



INTERPSIQUIS

Congreso Virtual Internacional de Psiquiatría, Psicología
y Enfermería en Salud Mental

VINCULACIÓN ENTRE INFLAMACIÓN DE BAJO GRADO Y SALUD MENTAL

David Jorge Pérez Gallego

djperez002@gmail.com

Inflamación de bajo grado, estilo de vida antiinflamatorio

RESUMEN

Recientemente los fenómenos inflamatorios y su modulación están recibiendo gran atención dentro del área de nuestra especialidad, no solo entre el colectivo de los profesionales de la salud sino también en la cultura popular.

A lo largo de esta revisión se pretende exponer el concepto de inflamación de bajo grado, sus características y sus mecanismos intrínsecos matizando las diferencias con respecto a la fisiopatología de la inflamación aguda y relacionándola con el impacto en la salud general así como desarrollando en mayor detalle su implicación perniciosa en la salud mental en base a las últimas evidencias científicas disponibles.

Propondremos un modelo de estilo de vida antiinflamatorio tocando diferentes planos pero haciendo especial hincapié en áreas como la vinculación entre los patrones de sueño, inflamación y salud mental, también trataremos la regulación del estrés de origen ambiental y su influencia sobre la inflamación de bajo grado, la hipótesis de la higiene o los datos disponibles sobre los efectos de la exposición solar entre otros.

SUMMARY

Recently the inflammatory phenomena and their modulation are receiving great attention within the area of our discipline, not only among the group of health professionals but also in popular culture.

Throughout this review we will try to expose the concept of low-grade inflammation, its characteristics and its intrinsic mechanisms, clarifying the differences between the pathophysiology of acute inflammation and the low-grade inflammation, and relating it to

VINCULACIÓN ENTRE INFLAMACIÓN DE BAJO GRADO Y SALUD MENTAL

the impact on general health as well as developing in greater detail its pernicious involvement in mental health, always based on the latest available scientific evidence.

We will propose an anti-inflammatory lifestyle model with special emphasis on areas such as the link between sleep patterns, inflammation and mental health, we will also discuss the regulation of environmental stress and its influence on low-grade inflammation, the hygiene hypothesis or the available data of the effects of sun exposure among other areas.

INFLAMACIÓN AGUDA E INFLAMACIÓN DE BAJO GRADO

En primer lugar consideramos que, de forma previa a exponer los mecanismos de la inflamación aguda, la inflamación de bajo grado y las relaciones que se postulan entre estos fenómenos con respecto a la salud mental, resulta conveniente recordar el concepto de inflamación.

La inflamación es un proceso indispensable para la supervivencia. Celso en el siglo I Antes de Cristo ya hablaba de sus características principales, muy conocidas por el colectivo sanitario: Rubor, calor, dolor e hinchazón. Aún anterior a ello, nos llegan vestigios de la civilización egipcia en los que recogen datos que demuestran conocimiento acerca de la inflamación tres milenios Antes de Cristo.

La inflamación forma parte de la respuesta innata e inespecífica contra agresiones del medio, es un proceso conservado a nivel evolutivo y caracterizado por la activación de células, pertenecientes o no al sistema inmune, y cuyo objetivo es proteger al huésped de agentes externos así como reparar el daño titular que estos puedan ejercer o haber ejercido.

Una respuesta inmune dentro de los parámetros de lo deseable se caracterizará por ser un fenómeno autolimitado, esto es, actuará durante un periodo de tiempo hasta evitar o reparar el daño frente a un agente externo y posteriormente finalizará tras la eliminación de la amenaza. Este proceso debería discurrir de este modo debido a la existencia de diferentes mecanismos de control que evitarían la aparición de daños a tejidos sanos. En caso de que existan déficits en la función de estos mecanismos de feedback negativo se puede producir un proceso de inflamación persistente.

La inflamación crónica de bajo grado presenta unas características diferentes, incluso a nivel de los componentes inmunitarios que recluta, además puede generar cambios severos a nivel orgánico, generando enfermedades no transmisibles y reduciendo la esperanza de vida además de generando efectos deletéreos a nivel de salud mental. Además se trata de un fenómeno que suele verse incrementado con la edad.

VINCULACIÓN ENTRE INFLAMACIÓN DE BAJO GRADO Y SALUD MENTAL

Así como tenemos a nuestro alcance información más clara sobre cuales son los biomarcadores de la inflamación aguda, no disponemos en este momento de marcadores estandarizados para la inflamación crónica de bajo grado. Tienden a emplearse marcadores clásicos de la inflamación aguda como la IL-6, el TNF-alfa, La interleucina-1 y la PCR ajustados por la edad.

A nivel etiológico, el origen de la inflamación crónica de bajo grado es multicausal, y seguramente haya muchos factores que desconocemos, pero si que disponemos de datos robustos que sugieren algunos, siendo destacables entre ellos las infecciones crónicas, la inactividad física, la obesidad, la disbiosis, la dieta inadecuada, el aislamiento, el estrés crónico, las alteraciones circadianas y los xenobióticos.

Si bien a continuación nos centraremos en la relación entre la salud mental y los fenómenos inflamatorios, especialmente en el caso de la inflamación crónica de bajo grado, también buscamos reseñar a lo largo del texto la interrelación del plano puramente orgánico con los fenómenos usualmente catalogados como psiquiátricos. Es por esto por lo que es siempre importante, pero en este caso ineludible, señalar al menos algunos de los principales efectos nocivos de la inflamación de bajo grado a nivel orgánico como sería el caso de la inmunosenescencia, la sarcopenia, la osteoporosis, las enfermedades neurodegenerativas, las enfermedades autoinmunes, el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, el hígado graso, la enfermedad renal crónica y el síndrome metabólico.

INFLAMACIÓN Y SALUD MENTAL

La barrera hematoencefálica es una estructura microvascular compleja, formada por células endoteliales, por los pericitos, la lámina basal abluminal, los astrocitos perivasculares y la microglía. Su objetivo es proteger al cerebro, lo cual hace con bastante eficacia, impidiendo la entrada de sustancias potencialmente dañinas para este órgano. Esto, postulan algunos autores, ha dado argumentos que han favorecido la tendencia innata del ser humano a marcar una distinción entre el terreno de lo "exclusivamente psiquiátrico" del terreno de lo "puramente médico". Tendencia de la cual, por supuesto, tampoco el colectivo sanitario puede deshacerse del todo, al menos no sin esfuerzo.

Muy opuesto a esta visión escindida es el enfoque que vamos a dar en las siguientes líneas, con la teoría inflamatoria, en la que expondremos un modelo en el que la influencia del estado orgánico, en condiciones de inflamación, podrá afectar enormemente al aparato psíquico, aunque a su vez, como podremos ver, algunos inputs recibidos o procesados por el aparato psíquico podrán generar a su vez importantes estímulos inflamatorios.

VINCULACIÓN ENTRE INFLAMACIÓN DE BAJO GRADO Y SALUD MENTAL

La teoría inflamatoria, que sitúa al proceso de la inflamación como agente etiológico, o al menos imbricado en las alteraciones afectivas o en la patogenia de la psicosis, pretende dar un enfoque alterativo a las más clásicas teorías serotoninérgicas, glutamatérgicas o dopaminérgicas entre otras, todas ellas muy centradas en los sucesos que acontecen en la brecha sináptica, así como a teorías del orden piscodinámico. No por ello teniendo intención de sustituirlas, sino buscando una complementariedad y un enfoque más holístico, no considerando que todos los pacientes puedan beneficiarse de un único enfoque y buscando dejar de tratar las diferentes categorías de trastornos mentales como pequeños "todos" homogéneos.

Disponemos de datos de asociación entre patologías psiquiátricas y enfermedades usualmente categorizadas como "orgánicas", esta asociación es tan fuerte que es incluso probable que en la clínica se pueda apreciar con muestras relativamente pequeñas. Es importante señalar que una forma en la que puede manifestarse la inflamación en muchos pacientes es con enfermedades asociadas como pueden ser las cardíacas o la diabetes.

Es conocido el caso del infarto, tras el cual el paciente tiene un 50% de probabilidades de desarrollar síntomas depresivos o en un 20% de los casos, de cumplir criterios diagnósticos de depresión mayor en las semanas inmediatamente posteriores así como de presentar sintomatología ansiosa en un porcentaje amplio de los casos. En el caso de una patología muy prevalente, la artritis reumatoide, más del 40% de los pacientes relatan síntomas depresivos y dificultad para la concentración así como fatiga marcada en el 90% de los casos. En el caso de la esclerosis múltiple, el riesgo de depresión está triplicado así como doblado en el caso de la diabetes Mellitus.

Todos los datos anteriormente expuestos, una minoría de los disponibles, parece que nos señalan una correlación evidente entre enfermedades de cierta entidad, muy relacionadas con fenómenos inflamatorios, y el estado anímico, pero sin que quede claro el papel que pueda estar jugando la inflamación en estos casos si es que lo juega. Por ello en este sentido puede arrojar más luz un metaanálisis realizado en el año 2010, que incluye 24 estudios, en el que se describe como las citocinas inflamatorias TNF-alfa y la interleucina-6 están elevadas con respecto de los sujetos controles en pacientes con depresión. Poco después, en 2012, también se realiza otro metaanálisis, aglutinando 29 estudios y reiterando los hallazgos del anteriormente expuesto, pero además encontrando diferencias estadísticamente significativas en el receptor soluble de la interleucina 2 (sIL-2R).

Si bien la evidencia que aportan los anteriormente citados estudios, es robusta, presenta limitaciones, puesto que ofrece una visión transversal, que pese a que nos muestra una correlación, no es suficiente para mostrar la causalidad de un fenómeno en relación a otro.

VINCULACIÓN ENTRE INFLAMACIÓN DE BAJO GRADO Y SALUD MENTAL

En este sentido es de gran utilidad un estudio de cohortes, en el que, por su naturaleza se realiza un seguimiento en el tiempo y por tanto sí que podría aportar información sobre causalidad. Este estudio de cohortes se realiza en 2014, con una n de 4500 y se centra en la medición de los niveles plasmáticos de interleucina-6 y proteína C reactiva. Su planteamiento es muy interesante dado que las muestras son recogidas cuando los pacientes tenían 9 años. Tras ajustar los distintos factores de confusión, el tercio de los pacientes que a los 9 años tenían los niveles de interleucina-6 más elevados, comparados con el tercio de los niños con los niveles de interleucina-6 más bajos, mostraron de forma estadísticamente significativa, un riesgo mayor de padecer depresión a los 18 años así como de padecer experiencias psicóticas. En el caso de los desordenes psicóticos, que no experiencias, no se llegó a alcanzar la significación estadística pero sí que se apreció una relación "dosis dependiente" con la IL6. En el caso de las mediciones PCR no se llegó a alcanzar la significación estadística.

Aunque este estudio nos orienta ya a pensar más en causalidad que en coexistencia de estos fenómenos, es interesante disponer de algún otro estudio, preferentemente con gente no tan joven, puesto que la edad podría presentar un sesgo por diferentes motivos, por ello es interesante observar como hay conclusiones en el mismo sentido en un artículo publicado en Nature en 2017.

En este último estudio se emplearon datos de una cohorte de 2068 pacientes basada en una población de adultos de 50 años o más (English Longitudinal Study of Ageing) en la que se analizaron en 2004, 2008 y 2012 las cifras de PCR de pacientes sin clínica depresiva fijando un dintel en la cifra de 3 mg/l. Aunque no se logró la significación estadística en hombres, en el caso de las mujeres la inflamación sistémica, dada por este marcador de inflamación, se asoció, de forma estadísticamente significativa, con un mayor riesgo de futuros síntomas depresivos.

Hasta el momento únicamente hemos aportado estudios que parecen confirmar la hipótesis de que el estado inflamatorio de bajo grado puede causar problemas psiquiátricos, si bien no hemos aportado información sobre las hipótesis subyacentes que pueden explicar a que se debe esto. Un modelo explicativo incluye un neurotransmisor ubicuo en los textos de psiquiatría, la serotonina y su precursor: El triptófano.

Hay que destacar que solo una mínima parte del triptófano procedente de los alimentos se emplea en la síntesis de serotonina, la práctica totalidad se degrada a nivel hepático a través de la ruta de la kinurenina. El triptófano se cataliza por la triptófano dioxigenasa (TDO) generando dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD). Este proceso también puede darse a nivel extrahepático mediante la enzima indoleamina 2,3 dioxigenasa (IDO) presente en el cerebro.

VINCULACIÓN ENTRE INFLAMACIÓN DE BAJO GRADO Y SALUD MENTAL

En condiciones normales esta última ruta está prácticamente inactiva pero las citocinas proinflamatorias como el Interferon-gamma y el Factor de Necrosis Tumoral-alfa inducen la actividad de laIDO. Esto resulta a nivel psiquiátrico, de capital importancia, dado que la disminución de triptófano por la activación de esta ruta puede reducir la síntesis de serotonina.

Además de la deplección serotoninérgica, la kinurenina, principal metabolito del triptófano, traspasa fácilmente la barrera hematoencefálica pudiendo generar a nivel cerebral compuestos neuroactivos al metabolizarse en alguna de estas dos ramas:

- **3-Hidroxixinurenina (3-HK)**, que genera radicales libres pudiendo causar estrés oxidativo y peroxidación lipídica y **ácido quinolínico (QA)** agonista del receptor NMDA. Origen principalmente microglial.

- **Ácido quinurénico (KA)**: Antagonista del receptor NMDA, podría ser neuroprotector. Principalmente de origen astrocitario.

Además, sabemos en relación a diferentes estudios, que en contexto de exposición a citocinas inflamatorias las neuronas tienen una mayor tendencia a la apoptosis. Además la neurogénesis también está reducida así como la capacidad de formar nuevas sinapsis mermada. Todo esto, junto a la deplección serotoninérgica, podría explicar por qué en situación de mayor inflamación la respuesta al tratamiento antidepresivo se ve mermada.

Pese a toda la evidencia anterior, y modelos explicativos plausibles, resulta interesante exponer, pese a lo controvertido de los mismos, la evidencia disponible en modelos animales con un enfoque de tipo ensayo clínico, que puede superar las limitaciones de los estudios de cohortes y así poder poner a prueba las hipótesis que de ellos obtenemos. Es bien cierto que los modelos animales presentan problemas por la complejidad mayor de la psique humana, pero parece claro que los conflictos éticos que pueda generar la experimentación con humanos justifican su empleo. Se dispone de ciertos modelos de interés, como el de la suspensión de la cola, el de la natación forzada o el agua endulzada para valorar su estado anímico.

El primer conflicto que nos encontramos es que podría resultar complicado distinguir las alteraciones comportamentales derivadas de cortejo sintomático que podríamos llamar pseudocatarral, fruto del aumento de citocinas, de un estado depresivo debido a la carencia de lenguaje y posibilidad de comunicación de los modelos animales. Debe darse en los ratones una validación de comportamiento y una validación farmacológica que descarten que sus peores resultados en las pruebas derivan de un estado de rendimiento disminuido por malestar antes de asumir que derivan de un estado depresivo inducido por el aumento de citocinas.

VINCULACIÓN ENTRE INFLAMACIÓN DE BAJO GRADO Y SALUD MENTAL

En el estudio con modelo animal que presentamos a continuación se esperó un tiempo prudencial tras la inyección de un lipopolisacárido (que dará lugar a una respuesta inflamatoria) hasta que la motricidad del ratón había vuelto a la normalidad y su ingesta e hidratación, se apreciaron, permanecían normales. En ese momento se observó como en las pruebas de natación forzadas y suspensión de la cola había aun así un peor rendimiento y la tendencia a elegir agua azucarada, que representa un modelo de anhedonia, se reducía. Pero resulta de sumo interés saber, que en caso de realizar un pretratamiento con fármacos antidepresivos, la ingesta reducida de agua azucarada en ratas tratadas con LPS40 desaparece así como la disminución del rendimiento de las ratas tratadas con citocinas inflamatorias.

Aunque ciertamente no hemos localizado ensayos de la misma calidad metodológica en humanos, o que incluyan variables como el pretratamientos con antidepresivos, si que hay datos de la respuesta a nivel psíquico en relación a la inducción artificial de fenómenos inflamatorios en pacientes respetando límites éticos. Esto se debe a existencia situaciones de la práctica médica habitual como la la vacunación para la inmunización pasiva o la administración de interferón para el tratamiento de algunas enfermedades crónicas así como el bloqueo de las cascadas inflamatorias con algunos fármacos.

En la literatura se recoge que un tercio de los enfermos tratados con interferón desarrollan síntomas depresivos a las pocas semanas de la administración de dicho fármaco. También se recoge una situación antitética; con fármacos bloqueantes de la cascada inflamatoria en enfermedades inflamatorias crónicas se disponen de datos de efectos euforizantes, especialmente con anti TNF, aunque ciertamente estos datos no son robustos y sería interesante una investigación mas sistematizada al respecto.

Estas prácticas clínicas, con cierta adaptación, son susceptibles de ofrecer abundantes datos de la relación entre procesos psíquicos y su relación con fenómenos inflamatorios. En un ensayo clínico de 2009 doble ciego, aleatorizado, cruzado, controlado con placebo, la vacunación con fiebre tifoidea, pero no con placebo, generó un aumento de interleucina-6 circulante y una reducción significativa del estado de ánimo a las 3 horas. El deterioro del estado de ánimo asociado con la inflamación se correlacionó en resonancia magnética funcional con una mayor actividad dentro de la corteza cingulada anterior subgenual (sACC). Además, el cambio de humor asociado con la inflamación redujo la conectividad de sACC a la amígdala, la corteza prefrontal medial, el núcleo accumbens y el surco temporal superior.

VINCULACIÓN ENTRE INFLAMACIÓN DE BAJO GRADO Y SALUD MENTAL

Todo lo narrado hasta ahora podría dar una falsa sensación de falta de importancia de los procesos mentales, los inputs, la forma de procesamiento de las vivencias, los sistemas familiares, los modelos de crianza y nuestra mochila experiencial, que quedarían a la sombra de los procesos inmunitarios, grandes protagonistas, en los que habría que poner toda la atención en relación a la aparición de patología psiquiátrica. Esto no es así puesto que la relación de aparato psíquico con sistema inmune no es unidireccional, sino que lo que los datos parece sugerir es que forman parte de un todo multirrelacionado, los procesos psíquicos influyen en el sistema inmune y este, a su vez, en nuestra forma de procesar y en nuestra tendencia a experimentar de un modo u otro mismas situaciones.

La literatura disponible parece sugerir que las personas que han sufrido infancias traumáticas tienen una tendencia mayor a presentar mayores niveles de citocinas proinflamatorias tanto en la niñez como en la edad adulta. Además parece evidente que los eventos vitales adversos influirán enormemente en el estado anímico, por ejemplo el 80% de las depresiones se precede de un evento vital estresante, pero, de acuerdo al paradigma que se nos presenta con todo lo anteriormente expuesto, cabe preguntarse si el sistema inmunitario está también implicado en esto.

No todo evento estresante es igual, existen una serie de ellos, los eventos estresantes mayores, que parece ser que incrementan en nueve veces las posibilidades de presentar una depresión. En una corte neozelandesa se recoge una duplicación de las posibilidades de deprimirse en niños que habían presentado maltrato, aislamiento o pobreza. La cuestión es que estos eventos no impactan solo en el estado anímico, es reseñable que el riesgo de un infarto esta duplicado en una persona recién enviudada. La cohorte neozelandesa antes mencionada presenta una duplicación de la tasa de depresión pero también de obesidad, con su correspondiente correlato fisiopatológico así como de pobreza y de aislamiento. El maltrato o el tener que atender a personas dependientes según la literatura también produciría un incremento de la proteína C reactiva y de las citocinas proinflamatorias.

Como podemos irnos figurando, no todos los factores estresantes que se relacionan con la inflamación, especialmente si son de instauración larvada, tienen por que ser de un tan elevado impacto emocional, se ha observado en diferentes estudios que eventos ansiógenos menores, como los detonados por dar una conferencia en público producen una elevación de citocinas proinflamatorias y de PCR.

Los datos expuestos hasta ahora parecen mostrarnos una interrelación del sistema inmune, ubicuo, y el aparato psíquico, si bien influido por otras áreas, principalmente focalizado en el cerebro. Aunque antes hemos mostrado un modelo de la influencia de las citocinas inflamatorias a nivel sináptico y en el tejido neuronal, estos eventos obedecen a factores que son posibles por una preprogramación genética previa.

VINCULACIÓN ENTRE INFLAMACIÓN DE BAJO GRADO Y SALUD MENTAL

Cabría preguntarse que influencia puede tener la información genética en estos eventos. Además es bien sabido que en diferentes patologías psiquiátricas como la esquizofrenia, el trastorno bipolar o la depresión mayor, hay una carga genética identificable. Es capital por ello averiguar si esto puede aunarse de algún modo con la información hasta ahora dada en torno a los fenómenos inflamatorios.

Un reciente metaanálisis publicado en 2018 y basado en 135,458 casos y 344,901 controles ha identificado 44 loci asociados con características clínicas de depresión mayor así como con regiones cerebrales implicadas en este fenómeno que exhiben diferencias anatómicas en los casos. Todos los humanos tienen, dentro de un rango, cierto número de factores de riesgo genético para la depresión mayor, implicando esto una medida continua de riesgo subyacente para el desarrollo del fenotipo clínico. Muchos de estos genes, como era de esperar, eran ya conocidos por codificar proteínas para el sistema nervioso, pero también muchos de ellos lo eran por su importancia de cara a codificar proteínas del sistema inmune. Por ejemplo el gen individualmente más asociado con la depresión de los 44 es el conocido como Olfactomedin 4, relacionado con la inflamación intestinal como respuesta a las bacterias

De gran importancia también es un estudio que en 2014 se publicaba en Nature. Se trata de un estudio multifase de asociación de genoma de esquizofrenia contando con hasta 36,989 casos y 113,075 controles en el que se obtuvo información novedosa, identificando 83 loci hasta el momento desconocidos.

En el momento actual se conocen más de 300 genes que incrementan el riesgo de esquizofrenia. Siendo el gen más fuertemente asociado el gen del factor 4 del complemento, de gran importancia para el sistema inmune. El riesgo de esquizofrenia está aumentado en personas con variantes genéticas de mayor actividad de este gen. Además en modelos animales se ha observado un daño sináptico en caso de alteraciones de este gen.

Ciertamente no se trata de haber encontrado el núcleo de la enfermedad mental, es de justicia reconocer que el efecto de estos genes es modesto. Pero es revelador el hecho de que estén tan relacionados con el sistema inmune. Esto aunado a otros datos ya conocidos, como que nacer en meses invernales, con mayor exposición a las infecciones, favorezca la aparición de esquizofrenia posteriormente en la edad adulta, si que parece que, junto a las constelaciones de datos que van llegando, nos van marcando un camino de investigación en el que los fenómenos inflamatorios estarán muy presentes.

VINCULACIÓN ENTRE INFLAMACIÓN DE BAJO GRADO Y SALUD MENTAL

ESTILO DE VIDA ANTIINFLAMATORIO

Existen diferentes fuentes de inflamación crónica de bajo grado en el día a día en las que además, hemos podido observar que, de mantenerse, producen una repercusión negativa a nivel psicopatológico, por lo que desarrollar estrategias para su atenuación o incluso su supresión, es de gran importancia en el medio y largo plazo. Por otra parte hábitos que mejoren estresores como pueden ser el dolor o la propia ansiedad también, en base a los datos que hemos ofrecido previamente, pueden generar una mejoría en esta inflamación de bajo grado, que de nuevo, por retroalimentación positiva, resultará en beneficios a nivel psicopatológico.

Descanso

Diferentes estudios controlados en humanos parecen señalar que la reducción de forma aguda del sueño generaría un aumento de mediadores inflamatorios. Entre otros podemos citar un estudio en el que sometía a los participantes a una vigilia experimental de 24 horas, También se aprecian elevaciones de dichos mediadores en el caso de restricciones continuadas pero menores del sueño, como el descenso a 6 horas de sueño diarias o a 4 horas. Por otra parte está descrito en la literatura y es apreciable en la práctica clínica, lo habitualmente que se presentan de forma comórbida los problemas de sueño con la patología psiquiátrica, en muchas ocasiones en forma de circuitos de retroalimentación positiva.

Exposición solar

Basándonos en diversos estudios sobre la activación de sistemas de recompensa por la exposición a los rayos solares, en los conocimientos existentes de neuroquímica así como en los comportamientos observados en modelos humanos y animales, podemos obtener ideas interesantes acerca de la importancia de la vinculación entre sol, estado anímico y dolor, los cuales a su vez están altamente vinculado a fenómenos inflamatorios.

Los queratinocitos presentes en la epidermis generan una molécula denominada proopiomelanocortina (POMC) tras la exposición solar, incluso con dosis bajas de UV. De esta molécula se derivan las melanotropinas que contribuyen al bronceado, otras moléculas, y β -endorfinas. Se recoge en la literatura un aumento en el umbral del dolor, reversible por el antagonismo farmacológico de los opioides, con la elevación de B-endorfina. Además está descrito en diferentes estudios una asociación entre el aumento de los niveles de B-endorfina y el refuerzo de conductas, sensaciones gratificantes, euforia e incluso juega un papel destacado en las vías de recompensa de varios psicoestimulantes. Además tras la exposición a la radiación ultravioleta derivada de la luz solar, la piel libera mediadores antiinflamatorios como la vitamina D y el óxido nítrico.

VINCULACIÓN ENTRE INFLAMACIÓN DE BAJO GRADO Y SALUD MENTAL

Cuidado de la salud intestinal y la permeabilidad intestinal

La permeabilidad intestinal es una característica funcional de la barrera intestinal, que puede ser medida mediante la cuantificación del flujo a través de la pared intestinal.

Múltiples estudios parecen indicar que la barrera intestinal tiene gran importancia a la hora de evitar una respuesta inflamatoria excesiva contra la microbiota. La incapacidad de regular esta respuesta inflamatoria puede dar lugar a fenómenos inflamatorios negativos para la salud intestinal y sistémica.

Entre los diferentes factores que pueden influir en un mal funcionamiento de la barrera intestinal tenemos diferentes agentes etiológicos como son los factores nutricionales, las infecciones, las toxinas, el exceso de higiene, el déficit de exposición a algunas extirpes bacterianas, las enfermedades sistémicas o la hipoperfusión intestinal.

Modulación de la higiene

Evidentemente los avances a nivel de medidas higiénicas han supuesto un gran avance para la humanidad, con un aumento de la esperanza de vida, reducción de infecciones y mejora en la morbi-mortalidad de algunas condiciones. Pese a esto se postula que estas medidas, como otras intervenciones en la salud, podrían no estar exentas de efectos secundarios.

La teoría de la higiene así como la del importante papel de los "viejos amigos" si bien están relativamente extendidas, sus mecanismos internos aun presentan sombras. Una recopilación de estudios tanto en humanos como en animales en bases de datos informatizadas como pubmed y medline parecen sugerir que un grupo de organismos, a los que en algunos estudios se denomina "viejos amigos" han coevolucionado con el ser humano desde hace milenios y han jugado un papel de gran importancia en la génesis de la tolerancia inmune ante estímulos potencialmente proinflamatorios pero que no suponen un riesgo real.

La ausencia de estos "viejos amigos" en la sociedad actual por el escaso contacto con el ecosistema natural en el que estos microorganismos habitan así como la excesiva higiene y el tratamiento al que se somete a los alimentos podría estar generando un aumento de respuesta inflamatoria en poblaciones vulnerables.

Existen estudios que apuntan a una relación entre este fenómeno y la génesis de enfermedad inflamatoria intestinal o el asma pero también podría esto estar dando lugar a una disminución de la resiliencia frente a fenómenos depresógenos como la inflamación generada por estresores sociales o incluso por fenómenos proinflamatorios puramente físicos.

VINCULACIÓN ENTRE INFLAMACIÓN DE BAJO GRADO Y SALUD MENTAL

INCREMENTO DE LA CONEXIÓN SOCIAL

Parece intuitivo que el aislamiento social genera un empeoramiento anímico en muchas personas, habiendo además mayor vulnerabilidad en algunos individuos, se han propuesto múltiples explicaciones para este fenómeno. Estudios recientes sugieren que podría haber un sustrato inflamatorio de trasfondo.

Un estudio del departamento de Hematología y Oncología de departamento de medicina de la Universidad de California pone de manifiesto tanto en humanos como en modelos simios que experimentan aislamiento social percibido que estos dos grupos de participantes presentan una expresión génica inflamatoria aumentada.

Otros estudios también parecen mostrar una respuesta aumentada al estrés estadísticamente significativa en personas que padecen soledad frente a aquellas que no, y que se manifestaría en un incremento de la actividad de las células NK y del fibrinógeno. También se recogen datos estadísticamente significativos de un nivel mayor de cortisol tras levantarse en los participantes en situación de soledad.

REDUCCIÓN DEL ESTRÉS

En las líneas precedentes hemos expuesto previamente como los eventos vitales estresantes pueden generar inflamación y a su vez clínica depresiva, estando ambos muy relacionados. Si bien los estímulos ansiógenos mayores, psíquicamente muy dañinos y proinflamatorios son en muchos casos difíciles de evitar, los estímulos ansiógenos menores probablemente sean más habituales, controlables y la constante exposición más insidiosa a los mismos pueda tener mucho que ver con patrones de inflamación de bajo grado. Hablamos de ejemplos cotidianos como el que expusimos previamente de dar una conferencia en público. Es por ello que frente a este tipo de situaciones, ineludibles, debemos encontrar mecanismos para poder hacerlas frente con el menor malestar, además de encontrar estrategias de reducción y limitación de la ansiedad que eviten la perpetuación del estímulo puntual en el tiempo, especialmente en los colectivos más vulnerables.

Adecuada nutrición

De gran importancia. Va a hablar de ello de forma detallada un compañero de mesa.

Realizar ejercicio físico

De gran importancia. Va a hablar de ello de forma detallada un compañero de mesa.

VINCULACIÓN ENTRE INFLAMACIÓN DE BAJO GRADO Y SALUD MENTAL

BIBLIOGRAFÍA

1. Furman, D., Campisi, J., Verdín, E., Carrera-Bastos, P., Targ, S., Franceschi, C., et al. (2019, diciembre). *Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span*. Recuperado 12 de marzo de 2020, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31806905>
2. Santos, J. L., Sánchez-Morla, E. M., & Aparicio A.I. (2016). *Esquizofrenia: tratamiento de los síntomas negativos y cognitivos*. Ed GLOSA. 1ª Ed.
3. Bullmore, E. (2018). *The inflamed mind*. A radical new approach to depression. Short Books, Unit 316, ScreenWorks, 22 Highbury Grove, London, N5 2ER.
4. Liu, Y., Ho, R. C & Mak, A. (2012, agosto). *Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF-α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression*. Recuperado 1 de marzo de 2020, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21872339>
5. Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Rheim, E. K., & Lanctôt, K. L. (2020, marzo). *A meta-analysis of cytokines in major depression*. Recuperado 1 de marzo de 2020, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20015486>
6. Bullmore, E. (2018). *Inflamed depression*. The lancet. THE ART OF MEDICINE VOLUME 392, ISSUE 10154, P1189-1190. Recuperado 1 de marzo de 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32356-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32356-0)
7. *Inflamación*. (s.f.). En Wikipedia. Recuperado el 15 de marzo de 2020 de <https://es.wikipedia.org/wiki/Inflamación>
8. *Barrera_hematoencefálica*. (s.f.). En Wikipedia. Recuperado el 15 de marzo de 2020 de https://es.wikipedia.org/wiki/Barrera_hematoencefálica
9. Vázquez, M. (2015). *Depresión: una nueva forma de entenderla y atacarla*. Febrero 3, 2020, de Fitness revolucionario Sitio web: <https://www.fitnessrevolucionario.com/2015/10/31/depresion-y-inflamacion/>

VINCULACIÓN ENTRE INFLAMACIÓN DE BAJO GRADO Y SALUD MENTAL

10. Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008, enero 1). *From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain*. Recuperado 2 de marzo de 2020, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2919277/>
11. Harrison, N. A., Brydon, L., Walker, C., Gray, M. A., Steptoe, A & Critchley, H. D. (2009, septiembre 1). *Inflammation Causes Mood Changes Through Alterations in Subgenual Cingulate Activity and Mesolimbic Connectivity*. Recuperado 2 de marzo de 2020, de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322309003965>
12. Bell, J. A., Kivimäki, M., Bullmore, E. T., Steptoe, A., MRC ImmunoPsychiatry Consortium & Carvalho, L. A. (2017, agosto). *Repeated exposure to systemic inflammation and risk of new depressive symptoms among older adults*. Recuperado 26 de febrero de 2020, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28809860>
13. Wray, N. R., Ripke, S., Mattheisen, M., Trzaskowski, M., Byrne, E. M., Abdellaoui, A et al. (2018, marzo). *Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression*. Recuperado 26 de febrero de 2020, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29700475>
14. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2014, julio 22). *Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci*. Recuperado 1 de marzo de 2020, de https://www.nature.com/articles/nature13595?error=cookies_not_supported&code=5065ec41-88c7-4d38-8e31ea9c00cb595e
15. Rook, G. A., Lowry, C. A & Raison, C. L. (2010, diciembre 6). *Inflammation, sanitation, and consternation: loss of contact with coevolved, tolerogenic microorganisms and the pathophysiology and treatment of major depression*. Recuperado 20 de febrero de 2020, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21135322>

VINCULACIÓN ENTRE INFLAMACIÓN DE BAJO GRADO Y SALUD MENTAL

16. Cole, S. W., Capitanio, J. P., Chun, K., Arevalo, J. M., Ma, J., Cacioppo, J. T. Et al. (2015, diciembre). *Myeloid differentiation architecture of leukocyte transcriptome dynamics in perceived social isolation*. Recuperado 20 de febrero de 2020, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2659867>
17. Steptoe A, A., Brydon, L., Kunz-Ebrecht, S. R & Owen, N. (2004, junio). *Loneliness and neuroendocrine, cardiovascular, and inflammatory stress responses in middle-aged men and women*. Recuperado 20 de febrero de 2020, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15041083>
18. Belkaid, Y., & Hand, T. (2014, marzo 27). *Role of the Microbiota in Immunity and inflammation*. Recuperado 4 de marzo de 2020, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4056765/>
19. Bischoff, S. C., Barbara, G., Buurman, W., Ockhuizen, T., Schulzke, J. D., Serino, M. Et al. (2014, noviembre 18). *Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy*. Recuperado 1 de marzo de 2020, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4253991/>
20. Fell, G. L., Robinson KC, K. C., Mao, J., Woolf, C. J., & Fisher, D. E. (2014, junio). *Skin β -endorphin mediates addiction to UV light*. Recuperado 27 de febrero de 2020, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24949966>
21. Roth-Deri I, I., Green-Sadan, T & Yadid, G. (2008, septiembre). *Beta-endorphin and drug-induced reward and reinforcement*. Recuperado 1 de marzo de 2020, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18602444>
22. Mullington, J. M., Simpson, N. S., Meier-Ewert, H. K., & Haack, M. (2010, octubre). *Sleep loss and inflammation*. Recuperado 1 de marzo de 2020, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21112025>

VINCULACIÓN ENTRE INFLAMACIÓN DE BAJO GRADO Y SALUD MENTAL

23. Gorman, S., Black, L. J., Feelisch, M., Hart, P. H., & Weller, R. (2015, mayo). *Can skin exposure to sunlight prevent liver inflammation?* Recuperado 1 de marzo de 2020, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25951129>