

Citocinas y sistema nervioso: relación con la esquizofrenia

Luis Javier Ramírez-Jirano,^a Sandra Fabiola Velasco-Ramírez,^b
Gloria Aleida Pérez-Carranza,^a Carolina Domínguez-Díaz,^a
Oscar Kurt Bitzer-Quintero^a

Cytokines and nervous system: relationship with schizophrenia

Schizophrenia is a heterogeneous disorder of mental symptoms and alterations, characterized by presenting abnormal ideas and perceptions, in which the individual loses contact with reality as a result of a complex neuropsychological disorganization, which affects the affective, intellectual and behavioral functioning; as well as inducing a significant social dysfunction.

The etiology of schizophrenia is extremely complex, and is not very clear yet; it is believed to be the result of the combination of genetic factors and the environment. Numerous neurotransmitters have been implicated in this disease, as is the case of dopamine, serotonin and glutamate.

The role of the inflammatory process in the pathogenesis of schizophrenia has been postulated, where a prenatal immune "challenge" during the second trimester of pregnancy can be key to the development of the disease.

Some of the pro-inflammatory cytokines (TNF-alpha, IL-1beta and IL-6) play a key role in the processes of modulation of the nervous system functions related to affective, emotional and social alterations in subjects with schizophrenia.

The mechanisms associated with inflammation and the anti-inflammatory defense system that may be associated with the development of schizophrenia are still unknown.

This review was intended to address schizophrenia, in regards to the mechanisms associated with inflammation and the anti-inflammatory defense system in its development.

Keywords

Schizophrenia
Cytokines
Neurotransmitter Agents
Inflammation
Nervous System

Palabras clave

Esquizofrenia
Citocinas
Neurotransmisores
Inflamación
Sistema Nervioso

La esquizofrenia es un trastorno heterogéneo de síntomas y alteraciones mentales crónicas y graves, caracterizadas por presentar ideas y percepciones anormales, que ocasiona al individuo que la padece perder el contacto con la realidad, esto a consecuencia de una compleja desorganización neuropsicológica,^{1,2,3} afectando así su funcionamiento afectivo, intelectual y de comportamiento, dando lugar a una disfunción social significativa.^{1,4,5}

Las manifestaciones de la esquizofrenia se dividen en síntomas positivos y negativos, y se le pueden añadir otros síntomas, llamados cognitivos. Los síntomas positivos son rasgos que aparecen, "nuevos" o "añadidos", en el individuo como resultado del trastorno, y que normalmente no se observan en las personas sanas. Los síntomas positivos incluyen distorsión de la realidad (por ejemplo: delirios, alucinaciones) y trastornos del pensamiento. Frecuentemente, estos síntomas responden bien al tratamiento. Los síntomas negativos son deficiencias en las emociones y el comportamiento normales, y pueden confundirse con la depresión. Los síntomas se dividen en expresión reducida de la emoción (por ejemplo, hablar sin moverse o con una voz monótona), y en abolición (falta de motivación para comenzar o continuar con una tarea). Los síntomas cognitivos constituyen una merma en la atención, memoria y ciertas funciones ejecutivas que incluyen mala comprensión de la información y su uso para tomar decisiones, así como dificultad para concentrarse o prestar atención.⁶

Etiología

La etiología de la esquizofrenia sigue siendo desconocida, las explicaciones sobre su origen son complejas y los mecanismos fisiopatológicos involucrados no son muy claros; se cree que es el resultado de la combinación de factores genéticos y del medio ambiente.⁷

Un daño o alteración severa durante el neurodesarrollo es capaz de generar efectos detrimentales a largo plazo en el cerebro. Estudios epidemiológicos proveen de evidencia sobre factores perinatales que incluyen al medioambiente, las alteraciones prenatales y las complicaciones obstétricas, como infecciones por patógenos microbianos y otras infecciones durante el embarazo,⁸ incrementan el riesgo de trastornos del neurodesarrollo, expresándose como retraso mental, problemas

^aInstituto Mexicano del Seguro Social, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, División de Neurociencias, Neuroinmunomodulación. Guadalajara, Jalisco, México

^bUniversidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, Departamento de Química. Guadalajara, Jalisco, México

Comunicación con: Oscar Kurt Bitzer Quintero
Teléfono: 33 3668 3000, extensión 31949
Correo electrónico: neuronim26@yahoo.com

Recibido: 05/03/2018

Aceptado: 26/04/2019

La esquizofrenia es un trastorno heterogéneo de síntomas y alteraciones mentales, caracterizadas por presentar ideas y percepciones anormales, en el que el individuo pierde contacto con la realidad a consecuencia de una compleja desorganización neuropsicológica, lo cual afecta el funcionamiento afectivo, intelectual y de comportamiento; asimismo, conlleva una disfunción social significativa. La etiología de la esquizofrenia aún no está establecida con claridad.

Numerosos neurotransmisores han sido implicados en esta enfermedad, como es el caso de la dopamina, la serotonina y el glutamato.

Se ha postulado el papel del proceso inflamatorio en la patogenia de la esquizofrenia, donde un “desafío” inmune prenatal durante el segundo trimestre de la

gestación puede ser clave para el desarrollo de la enfermedad.

Algunas de las citocinas proinflamatorias (TNF-alfa, IL-1beta e IL-6) juegan un papel clave en los procesos de modulación de las funciones del sistema nervioso relacionadas con alteraciones afectivas, emocionales y sociales en los sujetos con esquizofrenia.

Aún se desconocen los mecanismos asociados con la inflamación y el sistema de defensa antiinflamatorio que pudieran intervenir en el desarrollo de la esquizofrenia.

Esta revisión tuvo el propósito de tratar sobre la esquizofrenia, en lo que respecta a los mecanismos asociados con la inflamación y el sistema de defensa antiinflamatorio en su desarrollo.

de aprendizaje, problemas neurosensoriales, disfunción y anomalías cerebrales estructurales, entre otros, que pueden contribuir al riesgo de desarrollar esquizofrenia.⁷

Genes y medio ambiente

Mientras que la influencia del medio ambiente es importante para el desarrollo de la esquizofrenia, los factores externos generalmente no son suficientes para desarrollar el trastorno, se ha sugerido que actúan en paralelo con la regulación alterada del genoma mediada por efectos medioambientales durante el embarazo o en los recién nacidos.^{7,9} Se han identificado variantes de genes que predisponen a desarrollar esquizofrenia, como es el caso del gen interrumpido de la esquizofrenia 1 (*DISC1*, *disrupted in schizophrenia 1*) y del gen de neuregulina 1 (*NRG1*). El *DISC1* es uno de los genes más prometedores como candidato para el desarrollo de esquizofrenia y otras psicosis; estudios biológicos refieren el papel del *DISC1* en la etapa de neurodesarrollo temprano y en procesos de regulación sináptica.^{7,10}

El *NRG1* es otro de los genes candidatos para el desarrollo de la esquizofrenia, se expresa durante las sinapsis del sistema nervioso central (SNC) y regula varios procesos del neurodesarrollo, que incluyen la migración neuronal, la mielinización, la plasticidad sináptica, además de que presenta funciones semejantes a las de un neurotransmisor. Un estudio reciente reportó que una mutación del *NRG1* (cambio de valina por leucina) se asocia con el incremento de citocinas proinflamatorias (TNF-alfa, IL-1beta e IL-6), lo que sugiere un papel clave de esta mutación en la desregulación inmune presente en la esquizofrenia.^{7,9,10}

Se puede decir que la esquizofrenia es un trastorno influenciado por genes que se expresan generalmente después de la adolescencia, esto conduce a pensar que lo que se denomina como esquizofrenia es en realidad la expresión fenotípica de un amplio espectro, que va desde trastornos de menor severidad como el “trastorno esquizoide”, hasta una esquizofrenia con predominio de síntomas negativos.

Adicionalmente a esto, se ha demostrado que la esquizofrenia es familiar, presentándose de manera predominante en los hijos o hermanos del paciente,^{1,3} en dichas familias es frecuente también que se presenten otro tipo de psicosis.¹

Neurotransmisores y esquizofrenia

Dopamina

Se ha prestado especial atención al papel de la dopamina (DA) en las neuronas de la vía mesolímbica del cerebro, la DA ha sido implicada en estudios sobre neurotransmisores y su relación con la esquizofrenia. Se ha demostrado, además, que las drogas psicotrópicas, como la cocaína y las anfetaminas, provocan la liberación de DA y suelen exacerbar los síntomas psicóticos de la enfermedad.¹¹ La hipótesis “dopaminérgica de la esquizofrenia” propone que el exceso de activación de los receptores dopaminérgicos D2 es la causa de los síntomas positivos de la esquizofrenia.^{11,12}

Serotonina

Los fármacos de nueva generación denominados antipsicóticos atípicos, como la clozapina, pueden ser igualmente eficaces que los antipsicóticos típicos. Los antipsicóticos atípicos tienen la capacidad de afectar la función de la serotonina (5-HT) y, probablemente, tienen un menor efecto en el bloqueo de DA. Esto ha llevado a plantear la “hipótesis serotoninérgica de la esquizofrenia”, que hace referencia a las alteraciones en la función de la 5-HT durante el desarrollo del SNC; la activación de la corteza prefrontal por medio de un receptor 5-HT2A alterado o bien por una interacción aberrante alterada entre DA y 5-HT.¹¹

Glutamato

Se sugiere que la disfunción glutamatérgica es capaz de contribuir a la patogénesis de la esquizofrenia.¹³ La administración de fenciclidina o ketamina (antagonistas del complejo receptor de N-metil-D-aspartato-glutamato (NMDA) a individuos sanos asemeja los síntomas y los problemas cognoscitivos de la esquizofrenia.^{11,13}

La información generada a conducido a proponer la “hipótesis glutamatérgica de la esquizofrenia”, en la cual se propone que la utilización de antagonistas del NMDA puede agravar la aparición de síntomas positivos, negativos y de alteraciones cognoscitivas en pacientes con esquizofrenia.¹³

El incremento de neurotransmisión glutamatérgica en la corteza cingulada anterior en la esquizofrenia es consistente con la hipótesis de la disminución de la función del receptor NMDA. Esta hipótesis postula que un mecanismo a través del cual se incrementa la liberación de glutamato (Glu) puede producir la disfunción de receptores de NMDA en interneuronas GABAérgicas, lo que conduce a una desinhibición de neuronas piramidales glutamatérgicas y a la liberación de Glu.^{13,14}

Estrés oxidativo y esquizofrenia

La esquizofrenia se ha relacionado de manera estructural y funcional con alteraciones en el cerebro, aunque la patogénesis de la enfermedad no está completamente comprendida. La gran mayoría de la investigación en esquizofrenia se ha centrado en el sistema dopaminérgico; sin embargo, la evidencia en este trastorno no es del todo contundente y se ha basado principalmente en el efecto de medicamentos antipsicóticos sobre los receptores dopaminérgicos. Una hipótesis alternativa propone que este trastorno involucra alteraciones en el desarrollo neuronal, alteraciones en la neurotransmisión, otorga un papel a las infecciones virales, y a la disfunción autoinmune, entre otras.¹⁵

Se ha demostrado que existe una alteración en el sistema de defensa antioxidante en los pacientes con esquizofrenia. La alteración en función de las membranas puede ser secundaria a la patología generada por los radicales libres, y esto puede contribuir a algunos de los aspectos específicos de la sintomatología de la esquizofrenia, además de provocar complicaciones para su tratamiento.^{15,16}

Los radicales libres son especies químicas altamente reactivas generadas durante los procesos metabólicos normales, que involucran al oxígeno y el óxido nítrico, que incluyen la cadena de transporte de electrones en la mitocondria, la enzima nicotinamida adenina dinucleótido fosfato en su forma oxidada (NADPH oxidasa), la autooxidación de ácidos grasos insaturados y las catecolaminas. El aumento del estrés oxidativo, debido al aumento en la producción de radicales libres y/o a la deficiencia en los sistemas antioxidantes, es lo que conduce a la peroxidación lipídica.^{15,16}

Se ha sugerido que el aumento de la actividad de barrido del sistema antioxidante superóxido dismutasa, en ausencia

de un aumento de la producción de superóxido, puede deprimir las reacciones dependientes de radicales libres, algunas de las cuales son catalizadas por oxigenasas, lo cual resulta en una baja significativa en la producción de catecolaminas, observada en pacientes con esquizofrenia.¹⁵

Otra molécula implicada en el sistema antioxidante de defensa es el glutatión (GSH), el cual desempeña un papel clave en el metabolismo, transporte, señalización oxidación-reducción y la protección celular. Se han observado deficiencias en GSH en la corteza prefrontal de pacientes con esquizofrenia, así como sus niveles reducidos en el líquido cefalorraquídeo (LCR).¹⁷

Se cree que las alteraciones en los niveles de neurotransmisores claves en esquizofrenia pueden ser generadas por el estrés oxidativo y la disfunción de la membrana, lo que sugiere una conexión entre el estado oxidativo y la fisiopatología de múltiples neurotransmisores alterados en la esquizofrenia.^{15,16}

Inflamación y esquizofrenia

La presencia de citocinas proinflamatorias como TNF-alfa, IL-1beta e IL-6, contribuye a la aparición de diferentes estados psíquicos, como el denominado comportamiento de la enfermedad (*sickness behavior*), a alteraciones en la regulación del ciclo de sueño y a una exacerbada elevación en la presión sanguínea en pacientes que cursan con depresión mayor.^{17,18,19}

Se ha postulado el papel del proceso inflamatorio en la patogenia de la esquizofrenia, un “desafío” inmune prenatal durante el segundo trimestre de la gestación puede ser clave para el desarrollo de esquizofrenia, se sugiere que la infección por un patógeno no es el mecanismo fundamental que desencadena este trastorno, sin embargo, la respuesta inmune alterada de la madre ante una infección persistente y crónica, sí puede relacionarse con un incremento en el riesgo de padecer la enfermedad al nacimiento.^{16,18,20,21}

Se considera que para el desarrollo de la esquizofrenia se encuentran involucrados el sistema nervioso, el sistema inmune y el sistema vascular; asimismo, se ha propuesto que algunas de las psicosis que aparecen en este trastorno son el resultado del daño al sistema microvascular cerebral, iniciado por la presencia de procesos inflamatorios determinados por los genes que se expresan en presencia de factores del medio ambiente y que, a su vez, disparan respuestas inflamatorias.²⁰ Se ha observado un riego sanguíneo alterado en pacientes con esquizofrenia, donde es particularmente relevante el grado de alteración en el sistema microvascular en el SNC, con una marcada reducción en la perfusión cerebral anterior, denominada *hipofrontalidad* en la esquizofrenia. El decremento en el flujo sanguíneo frontal está asociado con la aparición de síntomas negativos. Además de las anomalías en el flujo sanguíneo en la corteza frontal, se ha observado un flujo alterado en la corteza cingulada, en el tálamo, ganglios basales, la corteza parietal y el cerebelo.^{19,20}

Se ha demostrado que un incremento en los niveles maternos de IL-8, durante el segundo y tercer trimestre de la gestación, se asocia con un riesgo elevado de padecer

esquizofrenia. La exposición fetal a IL-8 da como resultado un aumento en el volumen de LCR ventricular, además, se ha observado una asociación importante entre la IL-8 materna y la disminución del volumen de la corteza entorrinal izquierda y la corteza cingulada posterior derecha, en el caudado derecho y en el giro temporal superior derecho de algunos pacientes con esquizofrenia.^{17,20}

Algunas de las citocinas proinflamatorias (TNF-alfa, IL-1beta e IL-6) juegan un papel clave en procesos de modulación de funciones del sistema nervioso, relacionadas con alteraciones afectivas, emocionales y sociales en sujetos con esquizofrenia;²¹ por ejemplo, la administración de moléculas capaces de inducir la liberación de este tipo de citocinas induce un comportamiento de tipo anhedónico, además de alteraciones sociales en modelos animales; este tipo de alteraciones se encuentran ligadas a los síntomas negativos de esquizofrenia. Por otro lado, la inflamación periférica que incrementa la liberación de IL-6, ha sido asociada a la aparición de síntomas negativos, como deficiencias en la atención sostenida y retraso psicomotor.^{16,21}

La respuesta inflamatoria periférica en individuos afectados con esquizofrenia se hace evidente por la presencia de factores proinflamatorios específicos en suero y plasma, entre los que se incluyen la prostaglandina-E2 (PGE2), la proteína C reactiva (PCR) y las citocinas proinflamatorias (TNF-alfa, IL-1beta, IL-6 e IL-8). Las citocinas proinflamatorias son esenciales para generar una respuesta inflamatoria que incluye reacciones febriles, la activación de células fagocíticas (macrófagos), la permeabilidad vascular y la liberación de mediadores inflamatorios derivados del plasma, como la bradicinina y los componentes del sistema de complemento. En la periferia, las citocinas son generadas y liberadas por células endoteliales activadas y por células del sistema de fagocitos mononucleares como monocitos, macrófagos, y células dendríticas; por otro lado, los linfocitos T helper-1 (Th1) son capaces de secretar cantidades importantes de citocinas proinflamatorias. Recientemente se han identificado cambios funcionales en la actividad inflamatoria mediada por células Th1 en pacientes con esquizofrenia.^{21,22}

La activación de los sistemas de respuesta inflamatoria en la esquizofrenia es capaz de alterar procesos cognitivos; existe una correlación positiva entre la severidad del déficit cognoscitivo con TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, y la proteína C reactiva y S100B.^{21,23} Estudios experimentales en modelos animales sugieren que el espectro de alteraciones cognitivas en los pacientes esquizofrénicos afecta, primariamente, procesos de funciones ejecutivas, de atención sostenida y de memoria de trabajo.²¹ Además de que las citocinas proinflamatorias pueden alterar procesos de plasticidad sináptica, los cuales proveen el sustrato neuronal clave para múltiples aspectos del aprendizaje y la memoria.^{21,24,25}

Un mecanismo neuronal alternativo (no exclusivo) por el cual la actividad de las citocinas proinflamatorias puede afectar las funciones cognoscitivas se relaciona con la vía de las kinureninas;²¹ un desbalance en la liberación local de citocinas por células de la microglía, aunado a un aumento en la función de los astrocitos, puede resultar en la expresión alterada y/o en la activación de enzimas catalíticas involucradas en esta vía; lo cual a su vez resulta en una producción no controlada de ácido kinurénico (KYNA, por

sus siglas en inglés), el KYNA es un potente antagonista de receptores NMDA, actúa sobre el sitio de glicina del receptor y se ha asociado con una señalización glutamatérgica alterada por receptores NMDA en sujetos con esquizofrenia.^{21,24}

Por otro lado, las citocinas juegan un papel importante en la aparición de síntomas psicóticos positivos en sujetos con esquizofrenia, en este contexto es de especial interés el papel de las citocinas proinflamatorias sobre la síntesis y liberación de DA y de noradrenalina.^{21,25}

Se ha demostrado que las alteraciones en los niveles de las citocinas en la esquizofrenia pueden variar de acuerdo a la presentación clínica;²⁵ existen niveles elevados del receptor antagonista de IL-1 (IL-1Ra) y del receptor soluble a IL-12 (sIL-12R) en algunos pacientes. La IL-1beta, la IL-6 y el factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta) se encuentran elevados en el primer episodio de la enfermedad de manera muy aguda, es posible normalizar sus niveles con un tratamiento adecuado, mientras que los niveles de IL-12, IFN-gamma, TNF-alfa y de sIL-12R permanecen elevados aún después del tratamiento con fármacos antipsicóticos. Estos parámetros dispersos de niveles de citocinas pueden variar en diferentes grupos de pacientes, dependiendo de factores externos como el tabaco, dieta, estados de estrés y obesidad,²⁵ así como por variantes genéticas de cada individuo.^{26,27}

Es claro que el medioambiente y la predisposición genética influyen en la aparición de trastornos del espectro autista y de la esquizofrenia. Los factores del medioambiente ejercen su influencia sobre procesos celulares específicos (toxinas), efectos a corto plazo de drogas o, indirectamente, por manipulación de la expresión de genes, hormonas, efectos a largo plazo de drogas, activación del sistema inmune, ejercicio excesivo, etc.^{28,29}

En las dos últimas décadas ha tomado gran importancia el interés por el proceso de activación inflamatoria en la esquizofrenia, y de qué manera éste contribuye a la severidad de la enfermedad.^{21,22} En contraste con esto, se le ha otorgado poca importancia al papel de la actividad antiinflamatoria y de procesos de inmunosupresión que ocurre simultáneamente con las alteraciones proinflamatorias mencionadas previamente.²¹

Sistemas de defensa antiinflamatoria y esquizofrenia

Se han observado niveles periféricos elevados del receptor antagonista de IL-1 soluble (sIL-1Ra) en pacientes con esquizofrenia; este receptor es capaz de bloquear los efectos proinflamatorios de esta citocina, como la producción de las respuestas febriles, la inducción de proteínas de fase aguda, la activación de células-T, de células-B y de células endoteliales. Se ha demostrado también una expresión sobreexpresada del receptor soluble a IL-2 (sIL-2R), este receptor bloquea la unión de la IL-2 a la membrana y evita la traducción de señales dependientes de esta citocina. La inhibición de IL-2 y la sobreexpresión de sIL-2R contribuyen al proceso antiinflamatorio en pacientes con esquizofrenia.^{21,28}

Otra de las citocinas con propiedades antiinflamatorias importantes es la IL-10, que es capaz de antagonizar con las actividades biológicas y/o con la síntesis y liberación de otras moléculas inflamatorias; se ha reportado una señalización alterada de IL-10 en pacientes con esquizofrenia; estos pacientes presentan variaciones genéticas en la región promotora que facilita su transcripción y síntesis proteica. La esquizofrenia se ha asociado también con aumento en la liberación periférica de TGF-beta. En el contexto de la inflamación, el TGF-beta exhibe potentes funciones antiinflamatorias e inmunosupresoras, al inhibir la síntesis de citocinas proinflamatorias y controlar la actividad y el desarrollo de células asesinas naturales (*natural killer*), células-T y células-B.^{21,28,29}

El aumento concurrente, en la actividad pro y antiinflamatoria, en la esquizofrenia se extiende hasta el sistema inmune periférico, se ha observado que este tipo de pacientes no solamente muestran niveles elevados de monocitos proinflamatorios, células-T activadas CD3+ CD25+ y células-Th17 proinflamatorias, sino que además despliegan niveles importantes de células-T reguladoras CD4+ CD25^{high} FoxP3 antiinflamatorias y de IL-4. Una implicación interesante de estos descubrimientos es que, en la esquizofrenia las redes de monocitos activados y de células-T activadas, involucran procesos pro y antiinflamatorios.^{16,20,21}

Se les ha prestado poca atención a los procesos pro y antiinflamatorios en SNC, se ha demostrado una expresión reducida de genes y/o proteína de sIL-1Ra y del receptor a TGF-beta en diferentes áreas del cerebro. Los niveles de los receptores solubles a IL-6 (sIL-6R) se encuentran elevados en el LCR de pacientes con esquizofrenia; asimismo, existe una importante correlación positiva entre el sIL-6R en el LCR y la severidad de la sintomatología en la esquizofrenia. En contraste con otros receptores solubles de citocinas como sIL-1Ra y sIL-2R, el sIL-6R no bloquea o atenúa la señalización de IL-6, sino que actúa como un agonista de las funciones de esta citocina y las incrementa.^{7,17,24,28}

El “lado oscuro” de la actividad

antiinflamatoria

Aunque el control de la actividad proinflamatoria debida a un incremento en la actividad antiinflamatoria e inmunosupresora es deseable y benéfica en las enfermedades inflamatorias crónicas, puede influir negativamente sobre la salud y el estado fisiológico del paciente, en la esquizofrenia se encuentra alterado un número importante de funciones básicas fisiológicas y metabólicas; un ejemplo claro de esto es el riesgo elevado de enfermedades cardiovasculares, en particular de infarto al miocardio, la evidencia sugiere que la administración de medicamentos antipsicóticos en pacientes con un primer episodio puede ser un factor que contribuya a la disfunción cardíaca,²¹ además de otros cambios

fisiológicos que pueden manifestarse como obesidad, hiperglucemia, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2.^{16,21,24}

Es importante hacer notar que un gran número de pacientes con esquizofrenia son fumadores y utilizan drogas recreativas; un consumo excesivo de este tipo de drogas puede contribuir a la aparición de enfermedad cardiovascular en esquizofrenia. El tabaco y el consumo de cannabis tienen potentes efectos inmunosupresores.²¹

Otro de los efectos adversos asociados con un aumento en la actividad antiinflamatoria e inmunosupresora se relaciona con el incremento en la susceptibilidad a padecer infecciones y la incapacidad del sistema inmune para responder efectivamente en un proceso infeccioso. La esquizofrenia se ha asociado con aumento en la vulnerabilidad a infecciones junto con una respuesta inmune alterada inducidas por los patógenos. Dos de las infecciones más comunes en pacientes con esquizofrenia son las ocasionadas por citomegalovirus (CMV) y *Toxoplasma gondii*. Se ha implicado directamente a los sistemas antiinflamatorios, especialmente a través de la señalización por IL-10, en la respuesta inmune a CMV, un aumento o una reducción en la actividad antiinflamatoria de IL-10 deteriora o facilita la replicación viral en el huésped afectado. La infección con el protozoario *T. gondii* se ha reportado de manera frecuente en pacientes con esquizofrenia, comparados con sujetos que no la padecen.^{17,21} El incremento en los niveles de IL-10 periférica en pacientes con esquizofrenia está acompañada por una baja importante en la capacidad de respuesta de otra citocina, el interferón gamma (IFN-gamma), la presencia o el incremento en la seropositividad a *T. gondii* o la intensidad de la infección en estos pacientes, puede relacionarse directamente con el deterioro o con el incremento en la producción de IFN-gamma y de IL-10 respectivamente.^{17,21,24}

Conclusiones

Aún se desconocen los mecanismos asociados con la inflamación y el sistema de defensa antiinflamatorio que puedan estar asociados con el desarrollo de la esquizofrenia. Existe un desbalance en el sistema inmunológico que propicia las alteraciones en la liberación de neurotransmisores: el estrés oxidativo, el sistema de defensa contra patógenos y los procesos necesarios para el neurodesarrollo, sin embargo, es necesario que se realicen más investigaciones para comprenderlos en su totalidad y esto proporcione la evidencia necesaria para su adecuado tratamiento y prevención.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Ferrero-Rodríguez LM, Pérez-Magín IM, Gómez-Padrón EI, Loynaz-Fernández CS, Rodríguez-Rodríguez A. Algunas características anatómicas del encéfalo del esquizofrénico. *Rev Cubana Invest Biomed.* 2004;23(3): 163-8.
2. Onstad S, Skre I, Torgersen S, Kringlen E. Twin concordance for DSM-III-R schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 1991;83(5):395-401.
3. Solter V, Thaller V, Bagarić A, Karlović D, Crnković D, Potkonjak J. Estudio de la esquizofrenia comórbida con la adicción alcohólica. *Eur J Psychiatr.* 2004;18(1):14-22.
4. Hoff AL, Kremen WS. Neuropsychology in schizophrenia: an update. *Current Opinion in Psychiatry.* 2003;16(2): 149-55.
5. Kaymaz N, van Os J, Murray et al. (2004) revisited: is bipolar disorder identical to schizophrenia without developmental impairment? *Acta Psychiatr Scand.* 2009; 120(4):249-52. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01472.x>
6. Dean L. Schizophrenia. En: Pratt V, McLeod H, Rubinstein W, Dean L, Kattman B, Malheiro A et al. Eds. *Medical Genetics Summaries.* Bethesda (MD), USA: National Center for Biotechnology Information; 2012. Última actualización, 6 de febrero de 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62008/>
7. Jenkins TA. Perinatal complications and schizophrenia: involvement of the immune system. *Front Neurosci.* 2013; 7:110. DOI: 10.3389/fnins.2013.00110
8. Brown AS, Patterson PH. Maternal infection and schizophrenia: implications for prevention. *Schizophr Bull.* 2011;37(2):284-90. DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq146>
9. Alvarez MJ, Roura P, Osés A, Foguet Q, Solà J, Arrufat FX. Prevalence and clinical impact of childhood trauma in patients with severe mental disorders. *J Nerv Ment Dis.* 2011;199(3):156-61.
10. O'Tuathaigh CM, Babovic D, O'Sullivan GJ, Clifford JJ, Tighe O, Croke DT, et al. Phenotypic characterization of spatial cognition and social behavior in mice with 'knockout' of the schizophrenia risk gene neuregulin 1. *Neuroscience.* 2007;147(1):18-27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.03.051>
11. Takano H. Cognitive Function and Monoamine Neurotransmission in Schizophrenia: Evidence From Positron Emission Tomography Studies. *Front Psychiatry.* 2018;9:228; 1-8. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00228>
12. Sarkar C, Basu B, Chakroborty D, Dasgupta PS, Basu S. The immunoregulatory role of dopamine: an update. *Brain Behav Immun.* 2010;24(4):525-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.10.015>
13. Merritt K, McGuire P, Egerton A. Relationship between Glutamate Dysfunction and Symptoms and Cognitive Function in Psychosis. *Front Psychiatry.* 2013; 4:151. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00151>
14. White R, Krämer-Albers EM. Axon-glia interaction and membrane traffic in myelin formation. *Front Cell Neurosci.* 2014;7:284. DOI: <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00284>
15. Yao JK, Keshavan MS. Antioxidants, redox signaling, and pathophysiology in schizophrenia: an integrative view. *Antioxid Redox Signal.* 2011;15(7):2011-35.
16. Müller N. The role of anti-inflammatory treatment in psychiatric disorders. *Psychiatr Danub.* 2013;25(3):292-8.
17. Ellman LM, Deicken RF, Vinogradov S, Kremen WS, Poole JH, Kern DM, et al. Structural brain alterations in schizophrenia following fetal exposure to the inflammatory cytokine interleukin-8. *Schizophr Res.* 2010; 121(1-3):46-54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.05.014>
18. Dickerson DD, Bilkey DK. Aberrant neural synchrony in the maternal immune activation model: using translatable measures to explore targeted interventions. *Front Behav Neurosci.* 2013;7:217. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00217>
19. Hanson DR, Gottesman II. Theories of schizophrenia: a genetic-inflammatory-vascular synthesis. *BMC Med Genet.* 2005;6:7. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2350-6-7>
20. Barron H, Hafizi S, Andreazza AC, Mizrahi R. Neuroinflammation and Oxidative Stress in Psychosis and Psychosis Risk. *Int J Mol Sci.* 2017;18(3). DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18030651>
21. Meyer U. Anti-inflammatory signaling in schizophrenia. *Brain Behav Immun.* 2011;25(8):1507-18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.05.014>
22. Markham JA, Koenig JI. Prenatal stress: role in psychotic and depressive diseases. *Psychopharmacology (Berl).* 2011;214(1):89-106. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00213-010-2035-0>
23. Canetta SE, Brown AS. Prenatal Infection, Maternal Immune Activation, and Risk for Schizophrenia. *Transl Neurosci.* 2012;3(4):320-7. DOI: <https://doi.org/10.2478/s13380-012-0045-6>
24. Schmitz T, Chew LJ. Cytokines and myelination in the central nervous system. *TheScientificWorldJOURNAL.* 2008;8:1119-47. DOI: <https://doi.org/10.1100/tsw.2008.140>
25. Smyth AM, Lawrie SM. The neuroimmunology of schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2013;11(3):107-17. DOI: <https://doi.org/10.9758/cpn.2013.11.3.107>
26. Kästner A, Grube S, El-Kordi A, Stepniak B, Friedrichs H, Sargin D, et al. Common variants of the genes encoding erythropoietin and its receptor modulate cognitive performance in schizophrenia. *Mol Med.* 2012;18:1029-40. DOI: <https://doi.org/10.2119/molmed.2012.00190>
27. Roussos P, Haroutunian V. Schizophrenia: susceptibility genes and oligodendroglial and myelin related abnormalities. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:5. DOI: <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00005>
28. Michel M, Schmidt MJ, Mirnics K. Immune system gene dysregulation in autism and schizophrenia. *Dev Neurobiol.* 2012;72(10):1277-87. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3435446/>
29. Poon VY, Choi S, Park M. Growth factors in synaptic function. *Front Synaptic Neurosci.* 2013;5:6. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2013.00006>

Cómo citar este artículo: Ramírez-Jirano LJ, Velasco-Ramírez SF, Pérez-Carranza GA, Domínguez-Díaz C, Bitzer-Quintero OK. Citocinas y sistema nervioso: relación con la esquizofrenia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2019;57(2):107-12.