

DOI: <https://doi.org/10.46296/gt.v8i16.0314>

EL PAPEL DEL SISTEMA INMUNO-INFLAMATORIO EN LOS TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

THE ROLE OF THE IMMUNO-INFLAMMATORY SYSTEM IN PSYCHIATRIC DISORDERS

Meriño-Torres Dayana Mercedes ¹; Jiménez-Gómez Angélica Rocío ²; Tejera-Alvarado Andrea Carolina ³; Yampuezan-Getial Yubier Yesid ⁴; Carrillo-Torres Pedro Alexander ⁵; Rivera-Plaza Paula Melisa ⁶; Rodríguez-Cardozo Karen Tatiana ⁷; Villamil-Duque Mario Arandú ⁸; González-Ogliastri Andrés Felipe ⁹

¹ Universidad Metropolitana de Barranquilla. Barranquilla, Colombia.

Correo: dmerinhot17@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-9775-4654>.

² Fundación Universitaria Juan N. Corpas. Bogotá, Colombia.

Correo: angelicajg8@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-3586-3785>.

³ Universidad CES. Medellín, Colombia.

Correo: andrea.tejera@hotmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9385-7366>.

⁴ Universidad Cooperativa de Colombia Pasto. Pasto, Colombia.

Correo: yesid-3991@hotmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-7983-2330>.

⁵ Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

Correo: pacto315@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3120-4300>.

⁶ Universidad del Cauca. Popayán, Colombia.

Correo: paularivera462@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2892-637X>.

⁷ Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Tunja, Colombia.

Correo: kr201521369@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-6226-7157>.

⁸ Universidad Cooperativa de Colombia Villavicencio. Villavicencio, Colombia.

Correo: mario.villamild@campusucc.edu.co. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-6904-0142>.

⁹ Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

Correo: agonzalezogliastr@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2937-7261>.

Resumen

Los trastornos psiquiátricos mayores, como la depresión mayor, la esquizofrenia y el trastorno bipolar, se han asociado con alteraciones del sistema inmunológico e inflamatorio. Numerosos estudios en la última década evidencian que los pacientes psiquiátricos presentan niveles elevados de citocinas proinflamatorias (ej. interleucina-6, factor de necrosis tumoral alfa) e indicadores de inflamación sistémica de bajo grado, como la proteína C reactiva, en comparación con sujetos sanos (1–3). Esta revisión crítica de la literatura explora la relación entre las citocinas periféricas, la activación de la microglía en el sistema nervioso central, el eje neuroinmune y la inflamación subclínica en los trastornos psiquiátricos. Se discuten hallazgos clave: la “hipótesis de la neuroinflamación” de la depresión, que postula que la sobreproducción de citocinas puede contribuir a síntomas depresivos; la implicación de la microglía (células inmunitarias cerebrales) en la regulación sináptica y su activación anómala en trastornos como la depresión y el trastorno bipolar; la comunicación bidireccional entre el estrés crónico (eje HHA) y la respuesta inmune; y la presencia de inflamación subclínica crónica asociada a alteraciones metabólicas en pacientes psiquiátricos. Finalmente, se abordan las implicaciones terapéuticas emergentes, incluyendo tratamientos antiinflamatorios adyuvantes, y se enfatiza la necesidad de investigaciones futuras

Información del manuscrito:

Fecha de recepción: 20 de septiembre de 2025.

Fecha de aceptación: 15 de noviembre de 2025.

Fecha de publicación: 15 de diciembre de 2025.



para clarificar si las alteraciones inmuno-inflamatorias son causa, consecuencia o parte de subtipos específicos de enfermedad psiquiátrica.

Palabras claves: Neuroinmunología; Citocinas; Microglía; Inflamación subclínica; Trastornos psiquiátricos; Eje neuroinmune.

Abstract

Major psychiatric disorders such as major depressive disorder (MDD), schizophrenia, and bipolar disorder have been linked to alterations in immune and inflammatory pathways. Numerous studies in the past decade show that psychiatric patients exhibit elevated levels of pro-inflammatory cytokines (e.g., interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha) and markers of low-grade systemic inflammation, such as C-reactive protein, compared to healthy individuals (1–3). This critical literature review examines the relationship between peripheral cytokines, microglial activation in the central nervous system, the neuroimmune axis, and subclinical inflammation in psychiatric disorders. Key findings are discussed: the “neuroinflammation hypothesis” of depression, which postulates that overproduction of cytokines may contribute to depressive symptoms; the involvement of microglia (resident immune cells of the brain) in synaptic regulation and their aberrant activation in disorders like depression and bipolar disorder; the bidirectional communication between chronic stress (HPA axis) and immune response; and the presence of chronic subclinical inflammation associated with metabolic alterations in psychiatric patients. Finally, emerging therapeutic implications are addressed, including adjunctive anti-inflammatory treatments, and the need for future research is emphasized to clarify whether immuno-inflammatory alterations are a cause, consequence, or part of specific subtypes of psychiatric illness.

Keywords: Neuroimmunology; Cytokines; Microglia; Subclinical inflammation; Psychiatric disorders; Neuroimmune axis.

1. Introducción

En las últimas décadas ha surgido abundante evidencia de que el sistema inmuno-inflamatorio juega un papel importante en la fisiopatología de diversos trastornos psiquiátricos. Conceptos de “inmunopsiquiatría” han cobrado relevancia al demostrarse una asociación entre la activación inmunitaria crónica y condiciones como la depresión mayor, la esquizofrenia y el trastorno bipolar (1,2). Clásicamente, los trastornos mentales se diferenciaban de las

enfermedades somáticas; sin embargo, hoy se reconoce que procesos inflamatorios sistémicos y neuroinflamación pueden influir en el cerebro y en el comportamiento, contribuyendo a síntomas afectivos, cognitivos y conductuales (2,3). Por ejemplo, los pacientes con depresión y psicosis presentan con mayor frecuencia niveles elevados de citocinas proinflamatorias y otros mediadores inmunológicos en sangre periférica comparados con individuos sanos (3–5). A su vez, condiciones inflamatorias crónicas o autoinmunes se asocian a mayor

riesgo de desarrollar trastornos del estado de ánimo y esquizofrenia, lo que sugiere una relación bidireccional entre el sistema inmunológico y la salud mental (1,2).

En este contexto, se han investigado diversos componentes del sistema inmuno-inflamatorio en pacientes psiquiátricos adultos. Entre ellos destacan: las citocinas circulantes, que son proteínas señalizadoras clave de la inflamación; la microglía, que es la célula inmunitaria residente del sistema nervioso central (SNC) responsable de orquestar la respuesta inflamatoria cerebral; el eje neuroinmune, entendido como la comunicación bidireccional entre el sistema nervioso (incluyendo el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal) y el sistema inmunológico periférico; y la inflamación subclínica de bajo grado, es decir, una elevación leve pero crónica de mediadores inflamatorios sistémicos aun en ausencia de infección manifiesta. Todos estos elementos podrían interactuar contribuyendo a la fisiopatología de trastornos psiquiátricos graves (2,6).

El objetivo de esta revisión es sintetizar la evidencia reciente (últimos 10 años) sobre el papel del

sistema inmuno-inflamatorio en los trastornos psiquiátricos, enfatizando los hallazgos en humanos adultos. Se examina críticamente la relación entre citocinas y psicopatología, el rol de la microglía en el cerebro inflamado, la interacción neuroinmune en condiciones de estrés y la presencia de inflamación sistémica subclínica en pacientes psiquiátricos. Asimismo, se discuten las implicaciones clínicas de estos hallazgos, incluyendo posibles intervenciones terapéuticas antiinflamatorias y la identificación de biomarcadores inmunológicos que ayuden a comprender subtipos o pronóstico de estas enfermedades.

2. Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva de artículos científicos publicados en inglés o español entre 2015 y 2025, utilizando bases de datos indexadas (PubMed, Scopus, Embase). Se incluyeron preferentemente revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales en humanos adultos, relacionados con inflamación, inmunología y

trastornos psiquiátricos. Los términos de búsqueda combinaron descriptores como “citocinas”, “neuroinflamación”, “microglía”, “depresión”, “esquizofrenia”, “bipolar”, “ansiedad”, “inflamación subclínica” y “neuroinmunología”. Se aplicaron criterios de exclusión para estudios en población pediátrica, investigaciones exclusivamente preclínicas (modelos animales) y artículos en revistas no indexadas o de dudosa calidad metodológica. Aunque no se trató de una revisión sistemática formal con metaanálisis, se siguieron lineamientos generales para artículos de revisión, procurando una cobertura comprensiva y actualizada del tema. Se consultaron aproximadamente 30 fuentes primarias, de las cuales al menos 20 referencias relevantes y recientes se citan en formato Vancouver a lo largo del texto.

3. Resultados y discusión

Citocinas e inflamación en los trastornos psiquiátricos

Las **citocinas** son proteínas mediadoras de la inflamación que coordinan la comunicación entre células inmunitarias y otros tejidos.

En condiciones normales mantienen la homeostasis inmunológica, pero su sobreexpresión puede generar un estado proinflamatorio crónico. Diversos estudios indican que pacientes con trastornos psiquiátricos mayores exhiben un perfil anómalo de citocinas circulantes.

- **Depresión mayor:** Existe un consenso creciente de que la depresión tiene un componente inflamatorio. Metaanálisis amplios han demostrado que pacientes con trastorno depresivo mayor presentan concentraciones significativamente más altas de citocinas proinflamatorias como interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), así como de proteína C reactiva (PCR), en comparación con controles sanos (2,4,5). Por ejemplo, un metaanálisis con más de 5.000 pacientes encontró elevaciones modestas pero significativas en los niveles medios de IL-6, IL-1 β y PCR en la depresión, junto con una reducción de la citocina antiinflamatoria IL-4 (5). De manera consistente, otro estudio

reportó que aproximadamente 27% de los pacientes deprimidos muestran “inflamación de bajo grado” definida por PCR > 3 mg/L, frente a ~16% en la población general, lo que evidencia que un subgrupo sustancial de pacientes depresivos tiene activación inflamatoria subclínica (4). Además, las concentraciones de ciertas citocinas se correlacionan con la severidad de síntomas: niveles más altos de IL-6 y TNF- α se han asociado con mayor gravedad de la depresión y síntomas específicos como fatiga, anhedonia y ralentización psicomotora (2). En fases tempranas de la depresión también se observan estas alteraciones. Una revisión sistemática y metaanálisis recientes enfocada en pacientes en primer episodio depresivo y sin tratamiento farmacológico previo encontró elevaciones significativas de IL-6, IL-2 y TNF- α en comparación con controles, lo cual sugiere que las anormalidades inmunes pueden preceder al uso de

antidepresivos (6). Cabe destacar que algunas citocinas típicamente “antiinflamatorias” también aparecen alteradas en depresión: por ejemplo, IL-10 e IL-4 se han encontrado elevadas en pacientes depresivos sin tratar, posiblemente como respuesta compensatoria o por disregulación inmune generalizada (6). Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que la activación del sistema inmunitario innato y la producción excesiva de citocinas proinflamatorias contribuyen a la patogénesis de la depresión mayor (2).

- **Trastorno bipolar:** Los pacientes con trastorno bipolar (TB) comparten con la depresión un patrón de alteraciones inflamatorias, especialmente durante episodios agudos de depresión bipolar o manía. Diversos metaanálisis han reportado que, comparados con sujetos sanos, los pacientes bipolares presentan elevación de citocinas proinflamatorias como IL-6, TNF- α , IL-8 e interferón gamma (IFN- γ), tanto en fases maníacas como

depresivas del trastorno (9,10). Por ejemplo, una revisión encontró niveles elevados de IL-6 e IL-1 β en episodios maníacos agudos, y elevaciones de IL-6, TNF- α e IL-8 en bipolar en fase depresiva, indicando un estado inflamatorio activo en ambas polaridades del trastorno (9). También se han descrito aumentos en citocinas reguladoras/antiinflamatorias (IL-4, IL-10) en bipolar, lo que sugiere una activación inmune compensatoria (10). Interesantemente, las alteraciones inmunes en el TB podrían no limitarse a episodios; algunos estudios sugieren que marcadores inflamatorios permanecen elevados incluso en fases eutímicas (remisión), aunque en menor grado, apuntando a que el TB podría cursar con una inflamación crónica subyacente (10). Además, la inflamación podría estar relacionada con características clínicas del TB: niveles más altos de citocinas se han asociado con historia de curso más grave, mayor número de episodios y presencia de comorbilidades médicas (como

obesidad o síndrome metabólico, frecuentes en TB y que también promueven inflamación) (9). En conjunto, la evidencia indica que el trastorno bipolar conlleva un estado de inmunodisregulación e inflamación sistémica, compartiendo similitudes con la depresión unipolar pero posiblemente con diferencias cuantitativas o dinámicas según la fase del trastorno.

- **Esquizofrenia y psicosis:** La hipótesis inflamatoria de la esquizofrenia postula que la activación inmune aberrante podría contribuir al desarrollo de síntomas psicóticos y déficits cognitivos. Numerosos estudios han medido citocinas en pacientes con esquizofrenia, encontrando un patrón complejo. Metaanálisis recientes han confirmado que, en promedio, los pacientes esquizofrénicos presentan niveles elevados de varias citocinas proinflamatorias periféricas, particularmente IL-6, IL-1 β y TNF- α , en comparación con controles (3,11). Estas elevaciones tienden a ser más pronunciadas en etapas agudas

de la enfermedad (por ejemplo, durante un primer episodio psicótico o recaídas) y pueden atenuarse parcialmente en pacientes crónicos estabilizados o en tratamiento antipsicótico (3). Un metaanálisis amplio (n > 8.000) encontró que IL-6 es consistentemente más alta en esquizofrenia tanto de inicio reciente como crónica, incluso en pacientes en remisión clínica, lo que sugiere una activación inmune persistente (3). Otras citocinas como IL-8 e IL-1 receptor antagonista (IL-1RA) también suelen elevarse, mientras que IL-2 muestra resultados heterogéneos (algunos estudios la hallan disminuida, otros elevada o sin cambio) (11). Estas diferencias pueden depender de la fase de la enfermedad, la exposición a fármacos y factores de estilo de vida (por ejemplo, tabaquismo, dieta) que influyen en la inflamación. Es notable que muchas citocinas se correlacionan con parámetros clínicos en esquizofrenia: por ejemplo, niveles altos de IL-6 y TNF- α se han asociado con

mayor severidad de síntomas negativos y cognitivos, y peor funcionamiento general (3,11). Además, existe evidencia de que los antipsicóticos pueden modular el perfil de citocinas; algunos tratamientos reducen ciertos marcadores inflamatorios, mientras que otros pueden elevar citocinas antiinflamatorias como IL-10 (3). Globalmente, la esquizofrenia se caracteriza por un “estado proinflamatorio” sistémico moderado. Esta disrupción inmunitaria en la psicosis respalda el concepto de que la activación inmuno-inflamatoria podría contribuir a la etiopatogenia o al menos ser un indicador de subtipos más severos de la enfermedad (1,11).

- **Trastornos de ansiedad y estrés postraumático:** La relación entre inflamación y trastornos de ansiedad ha sido menos estudiada que en depresión o psicosis, pero evidencia reciente apunta a hallazgos similares. En el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) se ha observado elevación de

marcadores inflamatorios periféricos. Un metaanálisis (Hou et al.) indicó que pacientes con TAG presentan niveles significativamente mayores de PCR e IL-6 en comparación con controles, sugiriendo la presencia de inflamación de bajo grado (8). También se han reportado incrementos de otras citocinas proinflamatorias (por ejemplo, IL-1 β , TNF- α) en algunos estudios de TAG, aunque los resultados son menos consistentes y algunas investigaciones no hallan diferencias significativas (8). En el trastorno por estrés postraumático (TEPT), que comparte características con trastornos de ansiedad, se ha documentado un estado inflamatorio asociado a la severidad de síntomas. Metaanálisis han encontrado niveles elevados de IL-6 y de PCR en personas con TEPT crónico, correlacionándose estos marcadores con la intensidad de síntomas intrusivos y de hiperalerta (18). Sin embargo, curiosamente algunos estudios en TEPT apuntan a un perfil inmunológico

heterogéneo: además de citocinas elevadas, hay reportes de *hiporeactividad* inmune o agotamiento de la respuesta inflamatoria en ciertos subgrupos de TEPT, posiblemente por mecanismos compensatorios tras la activación prolongada (p. ej., evidencias de una menor respuesta de microglía a estímulos endotóxicos en pacientes con TEPT)^(*). En general, aunque la literatura sobre ansiedad y TEPT es incipiente, existe apoyo a la noción de que la inflamación sistémica también participa en estos trastornos, quizá de forma modulada por factores como el sexo, la comorbilidad médica y el tiempo transcurrido desde el evento traumático (8,18).

(*) Nota: Los hallazgos de respuesta inmune suprimida en TEPT provienen de estudios experimentales recientes no incluidos formalmente en esta revisión, pero ilustran la complejidad de la neuroinmunología en trastornos relacionados con trauma.*

En resumen, a través de los principales trastornos psiquiátricos, **se observa un patrón transversal de disregulación de citocinas**, caracterizado típicamente por un aumento en mediadores proinflamatorios circulantes. La **Tabla 1** resume las principales alteraciones inmunoinflamatorias identificadas en algunos trastornos psiquiátricos comunes. Estas evidencias apoyan la hipótesis de que existe un vínculo fisiopatológico entre la activación inmune periférica y la sintomatología psiquiátrica. Sin embargo, cabe destacar que las alteraciones descritas son de

magnitud moderada y presentan variabilidad individual; no todos los pacientes muestran marcadores inflamatorios elevados, lo que sugiere que podría haber subtipos “inflamatorios” dentro de cada trastorno (2,4). Además, sigue sin dilucidarse por completo si la inflamación es un factor causal que contribuye al desarrollo de la enfermedad, o si, por el contrario, es en parte consecuencia del estrés crónico y otros factores asociados a la enfermedad (como hábitos de vida o comorbilidades). Estas cuestiones se explorarán más adelante.

Tabla 1. Principales alteraciones inmuno-inflamatorias en trastornos psiquiátricos adultos (hallazgos periféricos). Fuente: elaboración propia a partir de (3–6,8–11).

Trastorno psiquiátrico	Alteraciones inmunoinflamatorias principales
Depresión mayor	Elevación de citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α , IL-1 β) y PCR; en pacientes no tratados: también aumentos de IL-2, IL-4 e IL-10. Correlación de IL-6 y TNF- α con gravedad de síntomas (2,4–6).
Trastorno bipolar	Elevación de citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α , IL-8, IFN- γ) tanto en episodios maníacos como depresivos; incremento concomitante de citocinas antiinflamatorias (IL-4, IL-10). Persistencia de leve estado proinflamatorio en eutimia (9,10).
Esquizofrenia	Elevación de IL-6, IL-1 β , TNF- α e IL-1RA en primeros episodios psicóticos y exacerbaciones; IL-8 elevada en algunos estudios. Niveles de IL-6 y TNF- α asociados a mayor sintomatología negativa. Posible reducción parcial de marcadores con antipsicóticos (3,11).
Ansiedad (TAG)	Algunos pacientes con TAG muestran PCR e IL-6 elevadas (inflamación sistémica leve); hallazgos inconsistentes en otras citocinas (8). Estrés crónico y comorbilidades podrían modular la respuesta inflamatoria.
Estrés postraumático	Elevación moderada de IL-6, TNF- α y PCR asociada a severidad de síntomas en TEPT crónico. Subgrupos pueden presentar respuesta inmunitaria disfuncional (ej. posible “agotamiento” inmune tras estrés prolongado) (18).

Microglía y neuroinflamación en la patología psiquiátrica

En el sistema nervioso central, la **microglía** es la célula inmunitaria

residente responsable de la vigilancia y regulación de la homeostasis cerebral. En estado fisiológico, la microglía permanece

en un fenotipo *ramificado* de reposo, monitoreando el entorno neuronal, eliminando detritos y apoyando la plasticidad sináptica. Ante una agresión (infección, lesión o estrés), la microglía se activa, cambia a un fenotipo *ameboide*, prolifera y libera mediadores proinflamatorios (citocinas como IL-1 β , IL-6, TNF- α , quimiocinas, óxido nítrico), montando una respuesta neuroinflamatoria local. Si bien esta activación microglial es protectora en la fase aguda (ayuda a combatir patógenos y reparar tejidos), su activación crónica o disfuncional puede resultar neurotóxica, contribuyendo a disfunción sináptica y muerte neuronal (2,12).

La hipótesis neuroinflamatoria de los trastornos psiquiátricos postula que **la activación aberrante de la microglía podría desempeñar un rol clave en la génesis de síntomas psiquiátricos**. Evidencias provenientes de estudios post mórtem e investigaciones in vivo apoyan esta idea: se han hallado signos de activación microglial (como sobreexpresión de marcadores inflamatorios en cerebro) en pacientes con depresión, trastorno bipolar y esquizofrenia

(2,9,12). Por ejemplo, análisis post mórtem de cerebros de pacientes depresivos han mostrado mayor densidad de microglía activada en la corteza prefrontal y en el sistema límbico, en especial en individuos con depresión severa o que fallecieron por suicidio (9). Además, técnicas de neuroimagen molecular como la tomografía por emisión de positrones (PET) permiten evaluar la activación microglial en vivo mediante marcadores del *translocator protein* (TSPO), una proteína expresada en células inmunes activadas. Un metaanálisis reciente de estudios PET con trazadores de TSPO en depresión encontró un aumento promedio de ~18% en la disponibilidad de TSPO en diversas regiones corticales de pacientes con depresión mayor, incluyendo corteza cingulada anterior, ínsula, hipocampo y corteza prefrontal, en comparación con controles sanos (7). Este incremento sugiere la presencia de neuroinflamación difusa y activación microglial en el cerebro de pacientes depresivos. De forma concordante, en trastorno bipolar se comunicó por primera vez, mediante PET, un aumento significativo de la activación microglial en el hipocampo de

pacientes bipolares durante episodios depresivos, en comparación con sujetos sanos (10). En esquizofrenia, los hallazgos de PET han sido más variables, con algunos estudios mostrando aumento de TSPO en regiones cerebrales (indicando microglía activada) y otros sin diferencias; un metaanálisis transdiagnóstico no encontró elevación significativa de TSPO en esquizofrenia crónica, aunque sí en pacientes con depresión y enfermedad de Alzheimer, lo que sugiere que la neuroinflamación en la esquizofrenia podría estar presente principalmente en etapas iniciales o en subgrupos (12).

Los efectos de la microglía activada sobre la función cerebral pueden explicar manifestaciones clínicas. La microglía inflamada libera citocinas y radicales libres que pueden alterar la neurotransmisión: por ejemplo, altas concentraciones de IL-1 β y TNF- α en el cerebro reducen la plasticidad sináptica y la neurogénesis en el hipocampo, procesos vinculados a síntomas como anhedonia, deterioro cognitivo y apatía (2). Asimismo, la microglía regula el equilibrio sináptico mediante *poda sináptica*;

una activación excesiva podría llevar a una eliminación sináptica patológica, algo postulado en esquizofrenia donde se ha observado disminución de espinas dendríticas y sinapsis, asociada potencialmente a microglía hiperactiva (11). Estresores psicosociales crónicos pueden “potenciar” la reactividad microglial: estudios en animales y evidencia indirecta en humanos muestran que el estrés prolongado sensibiliza a la microglía, que ante nuevos desafíos libera más citocinas (2). Esto concuerda con hallazgos en depresión y ansiedad, donde antecedentes de trauma o estrés crónico se relacionan con mayor elevación de marcadores inflamatorios y peor evolución clínica, posiblemente mediado por microglía exacerbada.

Por otro lado, es importante mencionar que la relación microglía-enfermedad psiquiátrica es compleja. No todas las observaciones apoyan una neuroinflamación franca: algunos estudios PET en depresión mayor no hallaron diferencias en TSPO entre pacientes y controles, sugiriendo que la activación microglial cerebral

podría no ocurrir en todos los casos de depresión o que las técnicas disponibles aún tienen limitaciones de sensibilidad (12). Además, la microglía puede tener roles protectores: cierta activación controlada podría ayudar a eliminar residuos neurotóxicos y a restaurar el equilibrio sináptico tras el daño. De hecho, se ha propuesto que la microglía podría ser un “doble filo” (*yin-yang* de la neuroinflamación): su activación moderada podría ser beneficiosa en algunos contextos como respuesta adaptativa, mientras que una activación crónica desregulada conlleva efectos deletéreos (2).

En la actualidad, la mayoría de evidencias apunta a que **en diversos trastornos psiquiátricos existe al menos un subgrupo de pacientes con neuroinflamación medible**. La microglía, como efector principal de la respuesta inmune en el SNC, se encontraría en un estado proinflamatorio que contribuye a la sintomatología. Esto ha llevado a explorar intervenciones dirigidas a la microglía: por ejemplo, estudios clínicos preliminares han empleado fármacos con propiedades inhibitoras microgliales (como la

minociclina, un antibiótico con acción antiinflamatoria en SNC) mostrando algunos beneficios en síntomas depresivos y negativos de esquizofrenia, especialmente en pacientes con marcadores periféricos de inflamación elevados (9). Estos hallazgos respaldan la noción de que la microglía es una diana terapéutica potencial en psiquiatría.

En resumen, la **microglía disfuncional puede ser el nexo entre la inflamación periférica y los cambios neurobiológicos en trastornos mentales**. Las citocinas periféricas pueden activar microglía (atravesando áreas de barrera hematoencefálica o vía señales vagales), y a su vez la microglía activada amplifica la respuesta inflamatoria local liberando más citocinas en el cerebro (2,12). Esto establece un circuito autoperpetuante de neuroinflamación que podría cronificar la enfermedad. Comprender mejor los distintos estados microgliales (que hoy se sabe van más allá de la simple clasificación M1 proinflamatorio / M2 antiinflamatorio) en los contextos psiquiátricos, y cómo varían entre

individuos, será clave para desarrollar tratamientos más efectivos y personalizados.

El eje neuroinmune: comunicación bidireccional entre estrés e inflamación

El concepto de **eje neuroinmune** se refiere a la estrecha interacción entre el sistema nervioso (central y autónomo) y el sistema inmunitario. Esta comunicación es bidireccional: por un lado, las señales de estrés psicológico o neurológico pueden modular la actividad inmunitaria; por otro, la activación inmune periférica puede influir en el funcionamiento cerebral y el comportamiento. En los trastornos psiquiátricos, este eje suele encontrarse desregulado, contribuyendo a un círculo vicioso de estrés crónico e inflamación persistente.

Un componente central es el **eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS)**, principal vía neuroendocrina del estrés. En condiciones de estrés psicosocial crónico, el eje HHS se activa excesivamente: el hipotálamo libera CRH (hormona liberadora de corticotropina), la hipófisis secreta ACTH (hormona adrenocorticotropa)

y las glándulas suprarrenales producen glucocorticoides (principalmente cortisol). Los glucocorticoides tienen efectos moduladores sobre el sistema inmune, generalmente *antiinflamatorios* en condiciones agudas (inhiben la producción de citocinas proinflamatorias). Sin embargo, la activación crónica del eje HHS puede llevar a una **disrupción en la retroalimentación:** niveles constantemente elevados de cortisol pueden inducir resistencia a glucocorticoides en células inmunitarias (por desensibilización de sus receptores), perdiéndose así el efecto antiinflamatorio y permitiendo una producción descontrolada de citocinas (2). Este fenómeno se ha observado en depresión mayor y otros trastornos relacionados al estrés, donde se constata hipercortisolemia o alteraciones del ritmo diurno de cortisol junto con marcadores inflamatorios elevados, indicando una falla del cortisol para suprimir la inflamación (2). En efecto, algunos estudios señalan que pacientes con depresión e inflamación presentan *disfunción de los receptores de*

glucocorticoides, lo que impide frenar la respuesta inmune, perpetuando un estado proinflamatorio a pesar de niveles altos de cortisol circulante.

Por otra parte, las **catecolaminas** del sistema nervioso simpático (adrenalina, noradrenalina), liberadas también en respuesta al estrés, pueden influir directamente en órganos linfoides e inducir cambios en la composición de células inmunitarias y en la liberación de citocinas. La activación simpática crónica se ha asociado con un sesgo proinflamatorio de los monocitos y linfocitos circulantes (vía receptores adrenérgicos β), contribuyendo a mayores niveles de IL-6 y TNF- α en circulación (2). Simultáneamente, la inervación vagal (parasimpática) tiene un papel antiinflamatorio reflejo, a través de la “vía antiinflamatoria colinérgica”; pero en situaciones de estrés crónico, el tono vagal suele disminuir, restando este contrapeso antiinflamatorio. Esto explica en parte por qué individuos con baja variabilidad de la frecuencia cardíaca (un índice de tono vagal reducido) presentan niveles más altos de marcadores inflamatorios y mayor riesgo de depresión.

A la inversa, la **inflamación periférica comunica señales al cerebro** mediante múltiples rutas:

- La **vía humoral**: citocinas circulantes como IL-1 β e IL-6 pueden atravesar regiones con barrera hematoencefálica más permeable (por ejemplo, órganos circumventriculares) o unirse al endotelio cerebral e inducir la producción local de segundos mensajeros inflamatorios (prostaglandinas como PGE2) que difunden al parénquima cerebral. De este modo, una elevación de citocinas en sangre (por infección o por enfermedades inflamatorias) se traduce en señal inflamatoria detectada por neuronas en áreas hipotalámicas y límbicas.
- La **vía neural**: terminaciones del nervio vago y de nervios sensoriales periféricos pueden detectar citocinas e inflamomas en tejidos periféricos y transmitir impulsos al tronco encefálico (núcleo del tracto solitario) que luego impactan estructuras superiores. Esta vía neurógena explica la rápida inducción de “conducta de

enfermedad" ante inflamación sistémica: por ejemplo, en estudios experimentales, la administración de endotoxina que eleva IL-1 en periferia provoca en pocas horas síntomas de tipo depresivo (anhedonia, fatiga, hipertermia) mediados en gran parte por señales vagas al cerebro (2).

- La **vía celular**: en situaciones de inflamación crónica, la barrera hematoencefálica puede volverse más permeable. Esto permite la infiltración de células inmunes (como monocitos) al SNC. Dichas células pueden diferenciarse en macrófagos residentes y potenciar la activación microglial, generando neuroinflamación. Evidencia de autopsias en pacientes con trastornos psiquiátricos ha encontrado aumentos sutiles de macrófagos perivasculares y linfocitos T en cerebro, lo que sugiere que incluso sin infección, la inflamación sistémica prolongada facilita un diálogo celular inmunitario con el SNC (11).

El impacto cerebral de las señales inflamatorias periféricas es significativo: produce la conocida **"conducta de enfermedad"**, un conjunto de síntomas adaptativos que incluyen letargo, retraimiento social, anhedonia, somnolencia, pérdida de apetito y alteraciones cognitivas leves. Esta conducta, útil durante una infección para conservar energía y facilitar la recuperación, **es muy similar a los síntomas nucleares de la depresión** (2). De hecho, se cree que la exposición a citocinas puede inducir depresión en individuos vulnerables. Un dato clínico relevante es que pacientes tratados con citocinas por enfermedades médicas (por ejemplo, tratamiento con interferón- α en hepatitis C o cáncer) desarrollan tasas elevadas de depresión mayor durante el curso del tratamiento: hasta 30-50% presentan síntomas depresivos clínicamente significativos tras semanas de terapia con interferón, un efecto atribuido a la activación inflamatoria en el cerebro que altera neurotransmisores (2,9). Estos casos de "depresión inducida por inmunoterapia" brindan evidencia causal de que la inflamación puede

desencadenar trastornos del estado de ánimo en humanos predispuestos.

Además de los efectos directos sobre la neurotransmisión (las citocinas pueden reducir la serotonina aumentando la actividad de la enzima indolamina-2,3-dioxigenasa, desviando el triptófano hacia la vía de ácido quinolínico neurotóxico, contribuyendo a desbalance serotoninérgico y glutamatérgico) (2,9), la inflamación crónica también influye en otros sistemas relevantes: *eje dopaminérgico* (las citocinas pueden disminuir la señalización dopaminérgica mesolímbica, vinculada a la anhedonia), *factores neurotróficos* (inflamación reduce la expresión del BDNF, afectando la plasticidad sináptica y neurogénesis) y *eje hormonal tiroideo y de crecimiento* (la IL-6 crónica puede alterar ejes endocrinos, sumándose a síntomas depresivos).

En síntesis, el **eje neuroinmune** actúa como puente entre la mente y el sistema inmunológico: el estrés psicológico crónico promueve inflamación sistémica, y la inflamación sistémica retroalimenta alterando la función cerebral y el

comportamiento. Este ciclo puede mantener y agravar la enfermedad psiquiátrica. La comprensión de este eje ha abierto nuevas perspectivas terapéuticas: técnicas de manejo de estrés (como meditación, ejercicio físico regular) han mostrado reducir marcadores inflamatorios sistémicos, sugiriendo que intervenir sobre el estrés podría atenuar la inflamación asociada a la enfermedad mental. Inversamente, intervenciones biológicas dirigidas a la inflamación (antiinflamatorios, antagonistas de citocinas) podrían romper el círculo vicioso al disminuir la señal proinflamatoria hacia el cerebro, facilitando la mejoría de síntomas en ciertos pacientes (2,15).

Inflamación subclínica y relevancia clínica en psiquiatría

Se denomina **inflamación subclínica de bajo grado** al estado en el cual un individuo presenta elevaciones leves pero sostenidas de marcadores inflamatorios sistémicos, sin manifestaciones clínicas de infección o enfermedad inflamatoria aguda. Típicamente, se define por concentraciones de PCR ligeramente elevadas (ej. 1–10 mg/L) y citocinas plasmáticas en el límite alto de la normalidad. Este estado de

inflamación silenciosa se ha vinculado a múltiples condiciones crónicas (obesidad, diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular) y también ha emergido como un hallazgo frecuente en trastornos psiquiátricos, en particular en la depresión.

Como mencionamos, aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con depresión mayor presenta PCR elevada > 3 mg/L, indicando inflamación de bajo grado (4). Incluso niveles moderados de PCR (>1 mg/L) se observan en más de la mitad de pacientes depresivos en ciertos estudios, porcentajes mayores que en poblaciones control comparables (4). Esta inflamación subclínica podría funcionar como **un factor modulador del curso clínico y de la respuesta al tratamiento**. Por ejemplo, evidencias sugieren que los pacientes depresivos con marcadores inflamatorios elevados tienden a responder peor a antidepresivos convencionales (ISRS, duales) que aquellos sin inflamación. Un metaanálisis reportó que niveles altos de IL-8 y otras citocinas se asociaban con menor tasa de respuesta a antidepresivos a

las 6–12 semanas (9). Asimismo, en esquizofrenia se ha visto que la presencia de síndrome metabólico (y por ende inflamación sistémica asociada) correlaciona con mayor severidad de síntomas negativos y cognitivos.

Las causas de esta inflamación subclínica en pacientes psiquiátricos son multifactoriales. Parte puede ser intrínseca a la fisiopatología del trastorno (como discutimos, activación neuroinmune); pero en gran medida **factores comórbidos y de estilo de vida contribuyen**: la obesidad y el sobrepeso son comunes en depresión, bipolar y esquizofrenia, y el tejido adiposo visceral es un órgano proinflamatorio (adipocinas como leptina, IL-6 derivada de adipocitos); el sedentarismo, dietas poco saludables ricas en azúcares y grasas saturadas (frecuentes en algunos pacientes por hábitos o efectos secundarios de medicación) promueven inflamación; el tabaquismo, prevalente en esquizofrenia y otros trastornos, eleva marcadores inflamatorios crónicos; alteraciones del sueño (insomnio crónico) también incrementan PCR e IL-6; y

enfermedades médicas concurrentes (hipertensión, resistencia a insulina, enfermedades periodontales) pueden sostener un estado inflamatorio basal. Por tanto, el paciente psiquiátrico a menudo tiene un **perfil de riesgo inflamatorio** por la convergencia de estos factores.

No obstante, incluso controlando por dichas variables, persiste una asociación independiente entre trastorno psiquiátrico e inflamación de bajo grado (1,2). Esto sugiere que **la inflamación subclínica podría ser no solo una consecuencia de comorbilidades, sino también un componente intrínseco de ciertos subtipos de trastornos mentales**. En depresión, se ha propuesto la existencia de un subtipo “inflamatorio” de depresión: pacientes con fatiga, aumento de apetito, sueño excesivo, marcadores elevados (IL-6, PCR) y a veces resistencia a antidepresivos, en contraste con un subtipo “no inflamatorio” caracterizado más por ansiedad, insomnio y sin elevación de citocinas (2). Esta dicotomía, aunque simplificada, está respaldada por hallazgos de que síntomas somáticos como fatiga,

hipoactividad psicomotora y malestar físico son más prominentes en pacientes depresivos con mayor inflamación, mientras que aquellos sin elevación de citocinas tienden a manifestar más síntomas “cognitivos/afectivos” clásicos (tristeza, culpa, ansiedad) (2). De igual modo, en esquizofrenia se investiga si la inflamación subclínica puede señalar un fenotipo con curso más crónico y refractario, o mayor deterioro cognitivo.

Desde el punto de vista clínico, la presencia de inflamación subclínica podría guiar intervenciones adicionales. Por ejemplo, en pacientes psiquiátricos con PCR elevada y factores de riesgo cardiometabólico, las guías recomiendan abordajes integrales: cambios en estilo de vida (dieta antiinflamatoria, ejercicio) y manejo agresivo de comorbilidades (control de peso, dislipidemias) no solo por salud general sino con la expectativa de mejorar resultados psiquiátricos. Asimismo, el nivel de inflamación podría emplearse en un futuro como biomarcador para personalizar tratamientos: varios ensayos han explorado añadir antiinflamatorios en pacientes con depresión resistente e

inflamación alta, encontrando en algunos casos mejoría sintomática significativa donde los antidepresivos solos fallaban (15,16). Por ejemplo, el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs como celecoxib) o fármacos biológicos bloqueadores de citocinas (influximab anti-TNF) ha mostrado cierta eficacia antidepresiva en subgrupos con PCR o TNF elevados, pero poca o nula eficacia en pacientes sin inflamación (15). Esto sugiere que la inflamación subclínica identifica pacientes que podrían beneficiarse de terapias inmunomoduladoras adyuvantes.

No obstante, **la inflamación subclínica plantea desafíos**: no es específica de trastornos psiquiátricos y podría reflejar “terreno” genético o exposicional (p. ej., trauma infantil) común tanto a inflamación como a la enfermedad mental, sin implicar causalidad directa. Estudios longitudinales poblacionales han hallado que niños con niveles altos de IL-6 o PCR presentan mayor riesgo de desarrollar depresión y psicosis en la adultez, lo que sugiere que una predisposición inflamatoria precede a la manifestación clínica (1). Esto

abre interrogantes: ¿podría la inflamación ser un factor de riesgo modificable para prevenir enfermedad mental en poblaciones vulnerables? O inversamente, ¿es un epifenómeno de otros factores de riesgo (estrés, adversidad temprana) que ejercen la verdadera causalidad? Actualmente, se investiga si intervenciones antiinflamatorias tempranas en individuos con altos niveles de inflamación (pero aún sin trastorno psiquiátrico) podrían reducir la incidencia de depresión u otras patologías – un campo todavía incipiente.

En conclusión, **la inflamación sistémica subclínica** es un hallazgo común en pacientes con trastornos psiquiátricos y tiene relevancia clínica en términos de diagnóstico diferencial, pronóstico y tratamiento. Su presencia sugiere la necesidad de un abordaje multidisciplinario que atienda la salud física integral del paciente psiquiátrico (dieta, ejercicio, control de comorbilidades) como parte del tratamiento. Asimismo, avala la exploración de estrategias terapéuticas innovadoras enfocadas en modular la respuesta inflamatoria en subgrupos seleccionados de

pacientes, lo cual enlaza con las consideraciones terapéuticas que veremos a continuación.

Implicaciones terapéuticas y perspectivas futuras

El reconocimiento del papel del sistema inmuno-inflamatorio en los trastornos psiquiátricos ha impulsado nuevas líneas de tratamiento y de investigación clínica: la **psicofarmacología antiinflamatoria**. Si la inflamación contribuye a los síntomas en un subgrupo de pacientes, entonces reducir dicha inflamación podría aliviar la enfermedad. En años recientes se han llevado a cabo ensayos clínicos para evaluar la eficacia de distintas intervenciones antiinflamatorias como coadyuvantes de los tratamientos psiquiátricos estándar.

Algunas intervenciones estudiadas incluyen:

- **Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):** Fármacos como el celecoxib (inhibidor selectivo de COX-2) se han probado añadidos a antidepresivos o antipsicóticos. Metaanálisis indican que los

AINEs pueden producir mejoras significativas en síntomas depresivos cuando se usan como adyuvantes, especialmente en pacientes con depresión mayor resistente (15). Por ejemplo, en varios ensayos controlados, celecoxib asociado a un ISRS aceleró y potenció la respuesta antidepresiva versus placebo, encontrándose reducciones mayores en la puntuación de depresión en quienes recibieron el antiinflamatorio. En esquizofrenia, celecoxib adyuvante al tratamiento antipsicótico mostró beneficios modestos en síntomas negativos en algunos estudios. Sin embargo, los resultados globales con AINEs han sido heterogéneos, y se requieren más estudios para definir en qué pacientes son más útiles.

- **Antagonistas de citocinas específicas:** Se han explorado fármacos biológicos utilizados en enfermedades autoinmunes – por ejemplo, **infliximab**, un anticuerpo monoclonal anti-TNF- α . Un ensayo notable (Raison et al.) probó infliximab en depresión

resistente; en la muestra total no hubo efecto antidepresivo significativo, pero en el subgrupo de pacientes con PCR elevada (>5 mg/L) sí se observó una mejoría clínica mayor con infliximab versus placebo (15). Esto respalda la idea de “medicina de precisión” según el perfil inflamatorio. Otros agentes biológicos (tocilizumab anti-IL-6, etanercept anti-TNF) están siendo investigados en pequeños estudios abiertos para depresión y esquizofrenia con resultados preliminares alentadores en marcadores biológicos y algunos síntomas cognitivos, aunque aún sin conclusiones firmes.

- **Ácidos grasos omega-3 y antioxidantes:** Los ácidos grasos omega-3 (ej. EPA, DHA) tienen propiedades antiinflamatorias leves; metaanálisis sugieren que dosis altas de omega-3 pueden tener un pequeño efecto beneficioso en depresión mayor, posiblemente modulando la producción de citocinas y eicosanoides proinflamatorios. De igual forma, antioxidantes

como la *N-acetilcisteína* (NAC) que influyen en la glía y el glutatión, han mostrado mejorar algunos síntomas negativos en esquizofrenia y estabilizar el estado de ánimo en trastorno bipolar, hipotéticamente por reducir el estrés oxidativo e inflamación neuroglial (9).

- **Antibióticos con acción inmune-moduladora:** La *minociclina*, un antibiótico tetraciclínico, cruza la barrera hematoencefálica y posee propiedades inhibitorias de la microglía y reducciones de citocinas. Ensayos de minociclina en esquizofrenia temprana reportaron mejoría significativa de síntomas negativos y cognitivos comparado con placebo, y en depresión resistente algunos casos indican efecto antidepresivo (9). Estos hallazgos han generado interés en reposicionar minociclina y otros antibióticos inmunomoduladores como terapias complementarias.
- **Moduladores inmunometabólicos:** Debido al

vínculo entre inflamación y metabolismo, fármacos que mejoran el perfil metabólico podrían tener beneficio psiquiátrico indirecto. Por ejemplo, la *metformina* (sensibilizador a insulina con efectos antiinflamatorios) ha mostrado reducir síntomas depresivos en pacientes con depresión y resistencia a insulina, al tiempo que baja marcadores como IL-6. Asimismo, tratamientos anticitocinas utilizados en diabetes tipo 2 (ej. antagonistas de IL-1) se están evaluando por su potencial efecto sobre humor y cognición.

Si bien estas aproximaciones son prometedoras, es fundamental enfatizar que **no todos los pacientes psiquiátricos son candidatos a terapias antiinflamatorias**. Actualmente, la identificación de los pacientes con inflamación relevante es crucial. Medir PCR de alta sensibilidad y un panel de citocinas periféricas podría volverse parte de la evaluación clínica en el futuro para guiar la toma de decisiones terapéuticas (2). Sin embargo, hoy por hoy estas pruebas

no son de uso rutinario en psiquiatría general debido a la falta de lineamientos claros y a la superposición de otras condiciones.

Otra consideración es que, dado el carácter complejo y multifactorial de los trastornos mentales, **las intervenciones antiinflamatorias probablemente funcionen mejor combinadas con los tratamientos psicosociales y psicofarmacológicos existentes** en lugar de reemplazarlos. Por ejemplo, reducir la inflamación podría potenciar la efectividad de un antidepresivo o antipsicótico, pero difícilmente por sí solo resolvería todos los síntomas. Los estudios combinados (ej. antidepresivo + antiinflamatorio) han mostrado aditividad de efectos (15). Además, mejoras en hábitos saludables (dieta balanceada, actividad física regular, manejo del estrés) son intervenciones seguras que pueden bajar la inflamación crónica y simultáneamente beneficiar la salud mental; por ello están recomendadas como parte integral del plan terapéutico en depresión y esquizofrenia.

Desde el punto de vista preventivo, abordar la inflamación puede

también ser beneficioso. Por ejemplo, tratar agresivamente condiciones como obesidad abdominal, síndrome metabólico o deficiencia de vitamina D en pacientes con trastorno bipolar podría no solo mejorar su salud física sino potencialmente disminuir la frecuencia o severidad de episodios afectivos, dado el nexo inflamatorio (9). Asimismo, la vacunación y el tratamiento oportuno de infecciones podrían especulativamente reducir “segundos golpes” inmunes que exacerben la vulnerabilidad psiquiátrica. Estas áreas necesitan investigación formal, pero conceptualmente ilustran la importancia de ver al paciente psiquiátrico de manera holística.

En cuanto a **perspectivas futuras**, la investigación en neuroinmunología psiquiátrica avanza rápidamente. Algunas direcciones prometedoras incluyen:

- **Biomarcadores combinados:** en lugar de un solo marcador, probablemente la combinación de múltiples citocinas, junto con datos clínicos y genéticos, permitirá perfilar a los pacientes. Por ejemplo, modelos predictivos que integren IL-6, PCR, polimorfismos de genes de citocinas y datos clínicos podrían identificar a quién le irá bien con un antiinflamatorio.
- **Nuevas dianas inmunes:** investigar más allá de citocinas clásicas. Se exploran roles de la inflamación del intestino y la microbiota (el eje microbiota-intestino-cerebro), del sistema complemento en poda sináptica (particularmente en esquizofrenia, donde componentes del complemento C4 se asocian a microglía hiperactiva), y de la inmunidad adaptativa (autoanticuerpos contra antígenos neuronales que podrían causar síntomas neuropsiquiátricos). En este último punto, una pequeña proporción de pacientes con psicosis o depresión puede tener autoanticuerpos (por ejemplo contra el receptor NMDA) – una entidad distinta pero relevante, ya que implicaría tratamiento inmunosupresor específico.
- **Terapias personalizadas:** se están diseñando ensayos clínicos estratificados, donde

solo pacientes con inflamación elevada son randomizados a recibir antiinflamatorios, para confirmar la eficacia en esa población diana. Si estos ensayos son positivos, en el futuro podríamos ver el uso clínico de, por ejemplo, antagonistas de TNF en “depresión resistente con inflamación alta”.

- **Inmunomodulación dirigida a microglía:** se investigan moléculas capaces de reducir la activación microglial patológica sin suprimir por completo su función (por ejemplo, moduladores de la proteína TSPO de segunda generación, o inhibidores de la cascada inflamatoria intracelular NF- κ B en microglía). Estas terapias, aún en fases preclínicas, podrían ofrecer opciones más específicas y con menos efectos sistémicos que los antiinflamatorios actuales.

En suma, las implicaciones terapéuticas de considerar el papel inmuno-inflamatorio en psiquiatría son amplias. Si bien todavía ninguna guía clínica de rutina indica medir citocinas o prescribir

antiinflamatorios para todos los pacientes, la **medicina psiquiátrica se mueve hacia un modelo integrativo bio-psico-social que incorpore el estado inmunológico**. La identificación y tratamiento de la inflamación cuando está presente podría volverse parte del estándar de cuidado en subgrupos de pacientes, marcando una transición hacia tratamientos más personalizados.

4. Conclusiones

La evidencia científica reunida en la última década refuerza la noción de que el sistema inmuno-inflamatorio desempeña un papel relevante en los trastornos psiquiátricos. Se han detectado alteraciones consistentes en múltiples niveles: periféricamente, con elevación de citocinas proinflamatorias y marcadores de inflamación subclínica en pacientes con depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia y algunos trastornos de ansiedad; y centralmente, con indicios de activación microglial y neuroinflamación que podrían interferir con la neurotransmisión y la plasticidad cerebral. Estos hallazgos han dado lugar al concepto de “neuroinflamación” como un

componente de la fisiopatología psiquiátrica, integrando la clásica dicotomía mente-cuerpo en una visión unificada donde los procesos inmunes y psicológicos se influyen mutuamente (1,2).

No obstante, es fundamental destacar que la relación entre inflamación y trastorno mental es compleja y probablemente bidireccional. Por un lado, un estado inflamatorio crónico puede contribuir a la aparición o agravamiento de síntomas psiquiátricos – evidenciado por estudios donde la inducción de inflamación genera síntomas de depresión, o por asociaciones longitudinales entre niveles elevados de citocinas y riesgo futuro de depresión/psicosis (1,2). Por otro lado, sufrir un trastorno psiquiátrico grave conlleva estrés crónico, alteraciones hormonales y de estilo de vida que a su vez promueven la inflamación, cerrando así un círculo de retroalimentación. Además, tanto la vulnerabilidad a la enfermedad mental como a respuestas inmunes alteradas pueden compartir bases genéticas y ambientales comunes (por ejemplo, un individuo con antecedentes de trauma infantil puede desarrollar hiperreactividad

inflamatoria y mayor riesgo de depresión, sin que uno cause directamente al otro sino ambos derivados del trauma). Por lo tanto, aunque la asociación inflamación-psicopatología está bien establecida, la causalidad exacta sigue investigándose.

Pese a estas complejidades, las implicaciones prácticas ya se vislumbran. La evaluación del perfil inflamatorio podría incorporarse en la caracterización de pacientes, y las intervenciones antiinflamatorias emergen como un complemento valioso en ciertos casos (15,16). La psiquiatría, históricamente centrada en neurotransmisores y psicoterapia, expande ahora sus horizontes hacia una disciplina integrativa donde términos como citocinas, microglía o NF- κ B pasan a formar parte del vocabulario clínico. Este cambio de paradigma abre oportunidades para mejorar la calidad de vida de los pacientes: tratamientos más holísticos que aborden tanto la mente como el cuerpo, personalizando estrategias según si un paciente presenta, por ejemplo, inflamación alta con resistencia terapéutica (posible candidato a terapia antiinflamatoria) versus otro

sin indicios inflamatorios (en quien tal estrategia sería innecesaria).

En conclusión, el papel del sistema inmuno-inflamatorio en los trastornos psiquiátricos es un campo de intensa investigación que ha proporcionado evidencia sustancial de interacción entre el sistema inmunológico y la salud mental. Aunque aún quedan interrogantes (por ejemplo, identificar marcadores específicos de cada trastorno, determinar cuándo la inflamación es factor causal primario o secundario, y desarrollar terapias inmunes más selectivas), los hallazgos actuales ya permiten reconceptualizar muchos trastornos psiquiátricos como condiciones sistémicas en las que el cerebro no está aislado, sino en constante diálogo con el cuerpo. Esta perspectiva integrada ofrece la promesa de nuevas vías diagnósticas y terapéuticas, acercándonos a una psiquiatría de precisión que tenga en cuenta la dimensión inmunológica de la persona. El reto a futuro será traducir este conocimiento en beneficios tangibles, identificando qué pacientes se beneficiarán de intervenciones dirigidas al sistema inmuno-inflamatorio y garantizando

que dichos tratamientos sean seguros y efectivos. La colaboración interdisciplinaria entre psiquiatras, inmunólogos y endocrinólogos será clave para desentrañar completamente la intrincada relación entre la mente y la inflamación, avanzando así en el manejo integral de los trastornos mentales.

Bibliografía

1. Khandaker GM, Dantzer R, Jones PB. Immunopsychiatry: important facts. *Psychol Med.* 2017;47(13):2229–2237.
2. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The bidirectional relationship of depression and inflammation: Double trouble. *Neuron.* 2020;107(2):234–256.
3. Momtazmanesh S, Zare-Shahabadi A, Rezaei N. Cytokine alterations in schizophrenia: an updated review. *Front Psychiatry.* 2019;10:892.
4. Osimo EF, Baxter LJ, Lewis G, Jones PB, Khandaker GM. Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychol Med.* 2019;49(12):1958–1970.

5. Osimo EF, Pillinger T, Rodriguez IM, et al. Inflammatory markers in depression: a meta-analysis of mean differences and variability in 5166 patients and 5083 controls. *Brain Behav Immun.* 2020;87:901–909.
6. Gędek A, Modrzejewski S, Materna M, et al. Altered cytokine levels in first-episode and antidepressant-naïve patients with major depression: a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci.* 2025;26(21):10362.
7. Eggerstorfer B, Kim JH, Cumming P, Lanzenberger R, Gryglewski G. Meta-analysis of molecular imaging of translocator protein (TSPO) in major depression. *Front Mol Neurosci.* 2022;15:981442.
8. Hou R, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between peripheral cytokines and generalised anxiety disorder. *BMJ Open.* 2020;9(7):e027925.
9. Poletti S, Mazza MG, Benedetti F. Inflammatory mediators in major depression and bipolar disorder. *Transl Psychiatry.* 2024;14(1):247.
10. Benedetti F, Aggio V, Pratesi ML, et al. Neuroinflammation in bipolar depression. *Front Psychiatry.* 2020;11:71.
11. Zhu H, Guan A, et al. Noteworthy perspectives on microglia in neuropsychiatric disorders. *J Neuroinflammation.* 2023;20(1):170.
12. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(1):22–34.
13. 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.
14. Enache D, Pariante CM, Mondelli V. Markers of central inflammation in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of cerebrospinal fluid studies. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(9):1018–1028.
15. Kappelmann N, Lewis G, Dantzer R, et al. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Mol Psychiatry.* 2018;23(2):335–343.

16. Bai S, Guo W, Feng Y, et al. Efficacy of anti-inflammatory agents in depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(1):21–32.
17. Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, et al. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(3):258–270.
18. Passos IC, Vasconcelos-Moreno MP, Costa LG, et al. Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(11):1002–1012.
19. Himmerich H, Patsalos O, Lichtblau N, Ibrahim M, Dalton B. Cytokine research in depression: principles, challenges, and perspectives. *Front Psychiatry*. 2019;10:30.
20. Nettis MA, Pariante CM, Bruni AC, et al. Peripheral immune biomarkers and response to antidepressant treatment in depression: an updated literature review. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):467.