

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO
COMISIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN.**



**NEUROINFLAMACIÓN COMO RIESGO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS Y
PSIQUIÁTRICAS.**

TESIS

PRESENTADA A LAS AUTORIDADES DEL CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS

POR

ESTUDIANTE:

ALEJANDRA MISHEL LÓPEZ DE LEÓN

**PREVIO A CONFERIRSELE EL TÍTULO DE MÉDICO Y CIRUJANO EN EL GRADO
DE LICENCIATURA.**

ASESORES:

**Dr. JORGE GUTIÉRREZ HAZBUN
CARDIÓLOGO INTERNISTA
COLEGIADO: 11,055.**

**LICDA. MARIA ELISA
ESCOBAR MALDONADO
PSICÓLOGA
COLEGIADO: 2,125.**

REVISOR:

**ING. INDUSTRIAL, MsC. GENNER ALEXANDER OROZCO GONZÁLEZ
MAESTRIA EN DOCENCIA UNIVERSITARIA
COLEGIADO: 8,786.**

COORDINADOR DE COTRAG

**PhD. Dr. JUAN JOSÉ AGUILAR SÁNCHEZ
EXPERTO EN INVESTIGACIÓN Y EDUCACIÓN.
COLEGIADO: 2,343**

**SAN MARCOS, NOVIEMBRE DE 2024.
“ID Y ENSEÑAD A TODOS”.**

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO

AUTORIDADES UNIVERSITARIAS
MIEMBROS DEL CONSEJO DIRECTIVO

DIRECTOR	MsC. Juan Carlos López Navarro
SECRETARIO CONSEJO DIRECTIVO	Licda. Astrid Fabiola Fuentes Mazariegos.
REPRESENTANTE DOCENTES	Ing. Agr. Roy Walter Villacinda Maldonado.
REPRESENTANTE ESTUDIANTIL	Lic. Oscar Alberto Ramírez Monzón
REPRESENTANTE ESTUDIANTIL	Br. Luis David Corzo Rodríguez.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS

CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO

MIEMBROS DE LA COORDINACIÓN ACADÉMICA

PhD. Dr. Robert Enrique Orozco Sánchez.	COORDINADOR ACADÉMICO
Ing. Agr. Carlos Antulio Barrios Morales.	COORDINADOR CARRERA DE TÉCNICO EN PRODUCCIÓN AGRÍCOLA E INGENIERO AGRÓNOMO CON ORIENTACIÓN EN AGRICULTURA SOSTENIBLE
Lic. Antonio Ethiel Ochoa López.	COORDINADOR CARRERA DE PEDAGOGÍA Y CIENCIAS DE LA EDUCACIÓN
Licda. Aminta Esmeralda Guillén Ruíz.	COORDINADORA CARRERA DE TRABAJO SOCIAL, TÉCNICO Y LICENCIATURA
Ing. Víctor Manuel Fuentes López.	COORDINADOR CARRERA DE ADMINISTRACIÓN DE EMPRESAS, TÉCNICO Y LICENCIATURA
Lic. Mauro Estuardo Rodríguez Hernández.	COORDINADORA CARRERA DE ABOGADO Y NOTARIO Y LICENCIATURA EN CIENCIAS JURÍDICAS Y SOCIALES
Dr. Byron Geovany García Orozco.	COORDINADOR CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO
Lic. Nelson de Jesús Bautista López.	COORDINADOR PEDAGOGÍA EXTENSIÓN SAN MARCOS
Licda. Julia Maritza Gándara González.	COORDINADORA EXTENSIÓN MALACATÁN
Licda. Mirna Lisbet de León Rodríguez.	COORDINADORA EXTENSIÓN TEJUTLA

Lic. Marvin Evelio Navarro Bautista.	COORDINADOR EXTENSIÓN TACANÁ
PhD. Dr. Robert Enrique Orozco Sánchez.	COORDINADOR INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN
Lic. Mario René Requena.	COORDINADOR DE ÁREA DE EXTENSIÓN
Ing. Oscar Ernesto Chávez Ángel.	COORDINADOR CARRERA DE INGENIERÍA CIVIL
Lic. Carlos Edelmar Velázquez González.	COORDINADOR CARRERA DE CONTADURÍA PÚBLICA Y AUDITORIA
Ing. Miguel Amílcar López López.	COORDINADOR EXTENSIÓN IXCHIGUAN
Lic. Danilo Alberto Fuentes Bravo.	COORDINADOR CARRERA DE PROFESORADO BILINGÜE
Lic. Yovani Alberto Cux Chan.	COORDINADOR CARRERAS SOCIOLOGÍA, CIENCIAS POLÍTICAS Y RELACIONES INTERNACIONALES

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO

COORDINACIÓN DE LA CARRERA DE MEDICO Y CIRUJANO

COORDINADOR DE LA CARRERA:	Dr. Byron Geovany García Orozco.
COORDINACIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS:	Ing. Genner Alexander Orozco González.
COORDINACIÓN DE CIENCIAS SOCIALES:	Licda. María Elisa Escobar Maldonado.
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN:	PhD. Dr. Juan José Aguilar Sánchez.
COORDINACIÓN DE CIENCIAS CLÍNICAS:	Dra. Gloria Bonifilia Fuentes Orozco.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO

MIEMBROS DE LA COMISIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN

PRESIDENTE	PhD. Dr. Juan José Aguilar Sánchez.
SECRETARIA	Licda. María Elisa Escobar Maldonado.
SECRETARIO	Ing. Genner Alexander Orozco González
	Dr. Manglio Alejandro Ruano Ruiz.
	Dra. María Elena Solórzano de León.
	Dra. María Rebeca Bautista Orozco.
	Dra. Damaris Hilda Juárez Rodríguez.
	Dra. María de los Ángeles Navarro Almengor.
	Dr. Milgen Herminio Tul Velásquez.
	Dr. Byron Geovany García Orozco.
	Dra. Migdalia Azucena Gramajo Pérez.
	Ing. Agr. Roy Walter Villacinda Maldonado.
	Dra. Yenifer Lucrecia Velásquez Orozco.
	Dra. Gloria Bonifilia Fuentes Orozco.
	Dra. Jenny Vannesa Orozco Míncuez.
	Dra. Lourdes Karina Orozco Godínez.
	Dr. Allan Cristian Cifuentes López.
	Dr. José Manuel Consuegra López.
	Dr. Leonel José Alfredo Almengor Gutiérrez.
	Dr. Miguel Ángel Velásquez Orozco.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO

TRIBUNAL EXAMINADOR

DIRECTOR:	MsC. Juan Carlos López Navarro
COORDINADORA ACADÉMICA:	PhD. Dr. Robert Enrique Orozco Sánchez.
COORDINADOR MÉDICO Y CIRUJANO:	Dr. Byron Geovany García Orozco
ASESORA:	Licda. María Elisa Escobar Maldonado
ASESOR:	Dr. Jorge Gutiérrez Hazbun
REVISOR:	Ing. Industrial, MsC. Genner Alexander Orozco Gonzáles



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala
Centro Universitario de San Marcos

San Marcos, 16 agosto de 2,024

Comisión de Trabajos de Graduación
Centro Universitario de San Marcos
Carrera Médico y Cirujano

De manera más atenta y cordial me dirijo a ustedes, deseándoles éxitos en sus labores diarias.

Por medio de la presente, me permito informarles que he tenido bajo mi cargo la asesoría del trabajo de graduación titulado "Neuroinflamación como riesgo de enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas" de la estudiante Alejandra Mishel López de León, con No. De carné: 201344402.

Esta investigación cumple con los requisitos establecidos en el normativo de graduación de tesis de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, por lo que emito **DICTAMEN FAVORABLE** y solicito que proceda a la revisión y aprobación correspondiente para el trámite de examen general público.

Les agradezco su fina atención y buena consideración a la misma, sin más sobre el particular, como su atento servidor.

f. 

LICENCIADA
María Elisa Escobar M.
PSICOLOGA
Colegiada No. 2,125

Licda. María Elisa Escobar Maldonado
Asesora de Tesis
Colegiada No. 2125
Psicóloga.



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala
Centro Universitario de San Marcos

San Marcos, 16 de agosto de 2024

Comisión de Trabajos de Graduación
Centro Universitario de San Marcos
Carrera Médico y Cirujano

De manera más atenta y cordial me dirijo a ustedes, deseándoles éxitos en sus labores diarias.

Por medio de la presente, me permito informarles que he tenido bajo mi cargo la asesoría del trabajo de graduación titulado "Neuroinflamación como riesgo de enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas" de la estudiante Alejandra Mishel López de León, con No. De carné: 201344402.

Esta investigación cumple con los requisitos establecidos en el normativo de graduación de tesis de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, por lo que emito **DICTAMEN FAVORABLE** y solicito que proceda a la revisión y aprobación correspondiente para el trámite de examen general público.

Les agradezco su fina atención y buena consideración a la misma, sin más sobre el particular, como su atento servidor.

f. 

Dr. Jorge Gutiérrez Hazbun
Asesor de Tesis
Colegiado No. 11,055
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
Y CARDIOLOGIA.

Dr. Jorge Gutiérrez Hazbun
Carné No. 201344402
COL. 1-055



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala
Centro Universitario de San Marcos

San Marcos, 18 de septiembre de 2,024

Comisión de Trabajos de Graduación
Centro Universitario de San Marcos
Carrera Médico y Cirujano

De manera más atenta y cordial me dirijo a ustedes, deseándoles éxitos en sus labores diarias.

Por medio de la presente, me permito informarles que he tenido bajo mi cargo la revisión del trabajo de graduación "Neuroinflamación como riesgo de enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas" de la estudiante Alejandra Mishel López de León, con No. De carné: 201344402.

Esta investigación cumple con los requisitos establecidos en el normativo de graduación de tesis de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, por lo que emito **DICTAMEN FAVORABLE** y solicito que proceda a la revisión y aprobación correspondiente para el trámite de examen general público.

Les agradezco su fina atención y buena consideración a la misma, sin más sobre el particular, como su atento servidor.

f. 

Genner Orozco
INGENIERO INDUSTRIAL
Col. No. 8786

Ing. Industrial, MsC. Genner Alexander Orozco González
Revisor de Tesis
Colegiado No.8,786
San Marcos.



LA INFRASCrita SECRETARIA DEL COMITÉ DE TRABAJO DE GRADUACIÓN, DE LA CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO, DEL CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS, DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, CERTIFICA: LOS PUNTOS: PRIMERO, SEGUNDO, TERCERO, CUARTO, QUINTO, SEXTO Y SÉPTIMO DEL ACTA No. 0118-2024, LOS QUE LITERALMENTE DICEN:

ACTA No. 118-2024

En la ciudad de San Marcos, siendo las dieciséis horas, del día viernes treinta y uno de octubre del año dos mil veinticuatro, reunidos en el salón Pérgolas del Restaurante Cotzic de la Ciudad de San Marcos, para llevar a cabo la actividad académica de Presentación de Seminario 2 convocada por la Comisión de Trabajos de Graduación -COTRAG- de la Carrera de Médico y Cirujano, del Centro Universitario de San Marcos, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, integrados de la siguiente manera: Ing. Agr. Juan José Aguilar Sánchez, **PRESIDENTE** e integrante de la terna de evaluación y quién suscribe Ing. Genner Alexander Orozco González, **SECRETARIO**, que de ahora en adelante se le denominará COTRAG; además, integrantes de la terna evaluadora: Ing. Genner Alexander Orozco González, Dr. José Manuel Consuegra López y Dra. Lourdes Karina Orozco Godínez; la estudiante **ALEJANDRA MISHEL LÓPEZ DE LEÓN**, quien se identifica con el número de carnet dos mil trece, cuarenta y cuatro mil, cuatrocientos dos (**201344402**), para motivos de la presente se le denominará **SUSTENTANTE**; Dr. Jorge Gutiérrez Hazbun actúa como **ASESOR**, Licda. María Elisa Escobar Maldonado que actúa como **ASESORA**, Ing. Genner Alexander Orozco que actúa como **REVISOR** del Trabajo de Graduación, respectivamente. Con el objeto de dejar constancia de lo siguiente: **PRIMERO**: Establecido el quórum y la presencia de las partes involucradas en el proceso de la presentación del Seminario 2 de la **SUSTENTANTE ALEJANDRA MISHEL LÓPEZ DE LEÓN**, previo a autorizar el Informe Final del Trabajo de Graduación denominado: **“NEUROINFLAMACIÓN COMO RIESGO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS Y PSIQUIÁTRICAS”** **SEGUNDO**: **APERTURA**: El presidente de la COTRAG procedió a dar la bienvenida a los presentes y a explicar los motivos de la reunión y los lineamientos generales del Seminario 2 a la **SUSTENTANTE** y entrega a los miembros de la terna evaluadora la guía de calificación. **TERCERO**: La **SUSTENTANTE** presenta el título del Trabajo de Graduación: **“NEUROINFLAMACIÓN COMO RIESGO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS Y PSIQUIÁTRICAS”**; presenta la hoja de vida de sus asesores y revisor y explica las razones de cómo elaboró el título de la Monografía Médica, el vídeo de aproximación al problema, árbol de problemas, causas directas e indirectas, efectos y sub-efectos del problema, objetivos, explica cada uno de los siete capítulos del informe final de monografía médica, metodología del trabajo, cronograma, conclusiones, recomendaciones, referencias bibliográficas y anexos. Al final compara los objetivos con cada una de las conclusiones y recomendaciones elaboradas. Cada uno de los aspectos fue presentado de manera ordenada y coherente. **CUARTO**: Luego de escuchar a la **SUSTENTANTE**, El **PRESIDENTE** de la COTRAG, sugiere a los integrantes de la terna evaluadora someter a interrogatorio a la **SUSTENTANTE**, por lo que, la Dra. Lourdes Orozco, felicita a la **SUSTENTANTE** y recomienda mejorar conclusión 3 y 4 solo colocar las patologías más importantes; Dr. José Consuegra felicita a la **SUSTENTANTE** y sugiere algunas observaciones sobre redacción de conclusiones; Ing. Genner Alexander Orozco González felicita a la **SUSTENTANTE** por su presentación y manejo del tema. La **ASESORA** felicita a la **SUSTENTANTE** sobre todo por el manejo y preparación en el tema estudio; el **ASESOR**, menciona la importancia del tema en los últimos años. El **REVISOR** felicita al **SUSTENTANTE** e indica de la importancia de la monografía. El **PRESIDENTE**, manifiesta que deben de hacerse correcciones sugeridas por la terna de COTRAG. **QUINTO**: El **PRESIDENTE** de la COTRAG, solicita a los miembros de la terna evaluadora la boleta de evaluación para verificar la

calificación obtenida en el Seminario 2 de la SUSTENTANTE para trasladar la nota final y así poder deliberar sobre la APROBACIÓN O REPROBACIÓN del Informe Final de Seminario 2 de Graduación de la SUSTENTANTE. En ese momento, los miembros de la TERNA DE EVALUACIÓN empiezan a revisar y a anotar algunos cambios en los informes de cada miembro tenía previamente, dichas observaciones y recomendaciones que son entregadas a la SUSTENTANTE para que proceda a hacer los cambios. **SEXTO:** Se informa a la SUSTENTANTE, ASESORA, ASESOR y REVISOR del Trabajo de Graduación que la calificación asignada es de OCHENTA Y DOS PUNTOS (82) por lo tanto, se da por APROBADO el Seminario 2. Sin embargo, se les comunica a las partes que previo a la autorización del informe final, deberá hacer los cambios respectivos los cuales deben ser discutidos, revisados, presentados y autorizados por los ASESORES y REVISOR del Trabajo de Graduación, comunicárselo inmediatamente a la COTRAG. La ASESORA, ASESOR y REVISOR hacen las anotaciones correspondientes y agradecen por los aportes realizados al estudio por parte de la TERNA EVALUADORA y felicitan a la SUSTENTANTE por el resultado obtenido. **SÉPTIMO:** En base al artículo 56 del Normativo para la Elaboración de Trabajo de Graduación de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, el PRESIDENTE de la COTRAG le indica al estudiante que fue **APROBADO** el **SEMINARIO 2** de **ALEJANDRA MISHEL LÓPEZ DE LEÓN**, titulado **"NEUROINFLAMACIÓN COMO RIESGO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS Y PSIQUIÁTRICAS"**. Por lo cual, se **AUTORIZA** realizar los trámites correspondientes para la aprobación de la orden de impresión del informe final de graduación y trámites de graduación, previamente deberá realizar los cambios sugeridos. Concluyó la reunión en el mismo lugar y fecha, una hora después de su inicio, previa lectura que se hizo a lo escrito y enterados de su contenido y efectos legales, aceptamos, ratificamos y firmamos. **DAMOS FE.**

(FS) Alejandra Mishel López de León, Dr. Jorge Gutiérrez Hazbun, Licda. María Elisa Escobar Maldonado, Dr. José Manuel Consuegra López, Dra. Lourdes Karina Orozco Godínez, Ing. Juan José Aguilar Sánchez e Ing. Genner Alexander Orozco González.

A SOLICITUD DE LA INTERESADA SE EXTIENDE, FIRMA Y SELLA LA PRESENTE CERTIFICACIÓN DE ACTA, EN UNA HOJA DE PAPEL MEMBRETADO DEL CENTRO UNIVERSITARIO, EN LA CIUDAD DE SAN MARCOS, A LOS CUATRO DÍAS DEL MES DE NOVIEMBRE DEL AÑO DOS MIL VEINTICUATRO.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"



Licda. María Elisa Escobar Maldonado
Secretaria Comisión de Trabajos de Graduación



CC. archivo

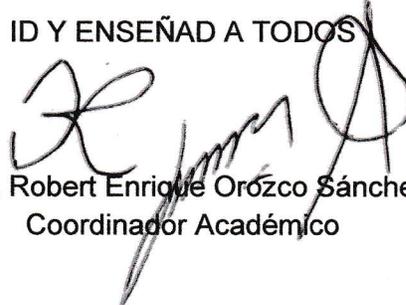
ESTUDIANTE: ALEJANDRA MISHEL LÓPEZ DE LEÓN
CARRERA: MÉDICO Y CIRUJANO.
CUSAM, Edificio.

Atentamente transcribo a usted el Punto **QUINTO: ASUNTOS ACADÉMICOS, inciso a) subinciso a.33) del Acta No. 020-2024**, de sesión ordinaria celebrada por la Coordinación Académica, el 06 de noviembre de 2024, que dice:

“QUINTO: ASUNTOS ACADÉMICOS: a) ORDENES DE IMPRESIÓN. CARRERA: MÉDICO Y CIRUJANO. a.33) La Coordinación Académica conoció Providencia No. CMCUSAM-118-2024, de fecha 4 noviembre de 2024, suscrita por el Dr. Byron Geovany García Orozco, Coordinador Carrera Médico y Cirujano, a la que adjunta solicitud de la estudiante: ALEJANDRA MISHEL LÓPEZ DE LEÓN, Carné No. 201344402, en el sentido se le **AUTORICE IMPRESIÓN DEL TRABAJO DE GRADUACIÓN NEUROINFLAMACIÓN COMO RIESGO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS Y PSIQUIÁTRICAS**, previo a conferírsele el Título de MÉDICO Y CIRUJANO. La Coordinación Académica en base a la opinión favorable del Asesor, Comisión de Revisión y Coordinador de Carrera, **ACORDÓ: AUTORIZAR IMPRESIÓN DEL TRABAJO DE GRADUACIÓN NEUROINFLAMACIÓN COMO RIESGO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS Y PSIQUIÁTRICAS**, la estudiante: ALEJANDRA MISHEL LÓPEZ DE LEÓN, Carné No. 201344402, previo a conferírsele el Título de MÉDICO Y CIRUJANO.”

Atentamente,

ID Y ENSEÑAD A TODOS


PhD. Robert Enrique Orozco Sánchez
Coordinador Académico



c.c. Archivo
REOS/ejle

DEDICATORIA

A DIOS

Por la vida, quien me ha guiado en el camino dándome fortaleza y sabiduría para enfrentar cada desafío a lo largo de la noble carrera de médico y cirujano y darme la oportunidad de cumplir un sueño más en mi vida.

A MIS PADRES

César López y Mariolita de León, infinitas gracias por enseñarme el mejor camino para alcanzar mis metas, por su confianza, amor y sacrificio, por impulsarme a seguir adelante en los momentos difíciles y celebrar en los momentos de éxito, a quienes les dedico este triunfo con mucho amor y orgullo. Los amo.

A MI ESPOSO

José Roberto, fuente de amor, inspiración y ejemplo quien ha estado a mi lado durante el inicio de este sueño y que juntos hemos cumplido y quien continúa motivándome a seguir adelante. Te amo.

A MI HIJO

José Alejandro, mi mayor orgullo, quien con tu inocencia y amor has hecho de mi vida la mejor versión, que este triunfo te sirva como ejemplo para cumplir tus sueños y metas. Te amo

A MIS HERMANOS

José Miguel, Carmen y Ervin, gracias por la motivación, por siempre apoyarme y estar en los momentos más importantes de mi vida.

A MIS TIOS

En especial a tía Edilma de León por su apoyo incondicional y cariño.

A MIS SUEGROS

Profesor y profesora de enseñanza media Roberto Sandoval y Doris Rosales gracias por el apoyo incondicional durante este proceso por la confianza y cariño.

A MIS CUÑADOS

María Alejandra y Sergio gracias por su apoyo en los momentos más importantes.

A MIS SOBRINOS

Gracias por su amor y por hacerme reír cuando más lo he necesitado.

A MIS ABUELOS

Les dedico este triunfo besos al cielo.

A MIS PACIENTES

Personas que han marcado mi vida profesional, gracias por confiar en mí, dándome la oportunidad de aprender y demostrarme que la recompensa es grande al servir con amor a los demás.

A MI ASESORA, ASESOR Y REVISOR

Licda. María Elisa Escobar, Dr. Jorge Gutiérrez e Ing. Genner Orozco gracias por el tiempo, comprensión y apoyo durante este camino.

A MIS DOCENTES

Por compartir sus conocimientos y forjarme en el campo de la medicina.

A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS

Gracias por su amistad, solidaridad y apoyo en los momentos de triunfo y los momentos difíciles.

A MI ALMA MATER

Universidad de San Carlos de Guatemala grande entre las del mundo y especialmente a la carrera de Ciencias Médicas del Centro Universitario de San Marcos, por darme la oportunidad de forjarme y mostrarme el camino de la sabiduría, siempre me sentiré orgullosa de ser graduada de la mejor universidad de Guatemala.

I.INDICE GENERAL

Contenido	Número de página
1. TITULO.....	xiii
2. RESUMEN.....	xiv
3. INTRODUCCIÓN.....	1
4. NOMBRE DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	3
5. ÁRBOL DE PROBLEMAS	4
6. OBJETIVOS.	5
6.1 General:.....	5
6.2 Específicos:	5
7. CUERPO DE LA MONOGRAFIA.....	6
7.1 CAPÍTULO I: SISTEMA NERVIOSO.....	6
7.1.1 Anatomía	7
7.1.2 Fisiología	9
7.1.3 Histología.	13
7.1.4 Embriología.	20
7.1.5 Eje intestino – Cerebro.	22
7.1.6 Eje hipotálamo- hipófisis- suprarrenal.....	24
7.2 CAPÍTULO II: NEUROINFLAMACIÓN	26
7.2.1 Generalidades.	27
7.2.2 Etiología.	29
7.2.3 Epidemiología.....	31
7.2.4 Patología	32
7.2.5 Inflamación aguda	34
7.2.6 Inflamación crónica.....	36

7.2.7 Mediadores de la inflamación.	37
7.3 CAPÍTULO III: FACTORES ASOCIADOS A NEUROINFLAMACIÓN.....	39
7.3.1 Infecciones sistémicas.....	40
8.3.1.1 Microorganismos patógenos.	43
7.3.2 Alteraciones metabólicas.....	48
7.3.2.1 Alimentación Inadecuada.....	50
7.3.3 Factores endógenos.....	53
7.3.3.1 Susceptibilidad genética.	57
7.3.3.2 Agregación de proteínas.	60
7.3.3.3 Envejecimiento.....	63
7.3.4 Estrés psicológico crónico.	67
7.3.4.1 Tensión metal, física o emocional.	69
7.4 CAPÍTULO IV: ENFERMEDADES NUERODEGENERATIVAS	70
7.4.1. Enfermedad de alzheimer.....	71
7.4.2. Enfermedad de parkinson.....	74
7.4.3. Enfermedad de huntington.	75
7.4.4. Esclerosis lateral amiotrófica.	77
7.4.5. Esclerosis múltiple.....	78
7.4.6. Demencia vascular.	79
7.5 CAPÍTULO V: ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS.....	81
7.5.1 Trastornos depresivos.	82
7.5.1.1 Trastorno depresivo mayor.	84
7.5.1.2 Distimia.	90
7.5.2 Trastorno afectivo bipolar	93
7.5.3. Ansiedad generalizada.	109

7.5.4 Trastorno obsesivo-compulsivo	114
7.5.5. Trastornos neurocognitivos mayor	120
7.5.6 Trastorno neurocognitivo menor.	122
7.5.7. Delirium.	124
7.5.8. Esquizofrenia.	128
7.5.9. Trastorno de estrés postraumático.	140
7.6 CAPÍTULO VI: TRATAMIENTO DE NUEROINFLAMACIÓN.....	150
7.6.1. Psicoterapia.....	151
7.6.2. Probióticos.....	155
7.6.3. Suplementación con omega 3	157
7.6.4. Suplementación con zinc.	161
7.6.5. Suplementación con magnesio.....	163
7.6.6. Antidepresivos	166
7.6.7. Ansiolíticos.	169
7.6.8 Antiinflamatorios no esteroideos.....	171
7.7 CAPÍTULO VII: MEDIDAS PREVENTIVAS DE LA NEUROINFLAMACIÓN.....	173
7.7.1. Ejercicio físico.....	174
7.7.2. Dieta	175
7.7.3. Medidas de relajación.....	180
7.7.4. Higiene del sueño.	185
7.7.5 Gestionar el estrés.	187
8. CONCLUSIONES	189
9. RECOMENDACIONES.....	191
10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	192
11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	193

12.	ANEXOS.....	199
-----	-------------	-----

II. INDICE DE FIGURAS.

Contenido.	No. de páginas.
Figura 1 Árbol de problema de la monografía médica.	4
Figura 2 Portada Artículo Científico Revista de Investigación Proyección Científica .	200

III. INDICE DE TABLAS.

Contenido	No de páginas.
Tabla 1 Cronograma de actividades del plan de monográfica médica.	192
Tabla 2 Ficha electrónica para el vaciado de información de plan de monografía médica.	199

1. TITULO

Neuroinflamación como riesgo para enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas.

2. RESUMEN

Los desencadenantes de la neuroinflamación no se han identificado hasta el día de hoy, sin embargo, estudios recientes han revelado la estrecha relación entre el proceso neuroinflamatorio y diversas vías neurodegenerativas, las cuales están vinculadas con la depresión como resultado de la enfermedad neurodegenerativa o viceversa. Así que, las citoquinas proinflamatorias desempeñan un papel crucial en el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas. La neuroinflamación puede tener un efecto positivo o negativo, dependiendo de las señales inmunitarias enviadas al sistema nervioso central. El riesgo de neuroinflamación se pueden clasificar en diferentes áreas: infecciones sistémicas, factores endógenos, inflamación de órganos periféricos, estrés mental, trastornos metabólicos y estilo de vida.

La función neuroinflamatoria podría variar según las condiciones, la intensidad y duración de la inflamación. La determinación de la neuroinflamación depende de la situación, la extensión y la evolución de la lesión neurológica. Investigaciones indican que varios factores como la genética, el estrés mental, físico y emocional, la falta de actividad física, los malos hábitos alimenticios al ingerir alimentos ricos en energía y alimentos altamente procesados, estilo de vida poco saludables, las malas rutinas de sueño, asociado a una vida mucho más sedentaria, ha contribuido al aumento de la neuroinflamación en las últimas décadas.

Las medidas preventivas ayudarán al sistema inmunológico, puesto que este tiene una interacción muy íntima con el sistema nervioso central el cual beneficiará la correcta función de la neuroinflamación evitando procesos de enfermedad crónica. El objetivo de este análisis es identificar medidas protectoras para reducir el riesgo de neuroinflamación y prevenir el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas.

Palabras clave: Neuroinflamación; neurodegenerativas; psiquiátricas; inflamación; microglía.

SUMMARY

The triggers of neuroinflammation have not been identified to date, however, recent studies have revealed the close relationship between the neuroinflammatory process and various neurodegenerative pathways, which are linked to depression as a result of neurodegenerative disease or vice versa. Thus, proinflammatory cytokines play a crucial role in the development of neurodegenerative and psychiatric diseases. Neuroinflammation can have a positive or negative effect, depending on the immune signals sent to the central nervous system. The risk of neuroinflammation can be classified into different areas: systemic infections, endogenous factors, inflammation of peripheral organs, mental stress, metabolic disorders and lifestyle.

Neuroinflammatory function could vary depending on the conditions, intensity and duration of inflammation. The determination of neuroinflammation depends on the situation, extent and evolution of the neurological injury. Research indicates that several factors such as genetics, mental, physical and emotional stress, lack of physical activity, poor eating habits by eating energy-rich and highly processed foods, unhealthy lifestyle, poor sleep routines, associated with a much more sedentary life, have contributed to the increase in neuroinflammation in recent decades.

Preventive measures will help the immune system, since it has a very intimate interaction with the central nervous system, which will benefit the correct function of neuroinflammation by avoiding chronic disease processes. The objective of this analysis is to identify protective measures to reduce the risk of neuroinflammation and prevent the development of neurodegenerative and psychiatric diseases.

Keywords: Neuroinflammation; neurodegenerative; psychiatric; inflammation; microglia.

3. INTRODUCCIÓN.

La neuroinflamación es un proceso inflamatorio que ocurre en el encéfalo y que puede tener un impacto significativo en la salud y el funcionamiento del sistema nervioso. En los últimos años, la neuroinflamación ha ganado más atención en el campo de la medicina y se ha descubierto que está relacionada con una serie de trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos, como la enfermedad de Parkinson, Alzheimer, esclerosis múltiple, demencia, depresión, trastorno bipolar y ansiedad. Enfermedades que muchas veces se consideran que son de origen desconocido o idiopático.

En todo el mundo la prevalencia de enfermedades neurodegenerativas es del 1.61% y para las enfermedades psiquiátricas del 9.2% algo que supone un gran reto para las personas afectadas al convertirse en personas con dependencia, incremento de la precariedad laboral y empobrecimiento. Resumiéndose en problemas socio-económicos para el afectado y su familia. Entender las causas de neuroinflamación es esencial para abordar este problema de salud y tomar medidas preventivas y correctivas adecuadas. Las causas son muy variadas, incluyen en parte factores genéticos, pero son los ambientales y el exposoma los fundamentales.

La neuroinflamación intensa se produce por infecciones, lesiones cerebrales traumáticas o trastornos circulatorios. De manera más crónica y larvada se produce por la exposición a toxinas ambientales, manías, una dieta poco saludable, obesidad, sedentarismo, o incluso, por estresores crónicos psicosociales y trastornos del sueño. Afortunadamente, existen soluciones para abordar la neuroinflamación y mejorar la salud cerebral con la finalidad de disminuir el riesgo de padecer enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas.

Mediante la revisión bibliográfica realizada en la presente monografía se pretende profundizar los mecanismos de neuroinflamación e identificar los síntomas que muchas veces pasan desapercibidos por los mismos médicos, estos pueden variar en cada paciente y la gravedad del problema. Los síntomas comunes incluyen la niebla mental que se puede identificar por dificultad para concentrarse, alteración de la memoria confusión mental y disminución del rendimiento cognitivo. La neuroinflamación puede causar una sensibilización excesiva que puede resultar en dolor crónico, migraña o

fibromialgias, además puede generar fatiga que se manifiesta con falta de energía y cansancio crónico.

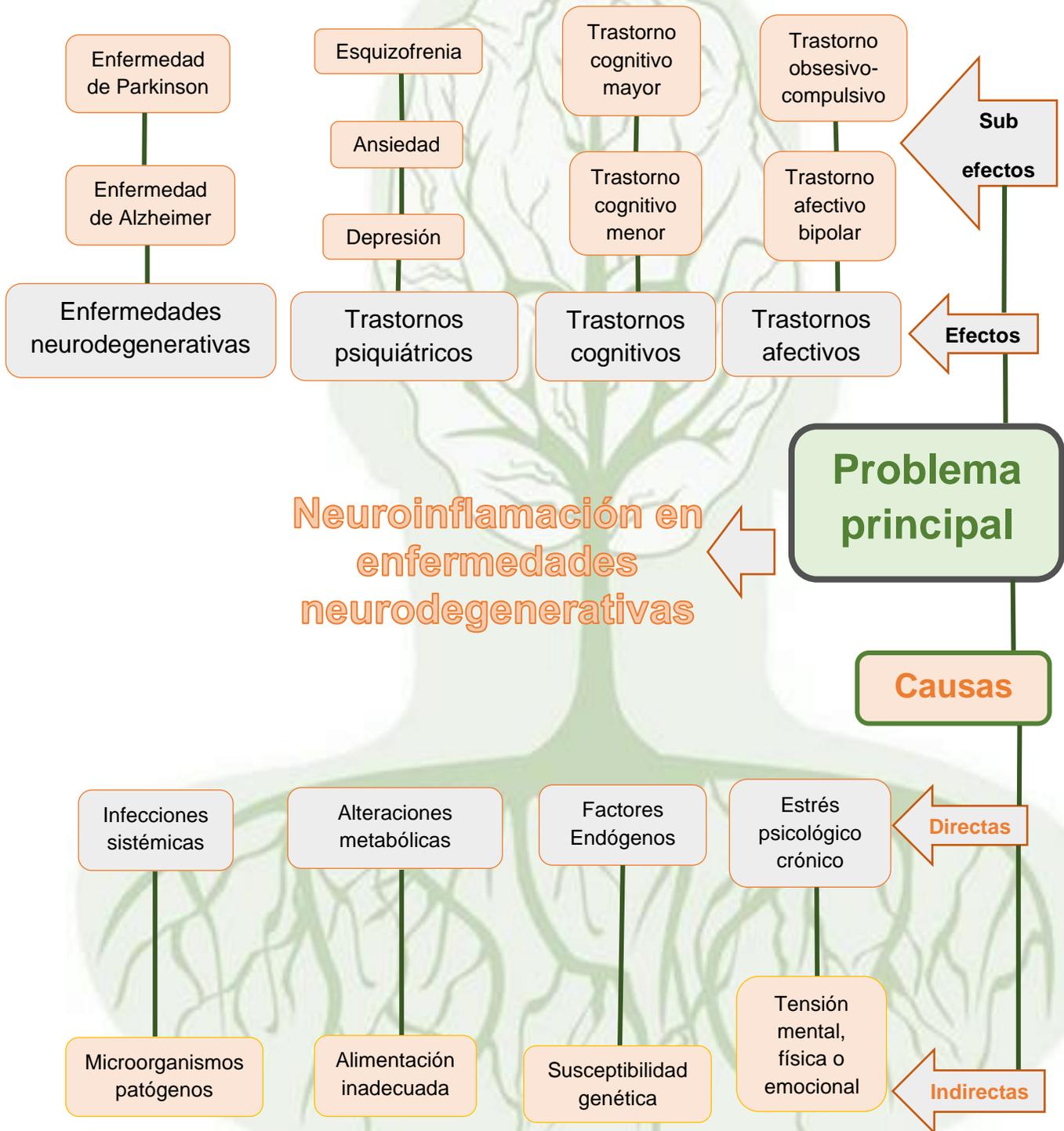
Entendiendo la etiología podemos comprender que un nuevo estilo de vida saludable es eje principal para prevenir y tratar la neuroinflamación, una dieta saludable, una buena suplementación, el ejercicio físico y una buena higiene del sueño, han demostrado ser positivos. Además, se ha estudiado el eje intestino cerebro que se refiere al papel de la flora intestinal en los eventos de señalización bioquímica entre el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso. Es importante tener en cuenta que estos enfoques deben ser personalizados y adaptados a las necesidades y condiciones de cada individuo, tomando en cuenta que las exigencias de la vida cada vez son más y no es tan sencillo que las personas puedan cambiar por completo su estilo de vida.

4. NOMBRE DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.

Neuroinflamación en enfermedades neurodegenerativas.

5. ÁRBOL DE PROBLEMAS

Figura 1 Árbol de problema de la monografía médica.



Fuente: Elaboración propia 2,024.

6. OBJETIVOS.

6.1 General:

Describir los efectos de la neuroinflamación en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas.

6.2 Específicos:

6.2.1. Determinar los factores que desencadenan la neuroinflamación.

6.2.2. Caracterizar las enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas asociadas a la neuroinflamación.

6.2.3. Especificar las medidas preventivas y tratamientos para reducir el riesgo de padecer enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas asociadas a la neuroinflamación.

7. CUERPO DE LA MONOGRAFIA

7.1 CAPÍTULO I: SISTEMA NERVIOSO

El sistema nervioso es uno de los sistemas más importantes porque dirigen todo el cuerpo humano, a través de sus millones de conexiones, trabajando en conjunto similar a una computadora porque procesa y almacena información, tanto sensorial y motora, es sorprendente la cantidad de información que puede almacenar y la cantidad de ejecuciones que puede realizar. El sistema nervioso está sumergido por el líquido cefalorraquídeo, el cuál cumple con diversas funciones tales como barrera inmunológica, permite que sustancias como agua, el oxígeno, el dióxido de carbono y glucosa pasen sin ningún impedimento para cumplir sus requerimientos.

Sin embargo, a pesar de estar protegido, este puede ser evadido por diversos microorganismos, los astrocitos pueden generar compuestos que estimulan el crecimiento de las neuronas cercanas. Investigaciones más recientes indican que los astrocitos segregan citocinas para controlar la actividad de las células inmunitarias al ingresar al sistema nervioso en presencia de una enfermedad, incluso el mismo sistema inmunológico puede volverse enemigo, provocando daño, a pesar de que el cerebro tiene un sistema orquestado para identificar organismos extraños, es sorprendente como el cerebro puede llegar a enfermar, sabiendo que es un órgano muy protegido.

Es imprescindible conocer como está conformado, el funcionamiento, el origen y como interactúa desde los órganos periféricos, como el eje intestino cerebro o el eje hipotálamo hipófisis suprarrenal como se conecta con el sistema nervioso central, para cumplir diferentes funciones, por lo tanto para poder estudiar este órgano se debe revisar anatomía, fisiología, embriología, histología de mejor manera porque cada región cumple una función primordial e importante, para que dirija y funcione correctamente todo el sistema nervioso central. Así mismo, identificar las células encargadas de generar neuroinflamación la importancia, ubicación, función y como pueden relacionarse con diferentes procesos bioquímicos y metabólicos que son vitales para poder entender el comportamiento de las patologías que tienen relación con la neuroinflamación.¹

7.1.1 Anatomía

El sistema nervioso se compone de dos partes clave: el sistema nervioso central, formado por el encéfalo y la médula espinal, y el sistema nervioso periférico, que incluye los nervios craneales, los nervios espinales y sus ganglios asociados. En el cuerpo humano, el cerebro y la médula espinal son fundamentales para el origen de la coordinación y unificación de datos nerviosos. Tanto el cerebro como la médula espinal están protegidos por un sistema de membranas llamadas meninges y se encuentran inmersos en el líquido cerebroespinal (LCE).

Además de eso, los huesos del cráneo y la columna vertebral también protegen las meninges. El sistema nervioso central está formado por una gran cantidad de neuronas, las cuales son células nerviosas excitables, y sus extensiones, conocidas como axones o fibras nerviosas. La neuroglía es el tejido especializado que sostiene las neuronas. La estructura interna del sistema nervioso central se compone de la sustancia gris y la sustancia blanca.

En el sistema periférico, los nervios craneales y espinales, formados por fascículos de fibras nerviosas, transmiten información hacia y desde el sistema nervioso central. A pesar de que los nervios están rodeados por vainas fibrosas al ir hacia distintas partes del cuerpo, están expuestos y suelen ser lesionados con frecuencia por golpes. El sistema nervioso autónomo (SNA), también conocido como vegetativo, es una parte del sistema nervioso central que controla órganos involuntarios como el corazón, músculos lisos y glándulas.

Se extiende por todo el sistema nervioso central y periférico y se subdivide en dos componentes, el sistema nervioso simpático y el sistema nervioso parasimpático, ambos con fibras nerviosas aferentes y eferentes. Las funciones de la división simpática del sistema nervioso autónomo preparan al cuerpo para situaciones de emergencia, mientras que las de la división parasimpática se enfocan en proteger y restaurar la energía. Tres membranas rodean la médula espinal en el conducto vertebral: la duramadre, la aracnoides y la piamadre.

El líquido cefalorraquídeo brinda una protección adicional al rodear la médula espinal en el espacio subaracnoideo. La médula espinal se puede describir como cilíndrica y empieza en el foramen magno del cráneo, continuando con la médula

oblongada en el encéfalo. Finaliza en la parte baja de la espalda en la zona lumbar. El cerebro está ubicado dentro del cráneo y se conecta con la médula espinal a través del foramen occipital.

Cercado por la duramadre, la aracnoides y la piamadre. Las tres membranas cubren las membranas respectivas de la médula espinal. El líquido cefalorraquídeo rodea el cerebro en el espacio subaracnoideo. El cerebro se divide tradicionalmente en tres áreas principales: el cerebro posterior, el cerebro medio y el cerebro anterior en orden creciente desde la médula espinal. Después de quitar los hemisferios cerebrales y el cerebelo, lo que queda es el tronco encefálico (que incluye la médula oblongada, el puente [protuberancia] y el mesencéfalo).

El cerebelo se encuentra en la parte posterior de la fosa craneal, ubicado detrás del puente y la médula oblonga. Se compone de dos hemisferios dispuestos de manera lateral y unidos por una parte central, conocida como vermis. Los pedúnculos cerebelosos superiores conectan el cerebelo con el mesencéfalo, los medios con el puente, y los inferiores con la médula oblongada. Los pedúnculos consisten en grandes grupos de fibras nerviosas que conectan el cerebelo con otras partes del sistema nervioso.

La capa externa de cada hemisferio cerebeloso se conoce como corteza y está formada por materia gris. El cerebelo tiene una superficie formada por pliegues llamados folias, los cuales están separados por fisuras transversales cercanas. Dentro del cerebelo se hallan grupos de materia gris, ubicados en la materia blanca; el más grande es el núcleo dentado. El cerebro, compuesto en su mayoría por los dos hemisferios cerebrales, se une mediante el cuerpo calloso, una masa de sustancia blanca.

Cada mitad del cerebro va desde el hueso frontal hasta el occipital en el cráneo, por encima de las fosas craneales anterior y media; en la parte posterior, el cerebro descansa sobre la tienda del cerebelo. La fisura longitudinal separa los hemisferios cerebrales y contiene la falce (hoz) del cerebro. El núcleo caudado se encuentra en forma de cola en la cara medial de la cápsula interna, mientras que el núcleo lenticular se sitúa en forma de lente en la cara lateral de la cápsula interna.

El ventrículo lateral es la cavidad encontrada en cada hemisferio cerebral. Los ventrículos laterales se conectan con el tercer ventrículo a través de los agujeros

interventriculares. Durante la etapa de crecimiento, el cerebro aumenta de tamaño de forma significativa y se destaca sobre el diencéfalo, el mesencéfalo y el rombencéfalo. Los ganglios pueden agruparse en ganglios sensitivos de los nervios espinales (ganglios de la raíz posterior) y ganglios de los nervios craneales y autónomos.

Los ganglios sensitivos se presentan como protuberancias alargadas en la parte trasera de cada nervio espinal, cercanos a la unión con la raíz anterior correspondiente. Son denominados como ganglios espinales o ganglios dorsales de la raíz. Los ganglios sensitivos de los nervios craneales V, VII, VIII, IX y X son ganglios similares situados a lo largo de su trayecto. Los ganglios autónomos, frecuentemente de forma irregular, se encuentran a lo largo de las fibras nerviosas eferentes del sistema nervioso autónomo. Localizados en las cadenas simpáticas paravertebrales alrededor de las raíces de las principales arterias viscerales del abdomen y próximos, o dentro de, las paredes de diferentes órganos. ¹

7.1.2 Fisiología

Las neuronas son células especializadas en recibir estímulos y transmitir el impulso nervioso, siendo excitables. Estas células pueden tener diferentes tamaños y formas, pero todas tienen un cuerpo celular del que se proyectan neuritas encargadas de recoger información y dirigirla hacia el cuerpo celular. El axón es la única neurita tubular larga que transmite los impulsos desde el cuerpo celular. Las fibras nerviosas son comúnmente denominadas dendritas y axones. Las células nerviosas están presentes en el cerebro, la médula espinal y los ganglios.

A diferencia de la gran mayoría de células del cuerpo, las neuronas maduras normales de un adulto no se dividen o replican. En la estimulación de la fibra nerviosa en la membrana plasmática pueden intervenir estímulos eléctricos, mecánicos o químicos, lo cual ocasiona alteraciones rápidas en la permeabilidad de la membrana mediante el paso de iones de Na^+ o K^- , generando potenciales de acción, principalmente en la zona inicial del axón, que es la región más susceptible de la neurona.

Así que, cada estímulo nervioso consiste en una serie de sucesos para lograr una comunicación directa y eficiente y enviar toda la información de una neurona a otra. Las

fibras nerviosas varían en velocidad de conducción debido al tamaño del axón; las fibras mielinizadas tienen una vaina que aísla y permite la estimulación solo en los nódulos de Ranvier, donde los iones pueden moverse libremente. En las fibras nerviosas, el potencial de acción es saltatorio debido a una corriente de líquido circulante que causa despolarización en el siguiente nódulo.

El sistema nervioso se compone de numerosas neuronas que se conectan unas con otras para formar vías de conducción que son funcionales. La sinapsis es el lugar donde dos neuronas están cerca y se comunican para su funcionamiento interneuronal. La mayoría de las neuronas establecen sinapsis con alrededor de 1 000 neuronas o más, y pueden recibir hasta 10 000 conexiones de otras neuronas. En condiciones normales, la comunicación en una sinapsis ocurre solo en un sentido.

El tipo de sinapsis más común ocurre cuando un axón de una neurona se conecta con la dendrita o el cuerpo celular de otra neurona. La mayor parte de las conexiones entre neuronas son de tipo químico, donde un compuesto químico, el neurotransmisor, se desplaza a través de un pequeño espacio entre las células y se une a una proteína en la membrana receptora postsináptica. En la mayoría de las conexiones entre neuronas que implican la liberación de sustancias químicas existen diferentes tipos de neurotransmisores, uno de ellos es el encargado de iniciar la señal en la neurona receptora, mientras que los otros actúan como reguladores, alterando la actividad del neurotransmisor principal.

La noradrenalina se halla en los nervios simpáticos. En el hipotálamo, se encuentra en concentraciones elevadas en el sistema nervioso central. La dopamina se encuentra en niveles altos en diversas regiones del sistema nervioso central, como en los núcleos de la base. La acción de un neurotransmisor es limitada por su degradación o absorción nuevamente. No obstante, las catecolaminas tienen su efecto restringido por el regreso del neurotransmisor a la terminación nerviosa presináptica.

Las sinapsis eléctricas son conexiones entre células que incluyen canales que van desde el citoplasma de una neurona a otra. Pocas veces se presentan en el sistema nervioso central del ser humano. Las neuronas se comunican mediante señales eléctricas en lugar de usar un transmisor químico. Los canales que crean conexiones posibilitan la transferencia de corriente iónica entre células con la menor demora posible.

En las conexiones eléctricas entre neuronas, la transmisión veloz de la actividad de una neurona a otra garantiza que un conjunto de neuronas con una función similar trabaje en conjunto.

Las sinapsis eléctricas también poseen la ventaja de tener un funcionamiento en ambas direcciones, a diferencia de las sinapsis químicas. Las células no excitables que sostienen las neuronas del sistema nervioso central se llaman neuroglia. Las células neurogliales son generalmente más pequeñas que las neuronas, pero su cantidad es de cinco a diez veces mayor; constituyen cerca de la mitad del volumen total del cerebro y la médula espinal. Cuatro tipos de células neurogliales son: astrocitos, oligodendrocitos, microglía y células ependimarias.

Los astrocitos, con sus extensiones ramificadas, constituyen un entramado de apoyo para las neuronas y las fibras nerviosas. Al tapar las conexiones sinápticas entre las neuronas, pueden actuar como aislantes eléctricos para evitar que las terminaciones axónicas afecten a las neuronas cercanas y a las no conectadas. Incluso pueden crear obstáculos para la difusión de las sustancias neurotransmisoras en las sinapsis. Se ha descubierto que los astrocitos son influenciados por el ácido gama-aminobutírico (GABA) y el ácido glutámico liberados por las terminaciones nerviosas, lo que reduce la efectividad de estos neurotransmisores.

Los astrocitos podrían tener la habilidad de absorber un exceso de iones de K^+ del exterior de la célula, lo que los hace desempeñar un papel fundamental durante la activación repetitiva de una neurona. Guardan glucógeno dentro del citoplasma. El glucógeno puede dividirse en glucosa y lactato, los cuales son liberados a las neuronas cercanas en respuesta a la noradrenalina. Los astrocitos pueden actuar como fagocitos al deshacerse de las terminaciones axónicas sinápticas degeneradas.

Tras la muerte de las neuronas por enfermedad, los astrocitos se multiplican y ocupan los espacios vacíos que antes ocupaban las neuronas, un fenómeno conocido como gliosis de reemplazo. Los astrocitos podrían funcionar como una vía para transportar metabolitos o nutrientes desde los vasos sanguíneos hacia las neuronas a través de los pies perivasculares. Debido a que los astrocitos están conectados por uniones intercelulares comunicantes, los iones pueden moverse de una célula a otra sin necesidad de atravesar el espacio extracelular.

Los astrocitos pueden generar compuestos que tienen un efecto trófico en las neuronas cercanas. Estudios más actuales sobre el astrocito indican que este tipo de células libera citocinas que controlan el funcionamiento de las células del sistema inmunitario al ingresar al sistema nervioso durante una enfermedad. Finalmente, los astrocitos tienen una función crucial en la formación de la barrera hematoencefálica. En este lugar, las extensiones de los astrocitos finalizan en forma de pies extendidos en la membrana basal de los vasos sanguíneos.

Los oligodendrocitos producen la cubierta de mielina de las fibras nerviosas en el sistema nervioso central, mientras que las células de Schwann forman la mielina en los nervios periféricos. La creación y conservación de la mielina alrededor de la mayoría de los axones en el sistema nervioso central brinda a los axones una capa de aislamiento que incrementa considerablemente la velocidad de la transmisión nerviosa a lo largo de los mismos.

Debido a que los oligodendrocitos tienen múltiples prolongaciones, a diferencia de las células de Schwann, pueden crear numerosos segmentos internodales de mielina en un solo axón o en diferentes axones, llegando incluso a formar hasta 60 segmentos internodales. A diferencia de los oligodendrocitos y sus axones asociados en el sistema nervioso central (SNC), las células de Schwann y sus axones asociados no están rodeados por una membrana basal.

Los oligodendrocitos rodean igualmente los cuerpos de las células nerviosas (oligodendrocitos satélites), y es probable que desempeñen una función parecida a las células satélites o capsulares de los ganglios sensitivos periféricos, además de influir en el entorno bioquímico de las neuronas. Las células microgliales tienen un origen embriológico distinto al de las otras células neurogliales, ya que provienen de macrófagos que están fuera del sistema nervioso. Las células neurogliales más pequeñas están distribuidas por todo el SNC. De sus pequeños cuerpos celulares surgen extensiones ramificadas y ondulantes de las que se desprenden muchas proyecciones espiculares.

Tienen una gran similitud con los macrófagos presentes en el tejido conjuntivo. Se desplazan hacia el sistema nervioso durante el desarrollo fetal. La cantidad de células microgliales aumenta cuando hay daño en el tejido nervioso por traumatismos, lesiones isquémicas y en enfermedades como Alzheimer, Parkinson, esclerosis múltiple y sida.

Numerosas de estas nuevas células son monocitos que se han desplazado desde la circulación sanguínea. Las células microgliales en estado normal parecen estar inactivas y a veces son llamadas células microgliales en reposo.

Durante la enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central, las células inmunitarias se transforman en células efectoras. Recogen sus extensiones y se desplazan hacia la zona afectada. Aquí se multiplican y se transforman en células que presentan antígenos, las cuales, junto con los linfocitos T presentes, combaten a los invasores. Además, son fagocíticas de forma activa; en su citoplasma se acumulan lípidos y residuos celulares. Las células microgliales se adhieren a monocitos que vienen de los vasos sanguíneos cercanos.

Los endotelios facilitan el flujo del líquido cefalorraquídeo en el interior de las cavidades cerebrales y del conducto endodimario de la médula espinal gracias a los movimientos de los cilios. Las microvellosidades presentes en la capa externa de los endotelios podrían estar relacionadas con su capacidad de absorción. Los tunicos llevan productos químicos del líquido cefalorraquídeo al sistema portal hipofisario. De esta manera, tienen la capacidad de influir en la regulación de la producción hormonal en el lóbulo anterior de la hipófisis. Las células epiteliales coroideas participan en la generación y liberación de líquido cerebroespinal en los plexos coroideos.¹

7.1.3 Histología.

El tamaño del cuerpo celular de una neurona puede variar desde 5 μm hasta 135 μm de diámetro, mientras que las neuritas pueden llegar a superar 1 metro de longitud. La clasificación de las neuronas se realiza mediante el análisis de características como el número, longitud y patrón de ramificación de las neuritas. Las células nerviosas unipolares poseen una sola neurita que se divide cerca del cuerpo celular en dos ramas, una que va hacia alguna estructura periférica y otra que se adentra en el sistema nervioso central (SNC).

Los racimos de esta neurita solitaria presentan las mismas propiedades estructurales y funciones que un axón. En este tipo de célula nerviosa, las ramificaciones delgadas que están en el extremo final del axón en el lugar receptor suelen ser llamadas

dendritas. Las células bipolares tienen un soma alargado. De un extremo surge un axón y de la otra una dendrita. Las neuronas multipolares poseen numerosas dendritas que se originan en el soma celular. Con la excepción del axón, que es único, el resto de las neuritas son dendritas.

La mayor parte de las células nerviosas en el cerebro y la médula espinal son de esta categoría. Las neuronas pueden ser categorizadas de acuerdo al tamaño. Las neuronas de Golgi tipo I poseen un axón extenso que puede medir al menos 1 metro de longitud. Los axones de estas células nerviosas constituyen los extensos haces de fibras del cerebro, la médula espinal y los nervios periféricos. Ejemplos de este tipo de células son las células piramidales de la corteza cerebral, las células de Purkinje del cerebelo y las células motoras de la médula espinal.

Las neuronas de tipo II de Golgi tienen un axón corto que finaliza cerca del cuerpo celular o puede estar ausente; son considerablemente más numerosas que las neuronas de tipo I de Golgi. Las células nerviosas tienen proyecciones cortas llamadas dendritas que les dan una forma en estrella. Estas células nerviosas son abundantes tanto en la corteza cerebral como en la corteza cerebelosa, y suelen desempeñar una función inhibitoria. El cuerpo de una neurona, al igual que en otras células, se compone principalmente de citoplasma con un núcleo, rodeado por la membrana plasmática.

Se destaca que el volumen del citoplasma dentro del cuerpo de la célula nerviosa suele ser mucho menor que el volumen total del citoplasma en las neuritas. Es probable que el nucléolo sea grande debido a la alta velocidad de producción de proteínas, que es necesaria para mantener la concentración de proteínas en el citoplasma de las neuritas y del cuerpo celular. La membrana nuclear está conectada de manera continua con el retículo endoplasmático rugoso (RER) o granular.

La membrana cuenta con una doble capa y poros nucleares delgados que permiten la difusión de materiales hacia y desde el núcleo. De este modo, se puede pensar que la sustancia en el núcleo y el citoplasma están conectadas en términos de funcionamiento. Las subunidades ribosómicas recién creadas pueden ingresar al citoplasma a través de los poros nucleares. El citoplasma contiene retículo endoplasmático rugoso y liso, así como diversos orgánulos e inclusiones como gránulos

de Nissl, aparato de Golgi, mitocondrias, microfilamentos, microtúbulos, lisosomas, centríolos y diversos tipos de lípidos.

Los gránulos de Nissl contienen moléculas que se encuentran en todo el citoplasma del cuerpo celular, a excepción del cono axónico. El material en forma de gránulos se extiende también hasta las partes cercanas de las dendritas, sin embargo, no se encuentra en el axón. Las imágenes microscópicas electrónicas revelan que los gránulos de Nissl consisten en RER organizado en cisternas anchas apiladas verticalmente. Los gránulos de Nissl son responsables de la síntesis de proteínas, las cuales fluyen a lo largo de las dendritas y del axón y sustituyen a las degradadas durante la actividad celular. La fatiga o el daño neuronal hace que los gránulos de Nissl se movilicen y se concentren en la periferia del citoplasma. Este fenómeno, que da la impresión de que los gránulos de Nissl han desaparecido, se conoce como cromatólisis.

Cuando se tiñe con un método de plata-osmio y se observa bajo el microscopio óptico, el aparato de Golgi se ve como una red de hebras onduladas irregulares alrededor del núcleo. En las imágenes electrónicas a nivel microscópico se ven conjuntos de cisternas aplanadas y pequeñas vesículas hechas de retículo endoplasmático liso (REL). Las proteínas elaboradas en los gránulos de Nissl se envían al interior del complejo de Golgi en vesículas de transporte, donde se almacenan temporalmente y pueden ser modificadas con carbohidratos para convertirse en glucoproteínas.

En las terminales nerviosas, las macromoléculas son empaquetadas en vesículas en el lado trans del aparato de Golgi para su transporte. Se piensa que el aparato de Golgi también juega un papel en la formación de lisosomas y en la fabricación de las membranas celulares. Esta última función es particularmente importante para la formación de vesículas sinápticas en las terminaciones axónicas de las neuronas del sistema nervioso.

Las mitocondrias se encuentran distribuidas en todo el cuerpo de la célula, incluyendo las dendritas y los axones. Tienen forma redonda o alargada. En las imágenes microscópicas electrónicas, las paredes exhiben atributos de doble membrana. Los pliegues o crestas de la membrana interna de la mitocondria contienen muchas enzimas y se extienden hacia el centro de la célula. Estas enzimas se encuentran mayormente en la membrana mitocondrial interna. Estas enzimas están

presentes en el ciclo de Krebs y en la cadena de transporte de electrones de la cadena respiratoria mitocondrial.

Así que las mitocondrias desempeñan un papel crucial en las células nerviosas, al igual que en otras células, en la generación de energía. Después de ser teñidas con plata, las neurofibrillas se observan en grandes cantidades en el microscopio óptico y se extienden en paralelo desde el cuerpo celular hacia las neuritas. Los neurofilamentos constituyen la parte principal del citoesqueleto. Los microfilamentos tienen un diámetro de 3-5 nm y están compuestos de actina, ubicándose en la periferia del citoplasma debajo de la membrana plasmática, formando una red densa.

Los microfilamentos, al igual que los microtúbulos, tienen un papel fundamental en el desarrollo de nuevas extensiones celulares y en la contracción de las antiguas. Los microfilamentos colaboran con los microtúbulos en el transporte axónico. Los microtúbulos son parecidos a los observados en otras clases de células. Tienen aproximadamente un diámetro de 25 nm y están mezclados con los neurofilamentos.

Se distribuyen por todo el cuerpo de la célula y sus proyecciones. Los lisosomas son orgánulos de aproximadamente 8 nm de tamaño que se encuentran unidos a la membrana. Realizan funciones de limpieza dentro de la célula y poseen en su interior enzimas que rompen moléculas. Se crean a través de la gemación del complejo de Golgi. Existen tres tipos de lisosomas: a) lisosomas recién formados; b) lisosomas con material parcialmente digerido (como figuras de mielina); y c) cuerpos residuales con enzimas inactivas que se han convertido en pigmentos y lípidos.

Los centríolos son pequeñas estructuras emparejadas que se encuentran en células nerviosas inmaduras durante la división. Cada centriolo es un tubo vacío compuesto por hebras de microtúbulos en su pared. Están relacionados con la aparición del huso durante la división celular y la estructura de los microtúbulos. Los centríolos también están presentes en las células nerviosas maduras, posiblemente participando en el mantenimiento de los microtúbulos.

La lipofuscina, un pigmento material, consiste en gránulos de color amarillo-pardo presentes en el citoplasma. Se cree que surge debido a la actividad de los lisosomas y es un producto metabólico inofensivo. A medida que envejecemos, la lipofuscina se va acumulando en nuestro cuerpo. Se localizan gránulos de melanina en el citoplasma de

células en específicas áreas del cerebro, como la sustancia negra del mesencéfalo. La presencia de estas neuronas está relacionada con su habilidad para sintetizar catecolaminas, con la dopamina como neurotransmisor.

La membrana celular delimita el cuerpo de la célula y sus prolongaciones, siendo crucial en la neurona para iniciar y conducir el impulso nervioso. Su espesor es de aproximadamente 8 nm, que es muy fino para ser visible a través del microscopio de luz. En el microscopio electrónico, la membrana plasmática aparece con dos líneas oscuras separadas por una línea clara, formada por capas interna y externa de moléculas proteicas dispuestas laxamente; cada capa mide alrededor de 2.5 nm de grosor y están separadas por una capa intermedia de lípidos de aproximadamente 3 nm.

La capa lipídica consiste en dos hileras de moléculas de fosfolípidos dispuestas de forma que sus partes no polares se tocan y sus partes polares están en contacto con las capas de proteínas. Estas moléculas crean en la membrana canales hidrofílicos por los cuales los iones inorgánicos pueden entrar o salir de la célula. Las moléculas de hidratos de carbono están fijadas a la parte exterior de la membrana plasmática y, por lo tanto, a las proteínas o a los lípidos, formando lo que se conoce como cubierta celular o glucocáliz.

En el microscopio electrónico, la membrana plasmática se ve como dos líneas oscuras con una línea clara entre ellas. La capa lipídica está compuesta por dos filas de moléculas de fosfolípidos dispuestas de tal modo que sus extremos hidrofóbicos se hallan en contacto entre sí, y sus terminaciones polares están en contacto con las capas de proteínas. Ciertas moléculas proteicas están situadas en el interior de la capa fosfolipídica y se extienden por toda la anchura de la capa lipídica. Estas moléculas proporcionan a la membrana conductos hidrofílicos a través de los cuales los iones inorgánicos pueden penetrar en la célula o salir de ella.

Los carbohidratos están unidos a la parte externa de la membrana plasmática, ya sea a proteínas o lípidos, creando el glucocáliz o cubierta celular. Las dendritas son extensiones cortas que salen del cuerpo celular. Se estrecha a medida que se aleja del cuerpo celular y a veces se ramifican mucho. En numerosas neuronas, las ramificaciones más delgadas presentan una gran cantidad de diminutas proyecciones denominadas espinas dendríticas.

El contenido citoplasmático de las dendritas es similar al del soma neuronal e incluye gránulos de Nissl, mitocondrias, microtúbulos, microfilamentos, ribosomas y Retículo Endoplásmico Liso. Las dendritas son proyecciones del soma que incrementan la superficie para recibir los axones de otras neuronas. Básicamente, transmiten el impulso nervioso hacia el soma. En las etapas iniciales del desarrollo embrionario, se produce un exceso de dendritas. En una etapa posterior, disminuyen en cantidad y tamaño como resultado de un cambio en la demanda funcional de los axones que llevan información hacia el sistema nervioso.

Existen evidencias de que las dendritas se mantienen flexibles de por vida y cambian su longitud, ramificación o contracción en respuesta a la actividad aferente. El axón es la extensión más larga de la célula corporal. El cono axónico se origina de una pequeña protuberancia cónica en el soma, careciendo de corpúsculos de Nissl. En ocasiones, un axón surge desde la porción cercana de una dendrita. El axón tiene una forma de tubo con un diámetro constante y suele presentar una superficie lisa. Normalmente, los axones no se ramifican cerca del cuerpo celular, aunque pueden presentar ramificaciones a lo largo de toda su extensión.

Justo antes de su finalización, los axones suelen dividirse en gran medida. Las puntas finales de las ramificaciones de los axones a menudo presentan un agrandamiento característico y son conocidas como terminales. Ciertos axones (principalmente los de los nervios autónomos) presentan en su extremo una serie de expansiones similares a una fila de cuentas, denominadas varicosidades. Los axones pueden tener longitudes muy variadas, desde 0.1 mm en neuronas del sistema nervioso central hasta 3 m extendiéndose desde un receptor en la piel hasta el cerebro.

La longitud de los axones puede ser muy diferente dependiendo del tipo de neurona. Los de mayor grosor transmiten de manera rápida los impulsos, mientras que los de menor grosor los transmiten de forma más lenta. El axolema es la membrana plasmática unida al axón, mientras que el axoplasma es el citoplasma del axón, que se distingue del citoplasma del cuerpo celular al carecer de gránulos de Nissl y aparato de Golgi. La sobrevivencia del axón está ligada al transporte de sustancias desde los cuerpos celulares. Los primeros 50-100 μm del axón forman parte de su segmento inicial después de salir del cono axónico de los Astrocitos.

Los astrocitos tienen cuerpos celulares diminutos con extensiones ramificadas que se extienden en todas las direcciones. Existen dos categorías de astrocitos: los fibrosos y los protoplasmáticos. Los astrocitos fibrosos se localizan principalmente en la materia blanca, donde sus extensiones se desplazan entre las fibras nerviosas. Cada extensión es larga, delgada, suave y poco ramificada. El citoplasma de los cuerpos celulares y las prolongaciones contiene múltiples filamentos.

Los astrocitos protoplasmáticos son principalmente hallados en la sustancia gris, donde sus expansiones se ubican entre los cuerpos celulares de las neuronas. Las extensiones de las células son más cortas, más anchas y más ramificadas en comparación con las de los astrocitos fibrosos; contienen menos filamentos en sus citoplasmas que los astrocitos fibrosos. Gran parte de las extensiones de los astrocitos finalizan en expansiones alrededor de los vasos sanguíneos (pies perivasculares), creando una cobertura casi completa sobre la superficie.

Numerosas extensiones astrocíticas se entrelazan en las superficies externa e interna del Sistema Nervioso Central, dando lugar a las membranas limitantes neurogliales externa e interna. De esta manera, la membrana externa limitante se sitúa bajo la piamadre, mientras que la interna limitante se encuentra debajo del epéndimo que cubre los ventrículos cerebrales y el conducto endodimario de la médula espinal. Las extensiones astrocíticas abundan alrededor del comienzo de la mayoría de los axones, así como en los nodos de Ranvier y en los segmentos descubiertos de los axones.

En varios lugares, las terminaciones axónicas están alejadas de otras células nerviosas y sus extensiones por una capa de extensiones astrocíticas. Los cuerpos celulares de los oligodendrocitos son pequeños y tienen pocas prolongaciones delicadas; su citoplasma carece de filamentos. Los oligodendrocitos suelen formar filas a lo largo de las fibras nerviosas mielínicas y rodean los cuerpos celulares nerviosos con frecuencia. Las imágenes electrónicas en microfotografías revelan cómo las extensiones de un solo oligodendrocito se conectan con las cubiertas de mielina de múltiples fibras nerviosas. No obstante, una sola expansión conecta la mielina entre dos nodos de Ranvier cercanos.

Las células endodimarias cubren las cavidades del cerebro y del conducto endodimario de la médula espinal. Están constituidas por una sola capa de células con

forma cúbica o cilíndrica, las cuales presentan microvellosidades y cilios. Los cilios a menudo son móviles y su actividad ayuda en el movimiento del líquido cerebroespinal (LCE). Las bases de las células endimarias se encuentran ubicadas en la membrana limitante interna de la glía.

Las células endimarias tienen la capacidad de agruparse en distintas categorías: los endimocitos se encuentran en los ventrículos cerebrales y en el conducto endimario de la médula espinal, donde están en contacto con el Líquido Cerebroespinal. Las superficies cercanas tienen conexiones entre las células en forma de hendidura, mientras que el Líquido Cerebroespinal se comunica sin obstáculos con los espacios entre las células del Sistema Nervioso Central.

Los tanicitos cubren la superficie del tercer ventrículo sobre la eminencia media del hipotálamo. Las células cuentan con largas prolongaciones basales que se extienden entre las células de la eminencia media y colocan sus extremos en los capilares sanguíneos. Las superficies de los plexos coroideos están revestidas por células epiteliales coroideas. Las células tienen pliegues en sus lados y bases, y se mantienen unidas por uniones estrechas cerca de sus superficies lumbinales. La existencia de conexiones fuertes evita que el líquido cefalorraquídeo se filtre hacia los tejidos cercanos.¹

7.1.4 Embriología.

Durante las primeras etapas de desarrollo del sistema nervioso, es posible distinguir tres capas celulares principales antes de la formación del sistema nervioso en el embrión. El endodermo, la capa más interna, desarrolla el sistema digestivo, los pulmones y el hígado. El mesodermo forma los músculos, los tejidos conjuntivos y el sistema vascular. El ectodermo, que es la tercera capa más externa, está compuesto por epitelio cilíndrico y es responsable de la formación de todo el sistema nervioso.

En la tercera semana de desarrollo, la placa neural se forma cuando el ectodermo en la parte dorsal del embrión se engrosa entre el nodo primitivo y la membrana bucofaríngea. El surco neural longitudinal es donde se forma la placa, que es piriforme y

más ancha en la parte craneal. El surco se vuelve más profundo, siendo delimitado en ambos lados por los bordes que se fusionan, convirtiéndolo en el tubo neural.

El proceso de fusión comienza cerca del centro del surco y se extiende hacia arriba y hacia abajo, manteniendo la comunicación entre la cavidad del tubo y la cavidad amniótica a través de los neuroporos anterior y posterior en las primeras etapas. La primera en cerrarse es la abertura anterior del sistema nervioso, seguida por el cierre de la abertura posterior dos días más tarde. De esta forma, de manera general, el proceso de cierre del tubo neural finaliza en un periodo de 28 días.

Al mismo tiempo, el tubo neural se ha sumergido por debajo de la superficie del ectodermo y ha formado la cresta neural. Luego, estas células se desplazan hacia la parte inferior y lateral a ambos lados alrededor del tubo neural. Finalmente, las células de la cresta neural se transforman en células de diferentes tipos, como los ganglios sensitivos de los nervios espinales y craneales, los ganglios autónomos, las células de la médula suprarrenal y los melanocitos.

Posiblemente estas células también puedan generar células mesenquimáticas en la región de la cabeza y el cuello. Durante el proceso de invaginación de la placa neural para dar lugar al surco neural, las células del borde externo de la placa no se unen al tubo neural, sino que crean una fila de células ectodérmicas entre el tubo neural. Al mismo tiempo, la proliferación de células en el extremo cefálico del tubo neural provoca la formación de tres vesículas encefálicas primarias: el prosencéfalo, el mesencéfalo y el rombencéfalo.

El resto del tubo se estira y se mantiene con un diámetro reducido; dará lugar a la médula espinal. La diferenciación de las células en el tubo neural ocurre gracias a las interacciones inductoras entre distintos grupos celulares. Los elementos inductores impactan en la regulación de la actividad genética en las células objetivo. Finalmente, la célula madre más básica se transforma en neuronas y células de soporte neuronal.

En la etapa embrionaria, la microglía rodea al principio el neuroepitelio y después penetra en él para localizarse en el parénquima cerebral adoptando una forma redonda ameboide con procesos cortos. Durante la etapa postnatal, la microglía empieza a desarrollar una forma ramificada que revela una fase de inactividad, mientras que, en el

cerebro adulto, la microglía en reposo muestra una estructura altamente ramificada, en contraste con los macrófagos y las células dendríticas.⁷

Resulta fascinante notar que se produce la formación de numerosas neuronas y células de neuroglia, y muchas de ellas (casi la mitad de las neuronas en desarrollo) están destinadas a morir mediante un fenómeno llamado muerte celular programada. La mielinización comienza alrededor de la semana 16 de gestación y se prolonga hasta que todas las fibras nerviosas principales están mielinizadas al comienzo de la deambulación del niño. Identificar factores neurotróficos que favorecen el crecimiento y la vida de las células nerviosas es crucial, ya que podría ayudar en la regeneración neuronal tras lesiones en la médula espinal o en la prevención de enfermedades como el Alzheimer.¹

7.1.5 Eje intestino – Cerebro.

La conexión entre el sistema nervioso central y el aparato digestivo se realiza a través del eje cerebro-intestino-microbiota (ECIM), un complejo de comunicación bidireccional. Está compuesto por el cerebro, la médula espinal, el sistema nervioso autónomo (que abarca el sistema nervioso simpático, parasimpático y entérico) y los sistemas neuroendocrino y neurohumoral. La microbiota y la permeabilidad intestinal son fundamentales para el correcto funcionamiento del organismo. La microbiota del intestino se compone de entre 10^{13} y 10^{14} células microbianas, que pesan alrededor de 1 kg.

La mayoría de estos microorganismos son bacterias, siendo Firmicutes y Bacteroidetes los más comunes, mientras que el resto se divide entre Actinobacterias y Proteobacterias, así como algunas otras clases menos comunes como Verrucomicrobias, Fusobacterias, Cianobacterias y microorganismos no bacterianos como virus, arqueas y levaduras. De igual manera, la microbiota intestinal está compuesta por alrededor de 600000 genes microbianos que son conocidos como microbioma.

La eubiosis es fundamental para el funcionamiento adecuado de la microbiota intestinal; la disbiosis, causada por su desequilibrio, está asociada a enfermedades intestinales y extraintestinales. La microbiota del intestino desempeña cuatro funciones clave. La producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), el balance entre la

oxidación de ácidos grasos y la lipogénesis, y la biosíntesis de vitaminas están vinculados a la función metabólica.

La actividad del sistema inmunológico está vinculada con la activación de los linfocitos T, la generación de inmunoglobulinas por los linfocitos B, la emisión de citoquinas inflamatorias y reguladoras, y la liberación de hormonas, neuropéptidos y neurotransmisores. Estos procedimientos se originan al identificar los patrones moleculares asociados a patógenos (PMAP) mediante los receptores de reconocimiento de patrones. Las otras dos funciones principales de la microbiota son la función fisiológica y la función de barrera.

La primera está relacionada con la rotación celular, que está ligada al proceso de apoptosis, y la segunda tiene que ver con la preservación de la función de barrera intestinal que permite el paso de productos metabólicos, componentes del sistema inmune y hormonas de la luz intestinal al torrente sanguíneo. La función de barrera intestinal es crucial para el correcto funcionamiento del ECIM, porque, en estados de disbiosis, el intestino se vuelve más permeable y permite el paso de citoquinas proinflamatorias, toxinas y microorganismos al torrente sanguíneo.

Esto estimula la liberación de hormonas e inmunoglobulinas, activando el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) con la consecuente producción de cortisol y la activación del sistema vagal, relacionado con enfermedades neuropsiquiátricas.² Aquí se describen los diversos métodos o rutas de comunicación entre el intestino y el cerebro, siendo el nervio vago la principal vía de intercambio de información entre ambos. Algunas sustancias que no pueden pasar la barrera hematoencefálica estimulan las neuronas sensibles del sistema nervioso entérico que se conectan con el nervio vago y transmiten la información al sistema nervioso central.

Aparte de regular la frecuencia cardíaca y la motilidad intestinal, así como la función de otros órganos, el nervio vago puede enviar señales del sistema inmunitario periférico al sistema nervioso central y estimular una respuesta antiinflamatoria. Las hormonas intestinales implicadas en el control de la ingesta, las cuales modulan la homeostasis energética, son partícipes de esta vía. Entre ellas se incluye la grelina como única molécula orexígena (promueve la ingesta) y al péptido-1 similar al glucagón (GLP-

1), la oxintomodulina (OXM), el péptido tirosina-tirosina (PYY), el polipéptido pancreático (PP) y la colecistoquinina (CCK) como moléculas anorexígenas.

Algunas hormonas, como la grelina y la colecistoquinina (CCK), tienen la capacidad de penetrar la barrera hematoencefálica. En el sistema circulatorio se encuentran neurohormonas intestinales como la serotonina (5-HT), las catecolaminas, la dopamina y el ácido gamma-aminobutírico (GABA), junto con otras relacionadas con la regulación de la ingesta. Existen diferencias de opinión entre los autores sobre la presencia de un transportador específico en la BHE en relación al GABA.

Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y el cortisol también están involucrados en esta vía, formando parte del eje HHA. Respuesta del sistema inmune: Algunas células del sistema inmune como los macrófagos, neutrófilos y células dendríticas (CD) (parte innata del sistema inmune) pueden generar citoquinas, las cuales participan en la inflamación y afectan al sistema mientérico. Pueden atravesar la barrera hematoencefálica afectando directamente al sistema nervioso central. En el cerebro, las citocinas modifican la función de la microglía.³

7.1.6 Eje hipotálamo- hipófisis- suprarrenal.

El cortisol es producido principalmente por la regulación de la Hormona liberadora de Corticotropina en la hipófisis, la cual también se conoce como Corticotropina o Adrenocorticotropina, y, además, aumenta la producción de andrógenos en las glándulas suprarrenales. La Hormona que Estimula la Liberación de Corticotropina. La Hormona Liberadora de Corticotropina ha sido purificada de la adenohipófisis. Es una molécula de gran tamaño, compuesta por una secuencia de 39 aminoácidos.

Un péptido más pequeño, resultante de la descomposición de la Hormona liberadora de Corticotropina, consiste en una cadena de 24 aminoácidos, pero mantiene todas las funciones de la molécula completa. La corticoliberina o CRF es un factor clave en la regulación de la Hormona liberadora de Corticotropina, consiste en un péptido de 41 aminoácidos. Principalmente, las neuronas productoras de corticoliberina se encuentran en el núcleo paraventricular del hipotálamo, lo que conlleva a que este núcleo reciba numerosas conexiones nerviosas del sistema límbico y del tronco encefálico inferior.

La adenohipófisis tan solo secreta cantidades mínimas de hormona liberadora de corticotropina en ausencia del factor liberador de corticotropina, pero en estados de hipersecreción de Hormona liberadora de corticotropina se deben a señales iniciadas en regiones basales del encéfalo, entre otras en el hipotálamo, y se transmiten después a la adenohipófisis mediante el factor liberador de corticotropina. La activación de la adenilato ciclasa de la membrana celular es el principal impacto de la hormona liberadora de corticotropina en las células corticosuprarrenales.

La activación provoca la formación de AMPc en el citoplasma, alcanzando su máximo efecto a los 3 minutos. En cambio, el AMPc estimula las enzimas en el interior de la célula que producen las hormonas corticosuprarrenales. Esta es otra muestra de cómo el AMPc actúa como segundo mensajero hormonal. La activación de la enzima proteína cinasa A, es crucial para controlar la secreción corticosuprarrenal estimulada por la ACTH, ya que depende de ella la conversión de colesterol a pregnenolona.

Esta primera conversión es crucial para la velocidad de síntesis de todas las hormonas corticosuprarrenales, lo cual justifica la necesidad de la hormona liberadora de corticotropina en la producción de cualquier hormona corticosuprarrenal en condiciones normales. La activación prolongada de la glándula suprarrenal por la hormona que libera corticotropina aumenta la secreción de hormonas y promueve el crecimiento y reproducción de células en la corteza, principalmente en las regiones fascicular y reticular, que producen cortisol y andrógenos.

El estrés psicológico provoca un aumento en la producción de hormonas como el corticosuprarrenal y la liberadora de corticotropina, tanto el estrés físico como mental pueden incrementar rápidamente los niveles de estas hormonas, incluyendo el cortisol, hasta 20 veces más. Los estímulos dolorosos, ya sea por estrés físico o daño tisular, se transmiten primero al tronco del encéfalo, luego al núcleo paraventricular y a la eminencia media del hipotálamo, donde se segrega el factor liberador de corticotropina al sistema porta de la hipófisis. Minutos más tarde, la secuencia regulatoria desencadena la liberación de altos niveles de cortisol en el torrente sanguíneo.

La tensión mental puede causar un incremento veloz en la liberación de hormona liberadora de corticotropina, lo cual se atribuye a la activación del sistema límbico, especialmente de la amígdala y el hipocampo, que envían señales a la región

posteromedial del hipotálamo. El cortisol tiene un impacto negativo directo en: el hipotálamo al disminuir la producción de factor liberador de corticotropina, y en la adenohipófisis al reducir la síntesis de hormona liberadora de corticotropina. Ambas influencias retroactivas contribuyen al manejo de los niveles plasmáticos de cortisol. De esta manera, si la cantidad de cortisol aumenta demasiado, el sistema disminuye automáticamente la hormona liberadora de corticotropina hasta alcanzar niveles normales.

La excitación del hipotálamo por las diferentes formas de estrés es fundamental para el funcionamiento de este sistema. El estrés estimula el sistema completo y provoca una liberación veloz de cortisol que, a su vez, inicia una serie de efectos metabólicos para contrarrestar la adversidad del estrés. Igualmente, el cortisol incide directamente en el hipotálamo y la adenohipófisis para disminuir la cantidad de hormona en la sangre en momentos sin estrés. Sin embargo, los factores estresantes están siempre presentes y rompen esta interacción directa e inhibidora del cortisol, causando ya sea episodios frecuentes de secreción varias veces al día, ya sea una secreción prolongada durante el estrés crónico. ⁴

7.2 CAPÍTULO II: NEUROINFLAMACIÓN

Se puede describir a la respuesta inflamatoria en el sistema nervioso central como neuroinflamación, debido a la alteración de la homeostasis por diferentes factores que actúan en su contra. La microglía y los astrocitos son las células que responden y se activan en el sistema nervioso, esta activación puede ser por varios eventos como los neurodegenerativos, isquémicos infecciosos, traumáticos, etcétera, la neuroinflamación es una pieza importante para desencadenar y continuar el avance de diversas enfermedades, es de suma importancia conocer los procesos, que se dan entre el sistema inmunológico y el sistema nervioso central.

La microglía activada desempeña un papel fundamental como elemento importante en la neuroinflamación. La microglía funciona como un vigilante al crear un sensor para detectar algún desequilibrio en la homeostasis en el sistema nervioso central, ya sea por estrés, trauma, una enfermedad o una patología. Por ende, se

desencadenará gracias a la microglía un sinnúmero de componentes inflamatorios y citotóxicos responsables de la neuroinflamación. Pero tiene que quedar claro que la microglía tiene el trabajo de mantener en equilibrio el ambiente cerebral y la remodelación de los circuitos neuronales. Reconociendo que la microglía en su estado resolutivo es de gran ayuda al erradicar el daño inicial, pero al tener una activación alterada en donde la función protectora se pierde.

Es crucial, reconocer el desempeño de la microglía en la erradicación de factores que interfieran con el equilibrio en el sistema nervioso central, en este sentido, tiene funciones beneficiosas y neuroprotectoras en algunas patologías neurodegenerativas. Sin embargo, al perder la microglía sus funciones protectoras se produce inflamación y un gran daño neuronal, que es descontrolado, provocando enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas, es importante conocer como ocurre la neurodegeneración los beneficios que esta tiene y los efectos nocivos que pueda presentar. El ambiente proinflamatorio y las alteraciones en el sistema inmune son entidades que al no estar coordinadas pueden ser más perjudiciales que beneficiosas en el cerebro, comprometiendo el equilibrio interno.¹¹

7.2.1 Generalidades.

Existe una importante demanda de comprender las respuestas inflamatorias en el cerebro y la médula espinal. Las reacciones inflamatorias que se concentran en el cerebro y la médula espinal usualmente son conocidas como "neuroinflamatorias". Cualquier daño tisular en el sistema nervioso central (SNC) está vinculado a alteraciones locales en el microambiente, similares a las encontradas en las condiciones inflamatorias. Estas sustancias son generadas por las células gliales importantes del SNC (microglía y astrocitos), células endoteliales y células inmunitarias provenientes de la periferia.⁵

Los cambios en la neuroinflamación son afectados por factores como enfermedad, lesión, infección o estrés. La duración y evolución de estas respuestas inflamatorias son importantes para entender sus consecuencias fisiológicas, bioquímicas y conductuales. La neuroinflamación se caracteriza por una reacción inflamatoria que ocurre en el

cerebro o la médula espinal. La producción de citocinas, quimiocinas, especies reactivas de oxígeno y mensajeros secundarios dirige esta inflamación.

Estas señales son generadas por la glía presente en el SNC, como la microglía y los astrocitos, así como por células endoteliales y células inmunes periféricas. Los efectos inmunológicos, fisiológicos, bioquímicos y psicológicos de estas respuestas neuroinflamatorias se manifestarán. La magnitud de la neuroinflamación varía según el entorno, la extensión y la evolución del estímulo o daño inicial. Por ejemplo, la inflamación puede resultar en reclutamiento de células del sistema inmunitario, hinchazón, deterioro de tejidos y eventualmente muerte celular.

No obstante, el concepto de neuroinflamación no es totalmente idéntico en todos los casos.⁸ En los últimos diez años, ha habido un aumento significativo en el interés por la función de la microglía debido a su papel clave en enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas. Su principal función es proteger al cuerpo de agentes patógenos y situaciones traumáticas, como accidentes cerebrovasculares, a través de la activación de mecanismos pro-inflamatorios, aunque también tienen un papel anti-inflamatorio.

También llevan a cabo otras importantes funciones fisiológicas para mantener el equilibrio del sistema nervioso central.⁹ El sistema inmunológico es esencial para proteger al cuerpo y contribuye al equilibrio interno. Hay cada vez mayor interés en comprender las causas y el pronóstico del sistema inmunológico en los trastornos mentales, respaldado por investigaciones previas que indican una posible desregulación de la respuesta inmune y un ambiente proinflamatorio en aquellos con enfermedades mentales y neurodegenerativas.¹⁰

En los últimos años, la neuroinmunología ha experimentado un notable crecimiento por la revisión del concepto de que el SNC es un lugar "inmunológicamente privilegiado". Este principio se basaba principalmente en la existencia de la barrera hematoencefálica (BHE), la cual se creía totalmente impermeable sin tener la capacidad de ser traspasada por ningún microorganismo, y en la falta de un sistema de drenaje linfático.

En la actualidad se tiene conocimiento de que la supuesta incapacidad de penetración se debe a la gran capacidad de selección que tiene el endotelio del SNC, lo que indica que para que una célula del sistema inmune periférico pueda desplazarse,

requiere de condiciones precisas. En adición, se ha observado la existencia de vasos linfáticos meníngeos en la duramadre y el sistema gílfático, los cuales funcionan como caminos para drenar antígenos y células presentadoras de antígenos (CPA). Estos vasos están conectados de manera cercana a los ganglios linfáticos cervicales profundos, donde ocurre la presentación de antígenos provenientes del SNC.¹⁵

7.2.2 Etiología.

Aun no se han identificado los agentes desencadenantes de la neuroinflamación. Sin embargo, datos recientes han identificado que el proceso inflamatorio está íntimamente relacionado con múltiples vías neurodegenerativas, que están asociadas con la depresión, una consecuencia de la enfermedad neurodegenerativa. Por lo tanto, las citoquinas proinflamatorias son importantes en la fisiopatología de la depresión y la demencia.

Estos datos sugieren que el papel de la neuroinflamación en la neurodegeneración debe aclararse completamente, ya que los agentes proinflamatorios, que son los efectos causantes de la neuroinflamación, ocurren ampliamente, particularmente en los pacientes de la tercera edad en quienes los mecanismos inflamatorios están relacionados con la patogénesis de los deterioros funcionales y mentales.¹³ El cerebro saludable está separado de la periferia por la barrera hematoencefálica, es un órgano predilecto inmune independiente con el innato; evita que las células inmunitarias que se encuentran en la sangre entren en el tejido cerebral.

Pero el propio sistema inmunitario innato del cerebro funciona principalmente de forma dependiente de la microglía, los astrocitos y la expresión de receptores tipo toll (TLR) en esta glía, así como de la liberación de interleucinas. La inflamación mediada por lipopolisacáridos estimula activación microglial crónica y neurotoxicidad dopaminérgica progresiva; desencadena una cuantiosa secreción de muchas citocinas de los macrófagos, incluidas IL-1 (1), IL-6 (2) y TNF- α .

Una gran cantidad de evidencia experimental sugiere que la neuroinflamación es un evento patológico clave que desencadena y perpetúa el proceso neurodegenerativo asociado con muchas enfermedades neurológicas. Por lo tanto, diferentes estímulos, como el lipopolisacárido (LPS), se utilizan para modelar la neuroinflamación asociada

con la neurodegeneración. Al actuar sobre sus receptores, el LPS activa varias moléculas intracelulares que alteran la expresión de una plétora de mediadores inflamatorios.

Estos factores, a su vez, inician o contribuyen al desarrollo de procesos neurodegenerativos. Estas dos células son actores clave en la respuesta multicelular al trauma y la enfermedad del sistema nervioso central (SNC), incluidas las reacciones inmunitarias. Es claro que la neuroinflamación está regulada por la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), citocinas y quimiocinas. También implica la reacción de las células inmunitarias innatas (es decir, la microglía) en el parénquima, la infiltración de células mieloides y las células inmunitarias adaptativas (es decir, los linfocitos).

La neuroinflamación puede realizar una función de apoyo o destructiva determinada por las señales inmunitarias transmitidas al SNC. Las causas de la neuroinflamación se pueden dividir aproximadamente en los siguientes dominios: infección viral, enfermedad autoinmune, inflamación de órganos periféricos, estrés mental, trastornos metabólicos y estilo de vida. La naturaleza de la función neuroinflamatoria puede depender de las condiciones y la intensidad y duración de la inflamación. El proceso de neuroinflamación se decide por la escena, la duración y el curso del daño neurológico.⁵

Los estudios señalan que, entre algunos de los principales factores que promueven la neuroinflamación, se destacan los relativos a estilos de vida y hábitos alimentarios no saludables, los cuales se han extendido y modificado sustancialmente durante las últimas décadas. Ha tenido lugar una transición alimentaria como consecuencia del abaratamiento de productos con un alto contenido de energía (como aceites vegetales y azúcares refinados), así como por la disponibilidad y variedad de alimentos muy procesados, propiciando una deformación de las costumbres culinarias.

Como resultado, se promueve el sobrepeso y la obesidad, que se incrementan exponencialmente a nivel mundial y constituye una preocupación que afecta a millones de personas. A su vez, representa un factor de riesgo importante para los desórdenes neurológicos, entre otras muchas enfermedades. Los reportes científicos han confirmado los efectos perjudiciales de la dieta alta en calorías en la salud del cerebro, que incluyen

la elevada reactividad microglial y la consecuente pérdida sináptica, que provocan a mediano y largo plazo desórdenes neurológicos.⁶

7.2.3 Epidemiología

Desde mediados del siglo XX, investigaciones sobre la relación cuerpo-mente han sido llevadas a cabo, en ese momento el científico Walter Cannon introdujo la noción de homeostasis en su obra "The wisdom of the body". Explicó los procesos fisiológicos necesarios para mantener el equilibrio físico-químico en el cuerpo y mostró cómo emociones como la ansiedad, el estrés o la rabia pueden afectar el movimiento del estómago en un animal. Hans Selye creó el concepto de síndrome general de adaptación al observar cambios psicofisiológicos en ratas expuestas a agentes nocivos en laboratorio, lo que luego se conoció como estrés.

En 1975, el psicólogo Robert Ader y el inmunólogo Nicholas Cohen introdujeron la psiconeuroinmunología, sugiriendo que una señal aversiva a través del sistema nervioso afectaba al sistema inmune. Ya que los factores inmunológicos y endocrinológicos están frecuentemente vinculados, a veces se hace referencia a la psiconeuroendocrinoimmunología. La psiconeuroendocrinoimmunología es un campo de gran interés científico, dedicado al estudio de aspectos hormonales e inmunológicos de trastornos mentales, así como de manifestaciones psiquiátricas de enfermedades asociadas a tratamientos hormonales o inmunológicos.

En los últimos años, se han producido avances significativos en la psiconeuroinmunología. Se proyecta que la cantidad de personas mayores de 60 años se duplicará de 901 millones en 2015 a 2.100 millones en todo el mundo para el año 2050. Es importante señalar que el incremento en la esperanza de vida resultará en un aumento de enfermedades asociadas con la vejez, lo que significa que se prevé que los adultos mayores pasen la mayoría de sus últimos años con problemas de salud.

La demencia afectando a los adultos mayores probablemente será una de las principales causas de discapacidad en el futuro. Actualmente, se estima que afecta a 44 millones de personas en todo el mundo y se proyecta que esta cifra se elevará a más de 135 millones para el año 2050. Se prevé que el gasto anual en el cuidado de la demencia

aumento de 600 mil millones a 1 billón de dólares en los próximos 15 años debido a la mala salud en los adultos mayores. Es crucial informar a la población sobre las medidas preventivas para detener la progresión de la enfermedad.¹²

7.2.4 Patología

El declive de la respuesta inflamatoria es un ejemplo de los trastornos neurodegenerativos. Se ha notado que la neuroinflamación y el estrés oxidativo son elementos clave en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, estando estrechamente relacionados en su origen y evolución. Las células inflamatorias liberan compuestos reactivos que generan estrés oxidativo. Algunas variedades de oxígeno y nitrógeno reactivas pueden desencadenar más cascadas de señales dentro de la célula, lo que resulta en una mayor activación de genes inflamatorios.

Así que, la interacción entre la neuroinflamación y el estrés oxidativo puede ocurrir, principalmente cuando hay presencia de una enfermedad. Cuando hay un equilibrio entre las reacciones de reducción y oxidación (redox) en el cuerpo, la respuesta inflamatoria funciona como defensa; pero en los trastornos neurodegenerativos, hay un desequilibrio en redox. Así que, la respuesta inflamatoria no se produce adecuadamente, lo que lleva a neuroinflamación en el SNC.

Es fundamental entender los procesos entre el sistema inmunológico y el SNC debido a la relevancia de la neuroinflamación en el desarrollo de estas enfermedades. Aunque se ha notado que la cadena de electrones de las mitocondrias es crucial en el estrés oxidativo, en el caso de la neuroinflamación, la NADPH NOX2 fagocítica sobreactivada es la enzima inflamatoria principal. Es crucial destacar que el estrés oxidativo y la neuroinflamación son dos eventos patológicos diferentes.

No obstante, ambos acontecimientos influyen mutuamente durante la progresión de la enfermedad. No obstante, la supresión de uno podría causar la inhibición del otro. La microglía es un componente del sistema inmunológico innato y se define como el macrófago presente de forma permanente en el cerebro. Los astrocitos juegan un papel crucial en el mantenimiento del equilibrio en el cerebro. La microglía activada presenta dos tipos de activación: la clásica (M1) y la alternativa (M2).

Se cree que la microglía M1 es proinflamatoria, activada por lipopolisacáridos (LPS) y que genera citocinas proinflamatorias y metabolitos oxidativos como IL-1 β , TNF, IL-6 y óxido nítrico. El tipo de microglía M2 ayuda en la recuperación tras una lesión cerebral al ser activado por IL-4, y produce sustancias antiinflamatorias como IL-10, IL-4, TGF β , Lipopolisacárido y otras interleucinas, además de factor de necrosis tumoral (TNF) y factor de crecimiento transformante beta (TGF). La activación de las células del sistema inmunológico innato por la inflamación mediada por lipopolisacáridos provoca la síntesis de factores proinflamatorios, como la IL-1 β y el TNF, entre otros, desencadenando una inflamación secundaria intensa en los tejidos.⁵

La activación de la microglía es el aspecto principal de la neuroinflamación. La microglía reacciona de forma veloz a las alteraciones en el equilibrio del cerebro. La activación de la microglía provoca la liberación de diversos elementos inflamatorios y citotóxicos que causan la neuroinflamación y la neurodegeneración. Sin embargo, la microglía también cumple roles positivos en el equilibrio del Sistema Nervioso Central y la reorganización de las conexiones neuronales.

En el caso de la Enfermedad de Alzheimer (EA), la microglía protege el cerebro al eliminar A β a través de la fagocitosis. Cuando la microglía deja de cumplir sus funciones positivas, se origina un proceso inflamatorio, pérdida de conexiones entre neuronas y daño en el sistema nervioso. Además, si no se elimina el A β agregado, se observa que la activación de las vías de señalización proinflamatorias fomenta la inflamación, el estrés oxidativo y la neurodegeneración en la EA.

Según lo mencionado previamente, se ha confirmado que el estrés oxidativo es fundamental en las enfermedades neurodegenerativas, siendo uno de los principales mecanismos subyacentes en el daño y la muerte de las células nerviosas. Se ha notado que los antioxidantes pueden modificar el funcionamiento en el entorno biológico y reducir los síntomas de los trastornos neurodegenerativos. Asimismo, se ha notado que las terapias antioxidantes impiden, postergan o disminuyen la avanzada de esos desórdenes.

De esta forma, el empleo de antioxidantes podría ofrecer una alternativa eficaz para manejar de forma más eficaz las enfermedades neurodegenerativas.¹¹ El eje intestino-cerebro es un sistema neurohumoral bidireccional que también está presente.

La flora intestinal es un conjunto de bacterias que vive principalmente en el intestino delgado, en equilibrio con el huésped. Últimos estudios indican que la microbiota influye en el desarrollo y el funcionamiento del cerebro, siendo posiblemente relevante en la patología de ciertos trastornos neuropsiquiátricos. En realidad, se ha notado que cambiar la composición de la microbiota en el intestino impacta en los niveles de citoquinas en el cuerpo tanto en animales como en humanos.¹⁰

7.2.5 Inflamación aguda

La primera respuesta del cuerpo ante una agresión es la respuesta inflamatoria aguda, que implica la fagocitosis de patógenos y la presentación de antígenos a los linfocitos T. Dependiendo de la naturaleza de la agresión, el sistema inmunológico activará diferentes vías y regulará la interacción entre los diversos agentes, manteniendo un equilibrio entre elementos pro y antiinflamatorios.¹⁰ La respuesta inflamatoria aguda empieza con la activación de células tisulares por receptores de reconocimiento de patrones, que identifican estructuras patógenas llamadas PAMPs o señales endógenas desencadenadas por daño celular llamadas DAMPs.

Los receptores de reconocimiento de patrones están presentes en células del sistema inmunológico como macrófagos y células dendríticas, así como en células no inmunes como células epiteliales y fibroblastos. Las células liberan mediadores que provocan las reacciones inflamatorias al detectar estas señales. Los cambios en el diámetro y circulación de los vasos sanguíneos son parte de las reacciones vasculares. Los mediadores inflamatorios, especialmente la histamina, provocan la dilatación de los vasos sanguíneos, lo cual lleva a un incremento en la circulación sanguínea, generando calor y enrojecimiento.

Después, se produce un incremento en la permeabilidad de los vasos sanguíneos, lo que provoca una fuga de líquidos y proteínas, causando la aparición de edema. La vasodilatación, junto con la pérdida de líquido, provoca estasis sanguínea, lo que facilita la acumulación de leucocitos en el endotelio vascular. Los glóbulos blancos llegan a las zonas inflamadas mediante los vasos sanguíneos, a través de un mecanismo denominado migración, el cual consta de diversas fases.

En primer lugar, se da el desplazamiento de los glóbulos blancos, quedando ubicados en la parte exterior de dichos vasos. En segundo lugar, los glóbulos blancos establecen conexiones suaves con las células del endotelio, conexiones facilitadas por selectinas, cuya producción es estimulada por dos citocinas inflamatorias: el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina 1 (IL-1); este proceso se conoce como rodamiento.

En tercer lugar, los glóbulos blancos se unen al revestimiento interno de los vasos sanguíneos, creando conexiones más potentes impulsadas por proteínas de unión y estimuladas por moléculas señaladoras. Una vez que los leucocitos se adhieren al revestimiento interno de los vasos sanguíneos, inicia la diapédesis, etapa en la que migran a través de los espacios entre las células endoteliales, estimulados por quimiocinas. Después de abandonar la circulación sanguínea, los glóbulos blancos se desplazan hacia el área afectada por lesión o infección, atravesando un gradiente químico generado por quimiocinas y otras sustancias; este fenómeno se denomina quimiotaxis.

Cuando llegan al área inflamada, los leucocitos se estimulan al identificar los agentes patógenos, iniciando así el proceso de fagocitosis para eliminar el causante de la inflamación. Los tipos de leucocitos en la respuesta inflamatoria cambian dependiendo de la duración. Durante las primeras 6 a 24 horas posteriores al inicio de la inflamación aguda, los neutrófilos son los que principalmente conforman el infiltrado inflamatorio. En un plazo de 24 a 48 horas, los monocitos toman su lugar. Para restaurar el equilibrio interno después de una respuesta inflamatoria, es crucial resolverla, lo que incluye eliminar microbios y desechos celulares.

La resolución del proceso es influenciada por varios factores, como la producción de citocinas antiinflamatorias por los macrófagos y otras células, la liberación de resolvinas y la reducción de quimiocinas, lo que resulta en una menor llegada de leucocitos a los tejidos afectados. La falta de capacidad para resolver la inflamación, ya sea por el estímulo dañino persistente o por algún impedimento en el proceso de curación y regreso a la estabilidad interna, puede provocar la presencia de inflamación crónica, causante de diversas enfermedades.¹⁴

7.2.6 Inflamación crónica.

La inflamación crónica es una reacción prolongada en la que continúan los procesos de la inflamación aguda. Esto puede ocurrir en diversas circunstancias: infecciones que vuelven a aparecer, o la imposibilidad de eliminar el agente que causa la infección; estar expuesto durante mucho tiempo a irritantes o sustancias potencialmente dañinas; trastornos autoinmunes, donde el sistema inmunológico ataca al propio cuerpo; o cuando hay una respuesta excesiva del sistema inmunológico hacia sustancias ambientales generalmente inofensivas.

La inflamación crónica se distingue de la aguda por la presencia de células mononucleares en la infiltración celular, como macrófagos, linfocitos y células plasmáticas, que contribuyen a prolongar la reacción mediante la secreción de citocinas; puede haber daño tisular causado por el agente persistente y células inflamatorias; y se observan esfuerzos de curación con la proliferación de vasos sanguíneos y fibrosis. Además, por lo general es de menor tamaño y no muestra signos característicos de inflamación aguda, como aumento de temperatura, enrojecimiento e hinchazón.

También intervienen diferentes mediadores inflamatorios en la respuesta inflamatoria aguda. Los macrófagos que se desplazan hacia áreas inflamadas pueden ser estimulados por IFN- γ , IL-4 e IL-13. Los linfocitos producen IL-17, que estimula la liberación de quimiocinas encargadas de atraer los leucocitos. Los macrófagos producen interleucina 12 (IL-12) para activar la función de los linfocitos. La respuesta prolongada del sistema inmunológico tiene un origen similar a la inflamación aguda, pero las diferencias en causas, morfología, mediadores y duración pueden perturbar la homeostasis y provocar enfermedades.¹⁴

7.2.7 Mediadores de la inflamación.

Hay muchos mediadores de la inflamación que se destacan por su contribución a los síntomas inflamatorios y por influir en el comportamiento. Adicionalmente, algunos pueden actuar como biomarcadores, facilitando la detección de la respuesta inflamatoria y enfermedades asociadas. Las células que participan en la respuesta inflamatoria, como los macrófagos y las células dendríticas, secretan los mediadores de la inflamación o estas son producidas por proteínas plasmáticas.

Realizan una amplia gama de tareas, siendo esencial para un correcto comienzo, avance y conclusión de la inflamación. La vasodilatación y el aumento de la permeabilidad vascular son causados por la histamina liberada por mastocitos, basófilos y plaquetas. Las prostaglandinas, generadas por glóbulos blancos, células endoteliales y otros tipos de células, promueven la dilatación de los vasos sanguíneos, la sensación de dolor y la elevación de la temperatura corporal.

Los leucotrienos, sintetizados a partir del ácido araquidónico, están implicados en la quimiotaxia, adhesión y activación de leucocitos. El factor activador de plaquetas produce vasodilatación, aumento de permeabilidad vascular y quimiotaxia. Existen, además, muchos otros mediadores con importantes funciones, tales como serotonina, cininas, tromboxano y neuropéptidos. Las citocinas son un grupo fundamental de mediadores de la inflamación.

Diversas células como macrófagos, mastocitos, linfocitos, células endoteliales y fibroblastos producen estas proteínas. Participan en el estímulo y control de la reacción inflamatoria, teniendo roles tanto proinflamatorios como antiinflamatorios, además de influir en el crecimiento, desarrollo, estimulación y movimiento de las células. Presentan actividad autocrina en el lugar de origen, paracrina en células cercanas, y endocrina en células lejanas.

Las citocinas también pueden servir como biomarcadores para diagnosticar, predecir el curso de una enfermedad o determinar el tratamiento adecuado. Existen diferentes grupos de citocinas, como las quimiocinas, interleucinas (IL), factores de necrosis tumoral (TFN) e interferones (IFN). La IL-1, una citocina pro-inflamatoria, participa en varios procesos durante la inflamación. Es segregada por varias células, como los macrófagos, monocitos, linfocitos, neutrófilos y fibroblastos.

En la respuesta inflamatoria, la IL-1 favorece el rodamiento de los leucocitos sobre la pared endotelial antes de su migración a áreas inflamadas, promueve la secreción de otras citocinas, causa fiebre al liberar prostaglandinas y estimula la producción de proteínas agudas. Se ha vinculado con la presencia de diversas enfermedades, en especial la IL-1 β , que juega un papel en enfermedades autoinmunes, infecciosas, degenerativas y autoinflamatorias.

La IL-6 desempeña un rol fundamental en situaciones inflamatorias. Es generada por macrófagos, linfocitos, células endoteliales, fibroblastos, eosinófilos y otras células. En la respuesta inflamatoria, se estimula la diferenciación y activación de linfocitos T y B, así como la generación de proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva (CRP), la cual es un biomarcador clave en la inflamación sistémica y diversas enfermedades.

Además, se ha demostrado que la IL-6 también tiene repercusiones en enfermedades vasculares, metabolismo de los lípidos, resistencia a la insulina, actividades mitocondriales, sistema neuroendocrino y comportamiento neuropsicológico. Una amplia gama de células, como macrófagos, linfocitos T, neutrófilos, mastocitos, células endoteliales, fibroblastos y adipocitos, son responsables de la producción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

En la respuesta inflamatoria, se promueve la expresión de selectinas, se provoca la expresión de quimiocinas, se activa a los leucocitos y se relaciona con los efectos sistémicos de la inflamación y la generación de proteínas de fase aguda. También puede controlar la duración y alcance de la inflamación. También está vinculado con los procesos inflamatorios en condiciones autoinmunes como la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn.

IL-1, IL-6, TNF α y IFN α están relacionadas con un cambio de comportamiento conocido como sickness behavior, que significa o se manifiesta como fatiga, lentitud, retraimiento social, dolor, falta de apetito y falta de placer. Estas citoquinas inflamatorias impactan diversas áreas del cerebro, como el hipotálamo, el cual se cree que controla la manifestación del comportamiento asociado a enfermedades. Esto posibilita que la persona enferma pueda enfocar su energía en resolver la inflamación y recuperarse de

la enfermedad. Durante etapas depresivas se pueden visualizar estas características conductuales.¹⁴

7.3 CAPÍTULO III: FACTORES ASOCIADOS A NEUROINFLAMACIÓN.

La interacción entre neuroinflamación y enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas es recíproca, con infecciones sistémicas desempeñando un rol crucial en la susceptibilidad a enfermedades en la vejez, impactando en el funcionamiento del sistema nervioso central por microorganismos dañinos. Antes se pensaba que la inflamación en el sistema nervioso central provenía de agrupamientos de proteínas, pero ahora se sugiere que la activación del sistema inmunitario no solo es resultado de la acumulación de proteínas en el cerebro, sino que también puede desencadenar la formación de agregados en las etapas tempranas del trastorno.

Las funciones principales del sistema inmunológico son mantener el equilibrio en los tejidos, luchar contra agentes patógenos y sanar lesiones. La mayoría de las veces, la respuesta inmune es beneficiosa y se limita a sí misma, desapareciendo una vez que se ha curado el daño en los tejidos o se ha erradicado la infección. Sin embargo, en algunas situaciones, debido a la imposibilidad de eliminar un estímulo inflamatorio, los mecanismos de resolución habituales son superados, provocando una inflamación crónica que puede desencadenar la liberación de factores neurotóxicos y una enfermedad más grave.

Un factor duradero puede surgir de factores internos, externos y predisposición genética, como hiperlipidemia, hiperglicemia, estrés oxidativo, traumatismos, infecciones recurrentes, oligómeros de amiloide, agregados de tau, el resultado de una dieta que incluya demasiadas calorías tiene efectos perjudiciales en la salud del cerebro, como la microglía hiperreactiva y su repercusión en la disminución de conexiones entre neuronas lo que tiene impacto neurológico negativo según estudios científicos.

Se puede ver afectada la comunión entre las neuronas del hipocampo dando lugar a neuroinflamación como consecuencia de la ingesta de azúcares simples y grasas, la prolongada percepción de factores estresantes que provocan un incremento de glucocorticoides en la sangre, entre otros, lo cual desencadenaría una respuesta pro-

inflamatoria persistente dando lugar a trastornos neurodegenerativa y psiquiátricos, que se explican en el siguiente capítulo.

7.3.1 Infecciones sistémicas.

La importancia de la infección periférica en el declive cognitivo fue ignorada en gran medida, pero en los últimos 15 años se ha reconocido su papel fundamental en el avance de la neurodegeneración asociada al envejecimiento. En la actualidad se reconoce que la protección inmunológica del cerebro no es total y que las células del sistema nervioso central pueden ser afectadas por la inflamación periférica y la llegada de células inmunes desde fuera.

Esto es especialmente importante en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, donde se ha comprobado que los pacientes son más susceptibles a los cambios cognitivos asociados con la infección. Esto podría suceder debido a desafíos infecciosos comunes, como infecciones del sistema respiratorio, aunque también se han relacionado varios patógenos virales, bacterianos y fúngicos específicos con la aparición de la enfermedad.

Hasta ahora no se sabe si estos microorganismos tienen una conexión directa con la evolución de la EA o si simplemente son patógenos que infectan fácilmente a las personas con demencia y empeoran la inflamación ya existente en estos pacientes. Con la edad, el sistema inmunológico de los ancianos experimenta numerosas alteraciones que incrementan su vulnerabilidad a infecciones, especialmente del tracto urinario y respiratorio.

Además, la incidencia de complicaciones por influenza también aumenta en este grupo de edad. La sepsis, que es resultado de una infección grave, también puede generar problemas cognitivos permanentes, sobre todo en individuos de edad avanzada. Resalta que la presencia de carga infecciosa en personas mayores está relacionada con puntajes menores a 24 en el Mini-Mental State Examination (MMSE), lo cual sugiere la presencia de demencia.

Esto concuerda con una investigación previa que vinculó la infección con niveles más bajos en el MMSE; no obstante, Hodgson y su equipo también encontraron que el 36% de los adultos mayores con demencia tenían una infección sin diagnóstico previo.

Lamentablemente, los signos de infección suelen manifestarse de forma no habitual en este conjunto y dado que los individuos con demencia a menudo no pueden expresar sus síntomas, el diagnóstico resulta complicado. Además, en pacientes ancianos, la resistencia bacteriana tiende a incrementarse, lo cual complica la situación aún más.

Las personas que sufren EA son aún más susceptibles a los impactos de la infección periférica. Durante un periodo de seguimiento de 10 años, se encontró que el delirio, normalmente desencadenado por una infección, estaba asociado con un incremento ocho veces mayor en la probabilidad de desarrollar demencia. También, se ha demostrado que las habilidades mentales de las personas con Alzheimer se deterioraron considerablemente tras sufrir un estado de confusión, como han corroborado otros estudios.

En realidad, la mala salud y la cantidad de virus en el cuerpo están asociados con la disminución de las capacidades cognitivas y la aparición de la EA en las personas mayores. Natalwala y su equipo encontraron que la prevalencia de varias enfermedades infecciosas, como neumonía, infecciones del tracto respiratorio inferior o del tracto urinario, es más alta en pacientes con Alzheimer en comparación con controles sanos de la misma edad. Investigaciones previas han evidenciado que múltiples infecciones en un lapso de 4 años aumentaron el riesgo de padecer EA en un índice de dos veces.

En realidad, se ha notado declive cognitivo únicamente 2 o 6 meses después de una infección periférica tratada, con una relación entre el deterioro cognitivo y las citocinas proinflamatorias en la sangre. La neumonía es una causa común de muerte en la EA, pero la vacunación contra la influenza y otras infecciones ha disminuido el riesgo de desarrollar la enfermedad y se ha visto que el uso de antibióticos puede retrasar la pérdida de funciones cognitivas en pacientes. Se cree que varios tipos específicos de virus, bacterias y hongos puedan contribuir a la neurodegeneración, como el virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1), la clamidia, las espiroquetas y la cándida.

Claramente se deduce de la evidencia que los pacientes con EA son más susceptibles a los efectos de la infección periférica que las personas sanas de la misma edad. Es fundamental resaltar que es innegable que varias infecciones virales, bacterianas y fúngicas específicas están vinculadas al avance de la enfermedad de Alzheimer, aunque todavía no se ha determinado si estos agentes son la causa directa

de la demencia o si, en cambio, actúan como microorganismos invasores que empeoran la neuroinflamación ya presente en estos pacientes.

Es crucial notar que la barrera hematoencefálica de los individuos con EA presenta un nivel de permeabilidad considerablemente mayor que en personas sin la enfermedad, lo que favorece la entrada de células del sistema inmune periférico y posiblemente agentes infecciosos. Dado que las enfermedades infecciosas pueden manifestarse de forma inusual en esta población, es crucial realizar pruebas de detección y vacunaciones regularmente para evitar el deterioro cognitivo asociado a las infecciones, hasta que se desarrollen tratamientos que protejan a los ancianos de estos daños evitables.¹²

En resumen, estos descubrimientos indican que la inflamación generalizada del sistema inmunológico externo, como la provocada por una infección o un desequilibrio en la microbiota intestinal, que se manifiesta muchos años antes de la edad habitual de inicio de la demencia, podría favorecer la continuación de los procesos neurodegenerativos. El SNC solía considerarse como una región inmune protegida, pero investigaciones recientes indican que células del sistema inmunitario periférico se encuentran en los límites cerebrales, como el plexo coroideo y las meninges, controlando el sistema nervioso central y llevando antígenos a ganglios linfáticos cervicales gracias al drenaje del líquido cefalorraquídeo.

De hecho, se ha encontrado que las células T autorreactivas periféricas y otras células inmunitarias son cruciales para mantener el equilibrio en el sistema nervioso central. Sin embargo, una respuesta inmune desequilibrada en el sistema nervioso central conduce a la neuropatología. Varios estudios clínicos y experimentales han comprobado que las moléculas inflamatorias periféricas causadas por infecciones agudas virales o bacterianas pueden influir en la actividad cerebral mediante vías neurales y humorales.

Así mismo, las células del sistema inmunológico periférico activadas pueden ingresar al sistema nervioso central y estimular la microglía. Se ha reportado que aquellos con mayores niveles de proteínas inflamatorias en la sangre durante la mediana edad tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades neurodegenerativas en el futuro. Igualmente, niveles elevados de proteínas inflamatorias en la mediana edad se han

relacionado con volúmenes cerebrales reducidos y una integridad microestructural anormal de la sustancia blanca más de 20 años después, en la vejez.

Juntas, la microglía y las células inmunes periféricas pueden provocar inflamación y acumulación de β -amiloide ($A\beta$) en el sistema nervioso central. La activación constante del sistema inmunológico ocurre debido a los ciclos repetidos de latencia y reactivación del virus del herpes simple (VHS). No obstante, nuestro sistema inmune no puede eliminar totalmente el virus. La sobreproducción y acumulación del péptido $A\beta$ son consecuencia de la inflamación crónica causada por la infección por virus del herpes simple.

Se ha encontrado que la COVID-19, una enfermedad global que ha impactado a más de quinientos millones de personas a nivel mundial en los últimos tres años, provoca parkinsonismo agudo. A los científicos les preocupa que aumente también el riesgo a largo plazo de desarrollar enfermedad de Parkinson. En los últimos años, se han documentado diversos estudios acerca de la conexión entre la flora intestinal y las enfermedades neurodegenerativas.

La disbiosis intestinal provoca inflamación en el intestino y también genera inflamación en todo el cuerpo al liberar componentes que estimulan el sistema inmunológico en la corriente sanguínea. Igualmente, las bacterias presentes en el intestino pueden influir en la inflamación del sistema nervioso central al interactuar con receptores específicos, como los receptores proinflamatorios de taquiquinina/neuroquinina, en las terminaciones nerviosas del nervio vago.

Se requiere más estudio sobre los mecanismos precisos. De acuerdo a la información clínica y epidemiológica, la depresión y la demencia suelen presentarse simultáneamente. Realmente, la sensación de estar solo y otros factores relacionados con la depresión pueden surgir antes y agravar el avance de la demencia. Esta coexistencia de condiciones médicas adicionales puede ser causada al menos en parte por la inflamación.²³

7.3.1.1 Microorganismos patógenos.

La implicación de la infección crónica por virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1) y citomegalovirus (CMV) en la neurodegeneración ha sido señalada. La infección latente

por VHS-1 en el SNC es crónica y persistente de por vida. Aunque se ha detectado el virus en cerebros de pacientes con Alzheimer y sujetos sanos, el ADN viral se encuentra principalmente en áreas como el hipocampo, afectadas en la enfermedad de Alzheimer. HSV-1 aumenta la probabilidad de desarrollar Alzheimer en individuos con el alelo APOE4, ya que su prevalencia es mayor en aquellos con Alzheimer que han sido infectados por HSV-1 en comparación con los no infectados.

Investigaciones realizadas en laboratorios han comprobado que el HSV-1 activa la transformación de la proteína precursora de amiloide (APP), generando la producción de β -amiloide ($A\beta$) mediante las enzimas β - y γ - secretasas, mientras que estudios en ratones han revelado la presencia de APOE4. Después de la infección con HSV-1, los ratones que expresan muestran una carga viral mucho mayor. Se piensa que HSV-1 tiene una mayor afinidad que ApoE4 por los proteoglicanos de heparán sulfato.

El virus del CMV también es una infección latente de larga duración que, al igual que el HSV-1, se vinculó con puntajes más bajos en el MMSE en las personas mayores. En una investigación de seguimiento de 5 años se encontró que el CMV estaba vinculado con una disminución más rápida de las funciones cognitivas y la aparición de enfermedad de Alzheimer, corroborando hallazgos previos que también sugerían una conexión entre la presencia de CMV y el desarrollo de EA.

Un hallazgo interesante fue que las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de los pacientes con EA infectados con CMV mostraron una mayor reactividad tras la estimulación en comparación con los pacientes no infectados, lo que indica que el CMV puede actuar como un promotor inflamatorio de Alzheimer.¹² Diversas bacterias patógenas también han sido relacionadas con la aparición de la enfermedad de Alzheimer.

La neumonía por clamidia es una bacteria intracelular obligada de gramnegativa que fue descubierta por Balin y sus colegas en 1998 en el cerebro post-mortem con enfermedad de Alzheimer, y ha sido confirmada en numerosas ocasiones desde entonces. La presencia de *chlamydia pneumoniae* aumenta cinco veces el riesgo de desarrollar EA, y los pacientes con EA presentan niveles más altos de anticuerpos específicos de *chlamydia pneumoniae* en comparación con personas sanas.

Se piensa que la bacteria puede atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) a través del sentido del olfato o dentro de monocitos infectados. Dentro del SNC, la *chlamydia pneumoniae* tiene la capacidad de infectar microglía, astrocitos y neuronas. Es relevante señalar que Gérard y sus colegas vieron células infectadas con patógenos metabólicamente activos viables en proximidad a la placa de Alzheimer. Así como con el HSV-1, los individuos con Alzheimer que tienen alelos APOE4 son más propensos a contraer *chlamydia pneumoniae*, ya que se encontró una mayor carga bacteriana en áreas como el hipocampo en comparación con aquellos sin APOE4.

La neumonía puede evitar la muerte celular programada en las neuronas en un entorno de laboratorio, lo que ayuda a que la infección se mantenga en el tiempo. De manera sorprendente, la introducción de *chlamydia pneumoniae* en ratones a través de la nariz causó la acumulación de A β en el cerebro, donde se encontró junto a la glía reactiva. Es notable que *chlamydia pneumoniae* siga presente en el sistema nervioso central de los ratones durante meses tras la infección.

Helicobacter pylori, una bacteria Gram negativa que se encuentra en el tracto digestivo, ha sido recientemente vinculada de manera significativa con la aparición de la demencia. En individuos de más edad, la existencia de *H. pylori*. Se encontró una relación entre los anticuerpos IgG y un deterioro en la función cognitiva; de hecho, estudios han indicado que los pacientes con enfermedad de Alzheimer también presentan un aumento en la seropositividad de *H. Pylori* en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR). Además, Kountouras y su equipo encontraron que las personas con enfermedad de Alzheimer tenían una tasa más alta de infección por *H. pylori* en la mucosa gástrica en comparación con el grupo de control.

Entre los individuos que padecen de enfermedad de Alzheimer, se encuentran los que están contagiados con *H. Pylori*. Presentaban un deterioro mental más severo, con puntuaciones más bajas en el MMSE, acompañadas de un aumento en citoquinas proinflamatorias y niveles de tau en el líquido cefalorraquídeo. Un estudio de 20 años de seguimiento descubrió que *H. pylori* es un importante factor de riesgo para la demencia, a pesar de que aquellos infectados tenían puntuaciones MMSE más bajas desde el principio. Se ha reportado que la erradicación de *H. pylori*. La tasa de mortalidad de los

pacientes con Alzheimer disminuyó debido a la infección al ser evaluados 5 años más tarde.

También, los pacientes con enfermedad de Alzheimer que fueron tratados por su infección y se mantuvieron libres de *H. Pylori* por 2 años mostraron una mejora en su cognición en comparación con la evaluación inicial, mientras que aquellos que seguían siendo positivos para la bacteria mostraron un deterioro aún mayor. Investigaciones con animales han confirmado que la *H. pylori* inyectada intraperitonealmente. En ratas, el filtrado elevó los niveles de A β en la corteza y el hipocampo, lo cual se relacionó con problemas de memoria y disminución en la capacidad de aprendizaje espacial.

La enfermedad de Alzheimer puede estar relacionada con la periodontitis, ya que se ha comprobado que las personas mayores sanas con problemas de encías tienen más amiloide en el cerebro. Se ha observado una conexión entre la interleucina (IL)-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF- α) elevados en la sangre y la periodontitis en pacientes con EA. La infección por espiroquetas, una bacteria neurotrópica Gramnegativa, es una causa típica de periodontitis. Se ha encontrado la espiroqueta *treponema*, un patógeno periodontal, en el cerebro de pacientes con EA, junto con la presencia de diversas especies de *treponema* en algunos de los pacientes.

Otras especies de microorganismos periodontales han sido detectadas en el cerebro de pacientes con Alzheimer, como el LPS de *P. gingivalis* y *Borrelia burgdorferi*. De manera pomposa, se descubrió que *B. burgdorferi* se localizaba con acumulaciones de A β en pacientes, y se observó que promovía la acumulación de A β en células gliales y neuronales en estudios de laboratorio. Recientemente se ha planteado que tanto el amiloide bacteriano como el A β derivado del huésped forman parte de las placas seniles presentes en la EA. Varios estudios muestran que más pacientes con EA tienen infección por espiroquetas en el cerebro post mortem que los controles.

Igualmente, se observa una presencia elevada de anticuerpos específicos contra *B. burgdorferi* en pacientes con Alzheimer, y se ha comprobado que la incidencia de esta enfermedad aumenta diez veces en casos de infección por espiroquetas según una investigación reciente.¹² Durante los últimos 3 años han surgido múltiples informes acerca de cómo las infecciones por hongos han influido en el avance de la enfermedad de Alzheimer.

Alonso y sus compañeros evidenciaron por vez inicial la existencia de proteínas y ADN de hongos en el cerebro con enfermedad de Alzheimer. Se identificaron numerosas especies diversas, como *Saccharomyces cerevisiae*, *Malassezia globosa*, *Malassezia restricta* y *Penicillium*. El examen de muestras de líquido cefalorraquídeo de pacientes también mostró la existencia de ADN de *S. cerevisiae*, *M. globosa* y *M. restricta*, en contraste con los niveles de LCR de *Candida albicans* y *C. Glabrata*.

Hubo un incremento considerable de proteínas en los individuos con EA. En ambas investigaciones se notó que varios pacientes con EA tenían infecciones simultáneas de múltiples tipos de hongos, pero no se encontró material genético de hongos en las muestras de referencia. De acuerdo con este descubrimiento, los pacientes con EA presentan también una mayor cantidad de anticuerpos positivos para *C. albicans* y *C. glabrata*.

El examen inmunohistoquímico detectó sustancias fúngicas en células cerebrales postmortem de pacientes con EA, incluyendo componentes de *Candida glabrata*, *Penicillium notatum* y *C. albicans*. También han descubierto material fúngico en diferentes partes del cerebro, como la corteza frontal, el hipocampo y los vasos sanguíneos del SNC, tanto dentro como fuera de las células, con infecciones fúngicas mixtas en varios pacientes.

Todavía no se sabe si la infección por hongos se sitúa en A β o si la infección afecta de manera directa o indirecta la generación de amiloide en el sistema nervioso central.¹² Una microbiota desequilibrada, especialmente con la reducción de Bifidobacterias y Lactobacilos, resulta en un incremento de la permeabilidad de la barrera intestinal, lo que facilita la migración de bacterias desde la mucosa intestinal hacia los ganglios linfáticos y la sangre.

Los lipopolisacáridos de las bacterias que se desplazan actúan como los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), provocando la producción de ciertas citocinas proinflamatorias en la circulación (IL-1 α , IL-1 β , IL-6 y TNF- α), lo que lleva a una desregulación del sistema HHA. Esto estimula la sobreproducción de corticotropina (CRH) y resulta en resistencia a los glucocorticoides. Igualmente, las citocinas proinflamatorias pueden atravesar la barrera hematoencefálica y desencadenar una

respuesta neuroinflamatoria en la microglia, la cual provoca la liberación de monocitos desde el sistema inmune periférico.

Esta respuesta inmune también media el efecto de la disfunción entérica inducida por el estrés a través de una vía vagal aferente. La falta de regulación del sistema HHA y la estimulación del nervio vago aumentan la probabilidad de sufrir trastornos psiquiátricos vinculados al estrés, especialmente la depresión. Otra evidencia que respalda la conexión entre el estrés, la depresión y la microbiota intestinal son las variaciones encontradas en varios estudios en los que se observa que la composición de la microbiota es diferente en personas sanas y en aquellas diagnosticadas con depresión, quienes aparentemente tienen más Alistipes, Bacteroides y Enterobacterias, y menos Faecalibacterium y Lachnospiras.²

7.3.2 Alteraciones metabólicas

La combinación de problemas del corazón y mentales afecta significativamente la calidad de vida de los pacientes: la depresión es la principal causa de discapacidad en todo el mundo, lo que puede agravar los efectos de la obesidad. Las teorías actuales sobre las causas de los trastornos mentales se enfocan en cambios en la comunicación de diferentes neurotransmisores, principalmente en las monoaminas biógenas como la serotonina, noradrenalina y dopamina. Además, otras sustancias como el glutamato, la acetilcolina y el ácido gama-amino butírico (GABA) también interactúan con estas moléculas.

En conjunto, estos neurotransmisores regularían fundamentalmente todas las funciones mentales, incluyendo la cognición, la sensopercepción, la psicomotricidad, el afecto y los ritmos biológicos, entre los cuales se encuentra el sueño, el apetito y la función sexual. A la vez, este basamento neurofisiológico está sujeto a modulación por una extensa variedad de reguladores sistémicos neuroendocrinos. El estrés prolongado es uno de los principales factores disruptivos en este aspecto, vinculado con disfunción en la transmisión de neurotransmisores y reducción de la plasticidad neuronal.

Esto se produce mediante procesos endocrinos e inmunológicos como la sobreestimulación del eje HHA y la inflamación sistémica de bajo nivel, los cuales pueden

ser originados, amplificados y prolongados de forma autónoma por el sobrepeso. Además de esto, estos cambios también contribuyen al surgimiento de múltiples enfermedades cardiometabólicas, lo que en gran medida explica la superposición observada entre dichos problemas de salud en la atención médica.

La sobreactivación del eje hipotálamo hipófisis adrenal es frecuente en varios trastornos psicológicos, pero es fundamental en la depresión. Esta modificación implica niveles altos de cortisol de manera prolongada, lo que resulta en efectos negativos a nivel general. En el cerebro, el cortisol promueve la disminución y deterioro de las neuronas en general, aunque parece tener preferencia por ciertas áreas como el hipocampo y la amígdala.

Además de eso, esta hormona puede alterar la actividad de varios elementos clave en el funcionamiento de diferentes neurotransmisores, como receptores, proteínas de transporte y recaptura, y también otras moléculas; lo que puede resultar en diversas formas de transmisión de señales nerviosas defectuosas. Además, se tiene un claro entendimiento de los impactos generales en el cuerpo debido a la prolongada exposición al cortisol y otros glucocorticoides, como la contribución a la hipertensión, el aumento de glucosa y lípidos en sangre, resistencia a la insulina y alteraciones en el sistema inmunitario, así como diversos efectos perjudiciales en los tejidos.

Evidentemente, se observa un incremento en la producción de cortisol en personas con obesidad y sobrepeso, lo que puede hacer que estos individuos sean más susceptibles a su impacto negativo a nivel neurobiológico y en general. La presencia continua de marcadores pro-inflamatorios como TNF, IL-6 y proteína C-reactiva define la inflamación crónica. Este proceso fisiopatológico ha sido reconocido como un factor clave en el desarrollo y avance de la aterosclerosis, la disfunción endotelial, la resistencia a la insulina y diversas alteraciones inmunometabólicas asociadas con enfermedades cardiovasculares.

Se ha comprobado que el sistema nervioso central también es afectado por la neuroinflamación, la cual causa un ambiente proinflamatorio que afecta la neurotransmisión, principalmente debido a problemas en las células gliales, como los astrocitos. Dentro del ámbito de la neuroinflamación, estas células suelen fomentar la

excitotoxicidad, en la que la falta de regulación de la transmisión de glutamato excitatorio provoca una muerte neuronal descontrolada.

Esto también se evidencia en el deterioro tanto estructural como funcional de varios circuitos neuronales, lo cual se relaciona con cambios clínicamente significativos en el funcionamiento mental. El exceso de peso puede empeorar y perpetuar la inflamación constante al producir adipocinas que promueven la inflamación desde el tejido graso, en especial el visceral, y aumentando el efecto de la resistencia a la insulina en esta situación.¹⁶

7.3.2.1 Alimentación Inadecuada.

Los estudios indican que, dentro de los principales factores que impulsan la neuroinflamación, se incluyen los relacionados con los malos hábitos alimentarios, los cuales han cambiado considerablemente en las últimas décadas. Se ha producido un cambio en la alimentación debido a la reducción de precios de productos ricos en calorías (como aceites vegetales y azúcares refinados), además del aumento de opciones de alimentos altamente procesados, lo que ha llevado a una alteración de las prácticas culinarias. Como consecuencia, se fomenta el exceso de peso y la obesidad, que están aumentando de forma exponencial a nivel global y representan una preocupación que impacta a millones de individuos.

Al mismo tiempo, constituye un factor de riesgo significativo para los trastornos neurológicos, junto con otras diversas enfermedades. Los informes científicos han verificado los efectos negativos de una dieta con muchas calorías en la salud del cerebro, como la alta respuesta de las microglías y la consiguiente disminución de conexiones entre neuronas, lo que puede causar trastornos neurológicos a largo plazo. Se sugiere que el exceso de ingesta de azúcares simples y grasas, causantes de la obesidad, puede afectar la comunicación entre las neuronas del hipotálamo, originando un proceso inflamatorio en esta área cerebral.

Esto ha sido demostrado en investigaciones sobre el mantenimiento del equilibrio energético, el cual es controlado por el cerebro a través del hipotálamo. Esta organización regula los mensajes de hambre y plenitud en momentos específicos; en situaciones habituales, nos informa cuándo comer y cuándo parar. Algunas

investigaciones respaldan esta teoría; por ejemplo, un estudio patológico específico del cerebro en personas obesas con un índice de masa corporal (IMC) mayor a 30, reveló un aumento en la activación de células microgliales en el hipotálamo en comparación con individuos con un IMC menor a 25.

En la actualidad, la mayoría de los científicos están de acuerdo en que las dietas altas en calorías causan obesidad y también afectan a las microglías, las cuales comienzan a fagocitar de manera descontrolada las conexiones de las neuronas, incluso las que no están dañadas. Un estudio reciente demostró que ratones obesos tenían problemas de memoria y aprendizaje espacial, lo que significa que tenían dificultades para recordar y aprender la ubicación de diferentes objetos en su entorno.

El análisis del tejido cerebral de estos animales mostró células microgliales activadas en el hipocampo, una región importante para procesos cognitivos, con una reducción significativa en las espinas dendríticas que reciben impulsos nerviosos. Investigadores del Colegio Médico de Georgia, Estados Unidos, del área de Neurociencia y Medicina Regenerativa, ofrecen indicios sobre cómo la grasa afecta al cerebro. De acuerdo con la explicación dada, el inconveniente comienza cuando el exceso de grasa corporal debido al sobrepeso u obesidad genera inflamación crónica subclínica, la cual activa a la microglía para tener una reacción autoinmune.

El informe muestra que conforme los ratones aumentan de peso, sus microglías parecen volverse excesivamente activas y descuidan sus otras tareas, en esencia comienzan a destruir las conexiones entre las neuronas, y los roedores comienzan a exhibir dificultades en el aprendizaje, a diferencia de los ratones delgados. Algunos expertos sugieren que el exceso de grasa, especialmente la que se acumula alrededor de los órganos internos, aumenta el riesgo de padecer enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson y el Alzheimer debido a la activación excesiva de las células microgliales.

A pesar de las notables diferencias clínicas, estas enfermedades comparten mecanismos fisiopatológicos similares, los cuales incluyen un ambiente neuroinflamatorio crónico que resulta en la pérdida de sinapsis, daños neuronales y, en algunos casos, apoptosis. Actualmente se ha comprobado extensamente que el exceso

de comida con calorías provoca inflamación metabólica, un tipo de inflamación crónica de bajo nivel y "estéril", es decir, sin infección microbiana sistémica o local demostrada.

Se ha detectado la activación de vías inflamatorias causada por la sobrealimentación alta en calorías en varios tejidos periféricos que se conectan con los centros de energía, como el tejido adiposo, el hígado y el músculo esquelético. En este momento se ha comprobado una estrecha conexión entre la inflamación de los tejidos periféricos causada por la obesidad y la activación de las células gliales en el SNC, especialmente en el hipotálamo, lo que sugiere un posible papel en las alteraciones funcionales del hipotálamo que controlan los impulsos de hambre y plenitud.

Gracias a los estudios más actuales, se ha logrado unificar la evidencia que señala al hipotálamo como un centro crucial en la regulación del equilibrio energético, al ser el principal encargado de integrar señales vinculadas con el hambre y la saciedad. Los efectos iniciales causados por la inflamación en el hipotálamo debido a la alteración en la conducta alimentaria vinculada a la obesidad anteceden a la inflamación en los tejidos periféricos. Ciertas proteínas como la adiponectina y la leptina desempeñan roles de protección y regulación celular, mientras que otras como las citocinas inflamatorias IL-1 β , IL-18, TNF- α , proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), entre otras, afectan la estabilidad de la glucosa, el control de la alimentación y las respuestas inflamatorias.

A nivel celular, la exposición de las células cerebrales a una dieta rica en calorías y grasas como la dieta alta en grasa (DAG) activa procesos adaptativos como la autofagia y el estrés del retículo endoplásmico que causan daño neuronal a largo plazo, pero no solo las neuronas se ven afectadas por la desregulación metabólica e inflamación sistémica relacionadas con la dieta. Más de la mitad de la estructura celular del cerebro no está formada por neuronas, sino por otros elementos como células gliales, vasos sanguíneos y células alrededor de los ventrículos.

Las dietas ricas en grasas y proteínas causan cambios en los órganos periféricos, como hiperplasia e hipertrofia de los adipocitos, aumento de la producción de radicales libres y estrés oxidativo. También provocan inhibición de la vía de señalización del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR), estrés en el retículo endoplásmico y activación de vías proinflamatorias como los inflamasomas y proteínas receptor tipo toll (TLR), además de la producción de citocinas proinflamatorias que

afectan al hipotálamo, generando neuroinflamación y alterando la comunicación celular en el núcleo arqueado.

El exceso de consumo durante un largo período de tiempo resulta en un efecto inflamatorio crónico en el hipotálamo debido a la comunicación entre distintos tipos de células, tales como neuronas, células gliales, microglía y astrocitos. Las células en el hipotálamo coordinan muchas funciones metabólicas, lo cual al principio es reversible, pero puede resultar en la falta de balance entre la ingesta de calorías y el gasto de energía, promoviendo la sobrealimentación y el aumento de peso.

Distintas investigaciones han indicado que no solo los ácidos grasos, sino también la hiperglucemia y la fructosa en exceso pueden provocar inflamación, lo que implica que el exceso de nutrientes podría ser la principal causa de la inflamación. Asimismo, investigar los mecanismos de la neuroinflamación vinculada a la obesidad podría revelar información clínicamente importante acerca del papel de la inflamación en el desarrollo de trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson, los cuales también han sido asociados con el consumo excesivo de grasas en la alimentación.¹⁷

7.3.3 Factores endógenos.

Hay factores internos que juegan un papel crucial en el desarrollo de enfermedades neuroinflamatorias, ya que la función biológica de la microglía en el sistema nervioso central es compleja y puede tener efectos positivos y negativos en el sistema nervioso. En un cerebro sano y normal, la microglía puede ser estimulada por varias sustancias, como patógenos desconocidos, acumulaciones de proteínas anormales y células en proceso de apoptosis.

Durante la activación, se produce una transformación radical de una forma altamente ramificada a una forma ameboidal, junto con la generación de una variedad de sustancias inflamatorias y citotóxicas como el óxido nítrico, especies reactivas de oxígeno y prostaglandinas. La microglía controla rigurosamente estas respuestas inmunitarias para preservar la estabilidad del tejido. De manera clásica, la microglía puede adoptar diferentes tipos de activación según la lesión y el estímulo que recibe.

Se ha comprobado que diversos estímulos activan la microglía de forma clásica, ya sea en experimentos *in vitro* o *in vivo*, como los lipopolisacáridos (LPS), el IFN- γ , el A β y la α -sinucleína. Ante la provocación, la microglía libera una cantidad elevada de sustancias proinflamatorias como IL-1 β , IL-6 y TNF α , además de aumentar la generación de óxido nítrico y especies reactivas de oxígeno, lo cual puede perjudicar a las células nerviosas cercanas. Históricamente, se creía que la microglía activada de esta manera era el típico fenotipo M1.

Son la primera barrera de protección, ya que tienen la capacidad de combatir organismos dañinos liberando sustancias que causan inflamación y destruyen células. No obstante, un exceso de estos factores provocado por la activación persistente de la microglía también conduce a lesiones en las neuronas. La validez de esta idea ha sido respaldada por la autopsia de distintos trastornos cerebrales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica.

Se ha comprobado que diversos estímulos activan típicamente la microglía, ya sea en experimentos de laboratorio o en animales vivos, como el LPS, IFN- γ , A β y α -sinucleína. Ante el insulto, la microglía libera altos niveles de factores proinflamatorios como interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) y TNF α , además de aumentar la generación de NO y ROS, lo que puede perjudicar a las células neuronales vecinas. La microglía activada de esta manera solía ser vista como un fenotipo macrófago activado clásicamente (M1).

Actúan como la primera barrera de protección, al secretar factores proinflamatorios/mediadores citotóxicos que pueden eliminar agentes patógenos invasores. No obstante, un exceso de estos factores debido a la activación constante de la microglía también conduce a lesiones en las neuronas. El *post mortem* de varias enfermedades cerebrales como la Alzheimer, Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica (ELA) ha respaldado esta teoría.

Los receptores de tipo peaje (TLR) juegan un papel crucial en la formación de la inmunidad innata. Pueden ser activados por razones estructurales conocidas como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, en inglés), los cuales son producidos por diferentes tipos de patógenos, como bacterias y virus. La comunicación

con TLR activa la generación de citocinas inflamatorias y promueve el desarrollo de las células que presentan antígenos (APC).

Entre otros receptores tipo toll, TLR4 es altamente expresado en la microglía. En realidad, la activación de la microglía a través de TLR4 se ha observado ampliamente en distintas enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y el Parkinson. Igualmente, TLR4 tiene un papel en la neuroinflamación persistente tras un accidente cerebrovascular y un daño cerebral causado por una lesión en la médula espinal.

TLR4 puede ser estimulado por una variedad extensa de PAMP, tales como las proteínas de choque térmico, ácido hialurónico, lipopolisacáridos (componente esencial de la membrana externa de bacterias Gramnegativas) y las proteínas de la envoltura viral. Por lo tanto, la microglía que lleva el TLR4 activado generará agentes inflamatorios. Específicamente, los lipopolisacáridos son los ligandos TLR4 más investigados para comprender cómo se activa la microglía en la neurodegeneración.

La microglía es la célula principal del cerebro que responde a los lipopolisacáridos, reconociendo y uniéndose a proteína de unión a LPS (LBP) y CD14 anclado en glicosilfosfatidilinositol, lo que activa cascadas proinflamatorias para liberar TNF α , IL-6 y óxido nítrico, resultando en la muerte celular neuronal. El IFN- γ también puede activar fuertemente la microglía, especialmente en cuanto a la liberación de enzimas proteolíticas, especies reactivas de oxígeno y fagocitosis de la mielina.

Así que, la activación de la microglía inducida por IFN- γ juega un papel en la esclerosis múltiple, una enfermedad autoinmune y desmielinizante. Además de la reacción inflamatoria mencionada antes, la microglía también puede seguir una vía de activación distinta, conocida clásicamente como el fenotipo macrófago alternativamente activados M2. La interleucina-4 (IL-4) o la interleucina-13 (IL-13) pueden desencadenarlo, y las células activadas secretan interleucina-10 (IL-10) y factores reparadores como arginasa (Arg-1) y quitinasa-3 (Chil3) para la reconstrucción de la matriz extracelular (MEC).

Estas células microgliales se involucran en la eliminación de residuos celulares y en el proceso de curación de heridas. Así que, luego de que la microglía adopta el fenotipo M1 para combatir a los invasores y restablecer la homeostasis del tejido, es

necesario activar la fase antiinflamatoria para reparar el tejido y sanar las heridas en orden cronológico. De otra manera, se generaría una excesiva producción de citocinas proinflamatorias, óxido nítrico y especies reactivas de oxígeno.

Esto puede ocasionar una falta de oxígeno en las células y lesiones en los tejidos. Es fundamental que las células puedan cambiar de un estado proinflamatorio a un fenotipo M2 para asegurar la eliminación de desperdicios y la formación de matriz extracelular necesaria para la reparación del tejido. Una forma adicional de combatir la inflamación se conoce como "desactivación adquirida", la cual ocurre cuando la microglía es expuesta a IL-10, TGF- β o células apoptóticas.

Estas células muestran un patrón distinto en la liberación de citocinas y quimiocinas en comparación con la activación alternativa, ya que se encuentran en un estado más supresor del sistema inmunológico. De manera interesante, la IL-10 y el TGF- β pueden inducir inmunosupresión mediante diferentes vías de señalización; mientras que la IL-10 está relacionada con la señalización STAT3, el TGF- β implica vías tanto independientes como dependientes de Smad.

La estimulación continua de la microglía resulta en la generación constante de citocinas proinflamatorias que favorecen el avance de distintas enfermedades neurodegenerativas. Es crucial entender y enfrentar las vías de señalización inflamatoria posteriores de TLR4, por tanto. La transducción de señales de TLR4 se separa en múltiples vías que pueden depender de MyD88 o no depender de MyD88. El primer factor lleva a la manifestación de elementos proinflamatorios.

Después de que el ligando activa TLR4, MyD88 se une al receptor y provoca la autofosforilación de la quinasa IRAK. Después, IRAK se separa del complejo receptor y forma una unión con el factor 6 ligado a TNFR (TRAF6). Después de eso, se activan dos vías proinflamatorias clave, NF- κ B y proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK). Esto conlleva a un considerable incremento en la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias.

La activación de la vía de señalización I κ B/NF- κ B ocurre cuando el receptor TLR4 es estimulado externamente, lo cual activa la quinasa I κ B (IKK). Esta activación conduce a la fosforilación de I κ B, seguida de la liberación de dímeros de NF- κ B citoplasmáticos (p50/p65) del complejo NF- κ B/I κ B, que luego se trasladan al núcleo. NF- κ B, un factor de

transcripción homo o heterodimérico, puede identificar y unirse a elementos sensibles a p65 en la región reguladora de genes diana, lo que resulta en la activación transcripcional de genes como IL-1 β , IL-6, TNF α , ciclooxigenasa 2 (COX2) y NOS2. Asimismo, pueden provocar la liberación de ROS y son una de las rutas más importantes en la enfermedad causada por neuroinflamación.

La cascada de señalización MAPK/AP-1 consiste en proteínas quinasas de serina/treonina que se expresan en todo el cuerpo y juegan un papel crucial en múltiples procesos celulares como el crecimiento, especialización y muerte celular. En la cascada de señalización MAPK se encuentran tres ramas principales: p38 MAPK, JNK y ERK 1/2, siendo ERK 1/2 importante para la proliferación y supervivencia, y p38 MAPK y JNK para la apoptosis. Los reportes indican que p38 y JNK tienen una conexión directa con la activación de microglía, lo cual conduce a la transcripción de factores proinflamatorios dependiente de la proteína activadora 1.

La ausencia de p38 MAPK puede impedir los efectos dañinos en las neuronas causados por la activación de microglía inducida por LPS a través del TNF α . La activación de JNK por LPS resulta en la expresión de genes AP-1 como TNF α , IL-6, COX-2 y MCP-1 en microglía activada. Además, p38 y JNK pueden inducir la producción de ROS en microglía activada. En realidad, se ha confirmado en experimentos que p38 y JNK MAPK juegan un papel crucial en la activación de microglía en casos de accidentes cerebrovasculares y trastornos neurodegenerativos.⁷

7.3.3.1 Susceptibilidad genética.

Se sabe desde la década de 1930 que la Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, que afecta hasta un 5% de los pacientes con EA, está enteramente controlada por la genética. No obstante, fue únicamente en la década de los 80 que se descubrió que tres genes, como APP, PSEN1 y PSEN2, estaban asociados con el comienzo temprano de la enfermedad de Alzheimer. Estas rarezas genéticas causan el incremento de proteínas amiloides, lo que conduce al desarrollo de la EA de inicio precoz. Esta teoría cambió considerablemente nuestra comprensión de la EA.

En el caso de EA "esporádica" que se manifiesta en edades avanzadas (después de los 65 años), se han identificado más variantes genéticas relacionadas con la enfermedad, aunque su influencia en el riesgo de padecerla suele ser menor. Para el año 2020, se han identificado más de 40 genes/loci vinculados al riesgo de enfermedad de Alzheimer, y se espera que el número total de genes implicados sea aún más elevado. A pesar de que la influencia de las variantes genéticas en la enfermedad de Alzheimer "esporádica" es reducida, estos descubrimientos genéticos han ampliado significativamente nuestra comprensión de cómo se desarrolla la EA.

Se encontraron mutaciones en genes asociados con la actividad de las células inmunitarias, como la microglía, evidenciando la importancia de la inflamación en la enfermedad neurodegenerativa. APOE es una lipoproteína que se encarga del transporte de lípidos uniéndose a sus receptores en la superficie celular. Fue detectado en 1993 y demostró ser el principal factor genético de riesgo para la EA de inicio tardío. Específicamente, APOE tiene una función clave en regular las respuestas del sistema inmunológico y se ha encontrado que posee propiedades antiinflamatorias en varios modelos de ratón.

Se encontró en una investigación que al utilizar microglía primaria y astrocitos aislados de ratones knockout, la ausencia de APOE incrementa la secreción de citocinas proinflamatorias por parte de la microglía y disminuye la liberación de citocinas antiinflamatorias tanto de la microglía como de los astrocitos. En individuos con un cerebro normal, APOE proviene principalmente de astrocitos, mientras que envejecimiento y enfermedades como la patología amiloide y tau inducen su expresión en microglía.

En humanos existen tres variantes del gen APOE, conocidas como APOE2, APOE3 y APOE4. En contraste con APOE3, APOE4 incrementa el riesgo de EA y APOE2 disminuye el riesgo de EA. Un solo aminoácido distinto en APOE3 y APOE4 provoca un cambio en la estructura de la proteína, lo cual impacta la interacción de APOE con sus receptores, lípidos y A β . Poseer un alelo APOE4 incrementa la probabilidad de padecer Alzheimer entre 3 y 4 veces, mientras que tener dos alelos aumenta la probabilidad entre 9 y 15 veces.

La presencia de la variante APOE4 podría influir en el avance de la enfermedad de Alzheimer mediante diversos mecanismos, donde la regulación de la inflamación tiene gran importancia. Se han identificado numerosas variantes genéticas habituales entre pacientes con Enfermedad de Parkinson y otras enfermedades inflamatorias. Además, GWAS ha identificado varias variantes genéticas relacionadas con el sistema inmunitario en la EP, incluyendo la quinasa 2 repetida rica en leucina (LRRK2), la glucosilceramidasa (GBA), la proteína ubiquitina ligasa parkin RBR E3 (PRKN) y la quinasa 1 inducida por PTEN (PINK1).

La mutación LRRK2 es la causa más usual de EP familiar y ocurre en aproximadamente 1% de la EP esporádica. LRRK2 se expresa en niveles bajos en células neuronales en reposo, incluidas neuronas, microglia y astrocitos, pero su expresión está regulada positivamente en células neuronales y en muchas células inmunitarias (es decir, monocitos, macrófagos, células T, células B) después de la estimulación por agentes proinflamatorios, mediadores, tales como TNF α , IFN β , IL-6, IFN- γ y LPS.

Se ha encontrado que LRRK2 fomenta la muerte de las células nerviosas y potencia la respuesta del sistema inmunológico. Hasta este momento, se han encontrado ocho mutaciones genéticas distintas en el gen LRRK2 en personas con enfermedad de Parkinson. La presencia de la mutación G2019S, la variante más frecuente de LRRK2, podría incrementar la actividad de esta proteína, lo que ocasiona daño neuronal y elevación de citoquinas proinflamatorias en el cuerpo periférico.

También se observó un incremento en la expresión de LRRK2 en las células del sistema inmunitario de pacientes con enfermedad de Parkinson esporádica no portadores de mutaciones en LRRK2. La presencia de reovirus en ratones con el gen G2019S aumenta la cantidad de ROS y de α -sinucleína en el cerebro en comparación con aquellos que no son portadores, posiblemente debido a la regulación de la inflamación.

Estos hallazgos sugieren que la sobreactivación de LRRK2 es un factor genético clave asociado con el sistema inmunológico en la enfermedad de Parkinson. La glucocerebrosidasa, la cual es una enzima lisosomal, descompone la glucosilceramida y está codificada por el gen GBA. La presencia de la mutación GBA también aumenta el

riesgo genético de desarrollar enfermedad de Parkinson. Asimismo, los pacientes con Parkinson de causa desconocida generalmente muestran una disminución en la actividad de GBA en sus células mononucleares.

Se ha reportado en la base de datos de Esclerosis lateral amiotrófica que aproximadamente 150 genes están involucrados en el desarrollo de la enfermedad. Más de 30 genes tienen una fuerte correlación con la enfermedad, aunque todavía no se entiende completamente su función exacta en su desarrollo. Se ha relacionado a muchas mutaciones genéticas con la respuesta del sistema inmune, como C9orf72, TBK1, CYLD, OPTN, PGRN, entre otros. Se ha teorizado que la mayoría de estas mutaciones causan daño en las mitocondrias, lo que a su vez provoca estrés oxidativo e inflamación.²³

7.3.3.2 Agregación de proteínas.

Las enfermedades neurodegenerativas se distinguen por varias características patológicas y clínicas compartidas, como la vulnerabilidad selectiva de ciertas áreas del cerebro y la acumulación de diversas proteínas. Junto con las características neuropatológicas y clínicas, las enfermedades neurodegenerativas también muestran un estado de inflamación que es persistente y crónico. Previo a esto se creía que la inflamación era causada por la agrupación de proteínas en el SNC; sin embargo, se ha visto una creciente evidencia que sugiere que la respuesta inmune podría no ser simplemente una causa de la agrupación de proteínas en el cerebro, sino que también desencadena la acumulación de estas agrupaciones en las etapas tempranas de la enfermedad.

La beta amiloide ($A\beta$) es el componente principal de las placas amiloides, producido por la fragmentación incorrecta de la proteína precursora de amiloide (APP), mientras que los ovillos neurofibrilares (NFT) están formados por proteína tau hiperfosforilada que se une a los microtúbulos. La acumulación de $A\beta$ y la deposición de NFT son dos causas patogénicas principales de la EA, pero todavía no se comprende completamente por qué y cómo ocurre este proceso.

La formación de placas de $A\beta$ comienza en las etapas iniciales de la enfermedad de Alzheimer. Los pacientes pueden tener problemas con la placa $A\beta$ durante más de

diez años antes de ser diagnosticados con Alzheimer, pero la presencia de la patología tau generalmente se observa después del desarrollo de placas de A β . Se piensa que el A β acumulado puede funcionar como patrón molecular asociado a daño (DAMP) y vincularse a receptores tipo peaje (TLR), el receptor para productos finales de glicación avanzada (RAGE) y los receptores similares a dominios de oligomerización de unión a nucleótidos (NLR).

Este proceso activa la microglía cercana, la cual suelta varias citocinas y quimiocinas y atrae más células gliales al sitio A β . La microglía y los astrocitos activados pueden ingerir A β utilizando múltiples receptores para proteger las neuronas, sin embargo, si no se eliminan los grupos de manera adecuada se produce una inflamación crónica persistente y la liberación de diversos productos inflamatorios y dañinos, como citocinas, quimiocinas, especies reactivas de oxígeno (ROS) y óxido nítrico (NO), que potencian las respuestas inmunitarias y causan daño neuronal.

Otros tipos de células del sistema nervioso central, como las neuronas, los oligodendrocitos, las células vasculares endoteliales y los pericitos, también pueden participar en la preservación del ambiente inflamatorio. La activación de la microglía puede contribuir a la formación de placa de A β al aumentar la secreción de fragmentos de A β ; activar la expresión de la proteína transmembrana 3 inducida por interferón (IFITM3), una proteína que modula la γ -secretasa; o liberar agentes como el hierro, que favorece la formación de β -amiloide soluble.

La activación de las células gliales puede vincular la agregación inicial de A β con el desarrollo de agregados de tau, ya que la activación de la microglía precede a la agregación de tau y promueve la hiperfosforilación de tau. Esto lleva a la formación de NFT y a la acumulación de ovillos de tau en la fibra nerviosa, resultando en la pérdida de función neuronal y, finalmente, en la apoptosis y la activación de células inmunes. También se ha observado que las NFT se relacionan espacialmente con la neuroinflamación en el tejido clínico de personas con Alzheimer.

También evidenció que la tau con un exceso de fosforilación puede modificar las capas dobles de la membrana y estimular los macrófagos humanos por medio de TLR4. Hace poco, Welikovitch y colegas encontraron que las neuronas con proteína amiloide soluble y oligomérica mostraban un perfil inflamatorio diferenciado. La respuesta

inflamatoria neuronal específica puede ocurrir antes de la formación de placas de A β insolubles y ovillos de tau, lo que sugiere que la acumulación intraneuronal de A β es un evento temprano en la enfermedad de Alzheimer, con un papel importante del sistema inmunológico en su desarrollo.

Aparte de los componentes añadidos, el daño tisular también provoca la emisión extracelular de DAMP, como el ADN mitocondrial (ADNmt), el grupo 1 de alta movilidad (HMGB1), las proteínas S100, la cromogranina A y la adenosina 5-trifosfato (ATP) y ácido úrico, proveniente de células cerebrales lesionadas. Estos DAMP producen la neuroinflamación al estimular los receptores de reconocimiento de patrones (PRR), incluidos los receptores TLR, RAGE, NLR y P2Y, entre otros, presentes en la superficie de las células mieloides cerebrales o intracelularmente.

En síntesis, se ha evidenciado que la acumulación de proteínas dañinas y la respuesta inflamatoria en el cerebro interactúan para empeorar la degeneración neuronal. Sin embargo, todavía no se sabe quién comenzó. La teoría de la cascada amiloide plantea que ciertos componentes en el cuerpo humano desencadenan la acumulación de A β , lo que también provoca inflamación y deterioro neurológico. Las acumulaciones de proteínas, como A β y tau, han sido vistos por mucho tiempo como blancos ideales para el tratamiento de EA. No obstante, solo una minoría de los pacientes con EA son portadores de mutaciones genéticas que predisponen a la formación de agregados de proteínas, como APP, PSEN1 y PSEN2. Para la mayoría de los pacientes con EA, debería haber más alicientes adicionales.

Así mismo, los tratamientos para eliminar los depósitos han tenido un éxito limitado en detener la evolución de la EA. Estos resultados sugieren que la formación de agregados de proteínas puede no ser el factor desencadenante único, o incluso el principal; otros elementos compartidos por los pacientes con Alzheimer podrían ser fundamentales en el avance de la enfermedad. Cada vez está más clara la información que indica que la inflamación desempeña un papel fundamental en este fenómeno. La acumulación de proteínas endógenas puede causar neuroinflamación, lo que a su vez aumenta la acumulación de proteínas y facilita la neurodegeneración.

En realidad, la inflamación parece tener un papel fundamental en el surgimiento y avance de las enfermedades neurodegenerativas. La evidencia cada vez mayor señala

que los riesgos ambientales típicos de las enfermedades neurodegenerativas podrían provocar una reacción inflamatoria que inicia y empeora el avance de la enfermedad. Las terapias dirigidas a erradicar los agregados han tenido hasta el momento un éxito limitado en detener el avance de la enfermedad de Alzheimer. Así mismo, muchos de los genes de riesgo genético de las enfermedades neurodegenerativas están vinculados con el sistema inmunológico. Estos datos sugieren que la inflamación posiblemente juega un rol clave en el comienzo y avance de la neurodegeneración.²³

7.3.3.3 Envejecimiento

El proceso de envejecimiento típico es un ejemplo importante de cómo la comunicación y el equilibrio entre el cerebro y el sistema inmunológico pueden cambiar. En esta situación, se producen múltiples modificaciones tanto en las células inmunitarias periféricas como en las células del cerebro. Específicamente, la cantidad de microglía en la circunvolución dentada de ratones mayores se relaciona de forma inversa con la cantidad de células madre/progenitoras.

Se ha notado un incremento en la respuesta inflamatoria de la microglía en el cerebro de ratones, perros, primates no humanos y seres humanos. Varios factores relacionados con la inmunidad se incrementan, como MHC II, CD68, CD11b y CD11c, TLR y CD86. La microglía anciana exhibe alteraciones morfológicas con desramificación, procesos más cortos y menos ramificaciones. Igualmente, se observa un incremento de genes inflamatorios para citocinas como la IL-1 β e IL-6, y una disminución equivalente en los genes antiinflamatorios de las citocinas, como la IL-10 y la IL-4.

El examen más reciente de la expresión genética del cerebro envejecido encontró que la microglía del cerebro envejecido muestra un aumento en la inflamación, junto con una disminución en la capacidad de respuesta relacionada con el factor de crecimiento transformante β en su firma de ARNm. Una posible explicación para este aumento en el perfil inflamatorio de la microglía con la edad es que estas células se encuentran listas o más sensibles. Este patrón "cebado" de la microglia se evidencia en tres formas: (a) incremento en la expresión de señales y agentes inflamatorios, (b) reducción en la activación rápida y umbral, y (c) aumento en la inflamación y respuesta tras la activación.

Es evidente que la inflamación aumenta con la edad. Investigaciones recientes también han empleado la técnica de tomografía por emisión de positrones para analizar la activación de células microgliales en seres humanos. El ligando PK [11C](R)PK11195 se adhiere a los receptores de proteínas translocadoras presentes en las mitocondrias de la microglía activada. Las imágenes de PET usando este compuesto revelaron un incremento de la proteína translocadora en individuos mayores, sugiriendo que la activación microglial aumentaba con la edad.

En resumen, el incremento de los mediadores inflamatorios y el cambio en el fenotipo de la microglía con la edad sugieren que la microglía adquiere un fenotipo activado, lo cual puede impactar en el aumento de la inflamación en el cerebro envejecido. Un efecto de una mayor preparación del cerebro envejecido es la activación excesiva de la microglía ante un desafío inmunológico. Por ejemplo, la exposición periférica al desafío inmunológico con lipopolisacárido o E. Coli causa una neuroinflamación más intensa y duradera en ratones de edad avanzada comparándola con los adultos.

En ratones ancianos, la exposición externa a LPS conduce a niveles altos de ARNm de IL-1 β , IL-6 y TNF- α , los cuales se mantuvieron elevados por 24 y 72 horas. La prolongada exageración de la IL-1 β en microglia concuerda con una prolongada regulación negativa del receptor de fractalquina (CX3CR1). La información indica que la microglía activada es la principal responsable de esta inflamación, ya que el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC II) y la microglía experimentaron un aumento significativo en la expresión de proteínas de IL-1 β después de la estimulación con LPS.

Al igual que con los ratones adultos, se observa un aumento de TNF- α , IL-1 β , ARNm de IL-6, IL-12, TLR2 e indolamina 2,3-dioxigenasa en la microglía aislada de ratones envejecidos después de la exposición a LPS. Estos mismos cambios en la producción de citocinas se observan en ratones de edad avanzada tras someterse a una cirugía menor y experimentar un leve estrés psicológico. Así mismo, la activación de IL-1 β tras la exposición inmunológica fue más intensa en microglía MHC II de ratones ancianos que en microglía MHC II.

Estos estudios sugieren que los MHC II activados. La microglía libera citoquinas inflamatorias de manera excesiva y prolongada, luego de la activación del sistema

inmune periférico. Como se discutió previamente, la respuesta de enfermedad mediada por citoquinas es esencial y provechosa frente a la infección. A respuesta descontrolada, amplificada o prolongada afecta los procesos conductuales y cognitivos.

En estudios previos mencionados, la activación con LPS, ya sea en el cuerpo o en el cerebro, resultó en una inflamación cerebral prolongada en ratones mayores. Esto fue seguido por una larga reacción a la enfermedad, destacada por la persistente pérdida de apetito, cansancio y aislamiento social. Además, se observó una reacción excesiva a la enfermedad en ratas mayores tras la aplicación de una inyección subcutánea de *E. coli*.

Las ratas mayores presentaron una respuesta febril alterada con un aumento lento y retrasado de la temperatura corporal central, seguido de un aumento prolongado y notable de las citoquinas inflamatorias en el cerebro. Al igual que en ratones BALB/c de edad avanzada con enfermedades prolongadas, el incremento de las citocinas inflamatorias fue provocado por una excesiva IL-1 β en microglía. En realidad, la administración intracerebroventricular (icv) del antagonista de IL-1 receptor (IL-1RA) revirtió la conducta prolongada de enfermedad causada por LPS en ratones mayores.

Estos resultados sugieren que la respuesta excesiva a la enfermedad en ratones mayores fue provocada por la excesiva y prolongada producción de IL-1 β por microglía activada. Tras una exposición a un reto en el sistema inmunológico, se ha observado la aparición de problemas de tipo depresivo y pérdida de habilidades cognitivas en roedores ancianos. En ratones BALB/c de edad avanzada, la administración de LPS periféricamente desencadenó un comportamiento parecido a la depresión que persistió 72 horas después de la inyección, luego de un desafío inmunológico agudo y crónico.

Adicionalmente, la administración de LPS desencadenó una mayor respuesta de citoquinas en el hipocampo de ratones ancianos que se correlacionó con un deterioro en la memoria espacial dependiente del hipocampo. Igualmente, la infección causada por *E. coli* resultó en una generación prolongada de IL-1 β en el hipocampo, siendo mitigados los efectos de la neuroinflamación provocada por LPS y los problemas de memoria de trabajo gracias al resveratrol, un antioxidante potente.

Un incremento en la liberación de citocinas en el cerebro de personas mayores tras ser expuestas a la respuesta inmune periférica también está relacionado con un

deterioro en la función cognitiva. Cuando la microglía tiene un perfil preparado o sensibilizado, la comunicación entre el sistema inmunológico y el cerebro se ve alterada en general. Sin embargo, los eventos de señalización neuroinflamatoria que son normalmente breves se intensifican y extienden, y los ratones mayores experimentan déficits cognitivos y conductuales que no son observados en adultos jóvenes y saludables.⁵

El envejecimiento es un elemento ambiental clave en la aparición de numerosas enfermedades neurodegenerativas y conlleva una inflamación sistémica de intensidad leve conocida como "inflamatoria". Durante la vida de una persona, la microglía y los astrocitos se activan múltiples veces, causando estrés oxidativo, daño por radicales libres y acumulación de ADNmt, volviéndolos más propensos a desarrollar un fenotipo y morfología "primed". Presentan niveles elevados de inflamación en reposo, una reacción proinflamatoria más intensa tras recibir un estímulo y una disminución en su habilidad para mantener el equilibrio del cuerpo.

A nivel del sistema, la inflamación en el cuerpo resulta en la liberación de mediadores inflamatorios como IL-6, TNF- α y proteína C reactiva (PCR) en la sangre, los cuales también afectan el entorno inflamatorio en el sistema nervioso central. Igualmente, múltiples investigaciones han evidenciado una mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica en ratones ancianos, lo que permite la entrada de células del sistema inmunológico desde la periferia al sistema nervioso central.

No obstante, se requiere más investigación para clarificar los mecanismos moleculares precisos de la inflamación. Actualmente, Minhas et al. informó un hallazgo interesante. Encontraron que, en ratones viejos, la bioenergética de las células mieloides se ve afectada negativamente por un aumento en la prostaglandina E2 (PGE2), lo que resulta en una falta de energía y promueve respuestas inflamatorias desadaptativas. Bloquear la comunicación de PGE2 en la médula ósea es capaz de mejorar la función cognitiva en ratones ancianos. Este estudio indica que es posible corregir las funciones inmunitarias desequilibradas modificando el metabolismo de la glucosa, y que este proceso podría ser un enfoque terapéutico en las células mieloides.²³

7.3.4 Estrés psicológico crónico.

El estrés se puede definir como una situación que pone en peligro la salud mental o física de una persona. En situaciones de estrés agudo, se producen catecolaminas y cortisol por parte de la médula y la corteza suprarrenal, respectivamente. Este mecanismo de defensa físico tiene un efecto beneficioso temporal, pero si el estrés persiste por mucho tiempo o si hay un desequilibrio en la producción de hormonas, puede ser dañino para el cuerpo.

El modelo de carga alostática se refiere a esta característica. El cuerpo busca el equilibrio de sistemas reguladores fisiológicos a través de respuestas de adaptación que involucran al sistema nervioso simpático y neuroendocrino, sobre todo al eje HHA. Cuando el estrés crónico es demasiado alto y la carga alostática excede un límite, ocurre una desregulación crónica de los mediadores de alostasis y una respuesta maladaptativa que se asocia con diversas condiciones médicas como trastornos mentales, neurodegenerativos y endocrino-metabólicos.

Diversos factores como las experiencias personales, la genética y el comportamiento influyen en la respuesta al estrés y en la capacidad de soportar la carga alostática. Cuando el cerebro interpreta una situación como estresante, se activan reacciones fisiológicas y de comportamiento, que involucran al sistema inmunitario, dando inicio al proceso de ajuste y adaptación (alostasis). El exceso de alostasis, la exposición excesiva a agentes estresantes celulares, hormonales y del sistema inmunológico resultará en la aparición de patologías.

La carga alostática ha sido vinculada a diversas afecciones mentales, como el burn-out y el síndrome de fatiga crónica, así como a factores relacionados con el envejecimiento, como el riesgo cardiovascular, la afectación cognitiva y la mortalidad en personas mayores.¹⁰ Otras fuentes señalan que el estrés crónico puede provocar cambios en la plasticidad sináptica y en la respuesta inmunológica, teniendo un rol crucial en la activación de la microglía.

Frecuentemente, la presencia de un factor estresante puede causar una reacción proinflamatoria en el cerebro; generalmente se considera que el estrés crónico puede desencadenar procesos neurodegenerativos. Un reciente estudio con roedores demuestra que el estrés provoca reducción de las células del hipocampo en pocas

semanas y también desencadena cambios apoptóticos en la corteza y el hipocampo. Por lo tanto, se estimula la disminución prolongada de las células cerebrales en los ratones y se incrementa la activación de genes que promueven la inflamación en áreas específicas del cerebro, lo que posiblemente sea debido a cambios en cómo las células nerviosas utilizan la glucosa causados por las hormonas del estrés presentes en la sangre.

De acuerdo con la investigación, el estrés crónico activa la microglía en la neuroinflamación a través de receptores como los tipo Toll y receptores de citoquinas, impulsados por el cortisol derivado del estrés. Esto provoca una cascada de señales intracelulares que favorecen la producción de productos proinflamatorios. Cuando la microglía se activa, se reproduce y cambia su forma a ameboide, lo que la hace una mejor célula presentadora de antígenos. También libera citoquinas proinflamatorias, agentes oxidantes y aminoácidos excitatorios.

Así, el estrés funciona como un factor que desencadena la inflamación en el cerebro, principalmente a través del eje HHA. La conclusión final es un incremento en la cantidad de glucocorticoides en la sangre, lo cual, al mantenerse crónicamente, provoca la pérdida de conexiones sinápticas, daño en las neuronas y apoptosis, entre otras consecuencias neurodegenerativas. Además, existen pruebas que indican que el estrés prolongado aumenta las posibilidades de experimentar depresión, incluyendo la depresión mayor.

Un estudio de revisión resalta la conexión positiva entre el trastorno de estrés postraumático y el trastorno depresivo mayor, junto con el impacto de los antidepresivos en los biomarcadores del estrés psicológico. Si bien los glucocorticoides liberados durante el estrés mejoran las funciones cognitivas de manera adaptativa, una respuesta prolongada con efecto crónico puede provocar atrofia del hipocampo, presente en la depresión mayor y el síndrome de Cushing, causado por un exceso crónico de cortisol circulante.

La mayoría de los investigadores creen que la depresión clínica está asociada con un incremento en el estrés y en las respuestas autoinmunes que impulsan su desarrollo, estas respuestas están vinculadas con la influencia de las citoquinas proinflamatorias en los cambios causados por la depresión. Su aumento en el sistema nervioso central

impulsa la aparición de síntomas depresivos somáticos y neuropsicológicos, al restringir la producción de serotonina, un neurotransmisor que regula el estado de ánimo y cuya falta se vincula con la depresión y la ansiedad.

Se puede ver esta afirmación respaldada en investigaciones que analizan la relación entre la eficacia de fármacos antidepresivos en el tratamiento de la depresión y los niveles de marcadores inflamatorios. Se evidencia que la reducción de los niveles de citoquinas proinflamatorias, como la IL-1 β y la IL-6, se relaciona con la utilización de los medicamentos antidepresivos específicamente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Se cree que tiene un impacto negativo en el cerebro y aumenta el peligro de experimentar de manera más desfavorable la depresión y la depresión mayor en la edad adulta.⁶

7.3.4.1 Tensión metal, física o emocional.

Se utilizaron técnicas de imagen avanzadas, como la resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones, para investigar cómo ciertos eventos traumáticos en la infancia pueden actuar como agentes estresantes en personas con trastorno depresivo mayor. Los hallazgos encontrados demostraron una disminución en el tamaño del hipocampo, respaldando la teoría de una conexión entre el estrés crónico causado por traumas en la infancia y la atrofia del hipocampo, tanto en pacientes con trastorno depresivo mayor como en individuos sanos.

Estos estudios demostraron el efecto negativo de situaciones estresantes, como el abuso infantil, en el sistema límbico ("cicatrices límbicas"), o cambios en el cerebro que pueden ser factores de riesgo para la depresión mayor en la adultez. Se sabe que la depresión tuvo una alta prevalencia a nivel mundial, especialmente durante el periodo de distanciamiento social en la pandemia de COVID-19. Un análisis conjunto de 12 estudios de distintos países sobre la incidencia mundial de la depresión mostró un aumento siete veces mayor en el 2020 en comparación con el 2017, lo que indica una fuerte relación positiva entre la depresión y los efectos del aislamiento social durante la pandemia.

Este fascinante análisis revela las consecuencias negativas del aislamiento durante la cuarentena en la salud mental, específicamente en relación a la depresión en distintos grupos de población, tal como han demostrado investigaciones en diversos países. Estos hallazgos alertan a los sistemas de salud sobre la importancia de abordar la depresión como un riesgo de neuroinflamación, otra consecuencia de la COVID-19. Se observa una tendencia generalizada hacia un enfoque científico en la comprensión de la depresión como una enfermedad sistémica causada por disfunciones neurobiológicas, estrés percibido, patrones afectivos, cognitivos y conductuales disfuncionales.

De esta manera, la prolongada percepción de factores estresantes es crucial, ya que la constante activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal conduce a periodos prolongados de exceso de cortisol, lo que resulta en la cronicidad de los efectos de esta hormona. Además, se reduce la cantidad de serotonina y dopamina en el sistema nervioso central, lo que provoca la degeneración de la amígdala e hipocampo, los cuales son necesarios para el manejo de emociones, motivación, cogniciones y memoria.

Así mismo, esto podría afectar negativamente la adaptación psicosocial del individuo y mantener el estrés. La presencia de neuroinflamación aumenta la probabilidad de padecer enfermedades neurodegenerativas, generando un ciclo pernicioso. Estudios demuestran una unión favorable entre los signos de depresión y las enfermedades neuroinflamatorias, especialmente las neurodegenerativas como la EA, el EP, enfermedad de Huntington y la Esclerosis múltiple, las cuales están aumentando significativamente debido al incremento en la longevidad. ⁶

7.4 CAPÍTULO IV: ENFERMEDADES NUERODEGENERATIVAS

La degeneración neuronal es la pérdida continua y gradual de neuronas en el cerebro y la médula espinal. En particular, la enfermedad de Alzheimer (EA) se distingue por la presencia de placas de A β y ovillos neurofibrilares que resultan en pérdida de memoria y deterioro cognitivo, mientras que la enfermedad de Parkinson (EP) se

caracteriza por la pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas (DA) en la sustancia negra pars compacta (SNpc) del mesencéfalo.

La enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad genética letal que resulta de la degeneración gradual de un tipo específico de neuronas ubicadas en el cuerpo estriado y la corteza cerebral. La degeneración de las neuronas motoras es cómo se presenta la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Se ha investigado ampliamente que la microglía se activa en estos desórdenes y produce una amplia gama de mediadores inmunes como IL-1 β , TNF α , especies reactivas del oxígeno y óxido nítrico.

En condiciones normales, estos mediadores del sistema inmune pueden funcionar como limpiadores para manejar la renovación regular de las neuronas y asistir en la eliminación de los residuos de las neuronas muertas, sin embargo, en enfermedades neurodegenerativas la microglía constantemente activada podría empeorar la situación al liberar en exceso estos agentes citotóxicos. En la enfermedad de Alzheimer, los depósitos de A β pueden provocar que la microglía no los elimine adecuadamente, lo que lleva a la secreción de citoquinas proinflamatorias y agrava el daño a las neuronas.

La demencia vascular tiene la particularidad de ser un deterioro lento y progresivo que comprometa por lo menos un aspecto cognitivo que por la sintomatología que presenta va presentar un desequilibrio en la vida de la persona se dan comúnmente por lesiones cerebrales tipo infartos cerebrales comprometiendo la funcionalidad de la microglía. Así que, la persistencia de la activación de la microglía, las células inmunológicas presentes en el sistema nervioso central, ha ganado relevancia en la investigación y la creación de medicamentos para abordar enfermedades neurodegenerativas.⁷

7.4.1. Enfermedad de alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la más prevalente de las enfermedades neurodegenerativas e impacta a aproximadamente 150 millones de individuos a nivel global. Se ha sugerido que la acumulación de péptidos A β generados por las neuronas y la aparición de placas seniles en el exterior de las células cerebrales son responsables del declive cognitivo y la pérdida de memoria en los individuos afectados. Esto es seguido por la creación de ovillos neurofibrilares dentro de las neuronas (aglomerados de Tau

excesivamente fosforilada) que eventualmente resultan en la muerte de la célula nerviosa.

El lapso de tiempo entre las dos fases de daño podría extenderse durante años o inclusive décadas, lo cual genera la interesante incógnita de si una acción temprana sería factible para evitar que la patología evolucione desde la acumulación de A β hasta la creación de ovillos de tau. Es sorprendente que la placa senil A β esté frecuentemente cerca de la microglía reactiva en pacientes con EA. A pesar de la posibilidad de que la microglía activada pueda eliminar estas placas, los resultados experimentales hasta el momento sugieren lo contrario. Se ha comprobado en estudios de laboratorio que A β 1-42 estimula la microglía a través de CD36 y el complejo TLR2-TLR6, lo que resulta en la liberación de varios factores proinflamatorios como IL-1 β , TNF α , proteína inflamatoria de macrófago 1 α (MIP-1 α) y la proteína quimiotáctica monocítica (MCP-1).

También, la activación de la microglía puede generar óxido nítrico que resulta en la nitración del péptido A β , fomentando así la formación de placas seniles. La disfunción de la memoria espacial en animales con EA puede ser recuperada mediante la inhibición de la síntesis de óxido nítrico. En nuestra investigación, también hemos notado altos niveles de TNF α y óxido nítrico sintasa (iNOS) en la microglía primaria de ratas estimuladas con A β .

De manera curiosa, la microglía presenta receptores dopaminérgicos (DR) que permiten que la dopamina pueda detener la respuesta inflamatoria al descomponer el NLRP3, un componente importante del inflammasoma en la microglía, lo cual incluye la producción de IL-1 β e IL-18. En un modelo de ratón que simula la enfermedad de Alzheimer, se ha notado la pérdida extensiva de células cerebrales neuronas dopaminérgicas (DA) en el área tegmental ventral (VTA), pero no en la sustancia negra pars compacta (SNpc), el cual suele ser afectado en la EP.

De manera importante, la disminución de las neuronas DA en el VTA va de la mano con un incremento en la activación de la microglía, lo que sugiere que la dopamina tiene un efecto antiinflamatorio en la regulación de la función de estas células gliales. Aún más relevante, se observa la disminución de las neuronas DA antes de la aparición de placas, lo que indica que la dopamina/DR podría ser un posible enfoque para detectar y tratar el Alzheimer en sus primeras etapas. En realidad, investigaciones recientes en

seres humanos respaldan esta idea al mostrar una conexión firme entre el VTA, el hipocampo y la enfermedad de Alzheimer en sus primeras etapas.

En conjunto, estos estudios sugieren que la microglía reactiva puede estar implicada no solo en el comienzo, sino también en la intensificación de la respuesta inmune que empeora en última instancia la condición neurodegenerativa. Recientemente, se detectó un incremento en los niveles de citocinas y quimiocinas proinflamatorias en el cerebro y el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con EA, lo que ratifica la participación de la microglía en la enfermedad. Junto con la neuroinflamación, la infección sistémica y la inflamación con muchos mediadores proinflamatorios en la sangre también han sido asociadas con un incremento en la probabilidad de padecer EA.

Se ha comprobado que la activación de células microgliales impulsa la hiperfosforilación de Tau y la formación de ovillos fibrilares. En particular, la disminución del receptor 1 de quimiocina CX3C (CX3CR1) en las microglías provoca un incremento de IL-1 β , lo que lleva a una mayor formación de ovillos fibrilares Tau. De manera sorprendente, la IL-1 β mejorada también favorece la remoción de la placa senil, sugiriendo que la IL-1 β puede tener roles opuestos en la regulación de A β y Tau fibrilar. No obstante, la inhibición de la activación de las células microgliales redujo la enfermedad en ratones Tau mutantes P301S, que presentaban una forma típica de tauopatía.

Asimismo, en el modelo APP/PS1 transgénico de Alzheimer, la ausencia de inflammasoma podría tener un impacto positivo en la patología A β y recuperar la función cognitiva de forma notable. De forma constante, se ha observado un efecto protector de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos en la prevención de la aparición de la enfermedad de Alzheimer, aunque no pudieron revertir la enfermedad una vez establecida. Estas investigaciones respaldan sólidamente la sugerencia de que la activación microglial podría ser el enlace que une las dos etapas de daño a las células nerviosas en la enfermedad de Alzheimer, la acumulación de A β y la formación de enredos de Tau.⁷

7.4.2. Enfermedad de Parkinson.

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente. Los síntomas clínicos son temblor incontrolable, rigidez muscular y bradicinesia. Principalmente, estos síntomas se deben a la pérdida de neuronas dopaminérgicas inhibitoras en la pars compacta de la sustancia negra (SNpc) en el mesencéfalo y a la consecuente afectación de los circuitos neuronales en el cuerpo estriado. Se ha encontrado que la muerte de las células cerebrales en el SNpc de un paciente con EP después de la muerte está relacionada con una fuerte activación de las células microgliales, evidenciada por una alta expresión de antígeno leucocitario humano isotipo DR de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA-DR) en el área afectada.

Las microglías en estado de activación generan diversos mediadores inflamatorios como TNF α , IL-6, NOS2, COX2 y ROS, cuya sobreproducción puede resultar en una muerte prolongada y constante de las neuronas dopaminérgicas (DA). De manera constante, la exploración de tomografía por emisión de positrones (PET) muestra la activación de la microglía y la notable muerte de las neuronas DA en el SNpc de pacientes con EP que están vivos.

También se puede observar microglía reactiva en otras áreas cerebrales aparte de SNpc, como la protuberancia y los ganglios basales, lo que indica una función global de la microglía en la progresión de la EP. Tradicionalmente se ha sugerido que la enfermedad de Parkinson se inicia en el intestino antes de llegar al cerebro, basado en diferentes evidencias como la elevación de alfa-sinucleína en el sistema nervioso entérico y el apéndice, la asociación de alfa-sinucleína con ciertas infecciones, su transporte retrogrado a través del nervio vago, los posibles beneficios de la vagotomía y apendicectomía, así como la presencia de estreñimiento previo a los síntomas motores.

Aún no se sabe si la activación de la microglía ocurre antes de la muerte de las neuronas o si factores internos y externos pueden preparar a estas células inmunitarias. No obstante, algunas sustancias químicas y neurotoxinas han mostrado tener un efecto selectivo en las neuronas DA, como el paraquat, α -sinucleína y LPS, este último provocando la muerte de neuronas DA de forma dependiente de la microglía, lo que confirma el papel crucial de la microglía en la patología del parkinsonismo.

Igualmente, a la placa A β , la acumulación de α -sinucleína también puede activar la producción de IL1 β mediante un mecanismo que depende de TLR. No obstante, en contraste con la enfermedad de Alzheimer, en la sustancia negra pars compacta la falta de CX3CR1 estimula la activación de microglía y provoca un aumento en la muerte de neuronas. Al igual que la artritis reumatoide, los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos pueden reducir la probabilidad de sufrir embolia pulmonar.

En un estudio con un modelo de EP causado por 6-hidroxidopamina (6-OHDA), se ha observado a través de imágenes PET una fuerte activación de la microglía. Se espera que la reducción de la pérdida de neuronas DA y la mejora del comportamiento se logre mediante la neutralización farmacológica o el uso de un mutante dominante negativo para agotar el TNF α . En otro tipo de Parkinson causado por MPTP, la activación de microglia en SNpc ha sido confirmada igualmente debido a un marcado cambio en su forma.

La eliminación de TLR4 exclusivamente en las células microgliales reduce su activación y, por lo tanto, favorece la supervivencia de las neuronas DA de manera significativa. Estos hallazgos indican de manera evidente que la inflamación, regulada por la microglía, juega un papel patogénico en la enfermedad de Parkinson. La variante genética de EP, que comprende alrededor del 5% de todos los casos, se caracteriza por la acumulación de la proteína α -sinucleína mal plegada en los cuerpos de Lewy.

Ha sido comprobado que la α -sinucleína acumulada y liberada por las neuronas puede estimular la microglía. Al igual que el péptido A β , la α -sinucleína puede ser nitrada por el óxido nítrico generado por la microglía activada en la enfermedad de Parkinson, lo que resulta en la muerte de las neuronas dopaminérgicas. En síntesis, será crucial investigar si la microglía juega un papel activo o pasivo en la enfermedad de Parkinson y en qué fase puede intensificar la muerte irreversible de las neuronas DA.⁷

7.4.3. Enfermedad de Huntington.

La enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad genética autosómica dominante que se distingue por la ampliación de la repetición CAG en Huntingtina (Htt). Debido a que CAG es responsable de la codificación de la glutamina, la expansión resulta en la producción de una proteína HTT mutante con un segmento de poliglutamina en la

enfermedad de Huntington. Por tanto, esto lleva a una importante degradación de las neuronas espinosas medias y a la atrofia del cuerpo estriado.

Normalmente, el individuo presenta señales de declive cognitivo, alteraciones mentales y dificultades en la movilidad. En las etapas iniciales de la enfermedad de Huntington, se ha observado la activación de la microglía a través de imágenes PET, la cual está relacionada con una actividad neuronal anormal. Los exámenes realizados luego de la muerte en los cerebros de personas con EH mostraron un incremento notorio en la microglía activada y en los niveles de IL-1 β .

Altos niveles de TNF α , componentes de la cascada del complemento, IL-6 y clusterina se han detectado en el plasma de pacientes con EH, relacionados con la eliminación de desechos celulares, lo que indica que la neuroinflamación por microglía puede ser un factor patológico en la EH. En realidad, se ha visto que la microglía se multiplica rápidamente cerca de las neuronas que tienen mHTT, y en la región estriatal de un ratón R6/2 con EH se detecta la presencia de factores proinflamatorios como TNF α , IFN- γ y TGF β 1.

Igualmente, en la alta definición, al igual que en los modelos de ratón de alta definición, la actividad de la enzima quinurenina 3-monooxigenasa (KMO) se incrementa considerablemente. Resulta intrigante notar que su manifestación está mayormente limitada a la microglía. Dado que se conoce que KMO aumenta la producción de neurotoxinas derivadas de triptófano, se sugiere que mHTT puede activar la microglía para expresar KMO, promoviendo la producción de neurotoxinas.

En realidad, la supresión de KMO resultó en una mejora en la patología similar a la EH en ratones. Igualmente, la activación de la caspasa 1 en el cerebro del ratón R6/2 también ayuda en el desarrollo de la enfermedad al impulsar la transformación de pro-IL-1 β sin actividad biológica a IL1 β activa, intensificando de esta forma la respuesta proinflamatoria. De forma constante, la activación del receptor cannabinoide 2 (CB2R) disminuye la inflamación en el cerebro causada por las células microgliales y previene la degeneración neuronal en el cuerpo estriado.

Por otro lado, la falta de CB2R incrementa la activación de las células microgliales, empeora los síntomas y acorta la vida de los ratones R6/2. La microglía también puede tener una función de protección del sistema nervioso en la EH. Cuando se cultiva

microglía de tipo salvaje junto con neuronas que expresan mHTT, la supervivencia neuronal mejora. Además, si la mHTT se expresa específicamente en la microglia, muestran cambios en su capacidad de movimiento y una reducción en la movilidad de las estructuras celulares, lo que indica una ausencia de efecto neuroprotector.

En realidad, esa microglía puede favorecer la apoptosis de las células nerviosas. No obstante, en el ratón R6/2 HD, la microglía tiene ferritina, una proteína que guarda hierro. Ya que la acumulación de hierro es un rasgo bien reconocido de la EH, estas células microgliales podrían colaborar en la eliminación del exceso de hierro como forma de protección de las células nerviosas. La propuesta ha sido respaldada por el incremento similar de ferritina en las células microgliales en pacientes con enfermedad de huntington.

En resumen, estos estudios han demostrado que la neuroinflamación controlada por la microglía influye en la evolución de la EH de varias formas, y sería simplista atribuir a la microglía la responsabilidad de desencadenar o frenar la enfermedad. Por consiguiente, es realmente conveniente investigar más detenidamente los posibles efectos dañinos y protectores de la microglía para poder manejarlos con mayor precisión en los análisis preclínicos y clínicos.⁷

7.4.4. Esclerosis lateral amiotrófica.

En la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), las neuronas motoras superiores e inferiores a lo largo del sistema vía corticoespinal sufren graves daños. Como consecuencia, el músculo esquelético específico sufrirá de atrofia, lo que finalmente conducirá a una parálisis total. Así como las enfermedades neurodegenerativas mencionadas previamente, la microglia también juega un papel en la neuroinflamación relacionada con la ELA.

Específicamente, cambios genéticos en SOD1, responsable de producir una enzima que combate los radicales libres, constituyen cerca del 20% de los casos hereditarios de ELA. Se ha comprobado que estos mutantes SOD1 pueden estimular la microglía de forma TLR-dependiente, impulsando la generación de IL-1 β y TNF α proinflamatorios. La activación de la microglía es crucial para que el mutante SOD1, como el SOD1-G93A, cause la muerte de las neuronas motoras en el modelo de ELA.

En realidad, se ha descubierto que la presentación clínica de la ELA está estrechamente relacionada con la activación de la microglía. De manera constante, se ha observado que la ausencia de caspasa 1 e IL-1 β o el bloqueo del receptor de IL-1 β aumentan la supervivencia de los animales SOD1-G93A. Asimismo, la microglía que contiene SOD1-G93A demostró una habilidad limitada para extenderse y para eliminar residuos de células nerviosas a través de la fagocitosis, lo cual podría influir en el avance de la degeneración neuronal. De esta manera, la inflamación controlada por la microglía se muestra como un factor beneficioso en la ELA, y se espera que el tratamiento centrado en la microglía mejore la movilidad de los pacientes en silla de ruedas.⁷

7.4.5. Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central que afecta a personas con predisposición genética. La esclerosis múltiple se ve como una enfermedad diversa con varios desarrollos clínicos dependiendo del tipo. La mayoría de los pacientes con EM, que representa entre el 85 y el 90%, experimentan una forma recurrente-remitente de la enfermedad. Además, la mayoría de estos pacientes sufrirán discapacidad progresiva secundaria a lo largo del desarrollo de la enfermedad.

EM progresiva primaria (EMPP) es la variante más inusual de la esclerosis múltiple, con un comienzo gradual y un progreso constante hacia la discapacidad neurológica. El rol causante de enfermedades de la inflamación en todos los subtipos de EM es innegable, y se afirma que la respuesta inflamatoria en la EM resulta de la combinación de diversos factores, como las células del sistema inmunológico innato y adaptativo, sus mediadores y moléculas efectoras como las citocinas y los anticuerpos.²⁴

Los síntomas de esta enfermedad varían según la región afectada por la desmielinización. En este contexto, se destaca la categorización de los síntomas, que se detalla a continuación: principales síntomas: Se presentan debidos a la desmielinización aguda del sistema nervioso central, como ataxia, parestesias, fatiga, deterioro cognitivo, problemas en la vejiga e intestino, entre otros. Signos adicionales: son las consecuencias de los cambios causados por las heridas primarias como el dolor relacionado con la espasticidad, infecciones del tracto urinario debido a problemas de la vejiga, entre otros.

Síntomas de tercer orden: surgen por reacciones psicológicas a situaciones estresantes (laborales, personales o afectivas) relacionadas con una enfermedad crónica. Así mismo, cabe destacar que la esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica que impacta el cerebro y la médula espinal (el sistema nervioso central), los cuales regulan todas las funciones del cuerpo. Este trastorno afecta la cubierta que resguarda los nervios (mielina).

La mielina aísla los nervios y funciona como el recubrimiento de un cable eléctrico. La falta de mielina (desmielinización) causa un cambio en la habilidad de los nervios para transmitir los impulsos eléctricos de y hacia el cerebro. Esto desencadena varios síntomas de esclerosis múltiple, como la visión borrosa, la debilidad en las extremidades, el hormigueo, los mareos y la fatiga. Los síntomas de la esclerosis múltiple varían de una persona a otra. En algunas personas, la esclerosis múltiple se presenta con episodios de empeoramiento seguidos de mejoría, mientras que en otras personas tiene un curso continuo de empeoramiento.

La esclerosis múltiple afecta a adultos jóvenes y se caracteriza por diversos síntomas como inflamaciones peri vasculares, cambios en los componentes lipídicos y proteicos de la mielina y lesiones axónicas. Se distingue por mostrar áreas de desmielinización en el cerebro y la médula espinal. También muestra una diversidad de síntomas que generalmente reducen las habilidades motoras de los pacientes que la sufren, disminuyendo de esta manera su calidad de vida. Todavía no se sabe con certeza la causa exacta, aunque se piensa que podría haber una predisposición genética, exposición a un virus que agrave los síntomas y contribuya al desarrollo de la enfermedad.²⁵

7.4.6. Demencia vascular.

El último Consenso para la clasificación del deterioro cognitivo vascular (VICCCS,) señala que el término demencia se refiere a un deterioro lento y progresivo de al menos un dominio cognitivo cuya severidad compromete la autonomía de la persona, lo que afecta su vida diaria y cuyo principal factor de riesgo es el envejecimiento. Adicionalmente, asociaciones americanas y canadienses han propuesto un segundo

requisito a tener en cuenta para diferenciar la gravedad del deterioro cognitivo menor o mayor, y es la presencia en imágenes de alguna enfermedad cerebrovascular.

Entre un 30% y un 40% de las personas con enfermedad cerebrovascular experimentan deficiencias graves, asociadas con discapacidad física o deterioro cognitivo, las cuales involucran pérdidas o disminuciones en el rendimiento en una o varias de las funciones mentales superiores. El deterioro cognitivo puede clasificarse en trastorno neurocognitivo menor y trastorno neurocognitivo mayor; en algunos casos, el déficit leve puede evolucionar hasta demencia, lo cual supone un déficit persistente en las funciones mentales que afecta el desempeño de la persona en su vida diaria.

El deterioro cognitivo vascular (DCV) y la demencia vascular (DV) se originan por lesiones vasculares o circulatorias en el parénquima cerebral. Se reporta que después de tres meses de haber experimentado una ECV, un 20 % a 30 % de los pacientes serán diagnosticados con demencia y entre 10 % y 35 % con deterioro cognitivo. La DV es el segundo tipo de demencia más frecuente, luego de la enfermedad de Alzheimer, su evolución es escalonada a medida que se van presentando ataques isquémicos transitorios o infartos cerebrales.

Alrededor del 10 % de los pacientes que han tenido un ACV tenían demencia con anterioridad, el 10% desarrolla una demencia al poco tiempo de su primer ACV, lo cual varía debido a características clínicas y a la gravedad vascular, y cerca del 33 % desarrollará demencia tiempo después de un ACV recurrente. Con relación a la tasa poblacional, la probabilidad de desarrollar demencia se puede acelerar en alrededor de 25 años en el caso de desarrollar un ACV grave, 4 años en el caso de un ACV menor y 2 años en el caso de un ataque isquémico transitorio.

El DCV puede tener origen familiar o esporádico. El subtipo familiar más común se denomina arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL), causada por una mutación genética en el gen Notch3. El subtipo esporádico se puede clasificar de acuerdo con su etiopatogenia, en demencia multiinfarto, por infarto estratégico y por enfermedad isquémica de pequeñas arterias. La neuropatología de la DV es heterogénea: desde hemorragias e infartos hasta lesiones hipóxico-isquémicas globales.

Lesiones en la sustancia blanca con o sin pérdida axonal se pueden presentar en casos de DV, pero no es exclusivo de esta, al igual que en la atrofia cortical y en la esclerosis hipocampal se pueden presentar casos de hipoxia focal o difusa. La DV tiene varios subtipos, de acuerdo con los cuales en el proceso diagnóstico de alguna de estas no se requiere la presencia exclusiva de amnesia, puesto que se ha observado mayor deterioro en funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento, además de dificultad en cuanto a evocación de lista de palabras y contenido visual. ²⁶

7.5 CAPÍTULO V: ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS.

El sistema inmunológico es fundamental para la protección del cuerpo y ayuda a mantener la homeostasis interna. Existe un interés creciente en entender cómo el sistema inmunológico afecta a los trastornos mentales, apoyado por estudios que señalan problemas en la respuesta inmunitaria e inflamación en pacientes con enfermedades mentales, así como la presencia frecuente de síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con enfermedades autoinmunes o en tratamiento inmunológico. ¹⁰

Aunque la barrera hematoencefálica protege el cerebro de manera inmunológica, se ha notado un incremento en su permeabilidad en pacientes con trastornos mentales graves, lo que facilita el paso de factores pro o antiinflamatorios entre el cerebro y la circulación sistémica en ciertas condiciones neuropatológicas. Los cambios en el estrés oxidativo con una relación en doble vía con la inflamación, hacen que las moléculas oxidativas activen los mediadores de la inflamación juntamente con la microglía lo que regula el comienzo y el fin de la respuesta neuroinflamatoria, sin embargo, este proceso se puede salir de control aumentando la inflamación y la neurotoxicidad. Además, se encuentra el sistema neurohumoral bidireccional conocido como el eje intestino-cerebro.

La microbiota intestinal, presente mayormente en el intestino delgado, convive en equilibrio con el cuerpo que la alberga. Investigaciones recientes muestran que la microbiota puede tener un impacto en el desarrollo y la actividad del cerebro, lo cual podría ser relevante en la manifestación de ciertos trastornos neuropsiquiátricos. Es importante mencionar la interacción compleja de factores neuroinflamatorios y

neurohormonales relacionados con el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y las perturbaciones que estos mecanismos pueden presentar con respecto a la respuesta al estrés.

Influyendo en el estado de ánimo, el pensamiento y la conducta, lo que lleva a la aparición de la neurodegeneración. Son muchas las enfermedades mentales vinculadas a la neuroinflamación, como los trastornos depresivos, el trastorno depresivo mayor, la distimia, la ansiedad, el trastorno afectivo bipolar, el trastorno de estrés postraumático, el delirium y la esquizofrenia, entre otras, que empeoran o se manifiestan con la liberación de citoquinas inflamatorias.¹⁰

7.5.1 Trastornos depresivos.

Dentro de los trastornos depresivos se incluyen el trastorno de depresión mayor (que incluye el episodio depresivo mayor) y el trastorno depresivo persistente (distimia). La característica principal de todos estos desórdenes es la existencia de un estado de ánimo triste, vacío o irritable, junto con alteraciones físicas y mentales que impactan de manera importante en la habilidad de la persona para funcionar. Lo que los distingue es la duración, la forma en que se presentan temporalmente o la presunta causa.

El trastorno depresivo mayor se define por episodios específicos que duran al menos dos semanas (aunque la mayoría duran más) e incluyen cambios notables en el estado de ánimo, el pensamiento y las funciones del cuerpo, con períodos de mejoría entre episodios. Es posible diagnosticar basándose en un episodio individual, pero generalmente el trastorno suele repetirse. Es importante tener en cuenta la distinción entre la tristeza común y la tristeza asociada al trastorno depresivo mayor. El proceso de perder a un ser querido generalmente provoca mucho dolor, pero típicamente no desencadena un episodio depresivo grave.

Cuando coinciden, los síntomas depresivos y la disminución funcional suelen ser más intensos y el pronóstico es menos favorable que en el duelo sin trastorno depresivo mayor.³⁹ En la expresión clínica de los trastornos depresivos se observan síntomas somáticos o vegetativos que son similares a síntomas inespecíficos de enfermedades físicas sistémicas. Así mismo, la depresión mayor con síntomas melancólicos o las

depresiones bipolares muestran un patrón recurrente con episodios a lo largo del tiempo, con períodos de mejoría que semejan el curso de diversas enfermedades autoinmunes.

La aplicación de citoquinas externas como el IFN- puede causar síntomas depresivos, respaldando la conexión entre el sistema inmunológico y la depresión. En los últimos años se han observado cambios en la activación de la respuesta inflamatoria en pacientes con depresión, incluyendo la disminución de diferentes tipos de linfocitos y la actividad de células natural killer, así como un aumento de neutrófilos, IL-6, IL-1, TNF, proteína c-reactiva y factores de la cascada inflamatoria. Además, se ha establecido una relación entre los niveles de estos factores y la gravedad de la depresión, así como su reacción al tratamiento.

También se han informado cambios en el estrés oxidativo, con una interacción bidireccional con la inflamación: las moléculas oxidativas activan los mediadores inflamatorios, al igual que la microglía activada produce metabolitos del estrés oxidativo. En circunstancias habituales, la microglía regula el comienzo y el fin de la respuesta neuroinflamatoria, determinando su autocontrol. No obstante, la exposición al estrés puede causar una activación excesiva de la microglía, lo que resultaría en un aumento de la inflamación y posiblemente neurotoxicidad. Los síntomas cognitivos se consideran el punto focal en la depresión mayor, pudiendo incluso persistir tras la remisión de los síntomas afectivos.

Se ha sugerido que los síntomas cognitivos de la depresión pueden resultar de la interacción compleja de factores neuroinflamatorios y neurohormonales relacionados con el eje hipotálamo hipófisis suprarrenal. Teniendo en cuenta lo mencionado, la teoría neuroinflamatoria de la depresión, junto con los cambios en la respuesta neurohormonal y metabólica en estos pacientes, respaldan la idea de una perturbación en los mecanismos fisiológicos de respuesta al estrés y a diferentes noxas biológicas en el desarrollo de los trastornos depresivos. También se ha denominado ICAD sus siglas en inglés (inflammatory cytokine associated depression) a un tipo de trastorno depresivo relacionado con citoquinas inflamatorias.¹⁰

7.5.1.1 Trastorno depresivo mayor.

El trastorno depresivo mayor es diagnosticado siguiendo los criterios del DSM-5, requiriendo la presencia de A. Cinco o más síntomas durante dos semanas, con un cambio en el a. estado de ánimo deprimido o b. la pérdida de interés o placer. Es importante no considerar síntomas que puedan ser fácilmente atribuidos a otra condición médica. Los pacientes muestran a. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según la información subjetiva o la observación de otras personas. Identificar que los niños pueden experimentar irritabilidad es crucial.

b. Reducción significativa en el interés o disfrute de la mayoría de las actividades durante la mayor parte del día, prácticamente todos los días (según la información subjetiva o la observación). c. Pérdida significativa de peso sin realizar régimen alimentario o aumento de peso (como una variación de más del 5% del peso corporal en un mes) o cambio en el apetito casi a diario. Es fundamental tener en cuenta en los niños el fracaso en el aumento de peso previsto.

d. Experimentando dificultad para conciliar el sueño o manteniéndose dormido la mayoría de las noches. e. Estado de inquietud o de enlentecimiento motor frecuente (evidente para los demás, no solo sensación personal) de manera constante. f. Cansancio o falta de energía diariamente. g. Sentimiento de inutilidad o culpa excesiva e inapropiada, que puede llegar a ser delirante, presente casi a diario (no solo el autocastigo por la enfermedad).

h. Reducción en la habilidad de pensar o concentrarse, o de tomar decisiones, en la mayoría de los días (basado en la propia percepción o en observaciones de otros). i. Pensamientos sobre la muerte que vuelven con frecuencia (no solo temor a morir), ideas repetitivas de suicidio sin un plan concreto, intento de quitarse la vida o un plan definido para hacerlo. B. Los síntomas generan molestias clínicamente relevantes o afectan en lo social, laboral u otras áreas significativas del desempeño.

C. El incidente no puede ser atribuido a los efectos físicos de una sustancia o de otra condición médica. Importante los criterios A-C son indicativos de un episodio de depresión mayor. Observación el impacto de una pérdida significativa, ya sea por duelo, problemas económicos, desastres naturales, enfermedades graves o discapacidad, puede llevar a experimentar sentimientos de tristeza profunda, pensamientos obsesivos

sobre la pérdida, dificultades para dormir, falta de apetito y pérdida de peso, lo que puede asemejarse a un episodio depresivo.

A pesar de que estos signos pueden ser entendibles o adecuados ante la pérdida, es importante considerar la posibilidad de que también se trate de un episodio de depresión mayor en lugar de una reacción normal ante una pérdida importante. Esta determinación necesita de manera inevitable la evaluación clínica basada en la historia personal y en las normas culturales para expresar la incomodidad en situaciones de pérdida.

D. No puede ser atribuido de manera más efectiva a un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. E. No se ha presentado nunca un episodio maníaco o hipomaníaco. Es crucial destacar que esta excepción no se aplica si todos los episodios maníacos o hipomaníacos son causados por drogas o se pueden atribuir a los efectos físicos de otra enfermedad.

Para cumplir con los criterios diagnósticos del trastorno depresivo mayor, los síntomas deben manifestarse diariamente, a excepción del cambio de peso y la ideación suicida. El estado de ánimo debería estar deprimido la mayor parte del día, casi todos los días. Frecuentemente, los signos iniciales son la dificultad para dormir y el cansancio, y el trastorno no se diagnostica correctamente si no se identifican los demás síntomas depresivos asociados.

Inicialmente, es posible que el paciente se niegue a admitir que está triste, sin embargo, se podría identificar la tristeza a través de la entrevista o al observar su lenguaje corporal y comportamiento. En pacientes con quejas somáticas, es importante que los médicos investiguen si los síntomas de malestar están relacionados con la depresión. Fatiga y problemas para dormir son comunes en muchos casos, mientras que las dificultades para moverse son más raras, pero sugieren mayor gravedad, al igual que la presencia de ideas delirantes.

El principal síntoma del episodio depresivo mayor es un lapso de al menos dos semanas en el que se experimenta tristeza o falta de interés o placer en la mayoría de las actividades (Criterio A). En los jóvenes, generalmente se muestra un estado de

irritabilidad en lugar de tristeza. Es necesario que el paciente presente al menos cuatro síntomas más de una serie de opciones, como cambios en el peso o apetito, nivel de energía bajo, sentimientos de inutilidad o culpa, problemas para concentrarse o tomar decisiones, y pensamientos constantes de muerte o suicidio.

Para que un síntoma sea considerado como parte de un trastorno depresivo mayor, debe ser nuevo o haber empeorado significativamente desde el estado previo del individuo. Los síntomas necesitan mantenerse la mayor parte del día, casi todos los días, por un mínimo de dos semanas seguidas. El episodio debe estar relacionado con un malestar clínicamente significativo o con una alteración en el funcionamiento social, ocupacional u otras áreas importantes.

En ciertos casos de pacientes con episodios leves, pueden presentar un funcionamiento aparentemente normal, pero necesitan realizar un esfuerzo notablemente grande. En el episodio depresivo mayor, la persona suele describir su estado de ánimo como deprimido, triste, desesperanzado, desanimado o "por los suelos" (Criterio Aa). En ocasiones, la tristeza puede ser negada al principio, pero más tarde puede ser identificada durante la entrevista al notar signos de llanto inminente en el sujeto.

La expresión facial y la conducta de algunos pacientes podrían revelar la presencia de un ánimo deprimido si se quejan de sentirse "sosos" o ansiosos. Algunos pacientes ponen más énfasis en quejarse de dolores y malestares físicos en vez de expresar emociones de tristeza. Varios pacientes experimentan un incremento en su irritabilidad (por ejemplo, irritabilidad persistente, propensión a reaccionar con enojo a situaciones, culpar a los demás, o sentir una gran frustración ante eventos insignificantes).

En los niños y adolescentes se observa más frecuentemente un estado de irritabilidad o mal humor que de tristeza o desánimo. Esta manera de presentarse debe ser distinta de las reacciones irritables frente a la frustración. Generalmente se experimenta una disminución de la motivación o la satisfacción, al menos en cierta medida. Los pacientes pueden expresar que experimentan menor interés en sus pasatiempos, que les resultan indiferentes, o que ya no disfrutaban de las actividades que antes les resultaban placenteras (Criterio Ab).

Frecuentemente, los seres queridos observan un incremento en el aislamiento social o el abandono de actividades recreativas que solían disfrutar (como dejar de jugar golf por parte de alguien que solía ser fanático del deporte, o un niño que solía divertirse con el fútbol y ahora busca excusas para no practicarlo). En ciertos individuos, se observa una disminución considerable en el interés o la necesidad sexual en comparación con los niveles anteriores. El apetito puede verse afectado por una disminución o un aumento.

Algunos pacientes deprimidos afirman tener que esforzarse para alimentarse. Algunas personas pueden consumir una mayor cantidad de alimentos y sentir deseos intensos por ciertos tipos de comidas, como dulces o alimentos ricos en carbohidratos. Cuando los cambios en el apetito son extremos (ya sea disminución o aumento), resultando en una pérdida o aumento considerable de peso, y en niños no se logra el aumento de peso esperado (Criterio Ac).

Los problemas de sueño se pueden tener dificultad para dormir o dormir demasiado (Criterio Ad). En casos de insomnio, generalmente se manifiesta como un insomnio de intensidad moderada (por ejemplo, la persona se despierta durante la noche y le cuesta conciliar el sueño nuevamente). Además, es posible experimentar insomnio inicial, como tener problemas para conciliar el sueño. Los pacientes con hipersomnia pueden experimentar largos periodos de sueño nocturno o incremento del sueño diurno.

En ocasiones, las alteraciones del sueño son la razón por la cual el paciente busca tratamiento. Los cambios psicomotores pueden ser agitación (por ejemplo, la dificultad para mantenerse quieto, caminar de un lado a otro, retorcerse las manos, o tocarse o frotarse la piel, la ropa u otros objetos) o lentificación (por ejemplo, discurso, pensamiento y movimientos corporales más lentos, aumento de pausas antes de responder, disminución del volumen, la entonación, la cantidad o la variedad del contenido del discurso, o mutismo) (Criterio Ae).

La agitación y la lentitud en la actividad mental deben ser lo suficientemente notorias para ser percibidas por otros y no solo ser experiencias personales. La baja de energía, el agotamiento y la fatiga son comunes (Criterio Af). Una persona puede experimentar fatiga continua sin haber hecho ningún esfuerzo físico. Hasta las labores más mínimas parecen demandar un esfuerzo significativo. La eficiencia con la que se

realizan las tareas podría disminuir. Por ejemplo, un paciente podría expresar que le resulta agotador lavarse y vestirse por las mañanas, y que necesita el doble de tiempo de lo acostumbrado.

En el episodio depresivo mayor, es común sentirse inútil o culpable debido a evaluaciones negativas sobre la propia valía, preocupaciones de culpa y rumiaciones de errores pasados (Criterio Ag). Estos individuos suelen interpretar de manera equivocada las situaciones cotidianas neutras o triviales como evidencia de sus propias imperfecciones y muestran una gran responsabilidad frente a situaciones inapropiadas. El sentimiento de inutilidad o culpa puede llegar a ser extremadamente exagerado (por ejemplo, el paciente cree firmemente que es culpable de la pobreza mundial).

Es común que el paciente se responsabilice por su enfermedad y por no cumplir con sus deberes laborales o personales debido a la depresión, sin embargo, a menos que sea delirante, esta actitud no es considerada como cumplimiento de dicho criterio. Numerosos pacientes reportan dificultad para pensar, concentrarse o realizar pequeñas decisiones (Criterio Ah). Pueden parecer fácilmente distraídos o comentar sobre problemas de memoria. Los pacientes que participan en actividades que requieren mucha capacidad mental suelen tener dificultades para completarlas. En los niños, una disminución repentina de las calificaciones puede indicar falta de atención.

En los individuos de edad avanzada, los problemas de memoria pueden ser la principal preocupación y pueden ser malinterpretados como los primeros síntomas de demencia ("pseudodemencia"). Cuando el episodio depresivo es tratado con éxito, es común que los problemas de memoria desaparezcan por completo. No obstante, en ciertos pacientes, especialmente en los ancianos, un episodio depresivo mayor puede ser en ocasiones la primera señal de una demencia permanente.

La presencia de pensamientos de muerte, la ideación suicida o los intentos de suicidio es común (Criterio Ai). Estos pensamientos pueden ir desde no querer despertarse por la mañana hasta creer que los demás estarían mejor si la persona estuviera muerta, e incluso pensar en suicidarse de forma recurrente o tener una intención de cómo realizar el suicidio. Los pacientes con riesgo suicida pueden haber organizado sus asuntos (por ejemplo, tener un testamento actualizado y pagar sus

deudas), haber conseguido los materiales necesarios (como una cuerda o una pistola) y haber seleccionado un lugar y una fecha para llevar a cabo el acto suicida.

Las razones detrás del suicidio pueden ser la idea de capitular ante dificultades consideradas como imposibles de superar, un fuerte anhelo de poner fin a un sufrimiento emocional interminable y extremadamente doloroso, la falta de esperanza en encontrar algún placer en la vida o el deseo de no ser una carga para los demás. Resolver los pensamientos puede ser más eficaz que ignorar los planes para evaluar si se reduce el riesgo de suicidio.

Es complicado evaluar los síntomas de un episodio depresivo mayor en un paciente con una condición médica general como cáncer, infarto cerebral, infarto de miocardio, diabetes o embarazo. Ciertos signos y síntomas de los criterios del episodio depresivo mayor son semejantes a los de estas enfermedades generales (por ejemplo, la pérdida de peso en la diabetes no tratada, la fatiga en el cáncer, la hipersomnia al inicio del embarazo, el insomnio en el embarazo avanzado o después del parto).

Los síntomas son considerados en el diagnóstico de la depresión mayor, salvo si están claramente relacionados con una condición médica general. En situaciones así, es importante analizar detenidamente los síntomas emocionales como la infelicidad, la falta de interés en actividades placenteras, sentirse culpable o inútil, problemas para concentrarse o tomar decisiones, y pensamientos suicidas. Las definiciones revisadas de episodios de depresión mayor, que solo consideran los síntomas no vegetativos, parecen identificar casi los mismos pacientes que si se utilizan todos los criterios.

A pesar de la abundancia de información sobre los correlatos neuroanatómicos, neuroendocrinos y neurofisiológicos del trastorno depresivo mayor, no hay ninguna prueba de laboratorio con la sensibilidad y especificidad necesarias para diagnosticarlo. Recientemente, se había investigado principalmente la hiperactividad del eje HHA en relación con la depresión mayor, la cual parece estar vinculada con la melancolía, los rasgos psicóticos y la posibilidad de suicidio.

Los estudios moleculares también han identificado factores periféricos, como variaciones genéticas de factores neurotróficos y de citoquinas proinflamatorias. También, en los adultos con depresión severa, los escaneos de resonancia magnética funcional revelan señales de problemas en el funcionamiento de los sistemas cerebrales

involucrados en el procesamiento de emociones, la búsqueda de recompensas y la regulación emocional.

Diversos factores de riesgo, como el neuroticismo (afectividad negativa), son bien conocidos por su papel en el inicio del trastorno depresivo mayor, ya que niveles altos de este pueden hacer que las personas sean más propensas a experimentar episodios depresivos en situaciones estresantes. Las experiencias desfavorables durante la infancia, sobre todo si son variadas, son un grupo importante de factores de riesgo ambientales para desarrollar un trastorno depresivo severo.³⁹

Se sabe que los eventos estresantes en la vida son causas comunes de depresión mayor, pero la cercanía de estos eventos al inicio de los episodios no afecta el pronóstico ni la elección del tratamiento. Los familiares de primer grado de los pacientes con trastorno depresivo mayor tienen un riesgo dos a cuatro veces mayor debido a factores genéticos y fisiológicos. El peligro relativo parece ser más elevado en los casos de comienzo temprano y repetidos.

La heredabilidad se sitúa alrededor del 40%, y los aspectos neuróticos de la personalidad tienen un peso significativo en esta conexión genética. Hay pruebas recientes que sugieren que el trastorno depresivo mayor se origina a partir de una condición de neuroinflamación. Factores como una mala alimentación y falta de ejercicio en la vida occidental actual pueden hacer que seamos más propensos a tener una respuesta inflamatoria desregulada y estrés crónico, lo que resulta en niveles elevados de citocinas proinflamatorias en la sangre y consecuentemente en un estado de ánimo bajo y comportamientos proinflamatorios.¹⁰

7.5.1.2 Distimia.

La distimia es un trastorno de tipo depresivo crónico que se diferencia de la depresión mayor por presentar síntomas menos graves, pero que persisten al menos dos años y afectan la calidad de vida. A. Sentirse triste la mayor parte del día, la mayoría de los días durante al menos dos años, según la propia percepción o la observación de otros. Nota: En menores y jóvenes, el humor puede ser irritable y debe durar al menos un año.

B. Durante la depresión, se manifiestan dos o más de los siguientes síntomas: a. Falta de apetito o exceso de comida. b. Problemas de sueño, ya sea insomnio o hipersomnias. c. Baja energía o cansancio. d. Autoconcepto bajo. e. Carencia de enfoque o problema para tomar elecciones. f. Sentimientos de desesperanza. C. Sentimientos de falta de esperanza. Durante dos años (un año en menores), la persona nunca ha estado sin los síntomas de los criterios A y B por más de dos meses seguidos.

Los síntomas necesarios para diagnosticar un trastorno depresivo mayor pueden persistir durante un período de dos años. E. No ha experimentado episodios maníacos o hipomaníacos, ni ha cumplido con los criterios para el trastorno ciclotímico en ningún momento. F. La alteración no puede ser explicada por un trastorno esquizoafectivo persistente, esquizofrenia, un trastorno delirante, u otro trastorno específico o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otro trastorno psicótico.

G. Los síntomas no pueden ser relacionados con los efectos físicos de una sustancia (por ejemplo, una droga o un medicamento) o una condición médica diferente (por ejemplo, hipotiroidismo). H. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o afectan el desempeño en áreas sociales, laborales u otros aspectos importantes de la vida diaria. Nota: Debido a que los criterios para un episodio de depresión mayor contienen cuatro síntomas diferentes a los del trastorno depresivo persistente, es poco común que alguien presente síntomas depresivos persistentes por más de dos años sin cumplir los criterios para esa condición.

Si en algún momento durante el curso de la enfermedad, se satisfacen todos los criterios de un episodio de depresión mayor, se diagnosticará un trastorno de depresión mayor. Las características diagnósticas tienen como el rasgo principal del trastorno depresivo persistente (distimia) es un ánimo deprimido que aparece la mayor parte del día, durante la mayor parte de los días, durante al menos dos años o al menos durante un año en los niños y los adolescentes (Criterio A).

Este trastorno incluye el trastorno de depresión mayor crónico y el trastorno distímico. La depresión mayor puede venir antes del trastorno depresivo persistente, y los episodios de depresión mayor pueden presentarse durante el trastorno depresivo persistente. Se debería diagnosticar a los pacientes que presenten síntomas que

cumplan los criterios del trastorno depresivo mayor durante dos años con trastorno depresivo persistente en adición al trastorno depresivo mayor.

Las personas que sufren de trastorno depresivo persistente indican que su estado de ánimo es triste o está "hasta por los suelos". Durante los episodios de tristeza, se deben observar al menos dos de los seis síntomas del Criterio B. Debido a que estos síntomas son habituales en la rutina del paciente, especialmente en los casos de inicio temprano ("siempre he sido así"), es probable que no sean mencionados a menos que se les pregunte. Durante un lapso de dos años (un año en niños o adolescentes), cualquier período sin síntomas tiene una duración máxima de dos meses (Criterio C).

El trastorno depresivo persistente comúnmente comienza de forma temprana y gradual (por ejemplo, durante la niñez, adolescencia o juventud) y, por definición, tiene una duración prolongada. Dentro de las personas con trastorno depresivo persistente y trastorno límite de la personalidad, la relación entre los rasgos a lo largo del tiempo indica la presencia de un posible mecanismo compartido. Iniciar temprano, por ejemplo, antes de los 21 años, se relaciona con una mayor posibilidad de trastornos de personalidad y abuso de drogas.

Cuando los síntomas llegan al punto de un episodio depresivo mayor, es probable que luego disminuyan a un nivel más bajo. No obstante, es menos probable que los síntomas depresivos desaparezcan en un periodo específico de tiempo en un trastorno depresivo recurrente que en un episodio depresivo mayor. Los mayores niveles de neuroticismo, la gravedad de los síntomas, el funcionamiento global deficiente y la presencia de trastornos de ansiedad o conducta son factores que indican un mal pronóstico a largo plazo. La pérdida de los padres y la separación son factores de riesgo en la infancia.

No existen distinciones evidentes en la progresión, la evolución y la historia familiar entre el trastorno distímico y el trastorno depresivo mayor crónico según el DSM-IV. Es probable que las conclusiones anteriores sobre cualquiera de esos diagnósticos también sean válidas para el trastorno depresivo persistente. Por lo tanto, es probable que los pacientes con trastorno depresivo persistente tengan más familiares de primer grado con este trastorno que los pacientes con trastorno depresivo mayor, y también es probable que presenten más trastornos depresivos en general. Distintas áreas cerebrales

(como el córtex prefrontal, el cíngulo anterior, la amígdala y el hipocampo) han sido relacionadas con los trastornos depresivos crónicos. También puede haber cambios en la polisomnografía.³⁹

7.5.2 Trastorno afectivo bipolar

Los parámetros del trastorno bipolar I reflejan la versión contemporánea del trastorno maníaco-depresivo tradicional o psicosis afectiva del siglo XIX, distinguiéndose solo en la falta de necesidad de psicosis o episodios depresivos mayores a lo largo de la vida. No obstante, la mayoría de las personas con síntomas que cumplen con los requisitos de un episodio maníaco completo también tienen episodios depresivos graves en algún momento de sus vidas.

El trastorno bipolar II ya no se considera menos grave que el trastorno bipolar I, principalmente debido al tiempo que se pasa en depresión y al deterioro en el funcionamiento laboral y social causado por la inestabilidad del humor. Se requiere al menos un episodio de depresión mayor y uno hipomaníaco a lo largo de la vida. Para ser diagnosticado con trastorno bipolar I, se deben satisfacer los criterios específicos para experimentar un episodio maníaco.

Antes o después del episodio maníaco es posible que se hayan presentado episodios hipomaníacos o episodios de depresión mayor. Los requisitos para identificar un episodio maníaco en el trastorno bipolar I incluyen: A. Un periodo claro de humor anormalmente elevado, expansivo o irritable, junto con un notable aumento de la actividad o energía que dura al menos una semana y se experimenta la mayor parte del día, casi a diario (o cualquier duración si requiere hospitalización).

B. Durante la fase de elevación del estado de ánimo y aumento de la energía o la actividad, se presentan tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es solo irritable) en un grado significativo y causan un notorio cambio del comportamiento habitual: a. Incremento en la confianza en uno mismo o sensación de superioridad. b. Reducción en la cantidad de horas requeridas para dormir (por ejemplo, sentirse descansado después de solo tres horas de sueño). c. Más parlanchín de lo normal o la obligación de mantener la charla.

d. Huida de pensamientos o sensación subjetiva de que la mente está muy activa.
e. Según los informes u observaciones, la persona muestra una tendencia a distraerse fácilmente (es decir, cambiar la atención a estímulos externos poco importantes o irrelevantes) f. Incremento de la actividad enfocada hacia un propósito (social, laboral o académico, o sexual) o inquietud psicomotora (es decir, actividad sin un propósito específico o dirigida hacia un objetivo).

g. Involucramiento excesivo en acciones con alto riesgo de resultados negativos (por ejemplo, excesivas compras, fiestas, comportamiento sexual imprudente o inversiones financieras arriesgadas). C. La gravedad de la alteración del estado de ánimo puede resultar en un deterioro significativo en el desempeño social o laboral, requiriendo hospitalización para prevenir daños a sí mismo, a otros o debido a la presencia de características psicóticas.

D. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento, otro tratamiento) o a otra afección médica. Nota: Un episodio maníaco completo que aparece durante el tratamiento antidepresivo (p. ej., medicación, terapia electroconvulsiva), pero persiste en un grado totalmente sindrómico más allá del efecto fisiológico de ese tratamiento, es prueba suficiente de un episodio maníaco y, en consecuencia, un diagnóstico de trastorno bipolar I.

Los Criterios A—D son indicativos de un episodio maníaco. Para diagnosticar trastorno bipolar I, se requiere al menos un episodio maníaco en la vida. Criterios que definen un episodio hipomaníaco en el trastorno bipolar I son: A. Un estado de ánimo anormalmente elevado o irritable y un aumento de la actividad que dura al menos cuatro días consecutivos. Los requisitos para identificar un episodio hipomaniaco en el trastorno afectivo bipolar I incluyen:

B. Durante la fase de ánimo elevado y aumento de la energía y actividad, se han mantenido tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es solo irritable), los cuales constituyen un cambio notable en el comportamiento habitual y han estado presentes de manera significativa: a. Incremento de la confianza en uno mismo o sensación de superioridad. b. Reducción en la cantidad de sueño requerida (por ejemplo, sentirse descansado después de solo tres horas de dormir).

c. Habla más de lo normal o siente presión para mantener la conversación. d. Proceso mental en el cual se experimenta una rápida sucesión de pensamientos. e. Dificultad para mantener la concentración en estímulos importantes, como se reporta o se observa. f. Incremento de la actividad enfocada hacia un propósito (ya sea social, laboral, escolar o sexual) o excitación psicomotora. g. Involucrarse excesivamente en actividades con alto potencial de consecuencias negativas (como compras compulsivas, vida nocturna desenfadada, indiscreciones sexuales o inversiones financieras imprudentes).

C. La situación está relacionada con un cambio claro en el comportamiento que no es típico de la persona cuando no tiene síntomas. La modificación de la actitud y la variación en el desempeño son perceptibles por terceras personas. E. El incidente no es lo bastante serio como para causar un trastorno significativo en el desempeño social o laboral, o requerir ingreso hospitalario. Si se presentan rasgos psicóticos, el episodio se clasifica automáticamente como maníaco.

El incidente no se puede asociar con los efectos físicos de una sustancia (ejemplo: una droga, un medicamento, u otro tratamiento). Nota: Una muestra clara de un episodio hipomaníaco es cuando aparece durante el tratamiento antidepresivo y persiste más allá del efecto fisiológico de ese tratamiento. Se aconseja tener cuidado, ya que la presencia de uno o dos síntomas (especialmente el incremento de la irritabilidad, nerviosismo o agitación luego de tomar antidepresivos) no es concluyente para diagnosticar un episodio hipomaníaco, ni sugiere automáticamente la presencia de un trastorno bipolar.

Nota: Los criterios A-F conforman un episodio de hipomanía. Los episodios de hipomanía ocurren con regularidad en el trastorno bipolar I, aunque no son indispensables para el diagnóstico de este trastorno. Estos son los criterios para diagnosticar un episodio depresivo mayor en el trastorno bipolar I A. Cinco o más síntomas deben estar presentes durante dos semanas y representar un cambio en el funcionamiento anterior, con al menos uno de los síntomas siendo (a) estado de ánimo deprimido o (b) pérdida de interés o placer.

Nota: Excluye signos que puedan ser claramente atribuidos a otra condición médica. a. Estado de ánimo bajo la todo el día, la mayoría de los días, ya sea por sentirse triste, vacío o sin esperanza de forma subjetiva, o por ser observado llorando por otras

personas. (Nota: En niños y adolescentes, es posible que experimenten irritabilidad en su estado de ánimo.) b. Significativa disminución en el interés o la satisfacción en casi todas las actividades durante la mayor parte del día, en la mayoría de los días (según la información subjetiva u observada).

c. Importante disminución de peso sin necesidad de dieta ni aumento de peso (por ejemplo, cambio de más del 5% del peso corporal en un mes), o disminución o aumento del apetito diariamente. (Nota: En los niños, se debe tener en cuenta la falta de aumento de peso previsto.) d. Experimenta dificultades para conciliar el sueño o mantenerse dormido casi a diario. e. Inquietud o falta de movilidad casi a diario (percibida por otros, no solo por la sensación personal de nerviosismo o lentitud).

f. Cansancio o falta de energía casi a diario. g. Sentimientos de ineptitud o de culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) presentes casi a diario (no solo el autocastigo por estar enfermo). h. Reducción en la habilidad de razonar o enfocarse, o de tomar decisiones, casi a diario (según la percepción propia o de terceros). i. Pensamientos de muerte repetitivos (no solo temor a fallecer), ideas de suicidio recurrentes sin un plan concreto, intento de suicidio o un plan detallado para llevarlo a cabo.

B. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o afectan negativamente en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento. C. El evento no puede ser explicado por los efectos físicos de una sustancia o por alguna otra condición médica. Observación: Los Criterios A-C forman parte de un episodio de depresión mayor. Los episodios de depresión mayor son comunes en el trastorno bipolar I, aunque no son obligatorios para su diagnóstico.

Observación: Las manifestaciones emocionales ante una gran pérdida (por ejemplo, duelo, crisis financiera, pérdidas tras una catástrofe natural, enfermedad o discapacidad grave) pueden ser intensa tristeza, pensamientos recurrentes sobre la pérdida, dificultad para dormir, falta de apetito y pérdida de peso mencionados en el Criterio A, parecidos a los de la depresión. A pesar de que estos signos pueden ser entendibles ante una pérdida, es importante analizar la posibilidad de estar experimentando un episodio de depresión mayor, además de la reacción normal ante una gran pérdida.

La necesidad de tomar esta decisión implica necesariamente el uso del juicio clínico, el cual se basa en la historia personal del individuo y en las normas culturales que rigen la manera en que se expresa el malestar en situaciones de pérdida. Para satisfacer los requisitos de un trastorno bipolar I, se requiere cumplir con A. Los criterios para al menos un episodio maníaco deben haber sido cumplidos (Criterios A-D en "Episodio maníaco" previamente mencionados).

B. Los episodios maníacos y de depresión mayor no pueden ser mejor comprendidos a través de trastornos como esquizoafectivo, esquizofrenia, esquizofreniforme, trastorno delirante u otros trastornos psicóticos del espectro de la esquizofrenia. Los criterios diagnósticos de este trastorno incluyen un estado de ánimo anormalmente elevado, expansivo o irritable durante al menos una semana, junto con un aumento persistente de la actividad o energía.

Además, se requiere la presencia de al menos tres síntomas adicionales del Criterio B, y si el estado de ánimo es predominantemente irritable, se necesitan al menos cuatro síntomas del Criterio B. La actitud durante un episodio maníaco se suele caracterizar como eufórica, extremadamente feliz, elevada o con una sensación de superioridad. En ciertas situaciones, la actitud se vuelve tan contagiosa que se identifica fácilmente como excesiva, mostrando entusiasmo desbordante y desordenado en las relaciones interpersonales, sexuales u ocupacionales.

Como muestra, la persona puede iniciar de forma improvisada extensas charlas en lugares públicos con personas desconocidas. Muchas veces, la actitud principal es más molesta que alegre, especialmente cuando los deseos de la persona son ignorados o si ha estado consumiendo sustancias. Pueden ocurrir variaciones repentinas en el estado de ánimo en cortos lapsos, conocidas como labilidad (por ejemplo, cambios entre alegría, tristeza e irritabilidad).

En los niños, la felicidad, la tontería y la "bobería" son habituales en situaciones especiales; no obstante, si son constantes, no adecuadas para el entorno y exceden lo esperado por la edad del niño, deben cumplir el Criterio A. La certeza diagnóstica se incrementa si la alegría es inusual para el niño y coincide con los síntomas del Criterio B de manía; pero también debe haber un aumento constante en la actividad o energía del niño según personas cercanas.

En el episodio de manía, la persona puede involucrarse en múltiples proyectos nuevos y simultáneos. Comúnmente, los proyectos comienzan con escaso conocimiento del tema y parece que no hay límites para lo que el individuo puede lograr. Altos niveles de actividad pueden ocurrir en momentos inesperados del día. Por lo general, se observa un nivel alto de autoestima que va desde la confianza en uno mismo sin críticas hasta un exceso de grandeza que puede llegar a ser delirante (Criterio Ba).

Aunque carece de talento especial o experiencia, la persona se introduce en desafíos difíciles, como escribir una novela o buscar publicidad para un invento sin valor. Muchas veces se presentan casos de personas que tienen fantasías de ser importantes y especiales, como tener una conexión especial con alguien famoso. Los niños suelen tener una visión exagerada de sus capacidades y creen ser los mejores en ciertos aspectos, como un deporte o en la escuela.

Sin embargo, se considera que tienen una percepción positiva de sí mismos cuando mantienen esa convicción a pesar de evidencia contraria, o si se enfrentan a una tarea peligrosa que rompe con su comportamiento habitual. Una característica común es la reducción en la necesidad de dormir, la cual es diferente al insomnio, donde la persona desea dormir, pero no puede. La persona duerme muy poco o se despierta varias horas antes de lo esperado, pero se siente descansada y llena de energía.

Cuando el trastorno del sueño es severo, la persona puede pasar varios días sin dormir y no obstante no experimentar fatiga. Frecuentemente, una disminución en la necesidad de dormir señala el inicio de un episodio maníaco. El idioma puede ser veloz, urgente, estridente y difícil de detener (Criterio Bc). Las personas a menudo pueden hablar sin parar, sin tener en cuenta los deseos de los demás de hablar, a menudo de manera intrusiva y sin preocuparse por las consecuencias de sus palabras.

A veces el discurso se distingue por su uso de chistes, juegos de palabras, irrelevancias divertidas y teatralidad, con manierismos dramáticos, cantos y gestos excesivos. Lo crucial en muchas ocasiones es la potencia de la voz y la fuerza de las palabras, más que el contenido en sí. Si el humor es más irritable que expansivo, es probable que el discurso esté lleno de quejas, comentarios hostiles o ataques de ira, especialmente si se trata de interrumpir al individuo.

Los síntomas tanto del Criterio A como del Criterio B pueden ser acompañados por síntomas opuestos, como por ejemplo depresión. Con frecuencia, las ideas de la persona superan su capacidad de expresión oral. Muchas veces ocurre escape de ideas, lo cual se nota por un flujo constante y rápido del discurso que cambia repentinamente de un tema a otro. Cuando la fuga de ideas es severa, el individuo experimenta un discurso desordenado, incoherente y estresante.

En ocasiones se siente una acumulación de pensamientos tan grande que resulta complicado expresarlos. La falta de concentración (Criterio Be) se muestra al no poder evitar los estímulos externos del entorno (como la ropa del entrevistador, ruidos o conversaciones, la decoración de la habitación), lo que dificulta la capacidad de los pacientes maníacos para tener una conversación coherente o seguir instrucciones. A menudo, incrementar la actividad con objetivos específicos implica una planificación excesiva y participación en diversas actividades, tales como las sexuales, laborales, políticas y religiosas.

Se experimenta un incremento en el deseo sexual, en las imaginaciones eróticas y en las acciones sexuales. Las personas con episodio maníaco muestran una mayor sociabilidad (por ejemplo, buscan a conocidos del pasado o se comunican con amigos o desconocidos), sin importarles la intrusividad, dominancia y exigencia de las relaciones. Frecuentemente muestran agitación psicomotriz o inquietud, como realizar múltiples conversaciones simultáneamente sin un objetivo claro.

Algunas personas envían un exceso de cartas, correos electrónicos, mensajes de texto, etc., a amigos, personajes públicos o medios de comunicación abordando una variedad de temas. Identificar el aumento de la actividad en los niños puede resultar complicado, pero si un niño está realizando múltiples actividades simultáneamente, ideando planes elaborados e irreales, y presentando preocupaciones sexuales inadecuadas para su edad, podría cumplir con el Criterio B según el juicio clínico.

Es necesario establecer si la conducta representa una diferencia en comparación con la conducta típica del niño, si sucede la mayor parte del día, prácticamente todos los días, para satisfacer los criterios de duración, y si se presenta al mismo tiempo que otros signos de manía. El exceso de alegría, optimismo desmedido, actitud grandiosa y falta de discernimiento suelen resultar en acciones arriesgadas como derrochar dinero,

regalar pertenencias, conducir de manera temeraria, hacer inversiones insensatas y tener una vida sexual promiscua, lo cual puede tener consecuencias desastrosas (Criterio Bg).

La persona puede adquirir numerosos artículos superfluos a pesar de no tener fondos para abonarlos y, en algunas ocasiones, los obsequia. Participar en comportamientos sexuales puede resultar en actos de infidelidad o relaciones casuales con desconocidos, muchas veces sin contemplar el peligro de adquirir enfermedades de transmisión sexual o sin tener en consideración las repercusiones personales. La fase maníaca puede causar un gran impacto en la vida social o laboral del individuo, llegando incluso a necesitar hospitalización para evitar daños a sí mismo o a otros, como pérdidas económicas, comportamiento ilegal, desempleo o autolesiones.

Según la definición, los rasgos psicóticos en un episodio maníaco también se consideran en el Criterio C. Los síntomas maníacos causados por drogas, medicamentos o condiciones médicas no son considerados en el diagnóstico de trastorno bipolar. No obstante, un episodio completo de síndrome maníaco que ocurre durante un tratamiento (por ejemplo, con medicamentos, terapia electroconvulsiva, terapia lumínica) o el uso de drogas, y que persiste más allá de los efectos físicos del agente desencadenante (por ejemplo, después de que se elimine por completo el medicamento del cuerpo o cuando los efectos de la terapia electroconvulsiva hayan desaparecido por completo) es suficiente para diagnosticar un episodio maníaco (Criterio D).

Es importante ser precavido, ya que solo experimentar uno o dos síntomas, como irritabilidad o agitación después de tomar antidepresivos, no son señales definitivas de un episodio maníaco o hipomaníaco, ni garantizan la presencia de predisposición al trastorno bipolar. No obstante, la aparición de un episodio maníaco completo debido a un tratamiento (como medicamentos, terapia electroconvulsiva, terapia lumínica) o consumo de drogas, que se prolonga más allá de los efectos fisiológicos del agente desencadenante, es una prueba suficiente para el diagnóstico de episodio maníaco (Criterio D).

Es importante tener precaución, porque uno o dos síntomas (especialmente la irritabilidad, crispación o agitación después de tomar antidepresivos) no son suficientes para diagnosticar un episodio maníaco o hipomaníaco, ni significa que haya

predisposición al trastorno bipolar. Se deben satisfacer los criterios del episodio maníaco para poder diagnosticar el trastorno bipolar I, aunque no es necesario presentar episodios hipomaníacos o depresivos. No obstante, pueden presentarse antes o después de un episodio maníaco.

Toda la información sobre las características del episodio hipomaníaco está en el trastorno bipolar II, mientras que las del episodio depresivo mayor están en el trastorno depresivo mayor. Se deben cumplir los criterios del episodio maníaco para diagnosticar trastorno bipolar I, aunque no es necesario presentar episodios hipomaníacos o depresivos. No obstante, pueden anteceder o suceder a un episodio maníaco. En los momentos de manía, las personas no suelen ser conscientes de su enfermedad ni admiten la necesidad de tratamiento, mostrando una fuerte resistencia a recibirlo.

Frecuentemente, los pacientes optan por modificar su estilo de vestir, maquillaje o apariencia personal a uno más sugerente o llamativo en términos sexuales. Algunos pacientes experimentan una intensificación de su sentido del olfato, del oído o de la vista. Los episodios de manía también pueden venir acompañados de ludopatía o comportamientos antisociales. Algunos pacientes pueden volverse agresivos y hacer amenazas físicas; si están delirantes, pueden agredir a otras personas físicamente o cometer suicidio.

Debido a la disminución en la capacidad de razonamiento, la falta de conciencia de la enfermedad y la hiperactividad, el episodio maníaco puede resultar en situaciones graves, como la hospitalización involuntaria, problemas legales y serios problemas financieros. El humor puede cambiar de forma muy rápida hacia la ira o hacia la tristeza. Durante los episodios maníacos, es posible que se presenten síntomas depresivos que pueden durar momentos, horas o, en casos menos frecuentes, días. La edad promedio de inicio del primer episodio maníaco, hipomaníaco o depresivo mayor es cerca de los 18 años en el trastorno bipolar I. Al diagnosticar en niños se deben tener en cuenta consideraciones especiales.

Resulta complicado precisar qué se considera como "normal" o lo que se espera en un niño a cierta edad, debido a que los niños de la misma edad pueden estar en distintas etapas de desarrollo. En consecuencia, se recomienda evaluar a cada niño según su situación individual inicial. El inicio de la enfermedad puede ocurrir en cualquier

etapa de la vida, incluso presentando síntomas iniciales a los 60 o 70 años. Si los síntomas maníacos comienzan en la edad adulta avanzada o en la vejez, se recomienda pensar en la presencia de una enfermedad orgánica o el uso de sustancias.

Más del 90% de los individuos que experimentan un solo episodio maníaco experimentarán episodios recurrentes. Alrededor del 60% de los episodios maníacos suceden justo antes de un episodio depresivo mayor. A pacientes con trastorno bipolar I con cuatro o más episodios al año se les atribuiría el especificador "con ciclos rápidos". La prevalencia del trastorno bipolar es mayor en naciones desarrolladas que en naciones en desarrollo (1,4% frente a 0,7%). Se observan tasas más altas de trastorno bipolar I en individuos separados, divorciados y viudos en comparación con los casados y los solteros, aunque la asociación no está completamente clara.

La presencia de antecedentes familiares con trastorno bipolar es uno de los factores de riesgo más consistentes y establecidos del trastorno bipolar. Los familiares adultos de pacientes con trastorno bipolar I y II tienen un riesgo promedio 10 veces mayor. El nivel de riesgo se incrementa conforme aumenta el nivel de parentesco. Es posible que la esquizofrenia y el trastorno bipolar tengan un origen genético en común, lo cual se ve reflejado en la presencia familiar de ambos trastornos.

Es común la presencia de múltiples trastornos mentales, siendo los más prevalentes los de ansiedad (como ataques de pánico, fobia social, fobia específica), que afectan a aproximadamente el 75% de los pacientes. Más del 50% de los pacientes con trastorno bipolar I también presentan TDAH, trastorno de conducta disruptiva o impulsiva, trastorno de conducta o trastornos por uso de sustancias. Los adultos que sufren de trastorno bipolar I presentan mayores índices de enfermedades médicas graves o no tratadas al mismo tiempo.

Existe escasa información acerca de las variaciones culturales específicas en la manifestación del trastorno bipolar I. Esto podría deberse a que los instrumentos de diagnóstico suelen ser traducidos y utilizados en distintas culturas sin una validación transcultural. El trastorno bipolar se asocia más comúnmente con el síndrome metabólico y la migraña en lugar de la población general. Se requieren ciertos criterios tanto para un episodio hipomaníaco actual o pasado, como para un episodio de depresión mayor actual o pasado, con el fin de diagnosticar un trastorno bipolar II.

A. Un periodo claramente establecido de ánimo inusualmente alto, expansivo o irritado, junto con un incremento anormal y constante de la actividad o energía, que se mantiene por lo menos durante cuatro días seguidos y ocurre la mayoría del tiempo diario. B. Durante la fase de cambio de humor y aumento de energía y actividad, al menos tres de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es irritable) han estado presentes en un nivel significativo, resultando en un cambio notorio en el comportamiento habitual.

a. Sentirse grande o con la autoestima por los cielos. b. Al dormir poco o 3 horas por ejemplo siente que descanso lo suficiente. c. Desata una conversación que lo obliga a no parar de hablar. d. Idea de escape o sensación personal de pensamientos acelerados. e. La capacidad de distracción, es decir, la dificultad para mantener la atención en estímulos externos poco relevantes, según lo reportado u observado. f. Incremento de la actividad enfocada en un objetivo (ya sea social, laboral o académico, o sexual) o excitación.

g. Involucrarse demasiado en actividades con alto riesgo de consecuencias negativas (como gastos excesivos, comportamiento promiscuo, o inversiones arriesgadas). C. El episodio está relacionado con un cambio claro en el comportamiento que no es típico del individuo cuando no hay síntomas presentes. D. La modificación en el estado de ánimo y la variación en el rendimiento son percibidas por otros individuos. El incidente no es lo bastante serio como para provocar una interrupción significativa en la vida social o laboral o requerir hospitalización. Si hay rasgos psicóticos presentes, entonces el episodio es considerado maníaco según la definición.

F. El incidente no puede ser causado por los impactos fisiológicos de algún compuesto (por ejemplo, una droga, un medicamento u otra terapia). Nota: la presencia de un episodio hipomaníaco completo mientras se recibe tratamiento antidepresivo (como medicación o terapia electroconvulsiva) demuestra suficientemente la existencia de dicho episodio, incluso si persiste más allá del efecto fisiológico del tratamiento. A pesar de esto, se aconseja precaución ya que la presencia de uno o dos síntomas (especialmente el incremento de la irritabilidad, nerviosismo o agitación tras tomar antidepresivos) no son conclusivos para diagnosticar un episodio hipomaníaco, ni sugieren automáticamente una predisposición bipolar.

Para diagnosticar un episodio de depresión mayor en el trastorno bipolar II se requiere que al menos cinco síntomas específicos estén presentes durante dos semanas, incluyendo un cambio en el funcionamiento previo y al menos uno de los síntomas debe ser estado de ánimo deprimido o pérdida de interés o placer. Nota: no incluir síntomas que se pueden atribuir claramente a una afección médica. a. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva (p. ej., se siente triste, vacío o sin esperanza) o de la observación por parte de otras personas (p. ej., se le ve lloroso).

(Nota: en los infantes y adolescentes, es posible que el humor se presente de forma irritable.) b. Fuerte reducción del disfrute o interés en la mayoría de las actividades durante la mayor parte del día, casi a diario (según la información subjetiva o la observación). c. Gran reducción de peso sin necesidad de seguir un régimen alimenticio o aumento de peso, variando más del 5 % del peso corporal en un mes, así como cambio en el apetito diariamente. Tomar en cuenta la falta de aumento de peso esperado en los niños.

d. Experimentar dificultad para conciliar o mantener el sueño, ya sea por falta de sueño o por dormir en exceso, casi a diario. e. Inquietud o disminución en el movimiento casi a diario (evidente para los demás, no solo la sensación personal de agitación o lentitud). f. Cansancio constante o falta de energía la mayoría de los días. g. Sentimiento de falta de valía o responsabilidad excesiva o inapropiada (que puede llegar a ser delirante) presente la mayoría de los días (no solo la autocrítica o culpa por estar enfermo).

h. Reducción en la habilidad de pensar o concentrarse, o de tomar decisiones, en la mayoría de los días (según el propio testimonio o la observación de terceros). i. Pensamientos sobre la muerte que se repiten (además del miedo a morir), ideas suicidas repetidas sin un plan concreto, intento de suicidio o un plan detallado para hacerlo realidad. B. Los síntomas provocan malestar clínicamente importante o un deterioro en áreas clave como lo social, laboral u otras áreas de funcionamiento significativas.

C. El incidente no puede ser atribuido a los efectos físicos de una sustancia o a otra condición médica. Nota: los Criterios A-C previamente mencionados equivalen a un episodio de depresión grave. Advertencia: Las reacciones frente a una pérdida

importante (como fallecimiento, bancarrota, daños por desastre natural, enfermedad o discapacidad grave) pueden implicar sentimientos de profunda tristeza, pensamientos obsesivos sobre la pérdida, dificultad para dormir, falta de apetito y pérdida de peso, síntomas que pueden parecerse a un episodio depresivo.

A pesar de que estos signos pueden resultar confusos o parecer normales ante una pérdida, es importante tener en cuenta la posibilidad de que se trate de un episodio de depresión mayor, además de la reacción habitual ante una pérdida importante. El juicio clínico, fundamentado en la historia y normas culturales, es imprescindible al tomar esta decisión sobre cómo expresar el malestar relacionado con la pérdida. A. Los criterios han sido satisfechos al menos para un episodio hipomaniaco (Criterios A-F en "Episodio hipomaniaco" mencionado anteriormente) y al menos para un episodio de depresión mayor (Criterios A-C en "Episodio de depresión mayor" mencionado anteriormente).

B. No ha ocurrido nunca un episodio de manía. C. La presencia de episodios hipomaniacos y de depresión mayor no se justifica adecuadamente por trastornos como esquizoafectivo, esquizofrenia, esquizofreniforme, de ideas delirantes, u otros trastornos psicóticos dentro del espectro de la esquizofrenia. D. Los signos de depresión o la ansiedad generada por los cambios constantes entre la depresión y la hipomanía causan malestar clínicamente notable o afectan negativamente en lo social, laboral u otros aspectos importantes de la vida.

El trastorno bipolar II se distingue por presentar episodios afectivos recurrentes que incluyen depresión mayor (Criterios A—C en "Episodio de depresión mayor") y, al menos, un episodio hipomaniaco (Criterios A—F en "Episodio hipomaniaco"). Para que los criterios diagnósticos se cumplan, el episodio depresivo mayor debe tener una duración mínima de 2 semanas y el episodio hipomaniaco de al menos 4 días. En el episodio afectivo, los síntomas necesarios para el diagnóstico deben ser evidentes la mayor parte del día, casi cada día, y deben implicar un cambio significativo en el funcionamiento y comportamiento habitual del individuo.

La aparición de un episodio maniaco durante el desarrollo de la enfermedad elimina la posibilidad de diagnosticar trastorno bipolar II (Criterio B en "Trastorno bipolar II"). Los casos de trastorno depresivo provocado por sustancias/medicamentos, de trastorno bipolar inducido por sustancias/medicamentos y trastornos similares que

resultan de medicamentos, terapias para la depresión, drogas o exposición a sustancias tóxicas, así como trastorno depresivo por otra condición médica, o trastorno bipolar por otra condición médica, no son considerados en el diagnóstico de trastorno bipolar II a menos que persistan después de los efectos fisiológicos del tratamiento o sustancia y cumplan con el criterio de duración del episodio.

También, los episodios no se pueden explicar adecuadamente con el diagnóstico de trastorno esquizoafectivo y no se superponen con el diagnóstico de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante u otros trastornos del espectro de la esquizofrenia (Criterio C en "Trastorno bipolar II"). Los episodios de depresión o de hipomanía deben generar malestar clínicamente relevante o afectar el desempeño en diferentes áreas (Criterio D en el "Trastorno bipolar II"), aunque no es necesario cumplir con este requisito para los episodios de hipomanía.

Un episodio hipomaniaco que resulte en una alteración importante podría cumplir con más requisitos para ser diagnosticado como un episodio maniaco y, por lo tanto, con un trastorno bipolar I. Los episodios de depresión recurrentes son más comunes y duraderos en comparación con los del trastorno bipolar I. Los individuos con trastorno bipolar II generalmente visitan al médico durante un episodio depresivo grave y raramente mencionan al principio señales de hipomanía.

Por lo general, los episodios de hipomanía no provocan disfunción por sí solos. Por el contrario, la disfunción surge de episodios depresivos severos o de un patrón constante de alteraciones impredecibles en el estado de ánimo y relaciones poco confiables tanto en lo laboral como en lo interpersonal. Aquellos con trastorno bipolar II pueden no considerar los episodios hipomaniacos como negativos, a pesar de que su comportamiento errático pueda afectar a otros.

La información clínica de amigos cercanos o familiares es frecuentemente útil para diagnosticar trastorno bipolar II. La energía y la actividad aumentan en los días de eutimia después de la remisión de un episodio depresivo, pero no deben ser confundidos con un episodio hipomaniaco. Aunque existen notables diferencias en cuanto a duración y gravedad entre un episodio maniaco y uno hipomaniaco, el trastorno bipolar II no debe considerarse como una versión menos severa del trastorno bipolar I.

Los pacientes con trastorno bipolar II, en comparación con los de trastorno bipolar I, experimentan una mayor cronicidad y pasan más tiempo en la fase depresiva de la enfermedad, lo que puede ser grave y discapacitante. En las mujeres con trastorno bipolar II, es común la aparición de síntomas depresivos durante los episodios hipomaniacos y de síntomas hipomaniacos durante los episodios depresivos, en particular la hipomanía con características mixtas. Quienes tienen hipomanía con características mixtas pueden no identificar sus síntomas como hipomanía. En lugar de eso, los experimentan como un estado depresivo con incremento de energía o irritabilidad.

A pesar de que el trastorno bipolar II puede manifestarse desde la adolescencia hasta la adultez, principalmente se inicia alrededor de los veinticinco años, siendo más tarde que el trastorno bipolar I pero más temprano que el trastorno depresivo mayor. Por lo general, la enfermedad comienza con un episodio depresivo y no se diagnostica como trastorno bipolar II hasta que se presenta un episodio hipomaniaco; esto sucede en alrededor del 12% de los pacientes inicialmente diagnosticados con trastorno depresivo mayor.

La detección puede verse complicada por la presencia previa de ansiedad, abuso de sustancias y trastornos de conducta alimentaria antes del diagnóstico. Numerosos pacientes experimentan múltiples episodios de depresión mayor previos al primer episodio de hipomanía. En el trastorno bipolar II, se observa un mayor número de episodios a lo largo de la vida (tanto de hipomanía como de depresión mayor) en comparación con el trastorno depresivo mayor o el trastorno bipolar I.

A pesar de esto, los pacientes con trastorno bipolar I tienen una mayor probabilidad de experimentar síntomas hipomaniacos que aquellos con trastorno bipolar II. A medida que las personas con trastorno bipolar II envejecen, el tiempo entre episodios tiende a ser más breve. A pesar de que el episodio hipomaniaco es la característica distintiva del trastorno bipolar II, los episodios depresivos son más prolongados e incapacitantes en el largo plazo.

Aunque la depresión es común, si ocurre un episodio de hipomanía, se debe diagnosticar el trastorno bipolar II en lugar de volver al trastorno depresivo mayor. Alrededor del 5-15 % de los individuos con trastorno bipolar II experimentan cuatro o más

episodios afectivos (hipomaníacos o de depresión mayor) en el año anterior. En caso de que aparezca esta estructura, se debe señalar utilizando el término "con ciclos rápidos". Según la definición, los episodios hipomaníacos no presentan síntomas psicóticos y estos son menos comunes en los episodios depresivos del trastorno bipolar II que en el trastorno bipolar I.

Los episodios de depresión pueden transformarse en episodios maníacos o hipomaníacos (con o sin características mixtas) de manera automática o durante la terapia para la depresión. Aproximadamente entre un 5% y un 15% de los individuos que sufren de trastorno bipolar II experimentarán un episodio maníaco, lo cual conllevará a un cambio en el diagnóstico a trastorno bipolar I, sin importar cómo siga el curso de la enfermedad.

Diagnosticar a los niños puede ser difícil, sobre todo si presentan irritabilidad y hiperactivación de forma no episódica (por ejemplo, sin periodos claramente definidos de cambios de humor). La irritabilidad no episódica en la juventud incrementa la probabilidad de padecer trastornos de ansiedad y depresión en la adultez, pero no de trastorno bipolar. Los jóvenes con irritabilidad constante tienen menos historial familiar de trastorno bipolar que los jóvenes con trastorno bipolar.

Para que se pueda diagnosticar un episodio hipomaníaco en un niño, los signos deben ser mayores de lo habitual para su etapa de desarrollo en cualquier entorno cultural. Comparado con el inicio del trastorno bipolar II en adultos, en niños y adolescentes, el inicio puede llevar a una progresión más seria en el transcurso de la vida. En pacientes mayores de 60 años, la incidencia de trastorno bipolar a los 3 años es del 0,34 %. No obstante, en personas mayores de 60 años, no parece tener relevancia clínica distinguir entre el inicio temprano o tardío del trastorno bipolar.

La probabilidad de desarrollar trastorno bipolar II es más alta entre los parientes de quienes padecen este trastorno en comparación con los parientes de pacientes con trastorno bipolar I o trastorno depresivo mayor. Factores genéticos parecen tener impacto en la edad en la que comienzan los trastornos bipolares. El modelo de ciclos veloces está ligado a un resultado desfavorable. En personas con trastorno bipolar II, la recuperación del funcionamiento social previo es más probable en aquellos más jóvenes

y con una depresión menos severa, indicando que la prolongación de la enfermedad impacta negativamente en la recuperación.

En personas con trastorno bipolar, la recuperación funcional se relaciona de manera independiente con niveles educativos más altos, menos tiempo de enfermedad y estar casado, incluso después de considerar el tipo de diagnóstico, síntomas depresivos y comorbilidad psiquiátrica.³⁹ Se ha vinculado un estado proinflamatorio en el trastorno bipolar con la gravedad de los síntomas maníacos, depresivos y cognitivos, historial de intentos de suicidio y mayor duración de la enfermedad.

Investigaciones en niños han probado que ciertas citoquinas, como la IL-6, pueden predecir la aparición de hipomanía en la edad adulta. Investigaciones adicionales han contrastado los niveles de factores inflamatorios en pacientes con trastorno bipolar y depresión unipolar, encontrando una mayor cantidad en los primeros, indicando una potencial mayor desregulación inflamatoria en este trastorno. Por lo general, situaciones estresantes en la vida desencadenan el trastorno bipolar. Se tiene conocimiento de que el estrés provoca neuroinflamación y afecta la calidad y cantidad del sueño. De esta manera, se entiende claramente cómo el estrés desencadena el trastorno bipolar. Se ha vinculado un mayor riesgo de trastorno bipolar con los traumas y el estrés durante la infancia y los primeros años de vida.¹⁰

7.5.3. Ansiedad generalizada.

Son aquellos que presentan excesiva ansiedad y miedo, además de cambios en su comportamiento. El temor surge como reacción emocional ante un peligro cercano, ya sea real o imaginario, mientras que la ansiedad se presenta como anticipación ante una posible amenaza venidera. Ambas respuestas se superponen, pero también se pueden distinguir, ya que el miedo suele estar vinculado a reacciones físicas de activación para protegerse o huir, temores inmediatos y acciones de escape, mientras que la ansiedad tiende a estar relacionada con la tensión muscular, la vigilancia ante un peligro futuro y conductas precavidas o evitativas.

En ocasiones, las conductas evitativas generalizadas pueden disminuir el nivel de miedo o ansiedad. Los ataques de pánico ocurren principalmente en personas con

trastornos de ansiedad como una forma específica de reacción al miedo. Los ataques de ansiedad no solo se encuentran en los trastornos de ansiedad, sino también en otros problemas mentales. Los trastornos de ansiedad se distinguen según los objetos o situaciones que causan miedo, ansiedad o conductas evitativas, y según la cognición asociada.

A pesar de que los trastornos de ansiedad suelen coexistir, se pueden diferenciar mediante un examen minucioso de las situaciones temidas o evitadas y de los pensamientos o creencias relacionados. Los trastornos de ansiedad se distinguen de la ansiedad normal en el desarrollo por ser desmesurados o durar más allá de los periodos adecuados de crecimiento. Se diferencian de la ansiedad o el miedo temporal, que suele ser causado por el estrés, por ser constantes (por ejemplo, suelen durar 6 meses o más).

No obstante, este criterio de tiempo busca funcionar como una referencia amplia, ofreciendo cierta flexibilidad y pudiendo ser más breve en los niños (como en el trastorno de ansiedad por separación y en el mutismo selectivo). Dado que las personas con trastornos de ansiedad a menudo exageran la amenaza en las situaciones que les provocan miedo o que evitan, el profesional evalúa si esa ansiedad es excesiva o inapropiada tomando en consideración aspectos culturales.

Numerosos trastornos de ansiedad se originan durante la infancia y suelen perdurar si no son atendidos. La mayoría se presenta con mayor frecuencia en mujeres que en hombres (aproximadamente en una proporción de 2:1). Cada trastorno de ansiedad se identifica únicamente si los síntomas no se deben a los efectos físicos de una sustancia/medicamento o de otra condición médica, ni pueden ser mejor explicados por otro trastorno mental.

A. Nerviosismo y estrés excesivo (preocupación anticipada), que ocurre por más tiempo del que ha estado ausente por al menos seis meses, sobre diferentes situaciones o tareas (como en el trabajo o en la escuela). B. Controlar la preocupación resulta complicado para el individuo. C. La ansiedad y la inquietud están relacionadas con al menos tres de los seis síntomas mencionados (mientras que algunos síntomas han estado presentes durante una mayor cantidad de días que los ausentes en los últimos seis meses).

Nota: Los niños solo necesitan un ítem. a. Nerviosismo o impresión de estar atrapado o agitado. b. Propensión al cansancio. c. Problemas de concentración o incapacidad para mantener la mente en reposo. d. Hostilidad. e. Rigidez muscular. f. Trastornos del sueño (problemas para conciliar o mantener el sueño, o un sueño agitado y poco satisfactorio). La ansiedad, la inquietud o los signos físicos ocasionan malestar clínicamente relevante o menoscabo en aspectos sociales, profesionales u otras áreas fundamentales de la vida.

E. Los impactos físicos de una sustancia (como una droga o un medicamento) o de otra condición médica (como el hipertiroidismo) no pueden ser culpables de la modificación. F. No hay otra explicación para la alteración que pueda ser atribuida a trastornos mentales como ansiedad, ataques de pánico, evaluación negativa, obsesiones, separación de figuras de apego, eventos traumáticos, aumento de peso, dolores físicos, percepción de defectos, enfermedades graves o ideas delirantes.

El signo característico de la ansiedad generalizada es una excesiva preocupación por diversos eventos o tareas, junto con ansiedad. La ansiedad y la preocupación son excesivas en comparación con la probabilidad o impacto real del evento anticipado. Al sujeto le resulta complicado manejar la preocupación, y tener pensamientos relacionados afecta su capacidad de concentrarse en las tareas presentes. Frecuentemente, los adultos que sufren de trastorno de ansiedad generalizada se encuentran preocupados diariamente por aspectos cotidianos como trabajo, salud, finanzas, familia, hijos y asuntos menores como quehaceres del hogar o llegar tarde a citas.

Los niños que sufren de ansiedad generalizada suelen tener una preocupación excesiva por su capacidad o por lo bien que realizan sus tareas. A lo largo del trastorno, el foco de las preocupaciones puede cambiar de un objeto o situación a otro. Diversos factores diferencian la ansiedad generalizada de la ansiedad no patológica. En primer lugar, las preocupaciones sobre el trastorno de ansiedad generalizada son excesivas y afectan el funcionamiento psicosocial, mientras que las preocupaciones cotidianas son más manejables y pueden posponerse si surgen asuntos más urgentes.

En el segundo lugar, las preocupaciones vinculadas con el trastorno de ansiedad generalizada son más intensas, evidentes y angustiantes; tienen una duración más prolongada y ocurren con frecuencia sin desencadenantes.

A mayor diversidad de preocupaciones sobre diferentes aspectos de la vida, como las finanzas, la seguridad de los niños y el rendimiento laboral, es más probable que una persona presente síntomas de trastorno de ansiedad generalizada. En la tercera posición, los problemas diarios rara vez están relacionados con síntomas físicos como la inquietud, la agitación o el nerviosismo.

Individuos que sufren de ansiedad generalizada experimentan malestar subjetivo a causa de la preocupación constante y el deterioro en áreas sociales u ocupacionales, así como en otras áreas vitales del funcionamiento. La ansiedad y la preocupación vienen con, al menos, tres de los siguientes síntomas extra: inquietud o excitación nerviosa, fatiga fácil, dificultad para concentrarse o mente en blanco, irritabilidad, tensión muscular y problemas para dormir, aunque en los niños solo se necesita un síntoma extra.

Características asociadas que apoyan el diagnóstico, síntomas como temblores, contracciones nerviosas, inestabilidad y molestias musculares o dolor pueden estar vinculados a la tensión muscular. Numerosas personas con trastorno de ansiedad generalizada también presentan síntomas físicos (como sudoración, náuseas y diarrea) y una reacción excesiva de sorpresa. En el trastorno de ansiedad generalizada, los síntomas de hiperactividad vegetativa son menos notables que en el trastorno de pánico, aunque aún incluyen el ritmo cardíaco acelerado, dificultad para respirar y mareos.

El trastorno de ansiedad generalizada suele ir de la mano de otras condiciones como el síndrome del intestino irritable y dolores de cabeza, que también pueden estar relacionados con el estrés. A menudo, individuos con trastorno de ansiedad generalizada afirman haber experimentado ansiedad y nerviosismo de manera constante a lo largo de su vida. La edad promedio de comienzo de los síntomas de la ansiedad generalizada es de 30 años, aunque puede empezar en diferentes edades. La edad promedio de comienzo es posterior a la de otros trastornos de ansiedad.

Los signos de inquietud y nerviosismo excesivo pueden surgir en edades tempranas, sin embargo, se presentan como un temperamento ansioso. El comienzo del trastorno difícilmente sucede antes de la adolescencia. Los signos de la ansiedad generalizada permanecen constantes y cambian a lo largo del tiempo, alternando entre síntomas completos y parciales del trastorno. Hay muy pocas tasas de recuperación total. Los síntomas del trastorno de ansiedad generalizada se mantienen consistentes a lo

largo de la vida. La principal disparidad entre los distintos grupos etarios radica en los temas que preocupan a cada persona.

Los jóvenes se centran en la escuela y el deporte, mientras que los adultos mayores se preocupan más por el bienestar de su familia y su salud física. Así que, el contenido de la preocupación del individuo suele ser adecuado para su edad. Los síntomas son más graves en adultos jóvenes que en adultos mayores. Una aparición temprana de los síntomas que cumplen con los criterios del trastorno de ansiedad generalizada conlleva a una mayor comorbilidad y deterioro.

La presencia de una enfermedad física crónica puede generar una preocupación excesiva en las personas mayores. En los ancianos frágiles, las inquietudes sobre la seguridad y especialmente sobre las caídas pueden restringir sus actividades. En individuos con principios de deterioro cognitivo, se debe tener en cuenta de manera realista la posible preocupación excesiva sobre aspectos como la ubicación de objetos. En los menores con trastorno de ansiedad generalizada, las preocupaciones suelen centrarse en su desempeño o competencia en la escuela o el deporte, aunque no estén siendo evaluados por otros. Puede existir un exceso de preocupación por la puntualidad.

También pueden inquietarse por eventos devastadores, como los terremotos o una guerra nuclear. Los niños que presentan esta condición pueden ser excesivamente formales, perfeccionistas e inseguros, y tienen la tendencia a repetir las actividades por estar insatisfechos con su desempeño. Normalmente, tienen una gran tendencia a buscar seguridad y aprobación, necesitando constantes confirmaciones sobre su desempeño y otros aspectos que les preocupan.

Puede existir un exceso de diagnósticos de trastorno de ansiedad generalizada en niños. Al analizar este diagnóstico en niños, es importante realizar una evaluación exhaustiva de la existencia de otros trastornos de ansiedad infantil y trastornos mentales para averiguar si las preocupaciones son más acertadamente explicadas por alguno de ellos. El trastorno de ansiedad por separación, la fobia social y el trastorno obsesivo-compulsivo a menudo presentan preocupaciones que pueden parecerse a las del trastorno de ansiedad generalizada.

Por ejemplo, un niño con ansiedad social puede preocuparse por su desempeño escolar debido al miedo a ser avergonzado. Las inquietudes sobre enfermedades pueden

estar relacionadas con el trastorno de ansiedad por separación o el trastorno obsesivo-compulsivo. Características de riesgo de personalidad como la inhibición de la conducta, la afectividad negativa (neuroticismo) y la evitación del daño han sido relacionadas con el trastorno de ansiedad generalizada.

Se ha vinculado la infancia adversa y la sobreprotección parental con el trastorno de ansiedad generalizada, pero no se han descubierto factores ambientales más concretos que sean indispensables para diagnosticarlo. Aproximadamente un tercio del riesgo de padecer trastorno de ansiedad generalizada se debe a factores genéticos y fisiológicos, los cuales se relacionan con el neuroticismo y se comparten con otros trastornos de ansiedad y depresión, especialmente el trastorno depresivo mayor. La excesiva preocupación afecta la habilidad del individuo para realizar tareas de forma rápida y eficiente, ya sea en su hogar o en su lugar de trabajo.

La inquietud acapara tiempo y energía, y los signos relacionados, como la rigidez muscular y la sensación de agitación o ansiedad, el cansancio, la incapacidad de enfocarse y los problemas para dormir, son parte de la causa del deterioro. Es crucial resaltar que la excesiva preocupación puede impactar en la capacidad de las personas con trastorno de ansiedad generalizada para fomentar la confianza en sus hijos. La ansiedad generalizada viene acompañada de una discapacidad importante y angustia, las cuales no dependen de otros trastornos, y la mayoría de los adultos afectados presenta una discapacidad moderada a grave.³⁹

7.5.4 Trastorno obsesivo-compulsivo

El trastorno obsesivo compulsivo (TOC) se define por la existencia de obsesiones y/o compulsiones. Las obsesiones son ideas, impulsos o imágenes que se repiten y no deseadas, mientras que las compulsiones son acciones repetitivas que una persona siente la necesidad de hacer en respuesta a una obsesión. Aunque hay variaciones en el contenido específico de las obsesiones y compulsiones entre las personas, algunas dimensiones de los síntomas del TOC son comunes, como los de limpieza (obsesiones de contaminación y compulsiones de limpieza), simetría (obsesiones de simetría y repetición, compulsiones de contar y de orden), pensamientos tabúes (como agresivos

o sexuales, obsesiones y compulsiones religiosas) y de daño (miedo a hacer daño a uno mismo o a otros, compulsiones de comprobación).

Presencia de obsesiones, compulsiones o ambos: las obsesiones se caracterizan por (a) y (b): a. Pensamientos, impulsos o imágenes que se presentan de manera repetitiva y constante durante el trastorno, a veces percibidos como no deseados, generando ansiedad o malestar significativo en la mayoría de los individuos. b. La persona trata de no prestar atención o eliminar estos pensamientos, impulsos o imágenes, o contrarrestarlos con otra idea o acción (como realizar una compulsión).

Las compulsiones se caracterizan por (a) y (b): a. Acciones repetitivas realizadas por el individuo en respuesta a una obsesión, como lavarse las manos o rezar, siguiendo estrictas reglas establecidas. B. El propósito de las conductas o pensamientos es reducir o evitar la ansiedad o incomodidad, o evitar situaciones temidas, pero no están relacionados de forma realista con la neutralización o prevención, y pueden resultar exagerados.

Nota: los niños pequeños pueden tener dificultad para expresar los motivos de estos comportamientos o pensamientos. Las obsesiones o compulsiones consumen una cantidad considerable de tiempo (por ejemplo, más de una hora al día) o provocan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otros aspectos importantes de la vida. C. Los signos obsesivo-compulsivos no pueden ser causados por los impactos físicos de una sustancia (por ejemplo, una droga, un medicamento) o por otra condición médica.

D. La alteración no puede ser explicada por síntomas de otros trastornos mentales como ansiedad generalizada, trastorno dismórfico corporal, trastorno de acumulación, tricotilomanía, trastorno de excoriación, trastorno de movimientos estereotipados, trastornos de la conducta alimentaria, trastornos relacionados con sustancias, trastorno de ansiedad por enfermedad, trastornos parafílicos, trastornos disruptivos, trastorno de depresión mayor, esquizofrenia, trastornos psicóticos o trastornos del espectro autista.

Identificar si tienen introspección buena o aceptable: El individuo reconoce que las creencias del trastorno obsesivo-compulsivo son claramente o posiblemente falsas, o que pueden ser verdaderas o no. Con poca introspección: la persona cree que las creencias del trastorno obsesivo-compulsivo son probablemente verdaderas. Sin

autoconocimiento con pensamientos irracionales: El individuo está totalmente convencido de la veracidad de las creencias del trastorno obsesivo-compulsivo.

Indicar si el sujeto ha experimentado un trastorno de tics en el pasado cercano o lejano. Numerosos individuos que padecen trastorno obsesivo-compulsivo poseen creencias disfuncionales. Estas convicciones implican un alto sentido de responsabilidad, una propensión a exagerar las amenazas, la búsqueda de la perfección, la incapacidad de tolerar la incertidumbre, la sobrevaloración de los pensamientos (como creer que pensar algo prohibido es igual de grave que hacerlo) y la necesidad de controlar los pensamientos. Las personas con TOC difieren en su nivel de comprensión sobre la precisión de las creencias que causan los síntomas obsesivo-compulsivos.

Numerosas personas tienen un buen entendimiento o una comprensión razonable de las creencias (por ejemplo, el individuo cree firmemente que la casa no se quemará, posiblemente no se quemará, o tal vez se queme si no verifica 30 veces que apagó la estufa). Algunas personas tienen escasa conciencia de sus creencias (por ejemplo, piensan que la casa se incendiará si no verifican 30 veces que apagaron la estufa), mientras que unas pocas (menos del 4 %) carecen de conciencia de sus ideas delirantes (por ejemplo, creen firmemente que la casa se incendiará si no revisan 30 veces que apagaron la estufa).

La conciencia puede cambiar en una persona durante el transcurso de la enfermedad. Una menor conciencia se ha asociado con un peor desarrollo a largo plazo. Incluso un 30% de personas con TOC experimentan un trastorno de tics en su vida. Esto ocurre con mayor frecuencia en niños con el comienzo del TOC durante la infancia. Estas personas suelen ser diferentes de aquellas sin antecedentes de trastornos de tics en cuanto a sus síntomas de TOC, la comorbilidad y la herencia familiar. Los signos distintivos del TOC incluyen obsesiones y compulsiones (Criterio A).

Las obsesiones son pensamientos, imágenes o impulsos que se repiten y permanecen en la mente de manera constante, como la contaminación, escenas violentas o el deseo de lastimar a alguien. Es crucial señalar que las obsesiones no son agradables ni se sienten como decisiones voluntarias: son invasivas y no deseadas, generando malestar o ansiedad en la mayoría de las personas. La persona trata de evitar o eliminar estas obsesiones (por ejemplo, evitando desencadenantes o reprimiendo

pensamientos) o contrarrestarlas con otro pensamiento o acción (por ejemplo, realizando una compulsión).

Las compulsiones, también conocidas como rituales, son acciones repetitivas (como lavarse o revisar) o pensamientos recurrentes (como contar o repetir palabras en la mente) que una persona siente la necesidad de llevar a cabo debido a una obsesión o reglas estrictas. La mayor parte de las personas con trastorno obsesivo compulsivo presentan tanto pensamientos obsesivos como comportamientos compulsivos. Por lo general, las compulsiones se llevan a cabo como reacción a una obsesión (por ejemplo, pensamientos de suciedad que resultan en lavarse repetidamente o rituales de repetición hasta que se siente satisfactorio lo correcto).

El propósito es disminuir la ansiedad causada por las obsesiones o evitar una situación temida (por ejemplo, enfermarse). No obstante, estas obsesiones no tienen una relación realista con el miedo original (como colocar objetos de manera simétrica para proteger a un ser querido) o son claramente exageradas (como ducharse durante varias horas diariamente). Las compulsiones no son realizadas por placer, aun cuando ciertas personas sienten alivio de la ansiedad o la angustia.

El Criterio B indica que las obsesiones y compulsiones deben ocupar una gran cantidad de tiempo (por ejemplo, más de una hora al día) o causar malestar clínicamente significativo o deterioro para que se pueda diagnosticar TOC. Este criterio permite diferenciar la enfermedad de los pensamientos intrusivos esporádicos o de los comportamientos repetitivos, los cuales son habituales en la población en general (por ejemplo, revisar dos veces si una puerta está cerrada).

Las obsesiones y compulsiones pueden ser más o menos frecuentes y graves en las personas con TOC. Algunos pueden tener síntomas leves a moderados y dedicar entre 1 y 3 horas diarias a estas conductas, mientras que otros sufren constantemente pensamientos intrusivos incapacitantes. Las características vinculadas que respaldan el diagnóstico son la diversidad en el contenido específico de obsesiones y compulsiones entre las personas.

No obstante, ciertos aspectos o dimensiones son comunes, como la limpieza (obsesiones de contaminación y compulsiones de limpieza), la simetría (obsesión por la simetría y compulsiones de repetir, ordenar y contar), los pensamientos tabúes (por

ejemplo, obsesiones de agresión, sexuales y religiosas, y compulsiones relacionadas) y el daño (por ejemplo, el miedo a causar daño a uno mismo o a otros y compulsiones de comprobación).

Algunas personas también tienen problemas para deshacerse de cosas y guardan objetos (acumulación) debido a obsesiones y compulsiones comunes, como el miedo a lastimar a otros. Estos elementos recurrentes en distintas culturas suelen mantenerse de manera constante a lo largo del tiempo en adultos con esta condición, pudiendo estar vinculados a distintos sustratos neurales. Es relevante señalar que las personas frecuentemente presentan síntomas en múltiples dimensiones.

Las personas con este trastorno sienten una gama de emociones al enfrentarse a situaciones que desencadenan sus obsesiones y compulsiones. Muchas personas experimentan una fuerte ansiedad que puede involucrar episodios repetidos de ataques de pánico. Algunos experimentan intensas sensaciones de repulsión. Mientras llevan a cabo las compulsiones, ciertas personas experimentan una sensación de "perfección" angustiosa que les causa malestar hasta que las cosas lucen, se sienten o parecen "correctas".

Es usual que quienes sufren esta condición tiendan a eludir individuos, ubicaciones y objetos que puedan desencadenar las obsesiones y compulsiones. Para ilustrar, las personas con miedo a la contaminación podrían evitar lugares como restaurantes y baños públicos para disminuir la exposición a agentes contaminantes, mientras que las personas con pensamientos intrusivos sobre causar daño podrían evitar el contacto social.

Si no se aborda el trastorno obsesivo-compulsivo, generalmente se vuelve crónico, con frecuentes altibajos en los síntomas. Algunas personas experimentan un curso episódico mientras que una minoría experimenta deterioro. Las tasas de curación en adultos son bajas sin recibir tratamiento, por ejemplo, solo el 20% de las personas reevaluadas 40 años después. Comenzar en la niñez o en la adolescencia puede resultar en un trastorno obsesivo-compulsivo que dure toda la vida. No obstante, el 40% de las personas que desarrollan el TOC en la infancia o adolescencia pueden experimentar mejoría en la edad adulta.

La evolución del TOC suele ser complicada por la presencia de otros trastornos). Las compulsiones son más fáciles de diagnosticar en los niños que las obsesiones debido a que son visibles. No obstante, la mayoría de los niños experimentan obsesiones y compulsiones, al igual que la mayoría de los adultos. La presentación de síntomas en adultos tiende a ser constante, mientras que en niños suele ser más cambiante. Al comparar muestras de niños y adolescentes con muestras de adultos, se han encontrado algunas disparidades en el contenido de las obsesiones y compulsiones.

Probablemente estas variaciones reflejen un contenido adecuado para distintas etapas de crecimiento, como las tasas de obsesiones sexuales y religiosas que son más altas en adolescentes que en niños; y las tasas de obsesiones del daño que son más altas en niños y adolescentes que en adultos. Posibles factores de riesgo incluyen rasgos temperamentales, síntomas de interiorización, alta emotividad negativa y comportamiento inhibido en la infancia. Factores ambientales de riesgo, como abuso físico y sexual durante la infancia y otros eventos estresantes o traumáticos, han sido relacionados con un aumento en la probabilidad de desarrollar TOC.

Varios niños pueden presentar síntomas obsesivo-compulsivos de forma súbita, los cuales han sido vinculados con diversos factores ambientales, como enfermedades infecciosas y un síndrome autoinmune posterior a una infección. La tasa de TOC es mayor en familiares de primer grado de adultos con TOC que en familiares de primer grado de aquellos sin el trastorno, pero es aún mayor en familiares de primer grado de personas que desarrollaron TOC en la infancia o adolescencia. La herencia de este rasgo familiar se debe en parte a factores genéticos (por ejemplo, una tasa de concordancia de 0,57 en gemelos monocigóticos comparada con 0,22 en gemelos dicigóticos).

La implicación es fuerte de la disfunción de la corteza orbitofrontal, la corteza cingulada anterior y el cuerpo estriado. La comorbilidad es común en personas con trastorno obsesivo-compulsivo; suelen presentar otras enfermedades mentales. Un gran número de adultos con el trastorno sufre de ansiedad crónica (76%, como el trastorno de pánico o la ansiedad social) o trastornos depresivos o bipolares (63%, siendo el más común el trastorno depresivo mayor [41%]).

El comienzo del TOC suele ser después que el de los trastornos de ansiedad comórbidos (excepto el trastorno de ansiedad por separación) y el trastorno de estrés

postraumático, pero muchas veces ocurre antes de los trastornos de depresión. La concurrencia con el trastorno de personalidad obsesivo-compulsiva es común en personas con TOC, por ejemplo, entre el 23 y el 32%. Incluso un 30% de las personas con TOC experimentan un trastorno de tics en algún momento de sus vidas.

La prevalencia de trastorno de tics comórbido es mayor en hombres con inicio de trastorno obsesivo-compulsivo durante la infancia. Estos sujetos suelen presentar diferencias con aquellos que no tienen antecedentes de trastornos de tics en cuanto a la naturaleza de sus síntomas de trastorno obsesivo-compulsivo, la presencia de comorbilidades y la forma en que se transmite en la familia. En los niños también puede observarse una combinación de tres trastornos: TOC, trastorno de tics y déficit de atención/hiperactividad.

Los trastornos más comunes en personas con TOC son los trastornos obsesivo-compulsivos y trastornos relacionados, como trastorno dismórfico corporal, tricotilomanía y trastorno de excoriación. Finalmente, se ha observado una conexión entre el TOC y algunos trastornos que se caracterizan por la impulsividad, tales como el trastorno negativista desafiante. En individuos con ciertos trastornos, la frecuencia del TOC es mayor de lo esperado en la población en general; al diagnosticar uno de estos trastornos, se debe también evaluar al individuo en relación al TOC. Como muestra, alrededor del 12% de las personas con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo padecen trastorno obsesivo-compulsivo. Las tasas de TOC también son altas en trastornos como bipolar, anorexia y bulimia nerviosa, y Tourette. ³⁹

7.5.5. Trastorno neurocognitivo mayor

Los trastornos neuropsiquiátricos son aquellos trastornos donde la principal deficiencia clínica es en la función cognitiva y son adquiridos en lugar de ser del desarrollo. A pesar de que los déficits cognitivos se encuentran en la mayoría, si no en todos, los trastornos mentales (por ejemplo, la esquizofrenia, trastornos bipolares), solo se han catalogado como trastornos neurocognitivos aquellos trastornos con características esenciales cognitivas.

Los TNC son aquellos en los que la disfunción cognitiva no se ha manifestado desde el nacimiento o la infancia temprana y, por lo tanto, es un declive desde un nivel

de funcionamiento previamente adquirido. La demencia se clasifica dentro del trastorno neurocognitivo mayor, aunque el término demencia no se descarta en los subtipos etiológicos donde es común su uso. En el DSM-5 se identifica un nivel menos severo de deterioro cognitivo, llamado trastorno neurocognitivo leve, que también es importante para la atención clínica y que en el DSM-IV se clasificaba como trastorno cognitivo no especificado.

Los criterios diagnósticos de ambas condiciones se describen primero, seguidos de los criterios diagnósticos de los distintos subtipos causales. El concepto de demencia se mantiene en el DSM-5 para garantizar la coherencia y puede emplearse en situaciones donde médicos y pacientes estén familiarizados con este término. A pesar de que demencia es comúnmente usado para referirse a trastornos como las demencias degenerativas en personas de edad avanzada, la expresión trastorno neurocognitivo es ampliamente empleada y preferida para trastornos en individuos más jóvenes, como la disfunción causada por un golpe en la cabeza o la infección de VIH.

Además, la descripción de TNC mayor es más abarcadora que la de demencia, ya que aquellos con un importante deterioro en un solo aspecto pueden ser diagnosticados, como en el caso del Trastorno amnésico del DSM-IV, que ahora se consideraría como TNC mayor debido a otra condición médica, y no como demencia. Indicadores de un deterioro en la función cognitiva en comparación con el nivel anterior en áreas como atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidades perceptivas motoras o cognición social. a. El individuo, un informante conocido o un profesional de la salud se encuentra inquieto debido a la reducción significativa en una habilidad cognitiva.

b. Un declive significativo en el desempeño cognitivo, idealmente respaldado por un examen neuropsicológico estándar o, en su lugar, por otro tipo de evaluación clínica cuantitativa. B. Los problemas cognitivos dificultan la independencia de las personas en sus tareas diarias, requiriendo ayuda en actividades complejas como el pago de facturas o el seguimiento de tratamientos médicos. C. Los déficits cognitivos no se presentan únicamente en el marco de un cuadro de delirium. D. Los déficits cognitivos no tienen una explicación más adecuada en otro trastorno psicológico, como por ejemplo el trastorno depresivo mayor o la esquizofrenia.

Indicar, sin modificación en la conducta, si el trastorno cognitivo no presenta ninguna alteración del comportamiento clínicamente relevante. Con cambio en el comportamiento (detallar el cambio): En el caso de que el trastorno cognitivo se presente con un cambio en el comportamiento clínicamente relevante (por ejemplo, síntomas psicóticos, cambios de humor, agitación, apatía u otros comportamientos sintomáticos). Describir la gravedad actual: leve, problemas con las tareas diarias instrumentales como el manejo del dinero y las labores del hogar. Moderado, problemas con las actividades del diario vivir (p. ej., alimentarse, cambiarse). Grave, dependiente completamente.³⁹

7.5.6 Trastorno neurocognitivo menor.

A. Se observan signos de una disminución cognitiva moderada en comparación con el nivel anterior de desempeño en uno o más ámbitos cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) según: a. Inquietud en el individuo, en un observador familiar o en un profesional de la salud, debido a una disminución importante en una capacidad cognitiva. b. Un declive moderado de la capacidad cognitiva, idealmente respaldado por una evaluación neuropsicológica estándar o, en su lugar, por alguna otra evaluación clínica cuantitativa.

B. Los déficits cognitivos no afectan la capacidad de ser independiente en las actividades diarias (por ejemplo, puede realizar actividades complejas como pagar facturas o seguir tratamientos, pero necesita hacer un esfuerzo adicional o utilizar estrategias de compensación o adaptación). C. Los déficits cognitivos no son exclusivos de un delirium. D. Los déficits cognitivos no son más adecuadamente explicados por otro trastorno mental, como la depresión mayor o la esquizofrenia. Indicar:

Sin cambio en el comportamiento: si el trastorno cognitivo no viene con ninguna alteración del comportamiento clínicamente relevante. Con cambio en el comportamiento (indicar el cambio): en caso de que el trastorno cognitivo esté asociado con una modificación en el comportamiento clínicamente relevante (por ejemplo, síntomas psicóticos, cambios en el estado de ánimo, agitación, falta de interés u otros síntomas conductuales).

La evolución del TNC es diferente en los distintos tipos de causas, lo cual puede ser beneficioso para distinguirlo de otras enfermedades. Unos subtipos, como los originados por una lesión cerebral o un derrame cerebral, suelen iniciar en un momento determinado y permanecer estables después de desaparecer los síntomas iniciales de inflamación o hinchazón. Puede existir variabilidad en otros casos con el paso del tiempo, pero se debe tener en cuenta la posibilidad de un delirium superpuesto al TNC.

Las enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer o la degeneración del lóbulo frontotemporal, generalmente comienzan lentamente y avanzan gradualmente. El inicio de los déficits cognitivos y sus características asociadas permiten diferenciarlos. Los trastornos del neurodesarrollo que comienzan en la infancia y adolescencia pueden afectar significativamente el funcionamiento social y cognitivo. En estos casos, es importante considerar la posibilidad de diagnosticar discapacidad intelectual y otros trastornos del neurodesarrollo para garantizar una atención integral.

En las personas de edad avanzada, los trastornos neurocognitivos suelen manifestarse junto con condiciones médicas, fragilidad y problemas sensoriales, lo que dificulta el diagnóstico y tratamiento clínico. Cuando las capacidades mentales comienzan a deteriorarse en la juventud o la mediana edad, es común que tanto los individuos como sus familias busquen ayuda médica. Los TNC suelen ser más fáciles de reconocer en edades tempranas, aunque en ciertos casos se deben tener en cuenta la simulación y otros trastornos ficticios.

En etapas muy tardías de la vida, los signos cognitivos pueden ser menos motivo de preocupación o no ser detectados. En la vejez, es importante diferenciar el deterioro cognitivo leve del envejecimiento normal, ya que muchos casos atribuidos a este último podrían ser etapas incipientes de problemas cognitivos. Además, con el paso de los años se vuelve más complicado identificar el TNC leve a causa del incremento en la frecuencia de enfermedades médicas y déficits sensoriales.

A medida que envejecemos, resulta más complicado distinguir entre diferentes subtipos debido a las diversas causas posibles de deterioro neurocognitivo. Los riesgos cambian conforme al tipo de causa y la edad de inicio en cada tipo de causa. Algunos subtipos se presentan a lo largo de toda la vida, mientras que otros suelen aparecer solo o principalmente en edades avanzadas. Aunque los trastornos neurocognitivos del

envejecimiento presentan diferencias en prevalencia según la edad, la enfermedad de Alzheimer es poco común antes de los 60 años y aumenta significativamente a partir de esa edad.

Por otro lado, la degeneración del lóbulo frontotemporal comienza más temprano y representa una proporción cada vez menor de los TNC con el paso de los años. La principal causa de riesgo para los trastornos neurocognitivos es la edad, ya que aumenta la probabilidad de padecer enfermedades cerebrovasculares y neurodegenerativas. La demencia es más común en mujeres debido a su mayor longevidad, lo que también se ve reflejado en la enfermedad de Alzheimer.³⁹

7.5.7. Delirium.

A. Un cambio en la atención (por ejemplo, una capacidad disminuida para enfocar, concentrar, mantener o desviar la atención) y en la conciencia (menor orientación hacia el entorno). B. La modificación se manifiesta rápidamente (usualmente en unas horas o pocos días), implica un cambio en comparación con el nivel inicial de atención y conciencia, y su severidad varía a lo largo del día. C. Un deterioro cognitivo extra (por ejemplo, pérdida de memoria, desorientación, dificultades de lenguaje, problemas con la percepción visual-espacial).

D. Las alteraciones de los Criterios A y C no son causadas por otra alteración neurocognitiva previa o en curso, ni ocurren en un ambiente con muy poco estímulo, como el coma. E. Durante la historia clínica, el examen físico o los análisis de laboratorio se recopilan datos que sugieren que la alteración es una consecuencia directa fisiológica de otra condición médica, una intoxicación, abstinencia de una sustancia (como drogas o medicamentos), exposición a toxinas, o causas múltiples.

El síntoma clave del delirium es una perturbación en la atención o conciencia junto con un cambio cognitivo en comparación con el estado basal, sin justificación por un trastorno neurocognitivo previo o actual. La desviación de la atención (Criterio A) se evidencia con una reducción en la habilidad de focalizar, concentrar, mantener o cambiar la atención. Es necesario volver a hacer las preguntas ya que la persona puede distraerse

o quedarse atrapada en una respuesta anterior en lugar de cambiar su enfoque. La persona se distrae fácilmente con estímulos no importantes.

La alteración de la conciencia se caracteriza por una disminución en la percepción del entorno y a veces incluso de uno mismo. Los cambios se manifiestan rápidamente, generalmente en horas o unos pocos días, y tienden a variar a lo largo del día, a veces empeorando en las tardes y noches cuando disminuyen los estímulos externos para orientarse (Criterio B). La evidencia de la alteración puede provenir de la anamnesis, examen físico o hallazgos de laboratorio, indicando una causa fisiológica directa de una condición médica, intoxicación, síndrome de abstinencia, medicamento, exposición a toxinas o una combinación de estos factores (Criterio E).

La causa del problema debe ser clasificada según el tipo específico de causante (como intoxicación por sustancias o medicamentos, abstinencia de sustancias, otra condición médica o combinación de causas). La aparición frecuente del delirio se da en el marco de un TNC subyacente. La vulnerabilidad al delirium es mayor en personas con TNC debido a las alteraciones en el funcionamiento cerebral. Viene acompañado de cambios en al menos otra área cognitiva, como problemas con la memoria y el aprendizaje (especialmente la memoria reciente), confusión (principalmente en tiempo y espacio), dificultades con el lenguaje, distorsiones en la percepción o problemas perceptivo-motores (Criterio C).

Las distorsiones de la percepción presentes en el delirium pueden manifestarse como malinterpretaciones, ilusiones o alucinaciones; generalmente son de índole visual, aunque también pueden afectar a otros sentidos y variar en complejidad desde simples hasta muy elaboradas. La atención/conciencia normal, el delirium y el coma se hallan en una escala continua, siendo el coma la falta de respuesta a estímulos verbales. Es necesario que el paciente tenga un nivel de conciencia adecuado para evaluar su cognición al diagnosticar un delirium, por lo que no debe ser diagnosticado si se encuentra en coma (Criterio D).

A menudo, pacientes no comatosos presentan una disminución en su nivel de conciencia. Los pacientes que solo presentan respuestas mínimas a estímulos verbales no pueden cooperar en pruebas estandarizadas o una entrevista. Los estados de conciencia reducida (de aparición repentina) deben ser identificados como señales de

falta de atención severa y alteración cognitiva, lo que sugiere la presencia de delirio. Son tan parecidos a nivel clínico al delirium detectado a través de pruebas cognitivas y entrevistas que no se pueden distinguir. Muchas veces, el delirio está relacionado con desequilibrios en el patrón de sueño y vigilia.

Esta modificación puede manifestarse como somnolencia durante el día, inquietud por la noche, problemas para dormir, excesiva somnolencia diurna o dificultad para conciliar el sueño por la noche. En ciertas situaciones, la secuencia normal del ciclo de sueño y vigilia, día y noche, puede invertirse por completo. La presencia de trastornos del ciclo sueño-vigilia es frecuente en el delirium y se consideran un aspecto clave para su diagnóstico.

El individuo con delirium puede experimentar cambios emocionales como ansiedad, miedo, tristeza, irritabilidad, enojo, felicidad o falta de interés. Los estados emocionales pueden cambiar de manera rápida e impredecible. Los gritos, chillidos, insultos, murmullos, gemidos u otros ruidos también pueden mostrar un cambio en el estado emocional. Estas conductas son especialmente comunes durante la noche y en situaciones sin estimulación o señales del entorno.

El delirium es más común en personas mayores ingresadas en hospitales y su prevalencia varía según diferentes factores como la persona, el entorno de tratamiento y la forma de detección. La presencia del delirium en la comunidad es poco común (1-2%) pero aumenta con la edad, alcanzando el 14% en personas mayores de 85 años. En personas mayores que visitan los servicios de urgencias, el delirium, que a menudo señala una enfermedad médica, tiene una prevalencia del 10-30%. Al momento de ser admitidos en el hospital, se calcula que entre un 14% y un 24% de los pacientes presentan delirium, mientras que la incidencia de delirium durante la hospitalización varía entre un 6% y un 56% en la población general hospitalaria.

El delirium se presenta en aproximadamente el 60% de las personas en residencias o cuidados subagudos, y en hasta el 83% de las personas al final de su vida. Aunque la mayoría de las personas con delirium se recuperan por completo con o sin tratamiento, detectar y tratarlo tempranamente generalmente acorta la duración de la enfermedad, la abstinencia de sustancias u otras condiciones médicas subyacentes. El

delirio suele manifestarse en situaciones de un trastorno neurológico subyacente. La disfunción cerebral en individuos con TNC los vuelve más propensos al delirio.

Incluye un cambio en por lo menos otra área cognitiva, como afectación de la memoria y el proceso de adquirir conocimientos (especialmente la memoria reciente), confusión (particularmente en cuanto a tiempo y lugar), problemas con el habla, cambios en la percepción o una dificultad en coordinar movimientos perceptivos (Criterio C). Los cambios en la percepción presentes en el delirium pueden manifestarse como malinterpretaciones, ilusiones o alucinaciones; estos cambios suelen ser visuales, pero también pueden manifestarse en otras formas y variar en complejidad.

La atención/conciencia normal, el delirium y el coma se sitúan en un espectro, siendo el coma descrito como la falta de reacción a estímulos verbales. La aptitud para evaluar la cognición al diagnosticar un delirium depende de que haya un nivel de conciencia adecuado para responder a estímulos verbales; por lo tanto, el delirium no debe ser diagnosticado en el contexto de un coma (Criterio D). Numerosos individuos que no se encuentran en estado de coma presentan una disminución en su nivel de conciencia.

Los pacientes que muestran sólo respuestas mínimas a los estímulos verbales no son capaces de colaborar con los intentos de realizar pruebas estandarizadas o incluso una entrevista. Se debe de clasificada como inatención grave a esta incapacidad para ayudar. Los estados de conciencia baja (que comienzan repentinamente) deben ser identificados como señales de falta de atención severa y alteración cognitiva, lo que sugiere la presencia de delirio.

No se puede distinguir clínicamente entre ellos y el delirium diagnosticado en base a la falta de atención y cambios cognitivos detectados durante pruebas cognitivas y entrevistas. Esta falta de capacidad para trabajar juntos debe ser considerada como una deficiencia grave en la atención. Los estados de conciencia disminuidos (de inicio repentino) deben ser identificados como señales de falta de atención importante y alteración cognitiva, lo que sugiere la presencia de delirio. Son clínicamente idénticos al delirium identificado a través de pruebas cognitivas y entrevistas, debido a la falta de atención y cambios cognitivos.

El diagnóstico del delirium frecuentemente se apoya en características asociadas a desequilibrios en el ciclo de sueño-vigilia. Esta modificación puede presentarse como somnolencia diurna, inquietud nocturna, problemas para dormir, somnolencia excesiva durante el día o insomnio nocturno. En ocasiones se puede presentar una total inversión del ciclo de sueño-vigilia día-noche. Los cambios en el patrón de sueño son frecuentes en el delirium y se consideran un aspecto clave para su diagnóstico.

El sujeto con delirium puede experimentar cambios emocionales como ansiedad, miedo, tristeza, enojo, felicidad o falta de interés. Los estados emocionales pueden cambiar de forma rápida e impredecible. Los cambios en el estado emocional pueden manifestarse a través de voces elevadas, llamados, palabras ofensivas, susurros, quejidos u otros sonidos. Estas conductas se observan con mayor frecuencia durante la noche y en momentos de falta de estímulos y señales del entorno.

La mayor frecuencia de delirium se observa en los pacientes mayores ingresados en el hospital y cambia dependiendo de las características del paciente, del entorno de tratamiento y de la sensibilidad de la herramienta de detección. La incidencia del delirium en la población general es poco común (1-2%) pero se incrementa con la edad, alcanzando el 14% en personas mayores de 85 años. En personas de edad avanzada que visitan servicios de urgencias, la incidencia de delirium es de aproximadamente del 10 al 30%, lo cual suele estar relacionado con una condición médica.

Al entrar al hospital, entre el 14% y el 24% de las personas pueden experimentar delirium, y la incidencia de este síntoma durante la estancia puede variar del 6% al 56% en la población hospitalaria general. La aparición de delirium se registra en un máximo del 60% de personas en residencias o centros de cuidados subagudos, y hasta un 83% al final de la vida. El proceso y progreso del delirium suele resultar en una recuperación total, ya sea con o sin tratamiento, sin embargo, detectarlo y tratarlo a tiempo generalmente disminuye la duración del delirium.³⁹

7.5.8. Esquizofrenia.

Se caracterizan por desviaciones en uno o más de los cinco dominios siguientes: delirios, alucinaciones, pensamiento desorganizado, comportamiento motor muy

desorganizado o anómalo (incluida la catatonía) y síntomas negativos. Puede abarcar distintos temas como persecución, referencias, problemas de salud, creencias religiosas y sentimientos de grandeza. Los pensamientos de ser perjudicado, acosado, etc., por alguien, organización o grupo son muy comunes.

La creencia de que ciertos gestos, comentarios, señales del medio ambiente, etc., se dirigen a uno, es común en los delirios referenciales. Los pacientes pueden experimentar también alucinaciones de grandeza (cuando piensan que poseen habilidades, riqueza o fama excepcionales) y delirios erotomaníacos (cuando creen equivocadamente que alguien más está enamorado de ellos). Los delirios nihilistas implican la creencia en una catástrofe inminente, mientras que los delirios somáticos se enfocan en preocupaciones sobre la salud y el funcionamiento de los órganos.

Los delirios, que muestran una falta de control sobre la mente o el cuerpo, suelen ser considerados extravagantes; esto incluye la creencia de que los propios pensamientos han sido tomados por una fuerza externa (robo del pensamiento), que se han incorporado pensamientos ajenos en la propia mente (inserción del pensamiento) o que hay una fuerza externa que está controlando o influenciando el propio cuerpo o mente (delirios de control).

Las alucinaciones son sensaciones que ocurren sin la existencia de un estímulo externo. Son intensas y nítidas, con la plena potencia y efecto de las experiencias habituales, y no pueden ser controladas a voluntad. Las alucinaciones pueden ocurrir en cualquier tipo de percepción sensorial, sin embargo, las auditivas son las más frecuentes en la esquizofrenia y trastornos similares. Las percepciones auditivas ilusorias comúnmente se presentan en forma de voces, ya sean reconocidas o no, que se sienten como distintas del propio pensamiento.

Se considera que las alucinaciones deben ocurrir cuando se tiene un nivel adecuado de conciencia; las hipnagógicas e hipnopómpicas, que ocurren al dormirse o despertar respectivamente, son consideradas experiencias normales. Las visiones pueden formar parte típica de la vivencia espiritual en ciertas culturas. El trastorno formal del pensamiento, conocido como pensamiento desorganizado, suele ser deducido a través del habla del sujeto. El individuo tiene la capacidad de pasar de un tema a otro (descarrilamiento o asociaciones laxas).

Las respuestas a las preguntas pueden tener una conexión indirecta o ninguna conexión en absoluto (tangencialidad). Pocas veces, la forma de hablar puede ser tan caótica que resulta casi imposible de entender y se parece a una afasia sensorial en su desorden lingüístico (incoherencia o "ensalada de palabras"). El comportamiento motor extremadamente desorganizado o anómalo puede presentarse en diversas formas, desde comportamientos infantiles hasta agitación impredecible.

Pueden presentarse dificultades al llevar a cabo cualquier tipo de conducta enfocada en lograr un objetivo, lo que resulta en obstáculos para realizar las actividades diarias. La conducta catatónica se caracteriza por una notable disminución en la respuesta al ambiente. Se mueve entre la oposición a seguir indicaciones (negativismo), la adopción continua de una actitud inflexible, inapropiada o excéntrica, y la falta completa de respuestas verbales o motoras (mutismo y estupor). Igualmente puede implicar movimiento sin propósito, y agitación excesiva sin motivo aparente (excitación catatónica).

Otras señales incluyen movimientos repetitivos, falta de contacto visual, muecas, silencio y repetición de palabras. A pesar de que la catatonía ha sido comúnmente vinculada con la esquizofrenia, los síntomas no son exclusivos y pueden presentarse en diferentes trastornos mentales y condiciones médicas. La conducta catatónica se caracteriza por una notable disminución en la respuesta al ambiente. Varía entre la oposición a seguir órdenes (negativismo), la persistencia en mantener una actitud inflexible, inadecuada o extravagante, y la falta total de respuestas verbales o motoras (mutismo y estupor).

También puede involucrar movimientos corporales sin propósito, excesivos y sin razón aparente (excitación catatónica). Algunas otras señales incluyen actos repetitivos, mirada inmóvil, gestos faciales exagerados, silencio y repetición de palabras. A pesar de que tradicionalmente se ha relacionado la catatonía con la esquizofrenia, sus síntomas no son exclusivos y pueden manifestarse en diferentes trastornos mentales y patologías médicas.

Los síntomas negativos contribuyen significativamente a la morbilidad relacionada con la esquizofrenia, siendo menos notables en otros trastornos psicóticos. Dos señales negativas son muy notorias en la esquizofrenia: la reducción de emociones expresadas

y la falta de motivación. La expresión emocional disminuida implica una reducción de la manifestación de las emociones a través de la expresión facial, el contacto visual, la entonación del habla (prosodia) y los gestos manuales, de la cabeza y facial que suelen dar énfasis emocional al discurso.

La abulia es una reducción de las acciones llevadas a cabo de forma voluntaria y con un motivo. La persona puede quedarse sentada por mucho tiempo y tener poco interés en participar en actividades laborales o sociales. Otras manifestaciones negativas incluyen la falta de habla, la falta de placer y la falta de interés social. La alogia se presenta mediante una disminución en la expresión verbal. La anhedonia se refiere a la reducción en la habilidad de disfrutar placer de cosas positivas o la pérdida de la memoria del placer experimentado en el pasado. La falta de interés en las interacciones sociales puede estar relacionada con la falta de motivación o con la falta de oportunidades para socializar.

Pautas para diagnosticar un trastorno esquizofrénico. A. Dos (o más) de los síntomas siguientes, puede presentarse durante una parte significativa de tiempo durante un período de un mes (o menos si se trató con éxito). Al menos uno de ellos ha de ser (a), (b) o (c): a. Delirios. b. Visiones distorsionadas de la realidad. c. Discurso caótico (por ejemplo, desorden o falta de coherencia frecuente). d. Conducta muy caótica o catatónica.

Manifestaciones de falta de emoción o falta de interés (por ejemplo, apatía o falta de motivación). B. Durante un período extenso desde el comienzo del trastorno, la capacidad de rendimiento en áreas importantes como el trabajo, las relaciones interpersonales o el autocuidado es considerablemente inferior al nivel previo al inicio (o en el caso de inicio en la infancia o adolescencia, no se alcanza el nivel esperado de funcionamiento en relaciones interpersonales, académico o laboral).

Durante gran parte del tiempo desde el inicio del trastorno, el desempeño en uno o más áreas importantes, como el trabajo, las relaciones interpersonales o el autocuidado, es considerablemente inferior al nivel previo al inicio (o al no alcanzar el nivel esperado en la infancia o adolescencia en el funcionamiento interpersonal, académico o laboral). C. Los síntomas constantes de la enfermedad se mantienen por al menos seis meses.

Este lapso de seis meses debe contener al menos un mes de síntomas (o menos si fueron tratados con éxito) que cumplan con el Criterio A (es decir, síntomas de fase activa) y podría contener etapas de síntomas prodrómicos o residuales. En estas etapas prodrómicas o residuales, los síntomas del trastorno pueden manifestarse solo con síntomas negativos o con dos o más síntomas del Criterio A presentes de manera leve (por ejemplo, creencias extrañas, experiencias perceptivas inusuales).

D. Han sido eliminados el trastorno esquizoafectivo y el trastorno depresivo o bipolar con características psicóticas debido a que no ha habido episodios maníacos o depresivos al mismo tiempo que los síntomas activos, o si los ha habido, han sido solo durante una pequeña parte de la duración total de la enfermedad. E. El desorden no se puede relacionar con las consecuencias físicas de una sustancia (como una droga o medicamento) o con otra condición médica.

En caso de antecedentes de trastorno del espectro autista o trastorno de la comunicación en la infancia, se diagnostica esquizofrenia si hay delirios o alucinaciones notables junto a los síntomas requeridos por al menos un mes (o menos si se trata con éxito). Después de un año de duración del trastorno, solo se aplicarán los siguientes criterios de curso de la enfermedad si no entran en conflicto con los criterios de evolución diagnósticos.

Primer episodio, ahora en etapa aguda: el primer signo del trastorno se ajusta a los síntomas diagnósticos y temporalidad establecidos. Un episodio agudo es el momento en el que se manifiestan los síntomas requeridos. Primer episodio, actualmente en remisión parcial: Durante la remisión parcial, hay una mejora después de un episodio anterior y los criterios del trastorno solo se cumplen parcialmente. Remisión total después del primer episodio: Un período en el que los síntomas específicos del trastorno no se presentan.

Múltiples episodios, ahora en fase aguda: Se requieren al menos dos episodios para diagnosticar episodios múltiples (es decir, un primer episodio, una mejoría y al menos una recaída). Varios episodios, actualmente en completa remisión. Los signos que satisfacen los requisitos de diagnóstico del trastorno son constantes a lo largo de la enfermedad, y los periodos con síntomas leves son mínimos en comparación con la duración total. Sin información específica.

Indicar si: con catatonia especificar la severidad actual: la severidad se determina a través de la evaluación cuantitativa de los principales síntomas de psicosis: delirios, alucinaciones, discurso desorganizado, comportamiento anormal y síntomas negativos. Cada indicio puede ser categorizado por su nivel de gravedad actual (la mayor gravedad durante los últimos siete días) en una escala del 0 al 4. Nota: Se puede diagnosticar esquizofrenia sin necesidad de utilizar este criterio de gravedad.

Los signos distintivos de la esquizofrenia incluyen una variedad de problemas cognitivos, conductuales y emocionales, aunque no hay ningún síntoma específico que sea exclusivo de la enfermedad. La identificación de una combinación de signos y síntomas relacionados con un deterioro en el desempeño laboral o social es parte del diagnóstico. Las personas con esta enfermedad presentarán diferencias significativas en la mayoría de las características, dado que la esquizofrenia es un trastorno clínico muy diverso.

Se requiere que al menos dos síntomas del criterio A estén presentes de manera constante durante un lapso de un mes o más. Al menos uno de esos síntomas debe ser la presencia evidente de delirios (Criterio Aa), alucinaciones (Criterio Ab) o discurso desorganizado (Criterio Ac). Además, es posible observar conductas extremadamente desordenadas o catatónicas (Criterio Ad) y síntomas negativos (Criterio Ae). Cuando los síntomas de la fase activa remiten antes de un mes debido al tratamiento, el criterio A aún se cumple si el clínico considera que habrían permanecido sin tratamiento.

La esquizofrenia se caracteriza por la falta en una o varias áreas claves de funcionamiento (Criterio B). Si el trastorno comienza durante la infancia o la adolescencia, no se logra alcanzar el nivel de funcionamiento que se espera. Comparar al individuo con los hermanos no afectados puede ser beneficioso. La disfunción se mantiene por un largo periodo de tiempo durante el transcurso del trastorno y no parece ser causada directamente por ningún síntoma específico.

La falta de motivación (es decir, la disminución de la motivación para llevar a cabo actividades con el objetivo de alcanzar una meta, Criterio Ae) está asociada con la disfunción social mencionada en el Criterio B. Además, existen numerosas pruebas que demuestran la conexión entre la disfunción y los problemas en el desempeño de las

personas con esquizofrenia. Algunos síntomas del trastorno tienen que estar presentes de manera constante por un mínimo de seis meses (Criterio C).

Frecuentemente, los signos prodrómicos ocurren antes de la etapa activa y pueden persistir síntomas residuales después, los cuales se presentan como manifestaciones leves o por debajo del umbral de alucinaciones o delirios. Las personas pueden mostrar creencias poco comunes o extrañas sin llegar a delirios, como pensamientos mágicos; experimentar sensaciones perceptivas inusuales, como percibir la presencia de alguien invisible; su discurso puede ser confuso pero entendible en general; su comportamiento puede ser extraño, pero no completamente desorganizado, como murmurar en público.

Los signos adversos son frecuentes tanto en las etapas prodrómica como en la residual y pueden ser severos. Las personas que solían ser activas socialmente podrían alejarse de sus costumbres anteriores. Frecuentemente, estos comportamientos son la primera señal del trastorno. Los signos de ánimo y los episodios completos de ánimo son frecuentes en la esquizofrenia y pueden ocurrir al mismo tiempo que los síntomas de la fase activa. No obstante, en contraste con un trastorno del estado de ánimo con rasgos psicóticos, para diagnosticar esquizofrenia se necesitan delirios o alucinaciones sin presencia de cambios de estado de ánimo.

Así mismo, los estados de ánimo deben manifestarse solo por un corto período de tiempo durante la duración total de la enfermedad, tanto en los periodos activos como residuales. Aparte de los cinco dominios sintomáticos mencionados en los criterios de diagnóstico, es crucial evaluar los dominios de síntomas cognitivos, depresivos y maníacos para diferenciar de manera crítica entre los trastornos del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

Aspectos que respaldan la identificación de la esquizofrenia incluyen la exhibición de emociones inadecuadas, cambios de humor como depresión o ansiedad, perturbaciones en el sueño, y desinterés por la comida. La falta de personalización, la falta de realidad y las preocupaciones físicas pueden surgir y, a veces, llegar a niveles extremos. La ansiedad y los miedos son frecuentes. Factores que apoyan el diagnóstico de esquizofrenia son la muestra de emociones inapropiadas, variaciones en el estado de ánimo como tristeza o nerviosismo, problemas para dormir y falta de interés en la comida.

La ausencia de personalización, la falta de autenticidad y las inquietudes físicas pueden surgir y en ocasiones alcanzar niveles extremos. La frecuencia de la ansiedad y los miedos es alta. Algunas personas con esquizofrenia tienen dificultades en la cognición social, como la dificultad para entender las intenciones de los demás (teoría de la mente), y pueden enfocarse en eventos o estímulos sin importancia y darles un significado, lo que puede provocar la aparición de delirios.

Estas deficiencias generalmente continúan durante la remisión de los síntomas. Algunas personas con psicosis pueden no tener autoconocimiento o conciencia de su enfermedad (por ejemplo, padecer anosognosia). La carencia de "introspección" abarca la falta de reconocimiento de los síntomas de la esquizofrenia y puede persistir a lo largo de toda la enfermedad. La ausencia de conciencia sobre la enfermedad es característica de la esquizofrenia en sí misma, no es una forma de afrontarla. Es similar a la falta de reconocimiento de los déficits neurológicos después de una lesión cerebral, conocida como anosognosia.

Este síntoma es el más frecuente para identificar la falta de seguimiento del tratamiento, así como para predecir recaídas, tratamientos involuntarios, deterioro psicosocial, agresiones y peor progresión de la enfermedad. La esquizofrenia puede tener vínculos con comportamientos hostiles y agresivos, aunque los actos agresivos repentinos son poco comunes. La violencia es más común en los hombres jóvenes y en aquellos con historial de violencia, falta de adherencia al tratamiento, abuso de drogas y comportamiento impulsivo.

Es importante resaltar que la mayoría de las personas con esquizofrenia no son violentas y suelen ser comúnmente víctimas de agresiones por parte de la población en general. En la actualidad no hay pruebas de imagen, pruebas de laboratorio ni pruebas de evaluación psicológica disponibles para diagnosticar el trastorno. Han sido identificadas disparidades en varias áreas cerebrales entre personas sanas y aquellas con esquizofrenia, basándose en estudios de neuroimagen, neuropatología y neurofisiología.

Además, existen disparidades en la estructura celular, en la conexión de la materia blanca y en el tamaño de la materia gris en distintas zonas, como las cortezas prefrontal y temporal. Se ha notado una disminución en el tamaño total del cerebro, al igual que

una disminución más marcada con el paso de los años. La disminución en el tamaño del cerebro con la edad es mayor en las personas con esquizofrenia que en los individuos sin problemas de salud mental.

Finalmente, las personas con esquizofrenia parecen tener diferencias en los índices de seguimiento ocular y electrofisiológicos en comparación con aquellos sin el trastorno. Los individuos con esquizofrenia suelen presentar signos neurológicos menores como problemas en la coordinación motora, la integración sensorial y la secuenciación de movimientos complejos, además de confusión izquierda-derecha y desinhibición de movimientos asociados.

También es posible que existan defectos físicos leves en la cara y las extremidades. Los signos psicóticos de la esquizofrenia suelen manifestarse entre la adolescencia tardía y los treinta y tantos años, siendo poco común que comiencen antes de la adolescencia. En hombres, los primeros episodios psicóticos suelen comenzar en la primera mitad de los veinte años, mientras que en mujeres se presentan al final de esta década.

El comienzo puede ser repentino o gradual, aunque la mayoría de las personas experimenta una progresión lenta y gradual de varios síntomas y signos clínicamente importantes. El cincuenta por ciento de estas personas presenta signos de depresión. Tradicionalmente, una edad de inicio más joven ha sido vista como un predictor de un pronóstico menos favorable. No obstante, la influencia de la edad de comienzo podría estar vinculada al sexo, ya que los hombres presentan un peor ajuste antes de la enfermedad, menor éxito académico, síntomas negativos y disfunción cognitiva más destacada, así como un pronóstico general más desfavorable.

La disfunción cognitiva es frecuente; los cambios en la cognición aparecen en etapas tempranas y anteceden al inicio de la psicosis, generando déficits cognitivos permanentes en la edad adulta. Los problemas de la cognición pueden permanecer incluso después de que los demás síntomas hayan desaparecido y son responsables de la discapacidad asociada con el trastorno. Se desconoce en gran medida los factores que predicen el desarrollo y resultado, por lo tanto, no se pueden predecir con fiabilidad ni el desarrollo ni el resultado.

Alrededor del 20% de los individuos con esquizofrenia parecen beneficiarse del curso del tratamiento, mientras que solo unos pocos logran recuperarse por completo. No obstante, la mayoría de las personas con esquizofrenia necesitan apoyo formal o informal en su día a día, y muchos siguen enfermos crónicamente, alternando entre períodos de empeoramiento y mejoría de los síntomas, mientras que otros experimentan un declive continuo. Los signos de psicosis tienden a reducirse a medida que una persona envejece, posiblemente debido a la disminución habitual de la actividad dopaminérgica asociada al envejecimiento.

Los síntomas negativos tienen una relación más fuerte con el pronóstico que los síntomas positivos y suelen ser los más duraderos. Además, los problemas cognitivos relacionados con la enfermedad pueden no recuperarse durante su evolución. Los rasgos fundamentales de la esquizofrenia son idénticos en la niñez, aunque diagnosticarla resulta más complicado. En los niños, los delirios y las alucinaciones son menos complejos que en los adultos, y las alucinaciones visuales son más comunes y deben ser diferenciadas de la imaginación normal. La falta de organización en el habla y la conducta se observa en varios trastornos infantiles, como el autismo y el TDAH.

Estos síntomas no se deben diagnosticar como esquizofrenia sin antes evaluar otros trastornos comunes en la niñez. Los casos que empiezan en la niñez suelen ser similares a los casos de adultos con un mal pronóstico, con un inicio lento y síntomas negativos destacados. Los niños que eventualmente serán diagnosticados con esquizofrenia tienen una mayor probabilidad de haber experimentado psicopatología y trastornos emocionales-conductuales no específicos, así como dificultades intelectuales y del lenguaje, y retrasos motores leves.

Las mujeres que pueden haberse casado tienen una mayor representación en los casos de inicio tardío, es decir, con una edad de inicio mayor de 40 años. Frecuentemente, el curso se destaca por una predominancia de los síntomas psicóticos, manteniendo el afecto y funcionamiento social intactos. Estos casos de inicio tardío pueden coincidir con los criterios de diagnóstico de la esquizofrenia, pero no se sabe si se trata del mismo trastorno que la esquizofrenia diagnosticada antes de la mediana edad (por ejemplo, antes de los 55 años).

La estación de nacimiento ha sido vinculada con la incidencia de esquizofrenia debido a factores ambientales de riesgo, como el final del invierno y principios de la primavera en ciertas áreas, y el verano para la forma deficitaria del trastorno. La frecuencia de la esquizofrenia y de los trastornos similares es más alta en los niños que se desarrollan en un entorno urbano y en ciertos grupos étnicos minoritarios. Hay una significativa influencia de los factores genéticos en la determinación del riesgo de desarrollar esquizofrenia, a pesar de que la mayoría de las personas diagnosticadas no tienen historial familiar de psicosis.

La predisposición es otorgada por una variedad de alelos de riesgo, tanto comunes como raros, donde cada uno contribuye de manera mínima a la variabilidad total en la población. Los alelos de riesgo que se han descubierto hasta ahora también están vinculados a otros problemas mentales, tales como el trastorno bipolar, la depresión y el trastorno del espectro autista. La hipoxia y la edad paterna avanzada durante el embarazo y el parto aumentan el riesgo de esquizofrenia en el feto.

También se ha vinculado la esquizofrenia con otras condiciones prenatales y perinatales adversas, como el estrés, infecciones, desnutrición, diabetes materna y otras enfermedades médicas. A pesar de ello, la mayoría de los hijos con estos factores de riesgo no desarrollan esquizofrenia. Se ha evidenciado un incremento de niveles de citoquinas en pacientes con esquizofrenia en comparación con controles sanos, lo que sugiere un estado proinflamatorio.

A pesar de que los niveles de factores inflamatorios son más bajos en comparación con otras enfermedades inflamatorias, esta activación de baja intensidad de la inflamación se ha asociado con un pronóstico desfavorable de la esquizofrenia en términos de síntomas psicóticos positivos y negativos, deterioro cognitivo y disminución del volumen cerebral. La asociación entre factores inflamatorios y un peor rendimiento cognitivo en primeros episodios psicóticos subraya la importancia de la inflamación en el peor pronóstico de los trastornos psicóticos en fases tempranas de la enfermedad.

También se ha observado un aumento de citoquinas proinflamatorias en recaídas psicóticas, una disminución después del tratamiento antipsicótico y mejoría clínica, e incrementos de IL-6 antes de la psicosis en grupos de riesgo. Al igual que en otras condiciones, se sugiere que los efectos negativos de la inflamación en la esquizofrenia

podrían ser provocados por la activación del estrés oxidativo. Investigaciones recientes han encontrado niveles inusuales de metabolitos de estrés oxidativo en tejido periférico y nervioso, con interacciones entre inflamación, excitotoxicidad, disfunción mitocondrial y agregación proteica anormal que causan neurodegeneración.³⁹

La estimulación o aumento de la cantidad de microglía puede resultar en la producción de prostaglandinas, citoquinas y especies reactivas de oxígeno, provocando la apoptosis. Para esto es necesario considerar la función del eje HHA al liberar continuamente cortisol, posiblemente influyendo en la toxicidad cerebral en cierta medida. En realidad, se ha establecido una relación entre altos niveles de cortisol y la disminución del tamaño de ciertas áreas del cerebro como el hipocampo, una región crucial en las funciones cognitivas, especialmente la memoria de trabajo, que se ve afectada en pacientes con esquizofrenia.

Esta disminución ha sido asociada con un desempeño social deficiente y una enfermedad más prolongada. En investigaciones de pacientes con esquizofrenia y primeros episodios psicóticos se ha discutido la posibilidad de que los factores inflamatorios y el estrés oxidativo puedan ser vistos como indicadores de estado o de rasgo. En términos de inflamación, se ha propuesto que ciertas citoquinas podrían actuar como indicadores de la condición (IL-1, IL-6 o TGF- β), ya que aumentan durante descompensaciones agudas y se estabilizan con la terapia antipsicótica.

Por otro lado, algunas citoquinas podrían ser vistas como indicadores duraderos (como IL-12, IFN- γ , TNF- α , y receptor de interleucina 2 (sIL-2R)), ya que su aumento durante los episodios agudos se mantiene luego de comenzar el tratamiento con antipsicóticos. Lo mismo ocurre con los marcadores de estrés oxidativo, donde algunos son considerados de estado (como el estado antioxidante total, la actividad de la catalasa en glóbulos rojos y el nitrito plasmático) y otros de estado (como la actividad de la superóxido dismutasa en glóbulos rojos).

A pesar de que hay más estudios realizados en pacientes con esquizofrenia que en trastornos afectivos como la depresión mayor o el trastorno bipolar, la evidencia científica indica que la inflamación juega un papel compartido en la patogenia de estas enfermedades. En un metaanálisis reciente se ha observado un tamaño de efecto similar para el aumento de diversas citoquinas (IL-1, IL-6, e IL-8) en pacientes con depresión y

esquizofrenia al analizar estudios en líquido cefalorraquídeo. Estas tres citoquinas son reguladas por la vía de señalización del factor nuclear-kappa B NF-kB, activada en procesos inflamatorios y autoinmunes, lo que sugiere posibles vías patogénicas compartidas en distintos trastornos psiquiátricos primarios.¹⁰

7.5.9. Trastorno de estrés postraumático.

Directrices para identificar trastorno de estrés postraumático. Nota: Estos estándares son válidos para personas mayores de 6 años, tanto adultos como adolescentes. A. Exposición a situaciones donde hay un riesgo de muerte, lesiones graves o violencia sexual, ya sea real o amenazante, en una (o más) de las siguientes formas: a. Experimentar de primera mano el evento(s) traumático(s). b. Presenciar de primera mano acontecimientos que les hayan ocurrido a otras personas.

c. Saber que un evento traumático ha ocurrido a un familiar cercano o a un amigo cercano. Cuando hay peligro de muerte de un ser querido, el incidente debe haber sido violento o accidental. d. Una exposición excesiva o recurrente a los detalles perturbadores del evento traumático (por ejemplo, socorristas que encuentran restos humanos; policías expuestos repetidamente a detalles de abuso infantil). Nota: El Criterio Ad no se considera en el caso de la exposición a medios electrónicos, televisión, películas o fotografías, a menos que esté vinculada al trabajo.

Presencia de al menos uno de los síntomas intrusivos siguientes relacionados con el evento traumático, que se inicia después del evento traumático. i. Memorias aterradoras que vuelven una y otra vez sin control, de forma involuntaria y molesta, del evento traumático. Nota: en niños de más de 6 años, es posible observar la repetición de juegos en los que se representen temas o aspectos del(s) suceso(s) traumático(s). ii. Pesadillas constantes en las que el tema y/o la emoción del sueño se relaciona con eventos traumáticos.

Nota: en los niños, es posible que experimenten pesadillas sin contenido identificable. iii. Escenas retrospectivas u otras reacciones disociativas en las que la persona experimenta o se comporta como si estuviera reviviendo el evento traumático. La aparición de estas respuestas puede ser constante, llegando al extremo de perder

completamente la conciencia del entorno actual. En los niños, el trauma específico puede manifestarse a través del juego.

vi. Malestar psicológico prolongado al enfrentarse a situaciones internas o externas que representan un aspecto del evento traumático. v. Respuestas fisiológicas intensas a situaciones internas o externas que simbolizan un aspecto del evento traumático. C. Evitación persistente de estímulos asociados al suceso(s) traumático(s), que comienza tras el suceso(s) traumático(s), como se pone de manifiesto por una o las dos características siguientes: i. Evitación o esfuerzos para evitar recuerdos, pensamientos o sentimientos angustiosos acerca o estrechamente asociados al suceso(s) traumático(s).

ii. Evitación o esfuerzos para evitar recordatorios externos (personas, lugares, conversaciones, actividades, objetos, situaciones) que despiertan recuerdos, pensamientos o sentimientos angustiosos acerca o estrechamente asociados al suceso(s) traumático(s). D. Cambios negativos en la cognición y en el estado de ánimo relacionados con el evento traumático, que empiezan o se intensifican después del evento traumático, evidenciados por dos (o más) de las siguientes características: i. No poder recordar un detalle crucial del evento(s) traumático(s) debido principalmente a amnesia disociativa en lugar de otros factores como lesiones cerebrales, alcohol o drogas.

ii. Pensamientos duraderos y excesivos negativos sobre uno mismo, los demás o el mundo (por ejemplo, "Me siento mal", "No puedo confiar en las personas", "El mundo es extremadamente peligroso", "Estoy completamente nervioso") iii. Percepción alterada y constante de la causa o las consecuencias de los eventos traumáticos que lleva al individuo a culparse a sí mismo o a otros. iv. Persistente estado emocional negativo (como miedo, terror, enfado, culpa o vergüenza).

v. Significativa disminución en el interés o la implicación en actividades importantes. vi. Sensación de distanciamiento o alienación de los demás. vii. Incapacidad duradera para sentir emociones positivas (por ejemplo, alegría, contentamiento o amor). E. Cambios significativos en la capacidad de estar alerta y reaccionar, relacionados con el evento traumático, que empiezan o se intensifican tras el evento traumático, evidenciados por dos (o más) de los siguientes rasgos: i. Acciones enojadas y

explosiones de ira (sin razón aparente) que usualmente se manifiestan en forma de agresión verbal o física hacia individuos u objetos.

ii. Conducta negligente o destructiva hacia uno mismo. iii. Exceso de vigilancia. iv. Reacción exagerada de sorpresa. v Dificultades de enfoque. vi. Problemas de sueño como la dificultad para dormirse o mantenerse dormido, o el sueño agitado. E. La alteración debe durar más de un mes (Criterios B, C, D y E). G. El trastorno provoca malestar clínicamente significativo o afecta negativamente en lo social, laboral u otras áreas clave del funcionamiento.

H. La modificación no puede ser causada por los efectos físicos de una sustancia (por ejemplo, medicamento, alcohol) o por otra condición médica. Indicar si: si hay síntomas disociativos: los síntomas concuerdan con los requisitos del trastorno de estrés postraumático y, además, la persona presenta síntomas duraderos o repetitivos de una de las siguientes características como reacción al factor estresante. i. Despersonalización: sentimiento continuo o frecuente de desapego y observación externa del propio proceso mental o corporal, como si se estuviera soñando, sintiendo irrealidad de uno mismo o del cuerpo, o percibiendo el paso lento del tiempo.

ii. Desrealización es cuando alguien siente que su entorno es irreal, como si estuviera en un sueño o distorsionado. Nota: para emplear este subtipo, los síntomas disociativos no deben ser causados por los efectos físicos de una sustancia (como desmayos o comportamiento bajo la influencia del alcohol) o por otra condición médica (como epilepsia parcial compleja). Especificar si: con expresión retardada: si no se cumplen todos los criterios diagnósticos hasta al menos seis meses después del evento (aunque algunos síntomas puedan comenzar de inmediato).

C. Uno (o más) de los síntomas debe estar presente, indicando una evitación duradera de los estímulos relacionados con el suceso(s) traumático(s) o cambios cognitivos y emocionales asociados con el suceso(s) traumático(s) que surgen o se intensifican posteriormente: continua evitación de los estímulos. i. Evitación o esfuerzos para evitar actividades, lugares o recordatorios físicos que despiertan el recuerdo del suceso(s) traumático(s). ii. Evitación o esfuerzos para evitar personas, conversaciones o situaciones interpersonales que despiertan el recuerdo del suceso(s) traumático(s).

Alteración cognitiva, iii. Incremento significativo en la frecuencia de emociones negativas (como miedo, culpa, tristeza, vergüenza y confusión). Pérdida considerable de interés o participación en actividades importantes, como bajar el interés en jugar. v. Rechazo social. vi. Continua disminución de la manifestación de sentimientos felices. D. Una notable modificación en el nivel de alerta y reactividad relacionada con el(s) evento(s) traumático(s), que inicia o se incrementa después del(s) suceso(s) traumático(s), evidenciado por dos (o más) de los siguientes rasgos: i. Explosiones de ira y reacciones violentas (sin motivo aparente) que suelen manifestarse en forma de agresión verbal o física hacia individuos u cosas (incluyendo ataques extremos).

ii. Vigilancia extrema iii. Respuesta exagerada de sorpresa. iv. Problemas de atención. v. Problemas para conciliar o mantener el sueño, o tener un sueño agitado. La duración de la anomalía es mayor a un mes. E. La modificación provoca incomodidad clínicamente relevante o dificultades en la interacción con los padres, hermanos, compañeros u otros cuidadores, o en la conducta escolar. G. La modificación no puede ser atribuida a los efectos físicos de una sustancia (como medicamentos o alcohol) o a otra condición médica. Especificar si: el individuo presenta síntomas que cumplen con los criterios del trastorno de estrés postraumático y experimenta de forma continua o recurrente síntomas de uno de los siguientes trastornos:

Despersonalización: sensación constante o repetitiva de desconectar emocionalmente, y sentirse como un espectador ajeno a los pensamientos o sensaciones corporales propias (por ejemplo, como en un sueño, con la sensación de irrealidad de uno mismo o del propio cuerpo, o con la percepción de que el tiempo transcurre lentamente). ii. Desrealización: sensación continua o repetida de irrealidad del entorno (por ejemplo, el entorno del individuo se percibe como irreal, similar a un sueño, lejano o distorsionado).

Nota: para que este subtipo sea aplicable, los síntomas disociativos no deben ser causados por los efectos físicos de alguna sustancia (como desmayos) o alguna otra condición médica (como epilepsia parcial compleja). Indicar en caso de expresión retardada: si no se cumplen todos los criterios diagnósticos hasta al menos seis meses después del evento (aunque algunos síntomas puedan aparecer de inmediato). La

característica principal del trastorno de estrés postraumático (TEPT) es la aparición de síntomas específicos después de haber experimentado uno o más eventos traumáticos.

Las respuestas emocionales al evento traumático (por ejemplo, el miedo, la sensación de indefensión, el terror) no están incluidas en el Criterio A. La manifestación clínica del trastorno de estrés postraumático puede ser diferente. Algunas personas experimentan nuevamente el miedo, lo que puede resultar en la prevalencia de síntomas emocionales y de comportamiento. En otras personas, la falta de placer y los pensamientos negativos serían más preocupantes que en otras.

En algunos individuos la excitación y la externalización de los síntomas reactivos son más prominentes, mientras que en otros son más comunes los síntomas disociativos. Finalmente, algunas personas muestran mezclas de estas pautas de síntomas. Los eventos traumáticos vividos en el criterio A incluyen, entre otros, la participación en la guerra como soldado o civil, la exposición a amenazas o ataques físicos reales (como la violencia, el robo, el asalto, el maltrato físico en la niñez).

Las posibles situaciones incluyen el abuso o las amenazas de abuso sexual, ser secuestrado, sufrir un ataque terrorista, ser torturado, ser prisionero de guerra, enfrentar desastres naturales o humanos, y estar involucrado en accidentes de tráfico grave. Para los niños, un acto de violencia sexual podría consistir en una experiencia sexual inapropiada para su edad, pero sin violencia física o lesiones. Las enfermedades graves o las condiciones médicas peligrosas no estarían etiquetadas como eventos traumáticos de forma automática.

Los sucesos médicos, considerados como eventos traumáticos, podrían implicar situaciones repentinas y trágicas (por ejemplo, despertar durante una operación, experimentar un shock anafiláctico). Los sucesos presenciados pueden incluir lesiones o amenazas graves, muerte no natural, agresión física o sexual, violencia doméstica, accidentes, guerras, desastres, o eventos médicos catastróficos que afecten al niño. La exposición de un evento a través del aprendizaje se restringe a experiencias que impactan a familiares o amigos, y aquellas violentas o accidentales (por ejemplo, la muerte natural no cuenta).

Estos eventos incluyen el ataque violento a un individuo, el acto de quitarse la vida, los incidentes serios y las heridas graves. El trastorno puede ser especialmente

severo o prolongado cuando la fuente de estrés es interpersonal e intencional, como por ejemplo la tortura sexual o la violencia. El evento traumático puede ser revivido de formas variadas. Por lo general, la persona experimenta recuerdos no deseados y repetitivos del evento de manera involuntaria (Criterio Bi).

Los recuerdos intrusivos del trastorno de estrés postraumático se diferencian de la rumiación depresiva al centrarse únicamente en los recuerdos angustiantes involuntarios e intrusivos. La atención se centra en la repetición de la memoria del suceso, la cual comúnmente incluye aspectos sensoriales, emocionales o fisiológicos. Repetir sueños angustiantes que recrean el evento traumático o están relacionados temáticamente con sus principales peligros es un síntoma habitual (Criterio Bii).

Durante lapsos que van desde segundos hasta días, una persona puede experimentar estados disociativos en los que revive componentes de un evento y actúa como si estuviera ocurriendo en ese momento (Criterio Biii). Estos eventos ocurren en una secuencia que va desde breves intrusiones sensoriales visuales u otras sobre una parte del evento traumático manteniendo la conciencia, hasta la pérdida total de la conciencia del entorno real.

Estas situaciones, comúnmente conocidas como flashbacks retrospectivos, suelen ser de corta duración, pero pueden estar vinculadas a una intensa angustia y una gran activación. En los niños pequeños, la representación de los eventos traumáticos puede manifestarse durante el juego o en estados de disociación. Cuando una persona se enfrenta a situaciones que le recuerdan al evento traumático (por ejemplo, días ventosos tras un huracán, ver a alguien parecido al agresor), experimenta malestar emocional intenso (Criterio Biv) o reactividad fisiológica (Criterio Bv).

La manifestación de activación puede manifestarse como una sensación física, como vértigo en personas con lesiones en la cabeza o taquicardia en niños con traumas previos, especialmente en aquellos con manifestaciones somáticas. Se evitan constantemente los estímulos relacionados al trauma (por ejemplo, siempre o casi siempre). Por lo general, las personas suelen intentar evitar activamente pensamientos, recuerdos, emociones o conversaciones sobre eventos traumáticos y utilizan técnicas de distracción para no pensar en ellos.

También evitan actividades, objetos, situaciones o personas que les recuerdan dichos eventos. Los cambios en el pensamiento negativo o en el humor vinculado al evento surgen o se intensifican tras la exposición al mismo. Las diferentes manifestaciones de estas alteraciones negativas incluyen la incapacidad de recordar un aspecto importante del evento traumático debido a la amnesia disociativa, no a factores como un golpe en la cabeza, alcohol o drogas (Criterio Di).

Otro tipo son las continuas expectativas negativas (por ejemplo, siempre o casi siempre) sobre áreas clave de la vida, dirigidas hacia uno mismo, los demás y el futuro (por ejemplo, "siempre cometo errores", "las autoridades no son de fiar"), que pueden resultar en un cambio adverso en la percepción de la identidad después del trauma (por ejemplo, "no confiaré en nadie nunca más"; Criterio Dii). Personas con trastorno de estrés postraumático pueden mantener pensamientos erróneos duraderos sobre las causas de eventos traumáticos, lo que puede resultar en auto culpabilidad o culpar a otros (ej. "Fue mi culpa que mi tío abusara de mí") (Criterio Diii).

Se experimenta una emoción negativa constante (como miedo, horror, ira, culpa, vergüenza) que comienza o se intensifica después de la exposición al evento (Criterio Div). El sujeto puede experimentar una disminución notable en su interés y participación en actividades que solía disfrutar (Criterio Dv), una sensación de soledad o de distancia de los demás individuos (Criterio Dvi), o una falta constante de la capacidad de experimentar emociones positivas, como la felicidad, la alegría, la satisfacción y emociones relacionadas con la intimidad, la ternura y la sexualidad. (Criterio Dvii).

Las personas con trastorno de estrés postraumático pueden mostrarse irritables y llegar a tener comportamientos agresivos verbales o físicos sin motivo aparente (ej. gritar, pelear, romper cosas) (Criterio Ei). Además, pueden involucrarse en acciones arriesgadas o que los perjudiquen, como manejar de manera peligrosa, consumir demasiado alcohol o drogas, lastimarse a sí mismos o tener pensamientos suicidas (Criterio Eii).

El trastorno de estrés postraumático se caracteriza por una alta sensibilidad a las amenazas, ya sea relacionadas con la experiencia traumática o no, como el miedo a sufrir un ataque al corazón (criterio Eiii). Las personas con trastorno de estrés postraumático pueden reaccionar intensamente a estímulos no anticipados,

demostrando mayor sensibilidad ante ruidos fuertes o movimientos bruscos (ej. sobresaltarse con un timbre telefónico) (Criterio Eiv).

Constantemente se reportan problemas de enfoque, incluyendo dificultades para recordar eventos diarios (por ejemplo, olvidar su número de teléfono) o para mantener la atención en tareas específicas (por ejemplo, seguir una conversación durante un tiempo prolongado) (Criterio Ev). Problemas comunes de conciliar y mantener el sueño pueden estar relacionados con pesadillas, preocupaciones por la seguridad o excitación generalizada que afecte al sueño adecuado (Criterio Evi).

Algunas personas también sufren síntomas disociativos persistentes de sentirse separados de sus propios cuerpos (despersonalización). El trastorno de estrés postraumático puede presentarse en cualquier etapa de la vida, incluso desde el primer año. Normalmente, los signos empiezan en los primeros 3 meses después del accidente, aunque a veces puede haber un retraso de meses o incluso años antes de cumplir con los requisitos para el diagnóstico.

Hay mucha evidencia científica que respalda lo que el DSM-IV ha identificado como "inicio retardado", ahora conocido como "expresión retrasada", reconociendo que algunos síntomas suelen manifestarse de inmediato y que la demora ocurre en la recopilación de los criterios completos. Frecuentemente, la respuesta de una persona a un trauma al principio se ajusta a los requisitos para el trastorno de estrés agudo justo después del trauma.

Los signos del trastorno de estrés postraumático y la prevalencia relativa de los distintos signos pueden cambiar con el tiempo. Los síntomas pueden durar diferentes períodos de tiempo, con la mitad de adultos recuperándose por completo a los 3 meses, mientras que algunos pueden permanecer sintomáticos por más de 12 meses e incluso por más de 50 años. Puede surgir una repetición y un incremento de los síntomas en reacción a los recuerdos del trauma inicial, a los factores de estrés en la vida o a los eventos traumáticos recientes vividos.

Los síntomas de la reexperimentación pueden ser diferentes en las diferentes etapas de crecimiento. Los niños pequeños pueden expresar la presencia de nuevas pesadillas aterradoras sin mencionar detalles específicos del evento traumático. Antes de cumplir los 6 años, los niños pequeños tienen una mayor probabilidad de revivir los

síntomas a través del juego y hacer referencia al trauma directa o simbólicamente, según los criterios para el subtipo de preescolares.

Pueden no demostrar signos de miedo al ser expuestos o al revivir la experiencia. Los padres pueden notar una amplia gama de cambios en los niños pequeños, tanto emocionales como de comportamiento. Los niños tienen la posibilidad de enfocarse en las escenificaciones imaginarias de su juego o en contar historias. Además de evitar cosas, los niños también pueden preocuparse por los recuerdos. A causa de las dificultades de los niños pequeños para comunicar sus pensamientos o para identificar sus emociones, los cambios negativos en el estado de ánimo o en el pensamiento suelen presentarse mayormente como variaciones en el humor.

Los niños pueden sufrir traumas recurrentes (por ejemplo, abuso físico, presenciar violencia doméstica) y, en situaciones prolongadas, pueden no reconocer el comienzo de los síntomas. En los niños pequeños, la conducta de evitar se relaciona con limitaciones en el juego o la exploración; en los niños en edad escolar, con menor participación en actividades nuevas, y en los adolescentes, con resistencia a buscar oportunidades de desarrollo, como citas o conducir. Los niños y los adolescentes pueden considerarse a sí mismos como temerosos.

Los jóvenes pueden sentir que están siendo rechazados socialmente y se distancian de sus amigos (por ejemplo, piensan "nunca encajaré") y abandonan sus metas futuras. La conducta irritable o agresiva en los niños y adolescentes puede afectar las relaciones con sus pares y su desempeño académico. Actuar de manera irresponsable puede resultar en lesiones accidentales para uno mismo o para otros, buscando emociones intensas o participando en comportamientos de riesgo elevado. Las personas que siguen sufriendo de TEPT en edades avanzadas pueden manifestar menos señales de hiperexcitación, evitación, pensamientos negativos y cambios en el estado de ánimo en comparación con los jóvenes adultos con TEPT.

Sin embargo, aquellos adultos que experimentan eventos traumáticos en etapas más tardías de la vida pueden mostrar más evitación, hiperexcitación, problemas de sueño y episodios de llanto, en contraste con los adultos jóvenes expuestos a los mismos traumas. En los ancianos, el trastorno está vinculado a una visión desfavorable de la salud, al uso de la atención médica básica y al pensamiento suicida. Por lo general, los

factores de riesgo (y protección) se clasifican en factores pretraumáticos, peritraumáticos y postraumáticos. Factores temperamentales previos al trauma.

Los problemas emocionales en la infancia alrededor de los 6 años, como la ansiedad o la externalización, y los trastornos mentales anteriores, como el trastorno de ansiedad, depresión, estrés postraumático o TOC, son importantes. Riesgos ambientales que son factores de riesgo. Tener un nivel socioeconómico bajo, poca educación, haber experimentado trauma previo (especialmente en la niñez), enfrentar adversidades en la niñez (como necesidades económicas, disfunción familiar, separación de los padres o la muerte), características culturales (como estrategias de afrontamiento fatalistas o de autculpa), bajo coeficiente intelectual, pertenecer a una minoría étnica/racial y antecedentes de enfermedades mentales en la familia.

El respaldo social es una protección previa al evento. Características genéticas y fisiológicas la mujer y la juventud al momento del trauma son factores a tener en cuenta en los adultos. Algunos genotipos pueden actuar como defensores o causar un mayor riesgo de desarrollar trastorno de estrés postraumático después de experimentar eventos traumáticos. Factores ambientales durante el trauma. La gravedad del trauma determina la probabilidad de TEPT, junto con el peligro percibido, las lesiones personales, la violencia interpersonal y para el personal militar, ser parte de atrocidades o matar al enemigo.

Al final, la disociación que ocurre durante el trauma y continúa después es un factor de riesgo. Evaluaciones negativas, estrategias de afrontamiento inadecuadas y trastorno de estrés agudo son factores temperamentales postraumáticos. Factores del entorno. Se refiere a la exposición posterior a recuerdos molestos recurrentes, eventos adversos adicionales y pérdidas asociadas con traumas financieros u otros tipos. El respaldo social (como la estabilidad en el hogar para los niños) actúa como un elemento de protección que disminuye las consecuencias después de una experiencia traumática.³⁹

Se ha informado sobre la presencia de un estado proinflamatorio en el trastorno por estrés postraumático (TEPT), el cual ha sido observado en varios grupos de veteranos de guerra. En un análisis combinado de 20 estudios que investigaron la conexión entre factores inflamatorios y la identificación de TEPT en comparación con

individuos sanos, se encontró un aumento en los niveles de IL-6, IL-1_β e IFN- γ en el TEPT, siendo los niveles de IL-1_β relacionados con la duración del trastorno y los de IL-6 con la gravedad de los síntomas.¹⁰

7.6 CAPÍTULO VI: TRATAMIENTO DE NEUROINFLAMACIÓN

El abordaje de la neuroinflamación implica tratar las causas que la desencadenan o contribuir en una enfermedad ya presente. Además de medicamentos, se utilizan procesos psicoterapéuticos para modificar pensamientos que causan trastornos en el sistema nervioso central, aprovechando la plasticidad neuronal que permite al cerebro adaptarse y complementarse con su entorno. La terapia cognitivo-conductual, es útil en el tratamiento de varios trastornos mentales, también ha demostrado su eficacia en el caso de la obesidad y el sobrepeso.

Dentro del tratamiento, los probióticos son microorganismos vivos que, al ser administrados en cantidades adecuadas, benefician la salud del huésped, mientras que los ácidos ω 3 pueden revertir la composición de la microbiota y aumentar la producción de componentes antiinflamatorios. Además, estudios en seres vivos distintos a humanos indican que la interacción entre la microbiota del intestino, los ácidos grasos ω 3 y la respuesta del sistema inmunológico ayudan a mantener la salud de la barrera intestinal y están vinculados a las células de defensa del cuerpo.

La importancia fundamental del zinc ha llevado a los investigadores a trabajar en tratamientos para trastornos neurodegenerativos como el Alzheimer, el Parkinson y la enfermedad de Huntington, centrados en su correcta concentración en el cuerpo. Es crucial entender los beneficios del magnesio acompañado de vitamina D en el incremento del factor neurotrófico derivado del cerebro y la disminución de las citocinas inflamatorias beneficiando el estado de ánimo y evita que la BHE se vuelva demasiado permeable por el plasma y al estar disminuido o ser anómalo contribuye al desarrollo o empeoramiento de enfermedades neurodegenerativas.

La terapia con antidepresivos y ansiolíticos es común en trastornos mentales y neurodegenerativos, ya sea por la severidad de los síntomas o la base biológica de

ciertas condiciones, sin embargo los inhibidores de la recaptación de serotonina cuenta con propiedades que reducen la neuroinflamación al disminuir las citoquinas que la promueven y aumentan las citoquinas que contrarrestan y los antiinflamatorios no esteroides son beneficiosos en enfermedades neurodegenerativas en etapas tempranas, por lo tanto, es crucial entender sus efectos positivos y negativos.²³

7.6.1. Psicoterapia.

Sostenemos que la terapia psicológica puede actuar como un influenciador epigenético que origina distintos elementos de transcripción a través del empleo del lenguaje. El control de los genes permite que las acciones sociales afecten a todas las funciones del individuo, las cuales se reflejarán biológicamente en la expresión genética alterada. Esos cambios no se heredan genéticamente de una generación a la siguiente, sino que se transmiten culturalmente a través de procesos de enseñanza.

Por lo tanto, esta herramienta es fundamental para reflexionar sobre cómo las palabras afectan al sistema nervioso central. Desde esta perspectiva, la terapia adecuada y la recuperación de los variados trastornos psiquiátricos y psicológicos deben conducir a cambios en el cerebro que se reflejan en conductas más ajustadas por parte de los pacientes. De acuerdo con Kandel, los cambios en la expresión genética causados por el aprendizaje ocasionan cambios en las conexiones neuronales que son la base biológica de la individualidad.

El aprendizaje, es considerado así en su sentido más amplio como cambios relativamente permanentes de la conducta debidos a la experiencia que consecuentemente generarían alteraciones en la expresión genética. Así entonces, los cambios persistentes en la conducta están reflejados en el sistema nervioso y a su vez, estos cambios están reflejados en la conducta, con lo cual fundamenta que no es tal la distinción entre desórdenes mentales orgánicos y funcionales.

De este modo, aunque no se detecten cambios en la estructura cerebral, pueden que estén ocurriendo cambios más sutiles, pero no menos importantes, en las conexiones sinápticas. De acuerdo al neurocientífico mencionado, si la psicoterapia genera cambios duraderos en el comportamiento, probablemente lo logra a través de

mecanismos de aprendizaje que alteran las conexiones entre las neuronas mediante modificaciones epigenéticas.

Por lo tanto, cuando un terapeuta se comunica con un paciente, esto impacta la actividad cerebral de este último. A partir de las investigaciones de Kandel y sus predecesores, se sigue una corriente de investigación centrada en comprender cómo la Psicoterapia modula el SNC a través del uso de la palabra. Irargorri et al. proponen que la psicoterapia tiene un impacto neurofisiológico similar a los medicamentos psicotrópicos, pero con variaciones en la especificidad de los sistemas objetivo.

De acuerdo a su investigación, se sugiere que la psicoterapia puede provocar alteraciones en las tasas metabólicas de las neuronas y promover la plasticidad sináptica. En acuerdo con lo mencionado previamente, Baxter y sus colegas fueron los primeros en contribuir en esa área. Mediante análisis de imágenes, se comprobó una reducción en la actividad de una parte del núcleo caudado en pacientes con trastornos obsesivo compulsivos tratados efectivamente con terapia conductual o medicación con fluoxetina.

Estos hallazgos fueron esenciales para demostrar que las terapias psicológicas que siguen las teorías del aprendizaje alteran las conexiones neuronales de manera similar a los medicamentos psiquiátricos. Feder y Tafet proponen que la psicoterapia puede modular el eje corticohipotálamo-hipófiso-adrenal durante el proceso de aprendizaje-memoria, mostrando la efectividad de la psicoterapia cognitiva sola o combinada con psicofarmacoterapia.

Un grupo de pacientes con estrés crónico y altos niveles de cortisol respondió positivamente a la psicoterapia cognitiva, normalizando sus niveles de cortisol y mejorando clínicamente. Siguiendo esta idea, Silva, J. y Slachevsky, A. Sugieren que controlar la actividad de la corteza prefrontal (CPF) es crucial para el proceso de cambio en psicoterapia, ya que el hipocampo, una estructura cerebral, influye en la memoria explícita de situaciones emocionales, facilitando la formación de representaciones cognitivas de situaciones emocionales. Esta memoria afectiva implica la estimulación de un conjunto de respuestas corporales, las cuales son reguladas por otra región cerebral asociada, conocida como amígdala.

La amígdala y el hipocampo, entre otras estructuras, conforman un circuito regulatorio llamado sistema límbico. Por su parte, la CPF, especialmente una porción, la corteza orbito-frontal (COF) regula la reactividad de la amígdala frente a los estímulos. En conjunto con la COF, la amígdala confiere valor emocional a los estímulos percibidos, tanto en base a información innata como aprendida, y traduce ese tono emocional en un estado somático, estimulando la actividad del hipocampo en el procesamiento emocional de la memoria mediante la liberación de ciertos neurotransmisores como la noradrenalina y el cortisol por parte de otras estructuras neuroanatómicas.

Si el hipocampo considera esta información emocionalmente importante, es muy probable que la memorice. Reconocemos que el cerebro no distingue claramente entre memoria y aprendizaje; ambos conceptos son equivalentes en el funcionamiento del cerebro. De esta manera, el hipocampo estructura la información de manera contextual, tanto en términos de tiempo y espacio, mientras compara recuerdos de la memoria a largo plazo y realiza inferencias a partir de situaciones nuevas.

Una experiencia emocional significativa puede ser recordada de forma consciente y explícita sobre una situación emocional importante, o puede ser recordada de forma implícita a través del sistema de la amígdala, creando una memoria emocional implícita. Dado que ambos procesos forman parte de un único sistema, cuando ocurre un evento traumático, ambos se activan al mismo tiempo, dejando rastros en distintos niveles, en la subjetividad y en las estructuras neuronales de la memoria implícita.

Gracias a la plasticidad neuronal, el cerebro se desarrolla epigenéticamente al adaptarse y complementarse con su entorno. La mente y las estructuras cerebrales en las que se basa son principalmente fenómenos socioculturales. Debido a que estas interacciones están constantemente cambiando la microestructura del cerebro, este debe ser considerado como un órgano que es biológico, social e histórico al mismo tiempo.

Los aportes de Giacomo Rizzolatti para comprender la dinámica neural a través del descubrimiento de las neuronas espejo en el mono macaco son fundamentales para entender procesos relacionados con la Psicoterapia. Su estudio verificó que un conjunto de neuronas se activaba al presenciar la repetición de acciones por parte de otros seres vivos, al igual que al ejecutar dichas acciones de manera individual. Al principio, se

pensaba que era solo una forma de imitar movimientos simples, sin embargo, se descubrió que también permitía adoptar las acciones, sensaciones y emociones de los demás tras análisis adicionales.

Por otro lado, esta misma estructura fue encontrada en seres humanos, al activarse el lóbulo parietal y la corteza motora del cerebro. Las neuronas espejo son importantes en las habilidades sociales y la empatía, ya que la imitación es esencial en el aprendizaje. La terapia psicológica se puede ver como un proceso de enseñanza donde se utilizan palabras como estímulos que se interpretan como lenguaje. Estos estímulos son integrados en el procesamiento cognitivo, pudiendo tener un efecto en cuanto a su significado y su importancia emocional.

Estas características pueden influir en la transición de la memoria de corto plazo a la memoria de largo plazo. El proceso empieza con la escucha de los fonemas, identificados como sonidos que pretenden transmitir un mensaje. Así, si se utiliza la palabra como estímulo durante un periodo y nivel adecuados, puede convertirse en una fuente de aprendizaje a corto y largo plazo que se almacena en la memoria. De esta manera, el terapeuta busca resolver los dilemas del paciente empleando principalmente, aunque no de forma exclusiva, técnicas verbales.

La palabra cambia a nivel cerebral en señal química y se procesa en diferentes áreas cerebrales relacionadas con la experiencia emocional, después de representarse psíquicamente. Por lo tanto, es factible que dicha intervención genere modificaciones en la forma en que el paciente interpreta la realidad y que estas alteraciones tengan repercusiones en su cerebro. Es crucial tener en cuenta que, durante el aprendizaje, la conexión emocional influye significativamente en la forma en que los estímulos del entorno afectan nuestras decisiones.

Según Bowlby, había formulado su teoría del apego, la cual se ha visto reflejada en diversos ámbitos de la salud mental. La creación de una conexión emocional durante una experiencia sensitiva altera significativamente los efectos de dicha experiencia. A medida que el paciente logra aumentar su capacidad de regulación a través del proceso de apego en la terapia, en un ambiente respetuoso de su individualidad, los resultados de la terapia son más exitosos.²⁸

La terapia cognitivo-conductual es efectiva para tratar trastornos mentales y también es útil para abordar el sobrepeso y la obesidad. Esta corriente de tratamiento busca identificar patrones de pensamiento y conexiones emocionales disfuncionales, y cambiarlas a estructuras más sanas y adecuadas. Estos principios se pueden usar para abordar diversas inquietudes mencionadas por pacientes con exceso de peso y obesidad, tales como dificultades con el manejo del comportamiento, la percepción de sí mismos y la valoración personal.¹⁶

El papel del psicólogo y el neuropsicólogo en las enfermedades neurodegenerativas se basa en abordarlas desde aspectos biológicos, psicológicos y sociales. Las acciones se enfocarán en incrementar la calidad de vida y el bienestar emocional de las personas afectadas, así como de sus cuidadores y familiares. Los niños y jóvenes afectados, junto con sus familiares, forman un grupo especialmente vulnerable y necesitado de asistencia.

En estas enfermedades, también es de gran importancia prevenir el estrés y el agotamiento entre los voluntarios y trabajadores de los equipos diversos. La intervención debe llevarse a cabo desde el principio con los primeros signos y la sorpresa del diagnóstico, hasta las etapas avanzadas y el proceso de duelo. En momentos de crisis, las personas afectadas son más conscientes de la importancia de recibir apoyo y están más dispuestas a aceptar ayuda, asistencia técnica, ingreso en centros de ayuda, y medidas terapéuticas especiales.²⁹

7.6.2. Probióticos

Según Gibson et al. y Tarr et al., un prebiótico es un componente alimenticio no digerible que brinda beneficios para la salud al huésped mediante la regulación de la microbiota, es decir, son compuestos alimenticios no digeribles que estimulan el crecimiento y la actividad de ciertas bacterias. Hill et al. describen a los probióticos como microorganismos vivos que brindan beneficios para la salud del hospedador cuando se ingieren en cantidades adecuadas.

Se ha informado que los probióticos tienen impactos positivos en enfermedades crónicas. Según una investigación previa de Kouchaki et al. en individuos con depresión, se encontró que la adición de probióticos durante ocho semanas resultó beneficiosa para

la depresión y los parámetros metabólicos, mostrando mejoras en la salud mental. No obstante, no se evidenció un cambio sustancial en los síntomas psiquiátricos luego de que los pacientes con esquizofrenia tomaran *Lactobacillus rhamnosus* y *Bifidobacterium animalis* durante 14 semanas.

Consumir probióticos puede conducir a mejoras en discapacidades, salud mental y marcadores metabólicos gracias a su impacto en la red neuronal y en la expresión génica. La microbiota intestinal es un factor que afecta la integridad de la barrera intestinal al modificar la expresión y distribución de proteínas de unión estrecha. La microbiota del intestino también participa en funciones biológicas y metabólicas, como la producción y procesamiento de nutrientes, hormonas y vitaminas, la eliminación de drogas y toxinas, la generación de energía que de otra manera no estaría disponible, y la influencia en la actividad cerebral y comportamiento a través del eje intestino-cerebro del huésped.

Fue descubierto que poseen un patrón genético distinto relacionado con la estructura y función neuronal en la amígdala, la cual es una zona cerebral crucial para las emociones, la ansiedad y la conducta social. Según Qiu et al. Amemori et al. y Akbari et al. el Alzheimer es identificado como una forma frecuente de demencia en personas mayores que empieza con la pérdida de memoria de hechos recientes (degradación de la memoria a corto plazo) y termina por hacer que los pacientes pierdan su identidad. El Alzheimer está vinculado a graves problemas cognitivos y trastornos metabólicos.

Pocos estudios en animales han indicado una conexión entre los probióticos y la actividad cognitiva. Por ejemplo, Akbari et al. llevaron a cabo un ensayo clínico con 60 pacientes con Alzheimer para analizar los efectos de los probióticos en la función cognitiva y el metabolismo. Durante 12 semanas, el grupo que recibió suplementos probióticos consumió 200 ml diarios de leche con *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* y *Lactobacillus fermentum* (2×10^9 UFC g⁻¹ para cada uno) los resultados demostraron que estos probióticos mejoraron la función cognitiva y algunos aspectos metabólicos en pacientes con Alzheimer.²²

7.6.3. Suplementación con omega 3

Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI n-3) son ácidos grasos esenciales que los mamíferos no pueden producir, pero son necesarios para la salud y se encuentran en grandes cantidades en pescados, mariscos y algunas plantas como las semillas de lino, siendo fundamentales en la dieta humana. Existen tres tipos principales de ácidos grasos Omega-3. El ácido α -linolénico (ALA), un ácido graso poliinsaturado de cadena corta esencial en la alimentación, es precursor del el ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (ADH), ambos ácidos grasos omega-3.

La evidencia sugiere que los ácidos n-3 o sus derivados son una buena opción para reducir la neuroinflamación. En realidad, los AGPI n-3 disminuyen la actividad del gen inflamatorio, como el de la citocina o las enzimas que producen eicosanoides, y promueven mediadores lipídicos que ayudan a resolver la inflamación.²⁰ Los ácidos grasos ω 3 y ω 6 derivados dan lugar a funciones inmunitarias reguladoras significativas. Estos proresolving mediators (SPMs) por sus siglas e inglés, se dividen en varias categorías: prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos, protectinas y resolvinas.

Su síntesis se lleva a cabo mediante las enzimas ciclooxigenasa, lipooxigenasa y citocromo P450. El AA (ácido araquidónico) y el EPA son los principales ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 que intervienen en la síntesis de eicosanoides de gran relevancia biológica. Cada uno produce una variedad distinta de eicosanoides, unos que provocan inflamación y otros que la reducen. El ácido araquidónico y el ácido eicosapentaenoico compiten por las mismas enzimas, por lo que los niveles de los productos formados dependerán de las concentraciones de AA y EPA en la membrana celular. Generalmente, las membranas celulares tienen muchas AA y poca EPA y DHA, lo que hace que el AA sea el principal sustrato para producir eicosanoides.

Los compuestos derivados del AA y del EPA, como los eicosanoides, y del DHA, como los docosanoides, participan en diferentes procesos biológicos como la regulación de la inflamación, la coagulación de las plaquetas, la respuesta del sistema inmunitario y el desarrollo y reproducción de las células. La generación de mediadores está influenciada por la cantidad de sustrato disponible, la fuerza, la duración, el tipo de estímulo y la célula específica involucrada. Un alto consumo de DHA y EPA

(generalmente en aceites de pescado) aumenta la proporción de estos en los fosfolípidos de las células inflamatorias; esta incorporación ocurre de forma dependiente de la dosis y, en parte, a costa del ácido araquidónico ($\omega 6$).

Varios estudios han registrado los beneficios de los ácidos grasos $\omega 3$ en diversas enfermedades; entre los mecanismos implicados se encuentra la disminución de los niveles de triglicéridos. Se reconoce que la alimentación influye en la microbiota intestinal; hay muchos estudios sobre los prebióticos, pero no se sabe bien cómo afectan las grasas de la dieta, especialmente los $\omega 3$. Después de la suplementación, en pocos estudios en humanos, se observaron algunos cambios en la microbiota intestinal; en particular se detectó una disminución de las bacterias fecales a menudo asociadas con un aumento de bacteroidetes y bacterias productoras de butirato pertenecientes a la familia de las Lachnospiraceae.

También se encontró una disbiosis de éstas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Los ácidos omega 3 pueden tener un efecto beneficioso al modificar la composición de la microbiota en estas enfermedades y aumentar la generación de compuestos antiinflamatorios como los ácidos grasos de cadena corta. Adicionalmente, investigaciones en animales de experimentación sugieren que la relación entre la microbiota intestinal, los ácidos grasos $\omega 3$ y el sistema inmunológico contribuye a preservar la salud de la barrera intestinal y se relaciona con las células de defensa del organismo.

Además, tanto en estudios con humanos como en experimentos con modelos animales se resalta la habilidad de los $\omega 3$ para impactar en la comunicación entre el intestino y el cerebro al modificar la composición de la microbiota intestinal. El DHA, en conjunto con el AA, se halla en niveles más altos en el sistema nervioso. Se notó que el DHA juega un rol significativo en el desarrollo y en el desempeño del sistema nervioso, especialmente en el cerebro.

Más del 85% de los ácidos grasos poliinsaturados en el cerebro son DHA, representando el 35-40% del total, mientras que el 40-50% corresponde al AA. El ácido linoleico ($\omega 6$) y el EPA se localizan mayormente en el cerebelo, mientras que el AA y DHA están presentes en el cerebro. Los ácidos grasos omega 3 son esenciales para conservar la integridad y flexibilidad de la membrana. Investigaciones realizadas en

organismos vivos indican que añadir ácidos grasos poliinsaturados a la alimentación puede alterar la estructura habitual del cerebro.

Durante los dos primeros años de vida, la grasa cumple una función estructural importante al proporcionar los ácidos grasos y el colesterol necesarios para la formación de membranas celulares en todos los órganos. Además, la retina y el cerebro están mayoritariamente compuestos por lípidos. Una gran cantidad de ellos consiste en ácidos grasos esenciales; los ácidos grasos $\omega 3$ y $\omega 6$ juegan un papel clave en el desarrollo del cerebro, pudiendo incluso prevenir enfermedades como Alzheimer y esquizofrenia.

Investigaciones clínicas también han demostrado que niveles bajos de ácidos grasos omega-3 o de ácido docosahexaenoico en la sangre están asociados con diversas enfermedades cerebrales y con problemas de cognición y conducta tanto en la infancia como en la vejez. De acuerdo a estudios recientes, el consumo de grasas saturadas también está relacionado con un rendimiento cognitivo y de memoria deficiente.

Algunos escritores explican modificaciones en el desempeño cognitivo de un conjunto de mujeres que están asociadas con el tipo de grasas ingeridas, en lugar de la cantidad total de grasas consumidas. Esto evidencia la relevancia de la composición de ácidos grasos en la alimentación. Investigaciones anteriores de Feliu, Fernández y Slobodiak en ratas en fase de crecimiento mostraron que la falta de proteínas de diferentes niveles, así como la alimentación con dietas de maíz con baja concentración de proteínas -al destete- causan cambios en el tamaño del timo e inhiben la multiplicación de células.

La inclusión de nutrientes con potencial inmunomodulador, como EPA y DHA, en las dietas de recuperación mostró que con 24 mg diarios se pudieron revertir algunos cambios causados por desequilibrios proteicos en este órgano. Otras investigaciones realizadas en el mismo grupo, estudiaron el efecto de la administración de dietas con niveles adecuados y altos de F% (F%= kcal proveniente de lípidos en 100 kcal totales), durante 10 y 40 días, sobre el perfil lipídico sérico, en timo, hígado y cerebro de ratas en período de desarrollo activo.

Se emplearon diferentes fuentes de grasas lipídicas: manteca, aceite de oliva, aceite de girasol alto oleico, aceite de girasol y, como referencia, aceite de soja. Los

datos indicaron que la ingesta de alimentos ricos en grasas saturadas y con un alto porcentaje de grasas provocó un incremento en los niveles de colesterol y triglicéridos, con el mismo efecto tanto a corto como a largo plazo. Este resultado podría ser por la calidad de grasa consumida aunada a la dominante concentración de lípidos de la dieta.

Los grupos que ingirieron manteca o aceites de oliva o aceite de girasol alto oleico experimentaron una reducción de ácidos grasos esenciales con un incremento de ácido oleico. Estas conclusiones surgirían debido a las disparidades en la composición de ácidos grasos de los ingredientes empleados en la elaboración de las dietas, lo que agravaría la ruta de la familia de ácidos grasos $\omega 9$. Además, no se notaron modificaciones en el cerebro como las que se vieron en los ácidos grasos en suero, timo e hígado.

Estos hallazgos indicarían que el cuerpo intenta satisfacer las demandas de ácidos grasos del cerebro sacrificando su composición en la sangre. Igualmente, diversos estudios evidencian que la configuración de la microbiota en el intestino influye en la conexión intestino-cerebro y se relaciona con diversas conductas, emociones y trastornos mentales (depresión, ansiedad, autismo). Durante las últimas décadas, ha habido un notable aumento en las enfermedades neurodegenerativas, especialmente en los países occidentales, como la esclerosis múltiple y el Alzheimer.

Estas enfermedades tienen una fuerte conexión con la edad, la situación económica, el tipo de trabajo, la actividad física, la historia familiar o genética y, recientemente, con los hábitos alimenticios. Varios estudios clínicos mostraron que los ácidos grasos $\omega 3$ procedentes del mar son efectivos para prevenir y/o tratar estas enfermedades. Amato et al. encontraron en 20 de 22 artículos revisados que el consumo de $\omega 3$ en esclerosis múltiple tuvo beneficios en la enfermedad y a nivel inflamatorio.

En los otros dos artículos, no se observaron cambios. La suplementación dietética se relacionó con la disminución de citoquinas proinflamatorias y otros marcadores inflamatorios como la metaloproteinasas-9 de la matriz. La evidencia apoya la teoría de que los ácidos $\omega 3$ o sus derivados son buenas sustancias para reducir la neuroinflamación. Se observó una reducción en los niveles de DHA en las regiones cerebrales relacionadas con la memoria y la cognición (hipocampo y corteza frontal) en pacientes con Alzheimer.

Los aceites de pescado, que son ricos en ω 3, podrían ser útiles para mejorar la función cognitiva y el rendimiento cerebral. Gil-Tamayo et al., en un análisis de 68 estudios, encontraron que tomar cápsulas de ω 3, comer pescado u otros alimentos ricos en ω 3, tenía efectos positivos en pruebas de función cognitiva, resultados de enfermedades o imágenes diagnósticas. Hubo diferencias en los resultados encontrados en ensayos clínicos y revisiones sistemáticas que podrían atribuirse a la variabilidad en las cantidades del suplemento, el tiempo de seguimiento y la manera en que se estudió la función y el deterioro cognitivo.²¹

7.6.4. Suplementación con zinc.

El Zinc (Zn) actúa como neuromodulador al afectar la excitabilidad cerebral al bloquear los receptores excitadores e inhibidores, siendo así considerado como neurotransmisor y segundo mensajero. El importante papel de este metal ha impulsado a los científicos a crear tratamientos terapéuticos para enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, el Parkinson y la enfermedad de Huntington, centrados en su equilibrio en el cuerpo.

Para poder acceder al cerebro, el zinc necesita atravesar la barrera hematoencefálica y logra hacerlo al unirse con histidina y cisteína en la sangre, formando los complejos Zn (HIS) 2 o Zn (CYS) (HIS). En el cerebro se encuentran tres categorías de Zn: el vesicular, el ligado a proteínas y el no ligado. El vesicular está presente en las neuronas glutaminérgicas, las cuales controlan funciones motoras, sensoriales y cognitivas en áreas como la corteza cerebral, el hipocampo, la amígdala y el tronco cerebral auditivo.

El zinc entra a través de los canales de iones en la membrana neuronal postsináptica, como los receptores de glutamato AMPA y NMDA, que también controlan la entrada de Na^+ , K^+ y Ca^{2+} . El zinc puede penetrar también en las neuronas mediante los canales de calcio activados por voltaje, sobre todo en condiciones de bajo pH. El zinc controla la plasticidad sináptica mediante la inducción de potenciación o depresión a largo plazo, lo que afecta al proceso de aprendizaje y memoria. Al activar los receptores AMPA, se produce la liberación de metal junto con el glutamato en la neurona

postsináptica, lo cual activa la señalización del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) sin depender de neurotrofina.

Una menor disponibilidad de Zn disminuye la activación de la señalización neuroprotectora BDNF al unirse y activar el receptor TrkB, fundamental para la supervivencia neuronal en el hipocampo. La falta de zinc también está asociada con la reducción en la maduración de pro-BDNF a través de metaloproteinasas de matriz, lo que resulta en un retraso en los déficits de memoria del hipocampo. Por el contrario, la presencia de Zn bloquea los receptores NMDA mediante dos métodos: una inhibición de alta afinidad independiente del voltaje y una inhibición de baja afinidad dependiente del voltaje. Tal como se mencionó previamente, el Zn juega un papel en la plasticidad sináptica al interactuar con los receptores NMDA y AMPA, que son importantes para el aprendizaje y la memoria.

Altas concentraciones de zinc pueden causar daño al sistema nervioso ya que, al liberarse en grandes cantidades junto con glutamato en la sinapsis, puede sobreestimular el receptor de glutamato y permitir la entrada excesiva de calcio, lo que provoca la muerte de las neuronas piramidales en el hipocampo, las cuales son importantes para la memoria. Igualmente, el Zn es necesario para iniciar la potenciación a largo plazo (LTP) en la fibra musgosa, que es un tipo de memoria sináptica. Además, desempeña un papel fundamental en la muerte de las células nerviosas tras un episodio de falta de oxígeno en el cerebro y en el desarrollo de la demencia vascular.

También se ha explicado la relevancia del Zn en diferentes canales iónicos que excitan e inhiben, así como en receptores metabotrópicos relacionados con la plasticidad sináptica y la regulación del estado de ánimo. Los receptores del ácido γ -aminobutírico (GABA) en las neuronas corticales que se dirigen hacia la amígdala lateral liberan Zn, lo cual disminuye la inhibición de retroalimentación por las interneuronas GABA, aumentando la potenciación a largo plazo en las vías de condicionamiento del miedo. Se han informado también de efectos de Zn que modulan de manera alostérica los autorreceptores presinápticos de serotonina 5HT_{1A}.

Algunas investigaciones han descubierto conductas parecidas a la depresión y la ansiedad, manifestaciones de anhedonia y mayor agresividad en animales que tienen una falta de zinc en su dieta. Además, se le asocia también con un incremento de los

niveles de GABA y glutamato en el cerebro y mayores niveles de calcio dentro de las células en el hipocampo. Además, notaron que dar zinc como suplemento puede crear efectos de reducción de la ansiedad y la depresión en animales, y aumentar la reserva de zinc en las sinapsis con un uso continuado.³¹

7.6.5. Suplementación con magnesio

El magnesio (Mg) es un antagonista conocido del calcio (Ca), lo que afecta la neurotransmisión y la función celular de manera evidente. En la microglía, la comunicación de Ca se produce mediante la estimulación de varios receptores metabotrópicos o canales de Ca activados por depósitos, y es necesario que haya alteraciones en los niveles de Ca dentro de la célula para que estas células realicen sus labores sensoriales y ejecutoras.

El incremento de Ca dentro de las células es importante en el estímulo de la generación mitocondrial de especies reactivas del oxígeno (ROS) y en la activación de la liberación de citocinas. La reducción de la entrada de Ca a través de los canales purinérgicos por parte del Mg disminuye la adquisición por parte de las microglías de un fenotipo neurotóxico después de la exposición a LPS. El Mg también controla la sensibilidad al voltaje del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA-R), crucial para la plasticidad sináptica y la interacción entre la actividad sináptica y neuronal.

Aunque la disminución de la función del NMDA-R está vinculada con problemas cognitivos, un exceso de actividad puede causar excitotoxicidad. Cuando disminuye el Mg fuera de las células, el receptor NMDA se activa en exceso por el Ca, lo que causa hiperexcitación y conduce a la muerte de las neuronas por excitotoxicidad. En células nerviosas primarias en cultivo, la falta de Mg en el exterior provoca cambios en el Ca dentro de la célula, actividad epileptiforme en el electroencefalograma, pérdida de potencial en las mitocondrias y, en última instancia, muerte celular inducida por receptores NMDA.

La estimulación del receptor NMDA también activa la liberación de (sustancia P) SP y provoca alteraciones neuroendocrinas, causando estrés oxidativo e inflamación. Por lo tanto, la aplicación de Mg proporciona protección para el sistema nervioso en diversas situaciones de isquemia o lesiones cerebrales en modelos animales. Parte de

la razón por la cual esta acción beneficiosa ocurre es gracias a que el Mg protege contra el fallo metabólico originado por la exposición al glutamato excitotóxico.

Se ha comprobado que el Mg entra por el poro del canal NMDA-R y estimula la proteína CREB en las neuronas. CREB es un regulador de la transcripción que controla la expresión de numerosos genes que impactan en el funcionamiento del cerebro humano, especialmente los relacionados con la síntesis de dopamina. Se ha demostrado recientemente que un elevado nivel de magnesio disminuye la expresión de receptores NMDA en los organoides cerebrales, que son estructuras en miniatura que imitan el cerebro.

Como ya se ha explicado, en este experimento, el magnesio elevado también influye de manera positiva en el BDNF, una proteína con una amplia presencia en el sistema nervioso central; juega un papel importante en el desarrollo y la salud de las neuronas y las conexiones sinápticas. De forma uniforme, en un experimento con roedores sobre la depresión, el Mg mostró efectos antidepresivos utilizando la ruta BDNF.

Un estudio clínico aleatorio encontró que la adición de Mg y vitamina D incrementó los niveles de BDNF y disminuyó el TNF α y la IL-6 en mujeres con obesidad. Estos descubrimientos están relacionados con el impacto beneficioso en los trastornos del ánimo. Es importante señalar que la inflamación bloquea la producción de BDNF y su receptor, la quinasa del receptor de tropomiosina B (TrkB). Así que, el incremento de BDNF mencionado puede ser resultado de la disminución de la neuroinflamación.

Una característica más relacionada con la neuroinflamación es el daño en la BHE, la cual facilita el paso de proteínas plasmáticas y células inmunes al cerebro, acabando por intensificar la neuroinflamación al liberar mediadores inflamatorios las células endoteliales y los astrocitos reactivos de la BHE. Es sabido que el magnesio evita que la BHE se vuelva demasiado permeable por el plasma de mujeres con preeclampsia, restablece la permeabilidad de la barrera hematoencefálica luego de un trauma cerebral o isquemia en roedores, y en modelos in vitro de la barrera hematoencefálica, protege contra el daño causado por LPS.

Los trastornos neurodegenerativos como el Alzheimer, el Parkinson y la esclerosis múltiple son comunes y representan una carga significativa para los pacientes, sus

familias y la sociedad. Ambos comparten un factor en común: la neuroinflamación, la cual juega un papel importante en cómo se desarrollan y avanzan. Es importante destacar que los niveles de Mg suelen ser anómalos en las enfermedades neurodegenerativas, lo que podría contribuir a su desarrollo y empeoramiento.

La carencia de magnesio está relacionada con el Alzheimer y se han encontrado niveles bajos de este mineral en el cerebro de los pacientes. Aunque es posible que una falla en la barrera hematoencefálica afecte el paso de Mg, todavía no se han confirmado los mecanismos responsables. Un análisis combinado de 21 estudios publicados en las últimas dos décadas encontró que los niveles de magnesio en la sangre de los pacientes con Alzheimer eran notablemente inferiores en comparación con los individuos sanos. Dado que la dieta occidental tiene un bajo contenido de Mg, es notable que una alta ingesta de Mg en la dieta está relacionada de forma inversa con el riesgo de deterioro cognitivo.

Así que, la adición de Mg en un modelo animal de Alzheimer confirma la importancia de niveles adecuados de este mineral para reducir la neuroinflamación, evitar la acumulación de A β y potenciar las habilidades de aprendizaje y memoria. El magnesio podría ser beneficioso al enfrentar el estrés oxidativo, la neuroinflamación y la hiperactividad del receptor NMDA. De la misma manera, el Mg aumenta la generación de BDNF, que es esencial para las neuronas dopaminérgicas, las cuales se ven afectadas en la enfermedad.

Así mismo, tomando en cuenta la fuerte asociación etiopatogénica del estrés oxidativo con la enfermedad, es importante mencionar que el Mg logró inhibir la iNOS y reducir la pérdida de neuronas dopaminérgicas en un modelo de Parkinson en ratones. Dado que el Mg tiene propiedades antiinflamatorias y ayuda a mantener la función de las mitocondrias, es posible que una adecuada ingesta de Mg tenga un efecto protector. De la misma manera que en el Alzheimer, las células Th17 son importantes en la esclerosis múltiple y, por lo tanto, la IL17 se expresa mucho en el cerebro de los pacientes. También, la adición de magnesio mejoró la paraplejía espástica severa en un joven con esclerosis múltiple, gracias a su efecto contrario al calcio.

Así mismo, considerando que la falta de vitamina D contribuye a la enfermedad, es relevante notar que el Mg es vital para el metabolismo de esta vitamina y se aconseja

suplementar con Mg en casos de deficiencia de vitamina D. Es importante señalar que los pacientes con esclerosis múltiple que recibieron tratamiento de Mg y vitamina D sufrieron menos exacerbaciones en comparación con aquellos que no fueron tratados. Hay datos inconsistentes acerca de los niveles de magnesio en el suero. Un informe indicó que los pacientes con niveles adecuados de magnesio en la sangre tuvieron una evolución clínica mejor que aquellos con niveles bajos de magnesio en circulación.

Otro estudio encontró niveles bajos de varios minerales, incluyendo el Mg, en la sangre de personas con esclerosis múltiple. La inflamación en el sistema nervioso causa deterioro en el tejido durante el proceso de neurodegeneración. Existe evidencia contundente que indica que el magnesio juega un papel en la regulación de la neuroinflamación y en la prevención de ciertas enfermedades neurodegenerativas. Así que, consumir la cantidad adecuada de Mg en la dieta, de manera personalizada si es posible, podría ser una forma de prevención, mientras que tomar suplementos de Mg podría ser una alternativa adicional en el caso de neurodegeneración.³²

7.6.6. Antidepresivos

En los últimos tiempos, varios estudios han destacado la conexión entre la depresión y la inflamación. Varios estudios sugieren que los antidepresivos pueden reducir los procesos inflamatorios hiperactivos en personas con trastorno depresivo mayor. Algunos de estos estudios han investigado la posible influencia de los antidepresivos en la inflamación tanto a nivel cerebral como sistémico. Se ha propuesto que hay una disminución importante de los procesos inflamatorios excesivos después de recibir tratamiento con antidepresivos, incluso cuando hay niveles bajos en sangre de varias citocinas proinflamatorias.

Estas investigaciones, mayormente con inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), sugieren que los antidepresivos podrían disminuir los niveles plasmáticos de diversas citocinas proinflamatorias de forma más pronunciada con los ISRS que con los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN.) Además, diferentes mecanismos pueden ser responsables de estas acciones antiinflamatorias.

Una de las preocupaciones más destacadas en la actualidad es el posible efecto agonista de los antidepresivos en el receptor sigma-1. El receptor sigma-1 participa en el control de la producción de citoquinas, por lo tanto, medicamentos que activan este receptor podrían proteger a los pacientes de la progresión clínica negativa al influir en el sistema inmunológico a través de la estimulación del receptor sigma-1. En un análisis se demostró que la fluvoxamina, que se une fuertemente al receptor sigma-1, disminuyó los efectos negativos de la respuesta inflamatoria y el shock.

En este análisis examinamos los posibles impactos beneficiosos de los antidepresivos, y en particular los ISRS, en los procesos inflamatorios. Investigaciones han comprobado que los medicamentos antidepresivos no solo afectan los procesos de comunicación entre neuronas, sino que también recuperan estos elementos neurotróficos. En contraste, la hipótesis proinflamatoria sugiere que las citoquinas proinflamatorias podrían causar los síntomas de la depresión.

La idea de la inflamación como un factor en los trastornos neuropsiquiátricos como la esquizofrenia y la depresión es antigua y ha sido respaldada recientemente, así como la posibilidad de usar medicamentos antiinflamatorios junto con antipsicóticos y/o antidepresivos. El uso de antidepresivos puede disminuir la incrementación de los indicadores de inflamación, la razón detrás de estos efectos antiinflamatorios no se conoce por completo, pero podría ser una característica natural de ciertos medicamentos psicotrópicos.

El uso de medicamentos antidepresivos disminuye claramente los síntomas emocionales, no solo a través de su acción tradicional en los neurotransmisores, sino también gracias a sus propiedades antiinflamatorias. De esta manera, los síntomas psiquiátricos en pacientes con COVID-19 pueden verse mejorados gracias a las propiedades antiinflamatorias. Aunque varias citocinas proinflamatorias diferentes participan en la respuesta inmune del COVID, la IL-6 tiene un papel importante con aumentos de más de cien veces el valor inicial en algunos pacientes.

De manera interesante, la IL-6 es la citocina predominante en el plasma de pacientes con depresión. Asimismo, el manejo de pacientes con antidepresivos provoca un fuerte efecto en los niveles de IL-6. La liberación de citoquinas en modelos animales de tormenta de citoquinas es iniciada por la lipopolisacaridasa, siendo la IL-6 la principal

citoquina liberada en estos casos. Los sitios sigma-1 regulan la liberación de citoquinas inducida por lipopolisacaridasa y el aumento de IL-6. La evidencia también demuestra que los pacientes con COVID19 que recibieron medicamentos anticitocinas, como tocilizumab, durante su estancia hospitalaria, reportaron menos síntomas de depresión tres meses después del alta en comparación con aquellos que no recibieron estos medicamentos.

Asimismo, los ISRS cuentan con propiedades que reducen la inflamación al disminuir las citoquinas que la promueven y aumentar las citoquinas que la contrarrestan. Previo estudio ha notado que los ISRS pueden mostrar propiedades antiinflamatorias mediante la disminución de diferentes citocinas proinflamatorias, como la IL-6 y el TNF. Niveles bajos de serotonina en pacientes con depresión han sido vinculados a la presencia de la misma.

Igualmente, la serotonina juega una función clave en los tejidos periféricos, como el sistema inmunitario. Las células inmunitarias obtienen su principal suministro de serotonina a través de las plaquetas sanguíneas, las cuales transportan cerca del 95 % de la serotonina periférica en el cuerpo a diferentes tejidos. Los receptores de serotonina se encuentran en diversas células del sistema inmunitario tanto en humanos como en roedores, como los monocitos/macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, mastocitos, eosinófilos, células B y células T.

Por consiguiente, la actividad de la serotonina y de los agentes que la regulan puede influir directamente en el sistema inmunitario. En realidad, la serotonina tiene un papel en regular la producción de citocinas/quimiocinas que causan inflamación, promover la producción de citocinas antiinflamatorias, activar células NK, el desplazamiento y reclutamiento de células del sistema inmunitario, activar monocitos humanos, prevenir la apoptosis de monocitos y proteger las células del estrés oxidativo.

Las cantidades normales de serotonina en el cuerpo humano disminuyen la generación de TNF α e interferón-gamma en los glóbulos blancos. La función de las células dendríticas humanas puede ser influenciada por la serotonina al estimular la liberación de la citoquina antiinflamatoria IL-10. La IL-10 disminuye también los niveles de TNF- α e IL-6. Según estas investigaciones, la función inmunitaria puede ser modulada a través de la regulación farmacológica del sistema serotoninérgico. Además, se ha

comprobado que los ISRS afectan diversos aspectos del rendimiento de las células del sistema inmunológico.

La actividad de las células NK se incrementa directamente al exponer células mononucleares a fluoxetina y paroxetina in vitro. Diversos investigadores también observaron incrementos importantes en los niveles o la función de las células NK luego de la administración de ISRS a individuos con depresión. Durante una investigación se descubrió que el escitalopram puede estimular la multiplicación de linfocitos, por lo que se aconseja tener cuidado al tratar la depresión en pacientes con problemas inmunológicos utilizando este medicamento.

Distintos investigadores descubrieron que niveles más altos de paroxetina y sertralina están relacionados con la supresión de la división de células T y la disminución en la producción de TNF- α . Otras investigaciones han confirmado que los ISRS también tienen efectos antiinflamatorios en la microglía, las células centrales del sistema nervioso que controlan y reaccionan ante factores inflamatorios. Investigaciones adicionales antes de la fase clínica han evidenciado que la fluoxetina, un ISRS con características semejantes a la fluvoxamina, posee efectos antivirales contra las células Vero E6 infectadas con SARSCoV-24 y el tejido pulmonar humano.

El tratamiento con medicamentos para los trastornos mentales suele ser parte fundamental en la terapia, ya sea por la gravedad de los síntomas o la base biológica de ciertas condiciones. Es importante destacar que gran parte de estas sustancias pueden causar un aumento en la masa corporal, generalmente aumentando el hambre o alterando el metabolismo.³⁵ El tratamiento con medicamentos para los trastornos mentales suele ser parte fundamental en la terapia, ya sea por la gravedad de los síntomas o la base biológica de ciertas condiciones. Es importante destacar que gran parte de estas sustancias pueden causar un aumento en la masa corporal, generalmente aumentando el hambre o alterando el metabolismo.¹⁶

7.6.7. Ansiolíticos.

Las benzodiazepinas (BZD) corresponden a una familia de fármacos que se caracterizan por ser depresores del SNC, con efectos miorrelajantes (relajación

muscular), anticonvulsivantes, ansiolíticos e hipnóticos. Su mecanismo de acción está asociado al complejo de receptores gamma-amino butírico (GABA), los receptores inhibitorios más grandes del SNC. Las moléculas benzodiazepínicas se unen a estos receptores que constan de un canal iónico y varias sub-unidades que se fijan a otras sustancias (alcohol, BZD y algunos barbitúricos).

Los receptores GABA regulan la polarización neuronal al controlar la apertura o cierre de los canales de cloruro. La categorización se basa en la duración media de acción de cada variedad de BZD (larga, más de 24 horas, como el diazepam; media, de 6 a 24 horas, como el lorazepam, alprazolam, bromazepam; corta, menos de 6 horas, como el midazolam, triazolam) en relación con su tiempo de eliminación. Es crucial tenerlo en cuenta porque está vinculado con los eventuales efectos negativos que podría generar en el usuario.³³

El mantenimiento de la atención es crucial para asegurar un desempeño diario eficiente. Así como la memoria, su definición es multidimensional y se han examinado sus elementos para determinar si son afectados por las benzodiazepinas. La atención se cree que se compone de 4 elementos clave: enfoque, sostenimiento, procesamiento y cambio de atención. Se cree que las benzodiazepinas afectan la concentración en la mayoría de sus aspectos.

La atención dividida no ha sido afectada por benzodiazepinas y no se sabe si afectan a la memoria automática, la memoria voluntaria o a ambas simultáneamente; por lo tanto, la información disponible es insuficiente hasta ahora. A partir de los años sesenta, las benzodiazepinas se han convertido en los fármacos psicotrópicos más utilizados en trastornos de ansiedad, así como en trastornos depresivos, psicóticos, abstinencia de sustancias e insomnio; se estima que entre el 0.8% y el 5.8% de adultos consumen benzodiazepinas durante un año o más.

Al principio se creía que eran seguros en términos de toxicidad, pero después se alertó sobre la posibilidad de adicción, uso indebido y síndrome de abstinencia; recientemente se planteó la posible afectación cognitiva. Algunos expertos sugieren que no hay deterioro cognitivo, o que en caso de existir es leve; ya que indican que el deterioro cognitivo está vinculado directamente con la sedación. De acuerdo con ellos, si los pacientes desarrollan tolerancia a los efectos sedativos, las funciones cognitivas

ya no se ven afectadas; esta postura sugiere que cualquier deterioro cognitivo se debe a los efectos inmediatos y no al uso prolongado.

Algunas dificultades para manejar la información ha sido el limitado número de estudios, las comorbilidades psiquiátricas, uso de otras sustancias psicoactivas y/o alcohol, así como la variabilidad en el tiempo de uso y los diferentes tipos de benzodiazepinas existentes y las mediciones cognitivas empleadas. Sin embargo, el metaanálisis de Barker y Greenwood, evaluó e integró sistemáticamente estudios que han medido funciones cognitivas con pruebas neuropsicológicas antes y después de la toma de benzodiazepinas al menos durante un año, y los resultados mostraron que en general se evidencia un compromiso cognitivo que se relacionó con el uso de estos fármacos.³⁴

Algunos expertos sugieren que no hay deterioro cognitivo, o que si lo hay es leve; justificando que la disminución de las capacidades mentales está vinculada directamente a la sedación. De acuerdo con ellos, si los pacientes desarrollan tolerancia a los efectos sedantes, su función cognitiva ya no se ve afectada; esta postura argumenta que cualquier deterioro en la cognición sería causado por los efectos a corto plazo en lugar del uso prolongado.

La primera introducción a las BZD generalmente es a través de una receta médica, a diferencia de otras sustancias, ya sean legales o ilegales. Asimismo, la prolongada utilización de BZD ha sido vinculada con la aparición de adicción, incluso en dosis terapéuticas. También, aunque generalmente se empieza a usar bajo prescripción médica, a veces no es así, por lo que es fundamental comprender los efectos físicos y mentales del consumo en los adultos mayores y cómo pueden afectar su calidad de vida.³³

7.6.8 Antiinflamatorios no esteroideos.

Otro punto que se está debatiendo es la propuesta de utilizar medicamentos antiinflamatorios para tratar problemas mentales. Diversos estudios que examinan los efectos positivos del uso de diferentes antiinflamatorios en la depresión unipolar, trastorno bipolar y psicosis han demostrado resultados favorables. No obstante, se presentan sesgos metodológicos significativos, gran variabilidad entre los estudios y

muestras pequeñas, lo que ha complicado la atribución precisa de los beneficios a las propiedades antiinflamatorias.

Por lo tanto, en la actualidad sigue siendo necesario ser cautelosos al recomendar el uso de tratamientos antiinflamatorios en los trastornos mentales graves, debido a que las implicaciones terapéuticas siguen siendo un área de investigación abierta.¹⁰ Desde los años 90, varios estudios descubrieron que las personas que tomaban antiinflamatorios no esteroideos (AINE) durante períodos prolongados tenían una disminución de hasta el 50% en la probabilidad de contraer enfermedad de Alzheimer.¹³

Cabe señalar que la pro-resolución es diferente de la antiinflamatoria. Los reactivos antiinflamatorios inhiben los factores que impulsan la inflamación, incluidas las prostaglandinas, citocinas, quimiocinas, etc. Los AINE son representativos de este tipo de fármacos. Este tipo de intervención amortigua la inflamación desde el inicio, lo que no sólo inhibe el proceso proinflamatorio, sino que a veces también suprime su resolución. Por otro lado, los reactivos de resolución promueven los elementos clave para combatir el estímulo provocador y reducen la señalización inflamatoria, seguido de la eliminación de células inmunitarias que están programadas para morir.

En resumen, reducir la inflamación en sí podría obstaculizar una resolución satisfactoria, ya que esta comienza tempranamente en el proceso inflamatorio. O sea, un tratamiento antiinflamatorio puede disminuir la inflamación, pero posiblemente impidió completamente la resolución de la inflamación al suprimir la eliminación de la toxicidad y obstaculizar la recuperación. Igualmente, numerosas enzimas (como ciclooxigenasa (COX) y lipooxigenasa (LOX) que participan en la producción de lípidos proinflamatorios también juegan un papel clave en la creación de pre-solucionadores especializados de la inflamación (SPM).

Estos medicamentos antiinflamatorios pueden afectar los efectos beneficiosos de los SPM. Una vez más, las terapias antiinflamatorias podrían disminuir la respuesta del huésped frente a los desafíos patógenos. Por lo tanto, debería ser mejor intervenir en la progresión de la enfermedad relacionada con la inflamación mediante el uso de SPM que de reactivos antiinflamatorios. Para desarrollar fármacos antiinflamatorios, también se debe tener cuidado al seleccionar objetivos para evitar la interferencia en las vías de resolución. Estos aspectos han sido revisados en detalle recientemente.²³

7.7 CAPÍTULO VII: MEDIDAS PREVENTIVAS DE LA NEUROINFLAMACIÓN

En la actualidad no es una incógnita como mejorar la concentración, atención, rendimiento en las actividades diarias e incluso detener el envejecimiento y las enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas, pero las respuestas a estas preguntas a menudo implican prácticas simples. No obstante, puede resultar complicado llevar a cabo al mismo tiempo que se mantiene la constancia en la adhesión a alguna rutina que ayude a reducir las posibilidades de desarrollar inflamación en el cerebro.

Las prácticas de relajación provocan un efecto analgésico por medio del masaje y la ingesta de alimentos con abundante contenido en GABA que se pueden dirigir a las zonas sinápticas cercanas al masaje y en todo el cuerpo en general, junto a ejercicios de estiramiento son una manera completa de relajación. El ejercicio físico beneficia la salud mental a todos los grupos de edad, al aumentar la liberación del neurotransmisor de la “felicidad” la serotonina, lo que genera neurogénesis, aumenta la expresión del BDNF, VEGF y el factor de crecimiento de células gliales, que son importantes en la memoria y el aprendizaje. ¹¹

La alimentación saludable disminuye el riesgo de enfermedades neurodegenerativas por lo que crea neuroprotección, se recomienda la utilización de medicina herbal o terapia alternativa o complementaria para aprovechar las propiedades curativas, pero con cautela y responsabilidad, pero lo más importante es una alimentación funcional que aporte energía y nutrientes como, la dieta mediterránea que incluye alimentos como frutas verduras y grasas monoinsaturadas.

Es importante mantener una buena higiene del sueño a partir de costumbres y comportamientos que ayuden a conciliar el sueño para contribuir a mejorar la salud prevenir enfermedades y aumentar la calidad de vida y aprender a gestionar el estrés por medio de herramientas y habilidades para lidiar con situaciones estresantes y mantener el equilibrio y la adaptación, son actividades que pueden prevenir la neuroinflamación. Realizar una rutina diaria que contenga los elementos mencionados anteriormente, son cruciales para mejorar la salud de manera global, pero la salud del SNC es el objetivo primordial. ²³

7.7.1. Ejercicio físico

Los efectos positivos del ejercicio en la salud abarcan no solo los tejidos periféricos, sino también el sistema nervioso central. Diversas investigaciones y análisis de datos han confirmado que el ejercicio beneficia la salud mental de diversos grupos de edad, incluyendo jóvenes y ancianos, independientemente de su condición de salud. Esto concuerda con estudios previos que han mostrado que el ejercicio físico aumenta la liberación neuronal de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) y dopamina (DA), conocidos como los neurotransmisores "de la felicidad", debido a que la unión de 5-HT y DA a sus receptores provoca una sensación de alegría.

Hacer ejercicio también tiene efectos positivos en el cerebro al aumentar la potenciación a largo plazo y la neurogénesis, así como la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento de las células gliales (GDNF). Debido a que el ejercicio aumenta la producción de factores de crecimiento y neurotróficos, importantes para la memoria y el aprendizaje, no es inesperado que una sola sesión de ejercicio pueda mejorar estas funciones del sistema nervioso central.

Se ha comprobado que Piao y sus colegas que el ejercicio a largo plazo puede mejorar la función cognitiva en roedores después de una lesión cerebral traumática, demostrado a través de la prueba del laberinto acuático de Morris (MWM), en comparación con roedores de baja actividad hasta 2,3 veces más. Resulta interesante notar que las mejoras en el funcionamiento cognitivo estaban relacionadas con una reducción en los niveles de IL-1, una citocina proinflamatoria, y un aumento de IL-10, una citocina antiinflamatoria, en los cerebros de los ratones que se ejercitaban.³⁰

El ejercicio físico ha sido comprobado como una herramienta eficaz para luchar contra la inflamación en el cerebro y problemas cognitivos en pacientes con enfermedades como Alzheimer, Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, demencia frontotemporal y enfermedad de Huntington. Varios estudios han confirmado que hacer ejercicio ayuda a prevenir la neuroinflamación, disminuye el estrés oxidativo y previene la pérdida de neuronas.

Se dice que la inversión del reloj epigenético es un mecanismo subyacente. Hace poco, De Miguel y otros encontraron que una infusión de plasma de un ratón activo en

uno sedentario podría disminuir la inflamación cerebral. La evaluación proteómica del plasma indicó que el ejercicio físico incrementaba la presencia de inhibidores de la cascada del complemento en el plasma de ratones que se ejercitaban por su propia cuenta. La clusterina, un inhibidor de la cascada del complemento, puede unirse al receptor de células endoteliales del cerebro y disminuir la expresión de genes inflamatorios en un modelo de ratón con Alzheimer. El ejercicio también puede afectar la permeabilidad de la BHE, lo que disminuye la entrada de células inmunes periféricas activadas.²³

7.7.2. Dieta

Una forma de reducir el riesgo de enfermedades neurodegenerativas es seguir una dieta neuroprotectora, la cual es más efectiva en la prevención que en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central. Esta estrategia se complementa con un estilo de vida saludable que incluye hábitos alimenticios adecuados y ejercicio moderado. La fitoterapia, también conocida como medicina herbal, se utiliza como terapia alternativa y complementaria para aprovechar las propiedades curativas de las partes de las plantas (raíces, flores, frutos, hojas, tallos y semillas) con fines médicos.

Por lo general, los productos a base de hierbas tienen combinaciones complicadas de ingredientes activos (fitoquímicos), como fenilpropanoides, isoprenoides y alcaloides, lo cual dificulta identificar qué sustancia de las plantas es la responsable de la actividad biológica. Dentro del ámbito de la protección neuronal a través de la alimentación, la terapia nutricional consiste en mejorar los síntomas de enfermedades neurodegenerativas mediante la ingesta de alimentos funcionales, los cuales aportan energía y nutrientes beneficiosos para la salud, como se ha demostrado al consumir bebidas vegetales con varios compuestos bioactivos.

Incorporados en la alimentación habitual, los alimentos vegetales no solo aportan nutrientes y energía, sino que también poseen potenciales beneficios para la salud debido a sus propiedades terapéuticas derivadas de los fitoquímicos. La dieta mediterránea, que incluye alimentos como frutas, verduras, grasas monoinsaturadas, pescado, granos enteros, legumbres y nueces, se ha relacionado con propiedades

neuroprotectoras debido a los hábitos alimenticios de las poblaciones cercanas al mar mediterráneo y un consumo disminuido de carne roja, lácteos y bebidas alcohólicas.

Debido a la conexión entre la salud del corazón y del cerebro, se cree que las dietas saludables para el corazón, como la del estilo mediterráneo, podrían ser beneficiosas para las enfermedades neurodegenerativas. La evidencia científica indica que ciertos compuestos pueden funcionar como "miméticos de restricción calórica", activando vías similares a las de las dietas de restricción calórica. A pesar de que se han investigado diferentes compuestos, los polifenoles vegetales presentes en el aceite de oliva extra virgen y el vino tinto han generado un interés especial.

Los polifenoles son muy comunes en las plantas, y hay muchos presentes en la dieta humana, especialmente en frutas, verduras, granos, semillas, nueces, aceite de oliva, así como en bebidas como el vino y el té. Se calcula que las personas consumen alrededor de 0,15 a 1 gramo de polifenoles diariamente a través de su dieta. Dentro de estos compuestos, los flavonoides son los más comunes en nuestra alimentación, incluyendo flavanoles, flavonoles y flavonas como la luteolina y las antocianinas.

Otra clase de compuestos alimenticios relevantes son los fenilpropanoides que se encuentran en la dieta. Es importante señalar el resveratrol y el tirosol, ya que se encuentran en el vino y el aceite de oliva, respectivamente. Investigaciones epidemiológicas, nutricionales y celulares apoyan la teoría de que consumir polifenoles a través de extractos y bebidas puede tener efectos positivos en el envejecimiento cerebral y la prevención de enfermedades neurodegenerativas.

La epidemiología señala que beber vino tinto en cantidades moderadas, dado su alto contenido de polifenoles, disminuye la aparición de algunos trastornos neurológicos asociados al envejecimiento, como el Alzheimer y la demencia. Igualmente, una investigación encontró una conexión entre consumir una cucharada diaria de aceite de oliva y una reducción en el riesgo de contraer la enfermedad de Parkinson. Se ha impulsado la efectividad del extracto de ginkgo biloba por sus propiedades terapéuticas en flavonoides y terpenoides al ser administrado por vía oral, con el fin de disminuir la prevalencia del Alzheimer.

Numerosos estudios sugieren un papel de los polifenoles en la inhibición de enfermedades humanas asociadas con el estrés oxidativo, como la aterosclerosis, la

lesión por isquemia y reperfusión, el cáncer y los trastornos neurodegenerativos. A pesar de la gran cantidad de estructuras químicas, las propiedades antioxidantes de los polifenoles (XL-OH) parecen explicarse en gran medida por un mecanismo que implica la transferencia del carácter radical con la formación de un radical derivado de antioxidantes (radical aroxilo).

En otras palabras, ciertos polifenoles tienen propiedades antioxidantes al unirse con hierro o cobre, lo que evita la formación de radicales libres causados por la catálisis de la reacción de Fenton de los metales de transición. Este mecanismo de defensa se ve importante en cuanto a la implicación de metales en los mecanismos de enfermedades neurodegenerativas. Por ejemplo, se ha notado una acumulación selectiva de moléculas que incluyen hierro en áreas del cerebro afectadas por enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson.

Por lo tanto, resulta intrigante notar que los flavonoides unidos a iones metálicos muestran una función parecida a la de superóxido dismutasa al eliminar el radical superóxido. Otros mecanismos a través de los cuales los polifenoles retrasan el proceso de envejecimiento y la aparición de enfermedades relacionadas son parecidos a los efectos de la restricción calórica, lo que indica que comparten vías moleculares similares. La eficacia de la limitación de calorías para extender la esperanza de vida y disminuir el riesgo de enfermedades relacionadas con la edad ha sido ampliamente reconocida y examinada previamente.

No obstante, es poco probable que se pueda mantener un plan de restricción de calorías por largos periodos de tiempo. Por lo tanto, es aconsejable incluir en la dieta componentes que puedan replicar los efectos positivos de la disminución de calorías consumidas. Los polifenoles de origen vegetal, como los presentes en el aceite de oliva, generan efectos similares a los de la restricción calórica en varios órganos del cuerpo como músculos, cerebro, tejido adiposo y riñón, principalmente mediante la activación y aumento de las sirtuinas (Sirt).

La vitamina E, un antioxidante natural obtenido de plantas, está presente en muchos productos alimenticios. Su naturaleza liposoluble le permite interactuar con las membranas celulares, capturar ROS y perturbar los procesos de generación de radicales libres. Investigaciones iniciales han señalado que el consumo de vitamina E puede

disminuir el riesgo de desarrollar enfermedades de Alzheimer y Parkinson, además de frenar el avance de la enfermedad de Alzheimer.

Igualmente, se ha vinculado la carencia de vitamina E en el organismo humano con la aparición de enfermedades neurodegenerativas. Así que, la vitamina E puede ofrecer efectos neuroprotectores al evitar la oxidación en las células y detener la apoptosis. Aparte de sus efectos antioxidantes y neuroprotectores, la vitamina E también juega un papel en procesos antiinflamatorios y de comunicación celular. La vitamina C, llamada ácido ascórbico, es un antioxidante soluble en agua muy importante y se considera la referencia en cuanto a su capacidad antioxidante.

Aparte de sus propiedades antioxidantes, la vitamina C también se destaca por su participación en la creación de colágeno, actuando como cofactor en la función de las enzimas y en la absorción de hierro, además de ser un estimulante del sistema inmunitario. La vitamina C se ha identificado como el antioxidante más importante en el organismo humano. Investigaciones han evidenciado que este antioxidante tiene efectos neuroprotectores frente a enfermedades neurodegenerativas y es fundamental en la defensa cerebral en situaciones de falta de oxígeno.

La capacidad de la vitamina C para neutralizar los radicales superóxidos ha sido probada en su lucha contra los trastornos neurodegenerativos. La vitamina C es especialmente efectiva en el tratamiento de la enfermedad de parkinson, ya que puede favorecer la transformación de las células madre neurales del cerebro medio embrionario en neuronas dopaminérgicas. La coenzima Q se ha categorizado como un antioxidante especial, el cual también es soluble en lípidos.

Existen varios tipos de coenzima Q, pero la Q10 es la que se halla en el organismo humano. Es parte fundamental de la cadena de transporte de electrones en la mitocondria y está presente en la membrana mitocondrial. Su principal labor es llevar electrones al Complejo III desde el Complejo I y el Complejo II. Las propiedades antioxidantes principalmente protegen las membranas celulares y las lipoproteínas plasmáticas. Igualmente, esta característica es especialmente importante en controlar los niveles de vitamina C y E y en evitar la apoptosis inducida por peróxido de hidrógeno a través de ceramida. La disfunción en las mitocondrias puede causar o empeorar los trastornos neurodegenerativos, como se ha señalado antes.

Se ha notado que la coenzima Q tiene la capacidad de mantener el funcionamiento de las mitocondrias y reducir el deterioro neuronal en la EP. Se ha observado en un estudio clínico que la adición de coenzima Q10 a pacientes con enfermedad de Parkinson podría ayudar a reducir el avance de su deterioro funcional. Otro compuesto conocido por sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias es la quercetina, que se puede utilizar en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

Se comprobó que este compuesto flavonoide protege las células nerviosas contra el daño causado por oxidación, disminuye la oxidación de lípidos, detiene la formación de agregados de la proteína β -amiloide y contrarresta la muerte celular inducida y las vías inflamatorias, lo cual lo convierte en una opción prometedora para tratar la enfermedad de Alzheimer. Se señaló además que la quercetina mejora la función cognitiva en modelos de EP y ratas gracias a su capacidad para reducir el daño oxidativo.

Una investigación reciente también mostró que la quercetina puede mejorar la calidad de las mitocondrias, disminuir la SG, aumentar los niveles de los marcadores de mitofagia PINK1 y Parkin, y disminuir la expresión de la proteína α -sinucleína en modelos de EP en ratas tratadas con 6-hidroxidopamina. La N-acetilcisteína (NAC) es un compuesto de cisteína acetilada que ha generado mucho interés como posible tratamiento para enfermedades neurodegenerativas.

Esta sustancia es un compuesto que antecede al glutatión y tiene propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Debido a su actividad prometedora, los tratamientos basados en NAC han llegado a la etapa de ensayos clínicos en el ámbito de la enfermedad de Alzheimer y PD. Asimismo, la terapia con células madre neurales tiene un gran futuro al combinarse con otros medicamentos para crear tratamientos combinados efectivos para enfermedades neurodegenerativas.

Los aceites esenciales son sustancias volátiles que se originan de forma natural y son elaboradas por las plantas. Durante procesos neurodegenerativos, el sistema inmunológico se deteriora y se produce en exceso ROS de forma anómala. Por consiguiente, se requiere una intervención importante de captadores de radicales libres. En este aspecto, los aceites esenciales han llamado la atención por sus propiedades neuroprotectoras y antienvjecimiento, así como por su seguridad y eficacia en comparación con los medicamentos sintéticos. Por ejemplo, en estudios con modelos de

ratas se ha demostrado que el aceite esencial de lavanda tiene propiedades antioxidantes y antiapoptóticas.

En la última década, numerosos aceites esenciales de diferentes fuentes han sido estudiados como posibles tratamientos antioxidantes para enfermedades neurodegenerativas. Un ejemplo sería los aceites esenciales obtenidos *Aloysia citrodora* Palau, *Boswellia dalzielii*, *Cinnamomum zeylanicum*, cítricos *sinensis*. Osbeck, *Clinopodium serpyllifolium* Kuntze, *Pinus halepensis*, *Hidropiper polygonum* L., *Rumex hastatus*, *Salvia officinalis*, *Stachysespecies*, *Sideritis galáctica* Bornm. *Tetraclinis articulada*, y *timo*especies, han demostrado ser eficaces contra la EA, mientras que *Pulicaria undulata*, *rosa damas* quinado Molino y *Lavándula angustifolia* Molino, representan importantes fuentes de antioxidantes para el tratamiento de la enfermedad de parkinson.¹¹

7.7.3. Medidas de relajación.

Los procesos fisiológicos de relajación se llevan a cabo en el mesencéfalo, el rombencéfalo y la médula espinal, que son partes del cerebro primitivo donde se encuentra la coordinación motora voluntaria y el sistema nervioso periférico autónomo (parasimpático). Esta región del cerebro es la encargada de controlar la actividad física. Estos centros motores producen una relajación inmediata, muy fructífera y positiva. Se pueden realizar en cualquier momento y lugar, no requieren de concentración y enfoque estricto.

Según Wiklund, el organismo responde a estas técnicas con una serie de cambios en la salud física y mental, manifestando síntomas de analgesia, ansiólisis y una sensación de bienestar y satisfacción. Es una sensación de felicidad intensa similar a la del cannabis o al del opio. Además, nos ayuda a concentrarnos en el ejercicio físico, dejando a un lado nuestras preocupaciones, estrés y agobios. Se pueden realizar en distintos lugares, como el gimnasio, clase, patio o campo abierto, lo que potencia su efecto relajante al estar en entornos agradables.

Los resultados positivos aumentan conforme se incrementa la cantidad de ejercicio realizado, pudiendo practicarse tanto de manera individual como en grupo. El efecto analgésico de la relajación por masaje y la ingesta de alimentos con GABA puede

afectar las zonas sinápticas cercanas al masaje o en todo el cuerpo en general. Los estiramientos son una forma global de relajación y un complemento útil para otras actividades físicas como el ejercicio.

Los estiramientos son un proceso de preparación para todo nuestro sistema corporal: músculos, articulaciones y tendones. Tener una buena elasticidad muscular es necesario para un buen funcionamiento del cuerpo y para prevenir lesiones, además de facilitar el mantenimiento de la movilidad de las articulaciones. Dentro de este campo se pueden ubicar las sesiones de yoga que han demostrado ser eficaces. El yoga es una práctica originaria de la India que combina actividades físicas, técnicas de respiración y meditación.

Fomenta un balance, una concordia y liberar el cuerpo de la monotonía de la vida académica. Puede ser un juego que fomente la creatividad y la imaginación, y que promueva una conciencia corporal de equilibrio y calma. El ser humano requiere de contacto físico. Cada individuo requiere amor, abrazos y caricias, por lo tanto, cualquier tipo de contacto es reconfortante para el espíritu y el cuerpo. El sentido del tacto es uno de los cinco sentidos, más desarrollado en los adultos en la punta de los dedos, y en los bebés en los labios y la lengua.

Con la asistencia de esta facultad, damos vida de manera dinámica a nuestro entorno. Es fundamental recibir caricias tanto a nivel físico como emocional para garantizar nuestro bienestar. De esta forma es como nos sentimos amados y acogidos. Durante los primeros días de vida, el bebé desarrolla su personalidad y su ser humano a través del contacto físico con sus padres, como las caricias, los masajes y el calor. La influencia que tiene el masaje en el cuerpo humano varía según la duración, calidad, intensidad y ritmo del estímulo.

Por ejemplo, una caricia suave, rápida y corta funciona como estimulación, mientras que una caricia profunda, hecha de manera lenta, tiene un efecto calmante en las sinapsis. Se puede seguir el músculo a lo largo de la fibra o perpendicular a ella. Asimismo, al presionar y manipular el músculo en forma de pellizco se obtienen resultados positivos. Algunos de los efectos del masaje que han sido reconocidos y probados clínicamente incluyen una mejora clara en la circulación sanguínea y linfática, según Schutt.

El masaje estimula la circulación sanguínea y linfática, mejorando la recuperación muscular en comparación con el reposo. Permanecen flexibles y maleables. El masaje elimina los signos de fatiga al mejorar la circulación sanguínea y prevenir la acumulación de productos metabólicos como el ácido láctico. El masaje provoca la relajación de los músculos. Gracias a esta técnica, un músculo tenso y rígido se relaja. El efecto en los nervios surge del masaje manual, la presión aplicada y el estímulo táctil que se genera.

Estas señales son captadas por numerosas terminaciones nerviosas (receptores) presentes en la piel y enviadas a través de los nervios hacia el sistema nervioso central, la medula espinal y el cerebro. La transferencia de la inquietud, la ansiedad, el estrés y el dolor ocurre a través de un neurotransmisor conocido como glutamato, que es un estimulante suave. Cuando el nivel de dolor es intenso, el sistema nervioso cambia de neurotransmisor y recurre a otro que responde al dolor agudo, como la sustancia P. Frente a una molestia, un descontento, una tensión, ya sea física o emocional, el masaje ofrece una sensación calmante que alivia las señales de estas preocupaciones.

Esta percepción se origina en la generación de neurotransmisores que actúan como inhibidores en las neuronas receptivas, reduciendo la intensidad de la molestia, ya sea de origen psicológico o físico. A pesar de los múltiples beneficios del masaje, puede no ser recomendado si se sufren ciertas enfermedades, ya que podría empeorar los síntomas. Asimismo, existen algunas partes del cuerpo donde se desaconseja realizar masajes, como la parte frontal del cuello, los oídos, las rodillas, los ojos, los costados del abdomen, la espalda, los tobillos, y áreas con vasos sanguíneos, nervios y órganos internos.

La técnica de relajación progresiva, inventada por Jacobson, se centra en los músculos, tendones y articulaciones. Consiste en generar una tensión (como doblar la mano izquierda hacia atrás) y permitir que el participante la identifique y describa sus sensaciones. Al liberar la tensión acumulada, el individuo se enfoca en una delicada sensación de calma a medida que se relajan los músculos y las articulaciones que han sido trabajados.

Esto ocurre dos o tres veces utilizando los mismos músculos. De acuerdo con Jacobson, la duración de la tensión será de un minuto, mientras que la relajación durará tres minutos. Los mismos gestos pueden ejecutarse impulsados por el brazo opuesto. El

interés que pongan los participantes en practicar dicho método está directamente relacionado con los resultados positivos. Otro método efectivo para relajarse es mediante la regulación de la respiración, pues afecta directamente al sistema nervioso autónomo, provocando estimulación fisiológica.

Los métodos son simples y también pueden ser utilizados en cualquier lugar ya sea en grupo o de forma individual. Cuando respiramos, tomamos aire a través de la nariz o la boca durante la inhalación, pasando por la faringe, laringe, tráquea, bronquios, bronquiolos y alveolos pulmonares, donde se produce el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono en la sangre. Al exhalar, comprimimos los pulmones liberando el aire que contiene altos niveles de dióxido de carbono.

Los glóbulos rojos llevan el oxígeno a todas las células del cuerpo, y es en el sistema circulatorio, en cercanía con las células, donde se efectúa la respiración celular: el intercambio entre el dióxido de carbono celular y el oxígeno en la sangre. Por lo tanto, es importante observar cuidadosamente la frecuencia de la respiración: la hiperventilación o la hipoventilación pueden ser perjudiciales. Demasiada respiración provoca una considerable eliminación de dióxido de carbono en la sangre y un incremento de oxígeno, lo cual estimula el sistema nervioso simpático.

Prepara el cuerpo para escapar o pelear y lo mantiene lejos de cualquier señal de estar relajado. Puede convertirse en un factor generador de estrés. Experimentar una hipoventilación extrema resultaría en niveles insuficientemente bajos de oxígeno, lo cual podría perjudicar la salud. No obstante, la moderada hipoventilación estimula el sistema nervioso parasimpático, lo cual nos lleva a estar calmados en un estado vegetativo, disminuyendo las pulsaciones y manteniendo un nivel de oxígeno aceptable.

También, al respirar profundamente, disminuimos el ritmo de inspiraciones y espiraciones por minuto, lo que resulta en un menor consumo de energía y nos permite beneficiarnos de las propiedades relajantes del sistema parasimpático. El glutamato y el GABA son los principales neurotransmisores del sistema nervioso central humano, uno es un activador y el otro un inhibidor. Ambos se complementan, pero también se contraponen.

Mediante un proceso denominado carboxilación del glutamato, este neurotransmisor se convierte en GABA gracias a la acción de la enzima glutamato

descarboxilasa. La existencia de GABA en el cerebro reduce la ansiedad y el insomnio, así como controla el miedo y el estrés en el sistema nervioso central. Todos estos estresores son causados por su imperfección. Un informe en Nature señala que la existencia de GABA en el hipocampo suprime pensamientos no deseados, recuerdos intrusivos, ciertas imágenes y alucinaciones que reaparecen cuando hay una falta de este neurotransmisor.

Existen dos formas de producir GABA: una mediante el glutamato y otra a través de la vitamina B6, que se absorbe por vía oral. La consumición de alimentos implica la absorción en el intestino delgado de los elementos y nutrientes esenciales para la vida. Algunos de los alimentos con mayor cantidad de GABA son el yogur, el kéfir y el kimchi. Se requiere para que el organismo produzca correctamente anticuerpos y glóbulos rojos. La producción de GABA se ve influenciada por la dieta rica en este neurotransmisor y la actividad física, mientras que disminuye con la cafeína.

Sin embargo, estos beneficios positivos son moderados y no tienen un impacto inmediato y evidente en la relajación. Una dieta alta en GABA produce efectos calmantes en el individuo, dado que es un neurotransmisor que inhibe la actividad cerebral, aunque es difícil demostrar con certeza su eficacia mediante estudios científicos. El arte ofrece una experiencia creativa que libera y relaja al aumentar el tono emocional con neurotransmisores inhibidores en el cerebro. Su importancia para la relajación puede ser fundamental.

La música puede compararse con un bebé que llama la atención de sus padres en situaciones de molestia, hambre, frío o sed, utilizando el llanto como un recurso efectivo para llegar a su sistema nervioso central. Quienes están en cercanía del bebé pueden calmarlo con sonidos reconfortantes, como palabras afectuosas o canciones de cuna, utilizando el sentido auditivo. La música puede actuar como un factor de resonancia para los órganos vitales, ya sea a través del ritmo o de frecuencias como la respiración y el corazón.

Mindfulness está basada en la meditación budista, se apoya en diversos métodos psicológicos para promover un estilo de vida en distintos ámbitos sociales (educativos, laborales y familiares) centrado en la meditación, el autocontrol emocional y la gestión del estrés a través de la relajación. Estar completamente consciente implica observar de

manera tranquila y tratar de evitar que la mente se disperse en otras áreas. En otras palabras, centrar nuestra atención.

Este nuevo descubrimiento implica la habilidad de dividir y explicar cada detalle de la información sensorial: enfocarnos en nuestro cuerpo (respiración, temperatura, pulso cardíaco, sudoración), estar conscientes del entorno, el edificio a nuestro lado, los detalles de sus ventanas, el contenido de una conversación con nuestro compañero. Nosotros observamos los pensamientos. No somos idénticos a nuestros pensamientos: nos separamos de lo que vemos, ni nos identificamos ni rechazamos. La esencia de la meditación radica en encontrar calma y serenidad interna. Es una condición que también se puede utilizar como procedimiento.

La meditación se enfoca en la creatividad de la mente, como la imaginación, la intuición y el inconsciente, ignorando la crítica, el juicio y el análisis. Esto no implica que se excluyan el ahora y el nivel de concentración. Manteniendo la atención, se exploran imágenes, sensaciones, palabras, en lo que conocemos como liberar la mente de preocupaciones, problemas y ruido del hemisferio izquierdo, lógico y analítico. Así que, la meditación es una parte del proceso de conocernos a nosotros mismos, generando una paz interna profunda, una mente clara, una armonía interna, experimentando el momento presente de forma más intensa y estando aún más alerta en el presente.³⁶

7.7.4. Higiene del sueño.

Se refiere a las costumbres y comportamientos que ayudan a conciliar el sueño, evitando cualquier cosa que lo dificulte. Los efectos de la privación del sueño pueden ir desde una notable disminución en la productividad laboral/académica hasta un incremento en accidentes y una mayor susceptibilidad a enfermedades. Permanecer despierto durante mucho tiempo aumenta la posibilidad de desarrollar problemas de ánimo, ansiedad, abuso de drogas y depresión severa.

En ciertas enfermedades mentales, el sueño tiene particularidades que tanto el paciente como sus familiares pueden notar, siendo este el primer paso para prevenir recaídas. En ocasiones, los trastornos del sueño pueden anticipar un empeoramiento de la enfermedad o el inicio de una nueva crisis. Potenciar hábitos saludables y mantener

una buena higiene del sueño contribuye a mejorar la salud, prevenir enfermedades y aumentar la calidad de vida.

Crear una rutina fija para acostarse y levantarse, limitar las siestas a 45 minutos, moderar el consumo de alcohol y no fumar, no ingerir cafeína hasta 6 horas antes de dormir, incluyendo café, té, refrescos y chocolate. Es importante evitar alimentos pesados, picantes o azucarados antes de dormir, aunque sí se puede comer un refrigerio ligero. Hacer ejercicio regularmente también es recomendable, pero no justo antes de acostarse.

Es aconsejable usar ropa cómoda para dormir y mantener una temperatura agradable en la habitación, así como mantenerla bien ventilada. También es recomendable bloquear ruidos distractorios y minimizar la luz en la habitación, además de evitar usar la cama para actividades no relacionadas con el sueño. El sueño tiene características únicas en ciertas enfermedades mentales, visibles tanto para el paciente como para sus familiares, y puede ser el primer paso para prevenir recaídas.

Esto significa que en ciertos casos los cambios en el patrón de sueño pueden anticipar un empeoramiento de la enfermedad o el comienzo de una nueva crisis.³⁷ El desajuste en el ciclo de sueño y vigilia es un signo común en diversas enfermedades neurodegenerativas. Regular las actividades temporales específicas del sistema inmunológico es una tarea crucial de los ritmos circadianos. Ha sido informado que los patrones diarios de actividad de las proteínas CLOCK, CRY y BMAL1 pueden influir en la liberación de mediadores del sistema inmunitario como citocinas y quimiocinas.

Se encontró que la supresión del receptor nuclear translocador de aril hidrocarburos en cerebro y músculo (BMAL1) in vivo desencadena la activación de las células gliales y la degeneración de las terminales axonales presinápticas. Investigaciones posteriores indicaron que BMAL1 puede influir en la estimulación de las células gliales y el proceso de deterioro neuronal a través de REV-ERB α , un receptor nuclear vinculado al reloj circadiano y activado por BMAL1. De acuerdo con la estrecha conexión entre los ritmos circadianos y la neurodegeneración, se ha comprobado que la melatonina, una hormona natural creada por el cerebro para controlar los ciclos de día y noche, puede ser beneficiosa en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos.²³

7.7.5 Gestionar el estrés.

Son todas las herramientas y habilidades que utilizamos para lidiar con situaciones estresantes y mantener el equilibrio y adaptación. Según Richard Stanley Lazarus, la forma en que una persona reacciona ante una situación estresante se basa en su evaluación personal y en las estrategias de afrontamiento que elija según su interpretación. Se divide en dos fases este test: la valoración primaria implica que la persona evalúa una situación específica centrándose únicamente en cómo afecta de manera inmediata a su bienestar personal.

Según la peligrosidad del impacto inminente, se evaluará la situación como sin importancia (sin riesgo), beneficiosa (ventajosa) o estresante (con posibilidad de riesgo). En una segunda etapa, según la percepción de riesgo de la persona, se llevará a cabo una evaluación de los recursos (físicos, sociales, psicológicos y/o materiales) disponibles para manejar o modificar la situación previamente evaluada. Durante la gestión del estrés, en adición a la evaluación, también jugarán un papel importante los estilos y las estrategias de afrontamiento.

Así, un modelo de manejo del estrés estará compuesto por las evaluaciones hechas por la persona, su forma de afrontamiento (vinculada a su personalidad) y las estrategias que elija implementar. Los rasgos de afrontamiento son las características que definen a un individuo al enfrentarse a situaciones estresantes. Las características son determinantes en las preferencias individuales al seleccionar las estrategias específicas para resolver una situación.

Estos enfoques están vinculados directamente con la personalidad del individuo, algunos optarán por abordar de inmediato los problemas, mientras que otros más reservados preferirán posponer la resolución. Las tácticas de afrontamiento son las destrezas que se usarán en base al entorno, las cuales pueden variar de acuerdo a la circunstancia. Estas tácticas buscarán alcanzar los siguientes objetivos principales: cambiar las condiciones del ambiente, adaptarse a lo negativo, crear una imagen positiva, mantener la estabilidad emocional y fomentar la interacción social son aspectos clave para hacer frente al estrés.

El éxito de las tácticas de manejo de situaciones estresantes varía dependiendo de cómo cada persona las perciba, seleccione métodos y los ponga en práctica, lo que

impactará en su efectividad según su capacidad para adaptarse a la situación y sus recursos. Es fundamental para gestionar el estrés reconocer los riesgos sin minimizarlos ni pasarlos por alto. Recordar que manejar el estrés es un proceso de aprendizaje es crucial, por lo tanto, es necesario mejorar ciertas habilidades.

A continuación, se presentarán herramientas específicamente diseñadas para adolescentes y jóvenes, aunque estas estrategias son útiles para cualquier persona que necesite manejar el estrés. Consejos para manejar el estrés, promover buenos hábitos para mejorar la salud tanto individual como grupal. Utilizar las herramientas proporcionadas más adelante, para desarrollar las actitudes, capacidades y habilidades necesarias para manejar el estrés. Crear lugares para compartir y conectar con otros. Buscar oportunidades donde los jóvenes puedan sobresalir con sus talentos y destrezas. Promover la difusión de los servicios de ayuda psicológica.

Establecer acuerdos con centros deportivos y/o culturales para atraer visitantes y ofrecer actividades recreativas como talleres, conciertos gratuitos y otras dinámicas que fomenten una convivencia saludable. Convertir la respiración controlada en una costumbre como parte de las actividades educativas para la salud. Crear círculos de respiración en grupo es algo que se sugiere. Es aconsejable implementar un programa de promoción de hábitos saludables como táctica para fomentar el bienestar en grupo. Fomentar la creación de mentorías entre los alumnos con el objetivo de formar redes de apoyo e identificar posibles riesgos para la salud, tanto física como mental.³⁸

8. CONCLUSIONES

1. Las infecciones sistémicas, las alteraciones metabólicas, los factores endógenos como la susceptibilidad genética y el estrés psicológico crónico, incrementan la posibilidad de neuroinflamación, que posteriormente desarrollan enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas, teniendo como efectos más importantes: síntomas cognitivos, motores y afectivos.
2. Los factores que inciden para el desarrollo de la neuroinflamación se encuentran: el sedentarismo, una dieta basada en alimentos procesados, estrés crónico, el ambiente, infecciones sistémicas, trastornos del sueño, hábitos tóxicos, consumo de alcohol, tabaco y drogas, generando un cambio en el sistema inmunológico creando una disfunción en la barrera hematoencefálica por lo que permite la activación de la microglía en su fenotipo macrófago activado.
3. Las enfermedades neurodegenerativas más importantes asociadas a neuroinflamación están: enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, Esclerosis lateral amiotrófica, teniendo como características sintomatológicas las alteraciones cognitivas relacionadas con pérdida de la memoria, alteraciones motoras caracterizados por temblor, rigidez, parálisis muscular incapacitando a las personas en la vida diaria.
4. Las enfermedades psiquiátricas más importantes asociadas a neuroinflamación están: Trastornos depresivos, Trastorno afectivo bipolar, Ansiedad generalizada, Trastorno Obsesivo-Compulsivo, Esquizofrenia, Trastorno de estrés postraumático; teniendo como características principales los síntomas como los la tristeza, anhedonia, cansancio, preocupación excesiva, alteración del ritmo del sueño, alucinaciones, psicosis, delirios y pérdida de las capacidades mentales.

5. Para reducir el riesgo de neuroinflamación debemos incluir una alimentación saludable, baja en carbohidratos y rica en frutas, verduras, pescado, frutos secos y aceite de oliva, una rutina de ejercicio regular, medidas de relajación, adoptar una adecuada higiene del sueño y tener la capacidad de gestionar el estrés y acudir a terapia cognitivo-conductual para tratar trastornos mentales y como apoyo para el paciente y sus familiares con enfermedades neurodegenerativas.

6. Los estudios sugieren que el uso de la suplementación con omega-3, zinc, magnesio, son una alternativa para la reducción de la neuroinflamación, así como el cuidado de la microbiota intestinal. También se sugieren el uso de los antidepresivos, especialmente con inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), ya que estos podrían disminuir los niveles plasmáticos de diversas citocinas proinflamatorias, teniendo en cuenta individualizar a cada paciente.

9. RECOMENDACIONES

1. Acudir al médico para realizar un chequeo general con el fin de descartar alguna enfermedad neurodegenerativa y psiquiátrica, ya que la neuroinflamación tiene síntomas inespecíficos como fatiga, lentitud, retraimiento social, dolor, falta de apetito y falta de placer, que pueden ser señales de estar manifestando dichas enfermedades.
2. Realizar práctica física y establecer una dieta saludable como medidas preventivas para evitar o retrasar la aparición de enfermedades neurodegenerativas y mejorar la calidad de vida de los pacientes con trastornos psiquiátricos.
3. Mantener una vida social activa, garantizar un adecuado descanso nocturno y controlar el estrés son tres pilares fundamentales para preservar la salud del sistema nervioso central, disminuyendo el riesgo de presentar enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas.
4. Es importante tener en cuenta que los riesgos de debutar con neuroinflamación se debe a una gran cantidad de factores sin embargo deben ser identificados y manejar de manera personalizada y adaptada a las necesidades y condiciones de cada individuo.
5. Realizar actividades en promoción en salud, por medio del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social a través, de un plan educacional incluyendo a personas de todas las edades para incentivar y adoptar estilos de vida saludables que tenga un impacto positivo.

10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Tabla 1 Cronograma de actividades de la monográfica médica.

ACTIVIDADES	2,023			2,024														
	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre		
Elección del tema	X																	
Elaboración de punto de tesis	X	X	X	X														
Presentación a la COTRAG				X	X	X	X	X	X	X								
Aprobación de punto de tesis								X	X									
Asignación de Revisor								X	X									
Elaboración del plan de Monografía								X	X									
Revisión del plan										X								
Aprobación del plan										X								
Presentación a la COTRAG											X							
Seminario I												X						
Elaboración de informe final												X	X	X	X	X	X	
Revisión del informe															X	X	X	
Seminario II																	X	
Correcciones																	X	X
Entrega de informe final																		X

Fuente: Elaboración propia 2,024.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Splittgerber R. Neuroanatomía Clínica [Internet]. Wolters Klumer 8a ed; 2019. [citado el 25 de junio de 2024] Capítulos 1 y 2 pp. 1-16, 33-61. Disponible en:
<https://www.edicionesjournal.com/Papel/9788417602109/Snell++Neuroanatom%c3%ada+CI%c3%adnica+Ed+8>
2. Bustos-Fernández LM, Hanna-Jairala I. Eje cerebro intestino microbiota. Importancia en la práctica clínica. Rev Gastroenterol Peru [Internet]. 2022 [citado el 27 de junio de 2024];42(2):106–16. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292022000200106
3. Peñafiel Peñafiel MB, Novo Pinos KM. Eje intestino – cerebro – microbiota y su impacto en la salud. RECIAMUC [Internet]. 2023;7(2):566–75. [citado el 30 de junio de 2024] Disponible en: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/1142>
4. Arthur C. Guyton y John E. Hall. Tratado de fisiología médica. [Internet]. 14ª ed. Madrid: Elsevier; 2,021 [citado: 10 julio 2024] Capitulo 78, pp. 966-967. Disponible en: <https://booksmedicos.org/?s=fisiologia+de+guyton>
5. Torres y Diego Fernando Alegria Portilla JSS, editor. La neuroinflamación es ángel o demonio [Internet]. Vol. 9. Common Ground Research Networks.; 2022 [citado: 28 de junio de 2024] Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/368822437_Johns_Hopkins_Medicine_International_La_neuroinflamacion_es_angel_o_demonio
6. Rufín-Gómez LÁ, Vega-Socorro MN, García-García DR. Factores de riesgo que contribuyen a la neuroinflamación crónica y disfunción cerebral. Rev médica electrón [Internet]. 2024 [citado el 15 de julio de 2024];46(0):5287. Disponible en: <https://revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/5287/5887>
7. Charannya Sozheesvari Subhramanyam, Cheng Wang, Qidong Hu*, S Thameem Dheen*, editor. Neuroinflamación mediada por microglia en enfermedades neurodegenerativas [Internet]. Vol. 94. Elsevier Ltd.; 11 de mayo

- de 2019. [citado el 18 de julio de 2024] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1084952118300892?via%3Dihub>
8. Damon J. DiSabato, Ning Quan, Jonathan P. Godbout, editor. Neuroinflammation: the devil is in the details [Internet]. Vol. 2. Journal of Neurochemistry; [citado el 18 de julio de 2024] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26990767/>
 9. el Mar Fernández Arjona M. Papel de la microglía en la neuroinflamación generada mediante neuraminidasa [Internet]. [Avda. Cervantes, n.º 2 Málaga, España]: Universidad de Málaga; 2018. [citado el 20 de julio de 2024] Disponible en: <http://orcid.org/0000-0001-5673-9806>
 10. Menchónabc y Javier Labadcd VSJUNS-PDPJM, editor. Psiconeuroinmunología de los trastornos mentales [Internet]. Vol. 11. Elsevier España, S.L.U.; 2018. [citado el 22 de junio de 2024] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2017.07.006>
 11. Teleanu DM, Niculescu A-G, Lungu II, Radu CI, Vladâcenco O, Roza E, et al. An overview of oxidative stress, neuroinflammation, and neurodegenerative diseases. Int J Mol Sci [Internet]. 2022 [citado el 29 de julio de 2024];23(11):5938. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/11/5938>
 12. McManus RM, Heneka MT. Role of neuroinflammation in neurodegeneration: new insights. Alzheimers Res Ther [Internet]. 2018;9(1) [citado el 30 de junio de 2024]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13195-017-0241-2>
 13. Chen W-W, Zhang X, Huang W-J. Role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases (Review). Mol Med Rep [Internet]. 2018;13(4):3391–6. [citado el 25 de junio de 2024] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2016.4948>
 14. Pardo y Marrian García Hernández ARC. La neuroinflamación como desencadenante del trastorno depresivo [Internet]. Ciudad de Guatemala: Biblioteca medicina USAC; 8 de octubre de 2020. [citado el 1 de julio de 2024] Disponible en: <https://biblioteca.medicina.usac.edu.gt/tesis/pre/2020/016.pdf>

15. Martínez-Tapia RJ, Estrada-Rojo F, Hernández-Chávez AA, Barajas-Martínez A, Islas Escoto S, Navarro L, et al. Neuroinflamación: el ying-yang de la neuroinmunología. Rev Fac Med Univ Nac Auton Mex [Internet]. 2018 [citado el 30 de agosto de 2024];61(5):44–53. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422018000500044
16. Diaz CIE, Caisaguano ADT, Padilla PAR, Avilés GAH, Lascano JEG, Perrazo JIG. Cuidado de la salud mental en los pacientes con sobrepeso y obesidad. SCECD [Internet]. 2019 [citado el 30 de agosto de 2024];9(1). Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_sc/article/view/17249
17. Torres Guerrero H, Ramírez Carreto RJ, Rodríguez Cortés YM, Chavarría Krauser A. The hypothalamic disturbances during obesity: neuroinflammation and metabolic dysfunction/La alteración hipotalámica en la obesidad: neuroinflamación y disfunción metabólica. Rev Mex Trastor Aliment [Internet]. 2023 [citado el 2 de septiembre de 2024];13(2):170–86. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2007-15232023000200170&script=sci_arttext
18. Mónica Adriana Torres-Ramos¹ y Brian Iván Morales-López. Neuroinflamación mediada por los astrocitos en el envejecimiento y la neurodegeneración a través del factor nuclear $\kappa\beta$ y el receptor de hidrocarburos de arilo. [Internet]. Www.uv.mx. 2022 [citado el 7 de septiembre de 2024]. Disponible en: [https://www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2022/32/Torres/Torres-Ramos13\(32\)180722.pdf](https://www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2022/32/Torres/Torres-Ramos13(32)180722.pdf)
19. Rantala MJ, Luoto S, Borráz-León JI, Krams I. Bipolar disorder: An evolutionary psychoneuroimmunological approach. Neurosci Biobehav Rev [Internet]. 2021;122:28–37 [citado el 7 de septiembre de 2024]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.12.031>
20. Divisóna* y Alfonso Forner Juliáb IA. Omega-3 como alternativa nutricional al tratamiento de la esclerosis múltiple. omega-3 as a alternative nutritional TREATMENT FOR MULTIPLE SCLEROSIS [Internet]. el 11 de junio de

- 2018;10(12 junio 2018):99–100. [citado el 7 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6677709>
21. Feliu MS, Fernández I, Slobodianik N. Importance of omega 3 fatty acids in health [Internet]. Bvsalud.org.2021 [citado el 11 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/03/1416624/rsan_22_1_25-32.pdf
22. Jiménez-Guzmán J. Probióticos y enfermedades neurodegenerativas. Agro Productividad [Internet]. 2018 [citado el 11 de septiembre de 2024];11(11). Disponible en: <https://www.revista-agroproductividad.org/index.php/agroproductividad/article/view/1295>
23. Zhang W, Xiao D, Mao Q, Xia H. Role of neuroinflammation in neurodegeneration development. Signal Transduct Target Ther [Internet]. 2023 [citado el 18 de septiembre de 2024];8(1):1–32. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41392-023-01486-5>
24. Chunder R, Schropp V, Kuerten S. B cells in multiple sclerosis and virus-induced neuroinflammation. Front Neurol [Internet]. citado el 18 de septiembre de 2024] 2020;11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2020.591894>
25. Julio Alexander Vera-Vite I Sebastián Baggini-García II Frank Hernández-Hernández III Mónica Mariel Torres-Villamar IV. Fisiopatología de la esclerosis múltiple: características principales. Polo del Conocimiento [Internet]. 10 de enero de 2024;9(2). Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/9257815.pdf>
26. Campuzano Cortina S, Gómez Ruiz I, Suárez Escudero JC. Deterioro cognitivo de origen vascular y demencia vascular esporádica: revisión narrativa de tema basada en la evidencia. Acta Neurol Colomb [Internet]. 2022 [citado el 20 de septiembre de 2024];38(3):172–81. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482022000400172
27. Londoño Salazar M. La importancia de la psicoterapia cognitivo-conductual en el tratamiento de los trastornos mentales. Poiésis [Internet]. 2017 [citado el 20

- de septiembre de 2024];1(33):139. Disponible en: <https://revistas.ucatolicaluisamigo.edu.co/index.php/poiesis/article/view/2504>
28. Agostina Ilari Bonco Lic. Karina M. Mas, Lic. Iris M. Motta, Dra. Rosalia Rowensztein. Prospectivas en psicología [Internet]. Vol. 3. ISSN N° 2469-0066.; 2019. [citado el 20 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.alfepsi.org/wp-content/uploads/2019/09/2019_07_Revista-Prospectiva_carta.pdf#page=27
29. Alonso G. Ana Isabel. González P. Juan Cruz. Aportaciones del psicólogo en las enfermedades neurodegenerativas [Internet]. Copmadrid.org. [citado el 20 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.copmadrid.org/webcopm/publicaciones/gp2009n289a0.pdf>
30. Spielman LJ, Little JP, Klegeris A. Physical activity and exercise attenuate neuroinflammation in neurological diseases. Brain Res Bull [Internet]. 2016;125:19–29. [citado el 20 de septiembre de 2024] Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0361923016300557>
31. Da cuña GP. Aspectos médico-patológicos del zinc. [Ciudad León, España.]: Universidad pública en León; 2021. [citado el 20 de septiembre de 2024] Disponible en: https://buleria.unileon.es/bitstream/handle/10612/13816/TFG_Biotecnologia_PrietoDaCu%C3%B1a_Gema%20%282%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y
32. Maier JAM, Locatelli L, Fedele G, Cazzaniga A, Mazur A. Magnesium and the brain: A focus on neuroinflammation and neurodegeneration. Int J Mol Sci [Internet]. 2022;24(1):223. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24010223>
33. Rojas-Jara C. Efectos negativos del uso de benzodiazepinas en adultos mayores: Una breve revisión. Salud Soc [Internet]. 2019 [citado el 24 de septiembre de 2024];10(1):40–50. Disponible en: <https://revistas.ucn.cl/index.php/saludysociedad/article/view/3611>
34. Juan Camilo Florián Rojas, MD Yuber Andrés Buitrago Ruiz, MD Alexie Vallejo Silva, MD Lina Sofía Morón Duarte. Uso de benzodiazepinas y riesgo de demencia: una revisión sistemática de la literatura [Internet]. [Bogotá, D.C]:

Universidad del Rosario Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud Centro de Investigación en Ciencias de la Salud (CICS) ; 2018. [citado el 24 de septiembre de 2024] Disponible en: <https://repository.urosario.edu.co/server/api/core/bitstreams/749bf7af-c43f-49f2-973c-42e717d726fa/content>

35. Oscar Martín Santiago, Joana Isabel Gonçalves Cerejeira, Isabel Santos Carrasco, Carolina Alario Ruiz, Guillermo Guerra Valera, Carmen Capella Meseguer, editor. Efecto de los antidepresivos sobre la inflamación [Internet]. XXIII Congreso Virtual Internacional de Psiquiatría, Psicología y Salud Mental; 2022. Disponible en: <https://psiquiatria.com/congresos/pdf/1-10-2022-19-pon20.pdf>
36. Sainz Casado Guillermo. Estudio fisiológico de la relajación [Internet]. Uva.es. [citado el 24 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/43123/TFG-G4418.pdf?sequence=1>
37. Medianero Araúz GL. Higiene del Sueño [Internet]. Unpublished; 2022. [citado el 24 de septiembre de 2024]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.13140/RG.2.2.14768.84486>
38. Díaz F, Bernal AO, Molleda CB, de la Villa Moral Jiménez M. Psicología desde el Caribe. 2016 [citado el 6 de octubre de 2024];33:1–13. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/213/21328600007.pdf>
39. [cibersam]. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos mentales DSM-5 [Internet]. Estados Unidos de América: Panamericana; 2014. [citado el 25 de agosto de 2024] Disponible en: <http://www.medicapanamericana.com/>

12. ANEXOS.

Tabla 2 Ficha electrónica para el vaciado de información de la monografía médica.

FICHA BIBLIOGRAFICA	
NO.	
TITULO: Neuroinflamación: el ying-yang de la neuroinmunología	DIRECCIÓN ELECTRÓNICA: (PDF) Neuroinflamación: el ying-yang de la neuroinmunología (researchgate.net)
AÑO: 2,018	AUTOR: Ricardo Jesús Matinés Tapia
BASE DE DATOS: Articulo	IDIOMA: Español
RESUMEN DE CONTENIDO	
<p>El área de la neuroinmunología es un campo que se encuentra en gran desarrollo y que tiene como objetivo el entender las interacciones fisiológicas entre el sistema nervioso central (SNC) y el sistema inmune periférico, llegándose a encontrar que estas relaciones son más importantes de lo que se creía y que por lo tanto son 2 sistemas íntimamente conectados y con una gran dinámica. Por otro lado, la neuroinflamación es activada después de cualquier reto inmunológico, tanto dentro como fuera del SNC, y que puede llevar a generar tantas respuestas enfocadas a la limitación del daño y la restauración del tejido, como a ser un riesgo para el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas en el caso de que este estímulo permanezca de manera crónica.</p>	

Fuente: Elaboración propia 2,024.

Figura 2 Portada Artículo Científico Revista de Investigación Proyección Científica.



Revista de Investigación Proyección Científica
Centro Universitario de San Marcos
ISSN 2957-8582
www.revistacuzam.com
DOI:

Vol. 5 No. 1
Enero-Diciembre
2024

NEUROINFLAMACIÓN COMO RIESGO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS Y PSIQUIÁTRICAS.

NEUROINFLAMMATION AS A RISK OF NEURODEGENERATIVE AND PSYCHIATRIC DISEASES

Alejandra Mishel López de León 1
Alejandramishel2021@gmail.com

Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos USAC. Guatemala.
<https://orcid.org/0009-0004-2079-7413>

RESUMEN

La neuroinflamación tiene un impacto directo en el cerebro y puede afectar la salud y funcionamiento del sistema nervioso de forma significativa. Recientemente, se ha observado un mayor reconocimiento de la neuroinflamación en el campo de la medicina, encontrándose vinculada a diferentes trastornos neurológicos y psiquiátricos como el Parkinson, Alzheimer, Esclerosis múltiple, Huntington, depresión, bipolaridad y ansiedad. El objetivo de esta investigación es analizar los peligros y resultados relacionados con la neuroinflamación en enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas, identificando las causas para sugerir acciones preventivas y terapias que puedan reducir la probabilidad de desarrollar estos trastornos en algún momento de la vida, utilizando recursos como UptoDate, Scielo, Pubmed, Elsevier, medline, con publicaciones en español e inglés.

Palabras clave: Neuroinflamación; neurodegenerativas; psiquiátricas; inflamación; microglía.

ABSTRACT

Brain neuroinflammation has a direct impact on the brain and can significantly affect the health and functioning of the nervous system. Recently, there has been a greater recognition of neuroinflammation in the field of medicine, and it has been linked to different neurological and psychiatric disorders such as Parkinson's, Alzheimer's, Multiple Sclerosis, Huntington's, depression, bipolar disorder and anxiety. The objective of this research is to analyze the dangers and outcomes related to neuroinflammation in neurodegenerative and psychiatric diseases, identifying the causes to suggest preventive actions and therapies that can reduce the probability of developing these disorders at some point in life, using resources such as UptoDate, Scielo, Pubmed, Elsevier, Medline, with publications in Spanish and English.

Keywords: Neuroinflammation; neurodegenerative; psychiatric; inflammation; microglia.

El autor declara que no tiene ningún conflicto de interés. El estudio fue financiado con recursos del autor. *Recibido:* | *Aceptado:* | *Publicado:*

Fuente: Elaborado por el autor, 2,024.