su adaptación al medio. Estos autores introdujeron el término "vulnerabilidad" y ya indicaron que el estrés psicológico o las respuestas "anormales" a las infecciones estaban entre los retos más posiblemente implicados en que un organismo vulnerable pudiera mostrar síntomas de enfermedades mentales. Estudios posteriores ya identificaron mecanismos epigenéticos responsables de modificar la función de genes que estarían implicados en patología psiquiátrica en organismos vulnerables, específicamente en dos etapas de la vida: prenatal o perinatal y postnatal (muy especialmente en la adolescencia). Estos factores ambientales serían enfermedades infecciosas, exposición a tóxicos (drogas), deficiencias nutricionales, maltrato infantil o situaciones de estrés: adopción, inmigración, pobres condiciones de vida en el hogar, barrio, etc.

Recientes metaanálisis amplios con decenas de miles de casos han identificado específicamente a los factores ambientales, no genéticos, que tienen un papel preponderante en el desarrollo de trastornos mentales. En el de Arango et al., (13) se identifican como factores de riesgo de esquizofrenia y enfermedades del espectro de la esquizofrenia el abuso de cannabis, la exposición a factores estresantes en la infancia y algunas infecciones como el *Toxoplasma gondii*. El estrés se identifica como uno de los factores de riesgo también en el desarrollo de trastornos afectivos y otros.

La investigación preclínica de los trastornos mentales es especialmente complicada, ya que por definición estas enfermedades afectan a funciones cerebrales de muy difícil traslación en animales de experimentación. Sin embargo, en los últimos años se han refinado mucho los protocolos que utilizan animales y que intentan evaluar comportamientos y reacciones similares a las que se pueden observar en clínica además de la eficacia de los tratamientos (14). En estos modelos preclínicos es posible

investigar las alteraciones conductuales, fisiológicas y neuroanatómicas relevantes para estos trastornos complejos en condiciones controladas y en poblaciones genéticamente homogéneas. Tal como se ha descrito en los estudios epidemiológicos en humanos, las exposiciones a estímulos estresantes y los desafíos inflamatorios son los más empleados para desencadenar o desenmascarar un *fenotipo psicopatológico* en animales. De hecho, cuando ocurren durante períodos sensibles de maduración cerebral, incluida la vida prenatal, posnatal y la adolescencia, pueden afectar el neurodesarrollo, lo que aumenta el riesgo de trastornos mentales. Sin embargo no todos los animales estresados o inmunodeprimidos desarrollan alteraciones del comportamiento y los modelos animales preclínicos también pueden explicar las diferencias entre fenotipos vulnerables o resilientes.

Los modelos animales más utilizados en la actualidad son los que combinan diferentes paradigmas de estrés (prenatal, separación materna, aislamiento social y enfrentamiento con un sujeto más poderoso) y desafíos inmunológicos (activación inmunológica en el embarazo) con el fin de investigar alteraciones en varios dominios biológicos y conductuales en diferentes momentos de la vida. De especial interés es la hipótesis del "doble impacto" en la que un evento adverso temprano inicial puede condicionar la respuesta a un segundo desafío. El estrés y las infecciones en etapas tempranas de la vida inducen la activación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, alteran los niveles de neurotransmisores y neurotrofinas y activan la microglía a través de citoquinas proinflamatorias y estrés oxidativo.

A continuación se expone qué nos han enseñado los modelos animales sobre la inflamación en escenarios preclínicos de interés para el estudio de la patología psiquiátrica, posteriormente qué mecanismos se han observado alterados en esquizofrenia y finalmente se discutirá sobre las posibilidades actuales de actuación farmacológica sobre la inflamación en esquizofrenia.

1.- ¿Qué nos enseñan los modelos preclínicos?

Las primeras descripciones sobre los mecanismos de daño cerebral tras la exposición a estrés identificaron una activación microglial con liberación de citoquinas (TNF α e IL1 β) y la producción de especies reactivas del oxígeno en tejido cerebral, en especial tras la expresión de enzimas inflamatorias inducibles como la óxido nítrico sintasa y la ciclooxigenasa (iNOs y COX2) (15, 16, 17, 18, 19). La sobreexpresión de estas conlleva como consecuencia la acumulación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno y especialmente del potente agente oxidante peroxinitrito (ONOO-) en el cerebro (15), así como de la acumulación de nitratos y nitritos y de prostaglandinas inflamatorias como PGE2. Estas alteraciones coincidían en el tiempo y en áreas cerebrales con la disminución de la capacidad de mecanismos antioxidantes (como el glutatión) y

de factores de transcripción antioxidantes como Nrf2 tras la exposición a estrés (7).

Las consecuencias estructurales de estos cambios se habían descrito anteriormente en modelos de estrés crónico: disminución del número y longitud de dendritas (20) y disminución del volumen de ciertas áreas como el hipocampo (21). También se han descrito las consecuencias funcionales de la exposición a estrés: aumento de la peroxidación lipídica, alteraciones en la permeabilidad de la membrana neuronal, déficits en la captación de glucosa, alteraciones en la función mitocondrial con déficits en la función de varios de los complejos y de la producción final de ATP, así como alteraciones en la recaptación de glutamato en hipocampo y en corteza frontal (15, 16, 22, 23).

Estudios posteriores indicaron que el mecanismo subyacente a esta neuroinflamación y acumulación oxidonitrosativa en cerebro de individuos sometidos a estrés se debía a la activación, desde los primeros momentos, del factor de transcripción inflamatorio NFκB, un factor que había sido descrito como esencial en la inducción de genes inflamatorios como COX2, iNOs y algunas citoquinas inflamatorias (17).

Estudios posteriores diseñados para identificar las vías de señalización que eran estimuladas por la exposición a estrés y ponían en marcha la activación del NFκB evidenciaron que se trataba del sistema de inmunidad innata, en concreto la activación de receptores TLR. El primero de los identificados en tejido cerebral como estimulados por la exposición a estrés fue el subtipo TLR4 (24). La ruta canónica de estimulación de este receptor implica el reconocimiento de “señales de daño” por parte de su región extracitoplasmática, el reclutamiento de correceptores como CD14, MD2 y MyD88 entre otros, y la ruta citoplasmática sobre MAPKs y NFκB (rev. en 25). Posteriormente, otros modelos en los que se han utilizado dobles impactos (como la administración del análogo vírico de doble cadena de ARN Poly I:C a madres gestantes) han evidenciado que el receptor implicado es el subtipo TLR3, que se encuentra dentro del compartimento citoplasmático de la célula (19).

Además de estos mecanismos de inmunidad innata que se activan en el cerebro en estos modelos dobles de desafío inmunológico y estrés, otros, como los NLR (*nod-like receptors*), que son el sistema de inflamomas (un complicado sistema intracitoplasmático inflamatorio que implica la activación de caspasa 1, IL1β e IL18) específicamente NLRP3, AIM2 y NALP1 (26).

Por otra parte, tanto la respuesta a estrés como la inflamación están sometidos a sistemas de regulación muy finos, encaminados a controlar la duración e intensidad de las respuestas y el equilibrio entre la activación y el control de los sistemas intra e intercelulares. Entre ellos, los más estudiados en estos modelos han sido los receptores activados por proliferadores de peroxi-

somas gamma, (27), un mecanismo antiinflamatorio y antioxidante estimulado por la propia COX2 a través de la deoxiprostaglandina J2. Otro de los sistemas controladores de la respuesta inflamatoria y oxidonitrosativa es el sistema del factor de transcripción Nrf2. Ambos aparecen disminuidos en modelos de exposición mantenida a estrés y en modelos de “doble-hit” (26).

Todos los sistemas descritos indican que, efectivamente, en los modelos preclínicos de interés en psicosis y esquizofrenia se produce neuroinflamación con unas características específicas en cuanto a las consecuencias estructurales y funcionales para el cerebro. La pregunta que se hizo a continuación es si esta neuroinflamación era una respuesta exclusivamente cerebral o bien podrían contribuir elementos o estímulos inflamatorios que desde fuera del cerebro pudieran ingresar dentro en situaciones de estrés o de desafío inmunológico. Experimentos previos indican que hay un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) en los modelos de interés junto con una disminución de la expresión de proteínas estructurales de la BHE como ZO1 y un incremento en la expresión de moléculas de adhesión como ICAM1 (28).

Un hallazgo interesante realizado en los últimos años ha sido la presencia de receptores de inmunidad innata en las zonas de intercambio sangre/cerebro. Específicamente en órganos circunventriculares (CVOs) en condiciones fisiológicas se expresan TLR4 (29). El lípido A, componente esencial del lipopolisacárido (LPS) circulante en el organismo en situaciones fisiológicas se colocaliza con TLR4 y con NFκB en varios CVOs (30). Estudios previos indicaban que el LPS circulante aumentaba en sujetos sometidos a diferentes protocolos de estrés. En estos protocolos, además de una inflamación subclínica de la mucosa colónica, se observó un incremento en la permeabilidad de la mucosa, lo que inducía la traslocación bacteriana a ganglios mesentéricos, hígado y bazo (31).

2.- ¿Estos mecanismos están activados en esquizofrenia?

El interés por la identificación de marcadores biológicos en enfermedad mental ha sido un reto desde el inicio de la propia definición de la misma, a principios del siglo pasado (32). Algunos intentos previos en el siglo XIX incluyeron el recuento de corpúsculos en la sangre, lo que indicaba ya cierto grado de celularidad (turbidez).

Entre los rasgos inflamatorios inespecíficos que se han identificado en sangre, la leucocitosis con neutrofilia es uno de los más constantes en pacientes con primeros episodios psicóticos (PEPs), esquizofrenia y trastorno bipolar (33, 34). Otro de los parámetros analíticos inespecíficos de inflamación elevado en pacientes con esquizofrenia es la velocidad de sedimentación globular (VSG) (35). En este sentido, son interesantes los estudios

en decenas de miles de individuos seguidos durante 45 años (a los que se les determinó la VSG en los exámenes de salud previos al ingreso en el servicio militar): los sujetos que a lo largo del periodo de seguimiento desarrollaron síntomas psicóticos o esquizofrenia eran los que habían presentado años antes niveles más elevados de VSG. La posibilidad de que el estímulo inflamatorio previo, de bajo grado, actúe como un elemento sensibilizador en individuos vulnerables se plantea claramente como conclusión de estos estudios longitudinales.

En cuanto a los posibles biomarcadores un metaanálisis (36) identificó un incremento en varias citoquinas inflamatorias circulantes (IL6, TNF α , IL1 β) en pacientes con esquizofrenia y en pacientes con un primer episodio psicótico. El tratamiento con antipsicóticos conseguía reducir los niveles de esas citoquinas inflamatorias. Estudios posteriores demostraron que este aumento de citoquinas también aparece en líquido cefalorraquídeo (37).

Una de las cuestiones que desde el inicio han sido foco de atención es el verdadero papel de la inflamación de bajo grado en el posterior desarrollo de la enfermedad. En el estudio citado con las personas que ingresaban a hacer el servicio militar podría ocurrir así (35). Otro estudio muy interesante es el que desde hace años se está llevando a cabo en Reino Unido (38): se produce un efecto “improntador” en niños que a los 9 años muestran niveles más elevados de IL6. Estos son los que posteriormente, a los 18 años, presentan más posibilidad de desarrollar psicosis o síntomas psicóticos.

En un estudio danés con casi 80 mil individuos seguidos durante años, también resultó que los pacientes con esquizofrenia o síntomas psicóticos eran los que tenían más elevados parámetros como la proteína C reactiva (PCR) años antes. Estos datos son especialmente robustos desde el punto de vista estadístico, porque la diferencia se mantiene en los subanálisis *multiajustados* por confusores (39). Las curvas de incidencia acumulada indican que los individuos en el cuartil más elevado de niveles de PCR son los que más posibilidad tienen de padecer la enfermedad.

Más allá de los biomarcadores solubles, el primer estudio que se presentó sobre el incremento de la actividad del factor de transcripción NF κ B en monocitos en pacientes fue el de Song et al. (40). Nuestro grupo de investigación contribuyó a describir un desequilibrio entre factores intracelulares, a favor de los inflamatorios y en contra de los antiinflamatorios. En uno de nuestros trabajos (41) encontramos que, en una población de personas que padecían esquizofrenia de 13 años de evolución estaban reducidos los mecanismos reguladores intracitoplasmáticos. Se comprobó además que a pesar de que COX2 y PGE2, la principal PG inflamatoria, estaban elevadas, los niveles plasmáticos de PGJ2, antiinflamatoria, disminuían.

La evidencia de un desequilibrio generalizado a favor de factores inter- e intracelu-

lares inflamatorios y prooxidantes era especialmente interesante de evaluar en una población de pacientes que iniciaban su enfermedad, en PEPs. Gracias a la colaboración de varios grupos del consorcio CIBERSAM pudimos iniciar el estudio FlammPEPs, con el que se identificaron desequilibrios en los mecanismos reguladores de la respuesta inflamatoria (42, 43) durante el primer año de seguimiento de esta cohorte de unos 120 pacientes. Varios sub-estudios posteriores se enfocaron en el posible significado clínico de estas alteraciones: uno de ellos (44) demostró que los niveles bajos de PGJ2 se relacionan con peor funcionamiento cognitivo. Otros estudios en población aún más joven con PEPs indican que el aumento de mediadores inflamatorios (MCP1) y oxidativos se relacionan con peor funcionamiento y cognición, al tiempo que los pacientes que conservaban niveles más elevados de antioxidantes en plasma resultaban ser los que alcanzaban mejor desempeño cognitivo (45).

Estudios posteriores con muestras de líquido cefalorraquídeo o de bancos de tejidos de personas fallecidas con la enfermedad arrojaron datos interesantes: en lo que se refiere al LCR, aparece un incremento de IL6, IL1 β y TNF α (46). El mismo estudio evaluó otros trastornos mentales graves como depresión mayor o trastorno bipolar, en los que también se identificaron ciertas elevaciones de IL6 y TNF α , pero menos consistentes que en el caso de los pacientes fallecidos con esquizofrenia. En un estudio en tejido cerebral pudimos identificar en la región prefrontal se producía un incremento evidente de la expresión de receptores de inmunidad innata (TLR4) y de varias de sus proteínas coactivadoras, en concreto MyD88 y MD2 (47).

La posibilidad de que este ambiente inflamatorio generalizado en todo el sistema pudiera llegar a cerebro por una BHE más permeable es una de las preguntas que siguen abiertas en este momento. Datos recientes indican que efectivamente, en pacientes con esquizofrenia ocurre un aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal (48), lo que podría suponer la llegada de componentes de bacterias que pudieran estar traslocándose desde el intestino. Estudios de Wang et al. (49) han demostrado recientemente un aumento de las macrófagos perivasculares de la BHE y de marcadores de inflamación como VCAM y otros se han identificado en áreas perivasculares y en astrocitos.

3.- ¿Podemos controlar estos procesos farmacológicamente?

En los últimos años se han abierto decenas de ensayos clínicos añadiendo antiinflamatorios o antioxidantes al tratamiento estándar de antipsicóticos, con resultados clínicos diversos. Los datos un metaanálisis reciente (50) indican que aspirina a dosis de 1 g/d consigue una mejoría significativa en las escalas clínicas PANSS (total) en esquizofrenia. La adición del antioxi-

dante N-acetilcisteína (NAC, entre 600 mg y 3,2 g/día), se acompaña de mejoría clínica tanto en esquizofrenia como en PEPs.

Otras alternativas, como la adición de ácidos grasos EPA y DHA (0.5-2 g/día) mostraron resultados positivos en PEPs, aunque hay recientes estudios con resultados negativos tanto para sujetos de alto riesgo como en PEPs. La adición de inhibidores selectivos de COX2 como celecoxib no obtiene resultados positivos, al contrario de lo que apuntaban estudios más antiguos. En general, las estrategias más exitosas en el control de los síntomas de la esquizofrenia siguen siendo la NAC, la aspirina y el inhibidor de la activación microglial minociclina (100-300 mg/día). En mujeres, los estrógenos (tanto naturales como conjugados) o el modulador de receptores de estrógenos raloxifeno, 60-120mg/d) consiguen disminuir las puntuaciones en las escalas clínicas PANS.

En el momento de realizar esta revisión están abiertos 44 ensayos clínicos en la base de datos Clinical trials.gov. (*completed y completed with results*) La mayoría con AINES, pero también minociclina, corticoides, estatinas, bloqueantes IL6 como tocilizumab, incluso con metotrexato y con compuestos derivados de la col y otros suplementos alimenticios como sulforafano, que en estudios preclínicos han demostrado un potente efecto anti-inflamatorio.

CONCLUSIONES Y FUTURAS DIRECCIONES

La inflamación crónica de bajo grado, tanto sistémica como en el cerebro que se ha demostrado en esquizofrenia consiste no sólo en un aumento de la actividad de los mecanismos intracelulares y señales intercelulares inflamatorias y oxidativas, sino también en un fallo en los mecanismos de control. El papel de las citoquinas, los receptores de inmunidad innata y de la activación de enzimas inducibles son esenciales en este desequilibrio. Respecto a la importante cuestión de si es el desequilibrio inflamatorio/inmune la cuestión previa a la aparición de la clínica psicótica en individuos vulnerables u ocurre al revés, los estudios a largo plazo parecen indicar que individuos con perfiles de inflamación previos tienen más posibilidad de presentar clínica psicótica posteriormente. Sin embargo, tanto este aspecto como la cuestión de los posibles biomarcadores necesita aún más investigación: hasta ahora los que se han encontrado son muy inespecíficos (citoquinas tipo IL6 y TNF α , PCR o linfocitosis). Finalmente, los metaanálisis más recientes parecen indicar que la adición de aspirina, N-acetilcisteína, minociclina y ácidos grasos al tratamiento antipsicótico consigue mejorar los síntomas de la enfermedad. La posibilidad de identificar pacientes con niveles elevados de marcadores inflamatorios emerge como un aspecto interesante en la psiquiatría personalizada.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno en relación a este trabajo. El Dr. Leza trabaja con Instituciones públicas y organismos sin ánimo de lucro a) en Proyectos de investigación: Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, Instituto de Salud Carlos III: FIS, CIBERSAM, Comunidad de Madrid, Unión Europea FEDER, Una4Career EU-UCM, Fundación Mutua Madrileña, Fundación Alicia Koplowitz y Santander Universidades b) en empresas privadas, como conferenciante: Esteve, Janssen, Otsuka Lundbeck y c) como asesor o coordinador de Proyectos Universidad-Empresa: Sanofi, ChemoLab-Licons, Quantum, Janssen-Cilag, Ferrer y Bayer.

AGRADECIMIENTOS

Muchos de los estudios citados en esta comunicación son fruto del trabajo del grupo de investigación Neuropsicofarmacología Molecular que coordino en el Dpto. de Farmacología de la Fac. de Medicina de la Univ. Complutense de Madrid, cuya actividad puede verse en <https://www.ucm.es/farmatox/neuropsicofarmacologia-molecular>. El grupo de investigación forma parte también de Consorcios de investigación competitivos como CIBER-SAM (ISCIII), Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (Imas12), IUIN y REES. El proyecto público competitivo activo en estos momentos que coordino como IP es MCINN PID2022-137932NB-I00. Todos los investigadores involucrados en estos estudios y, por supuesto, todos los pacientes que donaron de manera altruista sus muestras biológicas son merecedores de un agradecimiento especial.

REFERENCIAS

1. COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021; 398(10312): 1700-1712.
2. Hafizi S, Tseng H, Rao N et al. Imaging microglial activation in untreated first-episode psychosis: a PET study with [18F]FEPPA. *Am J Psychiatry*. 2017; 174(2): 118-124.
3. Meyer JH, Cervenka S, Kim M et al. Neuroinflammation in psychiatric disorders: PET imaging and promising new targets. *Lancet Psychiat*. 2020; 7(12): 1064-1074.
4. Li H, Sagar AP, Kéri S. Microglial markers in the frontal cortex are related to cognitive dysfunctions in major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2018; 241: 305-310.
5. Enache D, Pariante CM, Mondelli V. Markers of central inflammation in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron

- emission tomography and post-mortem brain tissue. *Brain Behav Immun*. 2019; 81: 24-40.
6. García-Bueno B, Gassó P, MacDowell KR et al. Evidence of activation of the toll-like receptor-4 proinflammatory pathway in patients with schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*. 2016; 41(3): E46-55.
 7. Martín-Hernández D, Caso JR, Meana JJ et al. Intracellular inflammatory and antioxidant pathways in postmortem frontal cortex of subjects with major depression: Effect of antidepressants. *J Neuroinflammation*. 2018; 15(1): 251.
 8. Martín-Hernández D, Caso JR, Bris AG et al. Bacterial translocation affects intracellular neuroinflammatory pathways in a depression-like model in rats. *Neuropharmacology*. 2016; 103: 122-133.
 9. Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, Lennox BR, Yolken R, Jones PB. Inflammation and immunity in schizophrenia: Implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiat*. 2015; 2: 258-270.
 10. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet*. 2012; 13(8): 537-551.
 11. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014; 511(7510): 421-427.
 12. Zubin J, Spring B. Vulnerability: a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol*. 1977; 86(2): 103-126.
 13. Arango C, Dragioti E, Solmi M et al. Risk and protective factors for mental disorders beyond genetics: an evidence-based atlas. *World Psychiatry*. 2021; 20(3): 417-436.
 14. Guerrin CGJ, Doorduyn J, Sommer IE, de Vries EFJ. The dual hit hypothesis of schizophrenia: Evidence from animal models. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021; 131: 1150-1168.
 15. Olivenza R, Moro MA, Lizasoain I et al. Chronic stress induces the expression of inducible nitric oxide synthase in rat brain cortex. *J Neurochem*. 2000; 74(2): 785-791.
 16. Madrigal JL, Olivenza R, Moro MA et al. Glutathione depletion, lipid peroxidation and mitochondrial dysfunction are induced by chronic stress in rat brain. *Neuropsychopharmacol*. 2001; 24(4): 420-429.
 17. Madrigal JL, Moro MA, Lizasoain I et al. Inducible nitric oxide synthase expression in brain cortex after acute restraint stress is regulated by nuclear factor kappaB-mediated mechanisms. *J Neurochem*. 2001; 76(2): 532-538.
 18. Munhoz C, Madrigal JL, García-Bueno B et al. TNF-alpha accounts for short-term persistence of oxidative status in rat brain after two weeks of repeated stress. *Eur J Neurosci*. 2004; 20(4): 1125-1130.
 19. MacDowell KS, Munarriz-Cuevas E, Caso JR et al. Paliperidone reverts Toll-like receptor 3 signaling pathway activation and cognitive deficits in a maternal immune activation mouse model of schizophrenia. *Neuropharmacology*. 2017; 116: 196-207.
 20. Magariños AM, McEwen BS. Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: Involvement of glucocorticoid secretion and excitatory amino acid receptors. *Neuroscience*. 1995; 69(1): 89-98.
 21. Bremner JD, Randall P, Scott TM et al. MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1995; 152(7): 973-981.
 22. García-Bueno B, Madrigal JL, Lizasoain I, Moro MA, Lorenzo P, Leza JC. The anti-inflammatory prostaglandin 15d-PGJ2 decreases oxidative/nitrosative mediators in brain after acute stress in rats. *Psychopharmacology*. 2005; 180(3): 513-522.
 23. Martín-Hernández D, Tendilla-Beltrán H, Madrigal JLM, García-Bueno B, Leza JC, Caso JR. Chronic mild stress alters kynurenine pathways changing the glutamate neurotransmission in frontal cortex of rats. *Mol Neurobiol*. 2019; 56(1): 490-501.
 24. Gárate I, García-Bueno B, Madrigal JL et al. Stress-induced neuroinflammation: Role of the Toll-like receptor-4 pathway. *Biol Psychiatry*. 2013; 73(1): 32-43.
 25. García Bueno B, Caso JR, Madrigal JL, Leza JC. Innate immune receptor Toll-like receptor 4 signalling in neuropsychiatric diseases. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016; 64: 134-147.
 26. Bris AG, MacDowell KS, Ulecia-Morón C et al. Differential regulation of innate immune system in frontal cortex and hippocampus in a "double-hit" neurodevelopmental model in rats. *Neurotherapeutics*. 2024; 21(1): e00300.
 27. García-Bueno B, Madrigal JL, Lizasoain I, Moro MA, Lorenzo P, Leza JC. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation decreases neuroinflammation in brain after stress in rats. *Biol Psychiatry*. 2005; 57(8): 885-894.
 28. Martín-Hernández D, Martínez M, Robledo-Montaña J et al. Neuroinflammation related to the blood-brain barrier and sphingosine-1-phosphate in a pre-clinical model of periodontal diseases and depression in rats. *J Clin Periodontol*. 2023; 50(5): 642-656.
 29. Miyata S. New aspects in fenestrated capillary and tissue dynamics in the sensory circumventricular organs of adult brains. *Front Neurosci*. 2015; 9: 390. doi: 10.3389/fnins.2015.00390.
 30. Vargas-Caraveo A, Sayd A, Maus SR et al. Lipopolysaccharide enters the rat brain by a lipoprotein-mediated transport mechanism in physiological conditions. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 13113.
 31. Ponferrada A, Caso JR, Alou L et al. The role of PPARgamma on restoration of colonic homeostasis after experimental stress-induced inflammation and dysfunction. *Gastroenterology*. 2007; 132(5): 1791-803.
 32. Noll R. The blood of the insane. *Hist Psychiatr*. 2006; 17(4): 395-418.
 33. Zulfić Z, Weickert CS, Weickert TW, Liu D, Myles N, Galletly C. Neutrophil-lymphocyte ratio: a simple, accessible measure of inflammation, morbidity and prognosis in psychiatric disorders? *Australas Psychiatry*. 2020; 28(4): 454-458.

34. Bioque M, Matias-Martins AC, Llorca-Bofi V et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in patients with a first episode of psychosis: a two-year longitudinal follow-up study. *Schizophr Bull.* 2022; 48(6): 1327-1335.
35. Kappelmann N, Khandaker GM, Dal H, Stochl J et al. Systemic inflammation and intelligence in early adulthood and subsequent risk of schizophrenia and other non-affective psychoses: a longitudinal cohort and co-relative study. *Psychol Med.* 2019; 49(2): 295-302.
36. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: Clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry.* 2011; 70(7): 663-671.
37. Wang AK, Miller BJ. Meta-analysis of cerebrospinal fluid cytokine and tryptophan catabolite alterations in psychiatric patients: Comparisons between schizophrenia, bipolar disorder, and depression. *Schizophr Bull.* 2018; 44(1): 75-83. doi: 10.1093/schbul/sbx035.
38. Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, Lewis G, Jones PB. Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. *JAMA Psychiatry.* 2014; 71(10): 1121-1128.
39. Wium-Andersen MK, Ørsted DD, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein associated with late- and very-late-onset schizophrenia in the general population: a prospective study. *Schizophr Bull.* 2014; 40(5): 1117-1127.
40. Song XQ, Lv LX, Li WQ, Hao YH, Zhao JP. The interaction of nuclear factor-kappa B and cytokines is associated with schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2009; 65(6): 481-488.
41. Martínez-Gras I, Pérez-Nievas BG, García-Bueno B et al. The anti-inflammatory prostaglandin 15d-PGJ2 and its nuclear receptor PPARgamma are decreased in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2011; 128(1-3): 15-22.
42. García-Bueno B, Bioque M, MacDowell KS et al. Pro-/anti-inflammatory dysregulation in patients with first episode of psychosis: Toward an integrative inflammatory hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2014; 40(2): 376-387.
43. García-Bueno B, Bioque M, MacDowell KS et al. Pro-/antiinflammatory dysregulation in early psychosis: Results from a 1-year follow-up study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014; 18(2): pyu037.
44. Cabrera B, Bioque M, Penadés R et al. Cognition and psychopathology in first-episode psychosis: Are they related to inflammation? *Psychol Med.* 2016; 46(10): 2133-2144.
45. Martínez-Cengotitabengoa M, MacDowell KS, Leza JC et al. Cognitive impairment is related to oxidative stress and chemokine levels in first psychotic episodes. *Schizophr Res.* 2012; 137(1-3): 66-72.
46. Wang AK, Miller BJ. Meta-analysis of cerebrospinal fluid cytokine and tryptophan catabolite alterations in psychiatric patients: Comparisons between schizophrenia, bipolar disorder, and depression. *Schizophr Bull.* 2018; 44(1): 75-83.
47. García-Bueno B, Gassó P, MacDowell KS et al. Evidence of activation of the Toll-like receptor-4 proinflammatory pathway in patients with schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci.* 2016; 41(3): E46-55.
48. Ishida I, Ogura J, Aizawa E, Ota M, Hidese S, Yomogida Y, et al. Gut permeability and its clinical relevance in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2022 Mar;42(1):70-76.
49. Wang C, Zhang T, He L, Fu JY, Deng HX, Xue XL, et al. Bacterial Translocation Associates With Aggression in Schizophrenia Inpatients. *Front Syst Neurosci.* 2021 Sep 29;15:704069.
50. Çakici N, van Beveren NJM, Judge-Hundal G, Koola MM, Sommer IEC. An update on the efficacy of anti-inflammatory agents for patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2019 Oct;49(14):2307-2319.

Si desea citar nuestro artículo:

Leza JC. Fisiopatología inflamatoria en psicosis. *An RANM.* 2024;141(02): 134-141. DOI: 10.32440/ar.2024.141.02.rev04
