

Factores de riesgo que contribuyen a la neuroinflamación crónica y disfunción cerebral

Risk factors that contribute to chronic neuro-inflammation and brain dysfunction

Lorenzo Ángel Rufín-Gómez^{1*}  <https://orcid.org/0000-0001-5299-6426>

Martha Noraida Vega-Socorro¹  <https://orcid.org/0000-0002-1534-4792>

Diana Rosa García-García¹  <https://orcid.org/0000-0002-2234-1418>

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Matanzas, Cuba.

* Autor para la correspondencia: lorenzo.rufin1953@gmail.com

RESUMEN

El estilo de vida saludable conlleva un comportamiento adaptable, que es fundamental para la salud mental del hombre e incluye aspectos relacionados con los factores ambientales. La revisión tuvo como objetivo mostrar los avances en las investigaciones sobre los factores de riesgo que contribuyen a la neuroinflamación crónica, sus efectos a nivel cerebral, así como el papel de un estilo de vida saludable en promover la neuroplasticidad. Para ello se realizaron búsquedas principalmente en la base de datos PubMed, y como resultado, se confirmó una asociación positiva entre los estados inflamatorios subclínicos surgidos de estilos de vida poco saludables, y la neuroinflamación crónica con la consecuente neurodegeneración. Lo anterior derivó como conclusión que algunos factores de riesgo como la dieta poco saludable, la obesidad, el estrés, la depresión, la falta de ejercicio físico y los desórdenes del ciclo circadiano son factores conductuales modificables, que deben ser objeto de atención y solución, tanto en lo individual como en lo social. Todo ello resulta un aspecto preocupante en el tema de las enfermedades neurodegenerativas y su enorme costo para la sociedad futura.



Palabras clave: neuroinflamación; microglía; estrés; obesidad; enfermedades neurodegenerativas.

ABSTRACT

A healthy lifestyle involves adaptive behavior, which is fundamental for men's mental health, and includes aspects related to the environmental factors. The review aimed to show advances in research on the risk factors that contribute to chronic neuro-inflammation, its effects at the brain level, as well as the role of a healthy lifestyle in promoting neuroplasticity. For this purpose, searches were carried out mainly in the PubMed database, and as a result, a positive association was confirmed between subclinical inflammatory states arising from unhealthy lifestyles, and chronic neuro-inflammation with consequent neuro-degeneration. The above led to the conclusion that some risk factors such as unhealthy diet, obesity, stress, depression, lack of physical exercise, and circadian cycle disorders are modifiable behavioral factors, which should be the object of attention and solution, both individually and socially. All of this is a worrying aspect of the issue of neurodegenerative diseases and their enormous cost for future society.

Key words: neuro-inflammation; microglia; stress; obesity; neurodegenerative diseases.

Recibido: 06/07/2023.

Aceptado: 23/06/2024.

INTRODUCCIÓN

El estilo de vida saludable repercute en la calidad de vida del ser humano; incluye aspectos relacionados con los factores medioambientales y su interacción con el mismo, como la dieta, la obesidad, el estrés, la depresión, la actividad física, y el ciclo circadiano, entre otros, que afectan la plasticidad neuronal (neuroplasticidad).

Según estudios recientes, estos factores influyen sobre la actuación del cerebro y la longevidad cognoscitiva mediante modificaciones complejas de las células inmunes del cerebro, denominadas células microgliales. Estas actúan cambiando su fenotipo y modulando su actividad funcional ante los diferentes eventos, con el propósito de contribuir a la homeostasis del cerebro y reconstituir las redes nerviosas que refuerzan la protección ante las enfermedades neurodegenerativas (alzhéimer, párkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, entre otras).



La exposición a estímulos, como un comportamiento adaptable al medioambiente, una dieta adecuada y saludable, la actividad física, se asocia positivamente con el impacto favorable en la conectividad sináptica y morfología neuronal, reformando la estructura y modificando las funciones del sistema nervioso, es decir, la neuroplasticidad.^(1,2)

Aunque en la periferia del organismo la inflamación implica la infiltración de leucocitos en el tejido dañado, en el cerebro esto solamente ocurre si se da una disrupción de la barrera hematoencefálica (BHE), debido a la infiltración de los leucocitos. Como respuesta se producirá la activación de la microglía —sistema propio de células especiales que se ocupan de proporcionar la inmunidad, constituyendo células fagocíticas mononucleares residentes (macrófagos) que cubren esa función.^(3,4)

El estado de activación crónica de la microglía induce a una respuesta excesiva, provocando una neuroinflamación crónica que contribuye a la pérdida sináptica y de neuronas, características estas de las enfermedades neurodegenerativas.⁽⁵⁾ Por otra parte, los estados inflamatorios de bajo grado o subclínicos son comunes en numerosos padecimientos que se manifiestan de forma crónica en los individuos. Noticias como “La obesidad afecta la memoria y el aprendizaje”, “Las dietas grasas activan las células microgliales devorando las conexiones neuronales”, “El estrés crónico conduce al estado depresivo”, “La depresión provoca daños en el hipocampo”, entre otras, se difunden diariamente.

La presente revisión tuvo como objetivo mostrar los avances en las investigaciones sobre los factores de riesgo que contribuyen a la neuroinflamación crónica, sus efectos a nivel cerebral, así como el papel de un estilo de vida saludable en promover la neuroplasticidad.

MÉTODOS

En las últimas dos décadas, se han alcanzado notables avances tecnológicos que han permitido un minucioso estudio del cerebro, así como la comprensión de los mecanismos de la neurodegeneración y sus posibles aplicaciones en acciones preventivas y terapéuticas. Este asunto motivó a realizar una revisión de los artículos científicos publicados recientemente.

Se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed con el empleo de las siguientes palabras clave, tanto en inglés como en español: “sistema nervioso central”, “neuroinflamación”, “microglía”, “estrés”, “obesidad”, “dieta obesogénica” y “enfermedades neurodegenerativas”.

Posteriormente, se llevó a cabo una revisión de los artículos más novedosos, publicados durante los últimos cinco años (con excepción de algunos a las que se hace referencia por su relevancia histórica) en inglés y español. Además, se incluyeron artículos de investigación y de revisión de literatura, que permitieron la comprensión de los principales mecanismos neuroinflamatorios en los que se encuentra involucrada la microglía, a través de un abordaje del tema desde la investigación básica con roedores, u observacional en seres humanos. Se excluyeron aquellos artículos cuyo enfoque fuera marcadamente clínico o terapéutico.



DISCUSIÓN

Según lo aportado en investigaciones recientes, en el cerebro de un individuo sano existe una vigilancia inmunológica mínima; es decir, las células microgliales se mantienen en un estado de relativo reposo. Sin embargo, cuando el sistema inmunológico periférico es activado por un estímulo antigénico específico, inclusive en estados inflamatorios subclínicos, sus componentes celulares tienen la capacidad de ingresar al parénquima cerebral en condiciones patológicas, que promueven la inflamación del endotelio y la neuroinflamación, debido a una disrupción de la BHE. Esto promueve la migración de leucocitos hacia el cerebro y compromete su integridad. Como consecuencia se activan las células de la microglía que actúan como sensores del microambiente cerebral, dando lugar a la respuesta neuroinflamatoria y sus potenciales efectos degenerativos.^(1,2)

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⁾

Se plantea que el consumo excesivo de azúcares simples y grasas, que contribuyen a la obesidad, puede interferir con los circuitos normales entre las neuronas del hipotálamo, a tal grado que se detona un proceso inflamatorio en esta región del cerebro. Lo anterior ha sido comprobado en estudios relativos al mantenimiento del balance energético (equilibrio entre la cantidad de energía consumida y la cantidad de energía utilizada o almacenada), cuyo proceso es regulado estrictamente por el cerebro, asignado a una pequeña estructura dentro del mismo llamada hipotálamo. Esta estructura dicta las señales de hambre y saciedad en determinados momentos; en condiciones normales, indica cuándo debemos comer y cuándo detenernos.

Ciertas investigaciones corroboran esta hipótesis; por ejemplo, un caso particular de estudio patológico del tejido del cerebro en humanos tuvo lugar de individuos obesos con índice de masa corporal (BMI > 30) *post mortem*, cuyo análisis reveló un aumento de la proliferación de células microgliales reactivas y cambios morfológicos indicativos de elevada activación microglial en el hipotálamo, en comparación con los individuos normopeso (BMI < 25).⁽⁷⁾

En la actualidad, existe elevado consenso científico en que las dietas ricas en calorías producen obesidad y al mismo tiempo alteran a las microglías, las cuales empiezan a



fagocitar sin control las conexiones de las neuronas dañadas, e incluso las no dañadas. Recientemente se comprobó en un estudio con ratones obesos que presentaron déficits de memoria y aprendizaje espacial; es decir, mostraban una reducida capacidad para adquirir y retener características del entorno, como la localización de distintos objetos. Los resultados del análisis del tejido cerebral de estos animales revelaron la presencia de células microgliales activadas en hipocampo —área implicada en distintos procesos cognitivos—, con una marcada disminución del número de espinas dendríticas o terminales neuronales que sirven como receptores de impulsos nerviosos.⁽⁸⁾

Los investigadores del Instituto de Neurociencia de Princeton también estudiaron la obesidad inducida por una dieta hipercalórica en ratones machos, donde los resultados mostraron la destrucción de las espinas dendríticas neuronales por parte de las células inmunes de la microglía; observando que en los ratones obesos había más microglías activas y dispersas en comparación con los roedores de peso normal. El estudio reveló que las microglías devoraban dichas conexiones; sin embargo, se comprobó que al inhibir estas células fagocíticas mediante estrategias farmacológicas, se evitó la pérdida de sinapsis neuronales y, por consiguiente, el deterioro cognitivo asociado con el sobrepeso y la obesidad.⁽⁹⁾

Por su parte, investigadores del Departamento de Neurociencia y Medicina Regenerativa del Colegio Médico de Georgia, Estados Unidos, proporcionan algunas pistas sobre el papel dañino de la grasa para el cerebro. Según se explica, el problema parece comenzar cuando el exceso de grasa en el cuerpo por sobrepeso u obesidad, produce inflamación crónica subclínica, que estimula a la microglía a tener una respuesta autoinmune. El estudio revela que a medida que los ratones se hacen obesos, sus microglías parecen sobreactivarse y abandonan sus restantes funciones, básicamente comienzan a devorar las sinapsis, y los roedores empiezan a mostrar deterioro del aprendizaje, a diferencia de los ratones no obesos.⁽¹⁰⁾

Otro estudio llevado a cabo por investigadores de la Universidad de Yale, ha evidenciado que el consumo de alimentos grasos estimula la inflamación hipotalámica, incluso mucho antes de que el cuerpo comience a mostrar signos de sobrepeso. Del mismo modo, comprobaron que la activación de la microglía se debía a cambios en sus mitocondrias, orgánulos que ayudan a obtener energía. Las mitocondrias fueron sustancialmente más pequeñas en los animales con una dieta alta en grasas, debido a la proteína de desacoplamiento (UCP2) —reguladora de la utilización de energía de las mitocondrias—, afectando así al control de la energía y la homeostasis de la glucosa por parte del hipotálamo.

En este sentido, los expertos comprobaron que la activación de la microglía mediada por la UCP2, afectó a las neuronas del cerebro que, al recibir una señal inflamatoria debido a la dieta alta en grasas, estimulaban a los animales a comer más y a volverse obesos. Sin embargo, cuando este mecanismo se bloqueó al eliminar la proteína UCP2 de la microglía, los animales comieron menos y fueron resistentes al aumento de peso.⁽¹¹⁾

Un equipo de investigación del Neurocentro Magendie (Burdeos, Francia), interesado en elucidar si la proliferación de las microglías era indispensable para iniciar el proceso inflamatorio hipotalámico, se aplicó un fármaco en modelos animales para bloquear la multiplicación de estas células. A pesar de que la dieta siguió siendo rica en grasas y azúcares, lograron reducir la inflamación, el tejido graso y prevenir la obesidad. Así, confirmaron que las microglías proinflamatorias surgen al consumir una dieta altamente



calórica; a su vez, esto provoca cambios en los circuitos neuronales que se relacionan con el desarrollo de la obesidad.^(12,13)

En opinión de los autores de este trabajo, existen numerosas evidencias de que el sobrepeso y la obesidad producen inflamación sistémica de bajo grado, así como estrés oxidativo y disfunción mitocondrial en órganos periféricos, particularmente en tejido adiposo e hígado, que repercute en la disrupción de la BHE y provoca un incremento en su permeabilidad, llevando a la sobreactivación de la microglía en el tejido cerebral y a un estado de neuroinflamación crónico.

Algunos investigadores plantean que la alta adiposidad, particularmente la visceral, es un factor de riesgo para el desarrollo de varias enfermedades neurodegenerativas como consecuencia de la sobreactivación de la microglía, como son las enfermedades de Parkinson y de Alzheimer. Aunque estas enfermedades tienen diferencias clínicas significativas, presentan similares mecanismos fisiopatológicos, caracterizados por el mantenimiento de un ambiente neuroinflamatorio crónico que conlleva a la pérdida sináptica, daños neuronales e incluso apoptosis.⁽¹⁴⁾

Otros artículos reportan al estrés crónico como causante de alteraciones en la plasticidad sináptica y respuesta inmune, jugando un papel importante en la activación de la microglía. A menudo, la exposición a un factor estresante puede desencadenar una respuesta proinflamatoria en el cerebro; la tendencia general al respecto es concebir al estrés crónico como un potencial activador de procesos neurodegenerativos. Un estudio reciente en roedores evidencia que el estrés causa atrofia de las células del hipocampo en el curso de semanas y, además, inicia cambios apoptóticos en el área cortical y del hipocampo. A consecuencia, se promueve la pérdida permanente de neuronas en los roedores y se potencia la expresión de genes proinflamatorios en la corteza frontal y en el hipocampo, lo cual se considera que puede estar mediado por la alteración en el metabolismo neuronal de la glucosa por parte de los glucocorticoides circulantes.

Según se explica en el estudio, el mecanismo mediante el cual el estrés crónico provoca activación de la microglía como efector celular en la neuroinflamación, consiste en que la microglía inactiva recibe estímulos a través de receptores, como los tipo Toll y los receptores de citoquinas, que conllevan a su activación, producto de la acción del cortisol, derivado del estrés crónico, que desencadena una cascada de señalización intracelular a través del receptor de glucocorticoides que favorece la transcripción de diferentes productos proinflamatorios.

La microglía, al ser activada, prolifera y adquiere una morfología amebode, lo que la convierte en una célula presentadora de antígenos más apta, secreta citoquinas proinflamatorias, agentes oxidantes y aminoácidos excitatorios. Por consiguiente, el estrés actúa, entonces, como un inductor del ambiente neuroinflamatorio, principalmente por la vía del eje hipotálamo-pituitario-adrenal. La respuesta final es un aumento en la concentración de glucocorticoides en sangre, cuyo mantenimiento crónico de dicho ambiente conlleva a la pérdida sináptica, daño neuronal y apoptosis, entre otras consecuencias neurodegenerativas.⁽¹⁵⁾

También hay evidencias de que el estrés crónico eleva las probabilidades de desarrollar depresión, así como depresión mayor. Un artículo de revisión destaca la asociación positiva entre el trastorno de estrés postraumático y el trastorno depresivo mayor, así



como el efecto de los antidepresivos sobre los biomarcadores del estrés psicológico. Aunque los glucocorticoides liberados bajo estrés pueden aguzar funciones cognitivas, lo cual tiene un carácter adaptativo, si se prolonga la respuesta manteniendo un efecto crónico, puede tener lugar atrofia del hipocampo que se observa en la depresión mayor, así como en el síndrome de Cushing —un trastorno que presenta un cuadro clínico resultante del exceso crónico de cortisol circulante.^(16,17)

La opinión más generalizada entre los investigadores sugiere que la depresión clínica se acompaña de un aumento del estrés y de las respuestas autoinmunes que contribuyen a su progresión, las cuales se relacionan con el papel de las citoquinas proinflamatorias en las alteraciones provocadas por la depresión. Su incremento en el sistema nervioso central contribuye al desarrollo de síntomas depresivos de carácter somáticos y neuropsicológicos, tal como ocurre al limitar la producción de serotonina — neurotransmisor regulador del estado de ánimo, cuyo déficit se relaciona con la depresión y la ansiedad. Una evidencia de lo anterior se confirma en los estudios que evalúan la asociación entre los niveles de marcadores inflamatorios y la eficacia de medicamentos antidepresivos en el tratamiento de la depresión. Se demuestra que la disminución de los niveles de citoquinas proinflamatorias, tales como la IL-1 β y la IL-6, está asociada al uso de los fármacos antidepresivos empleados, especialmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.^(16,18)

Un reciente metanálisis muestra que el estrés crónico que se sufre en edades tempranas, se considera que tiene un efecto perjudicial en el cerebro y aumenta el riesgo de cursar en forma más desventajosa la depresión y la depresión mayor en la adultez. Las investigaciones para explorar el papel de ciertos eventos traumáticos en la niñez, como agente estresor potencial en pacientes con trastorno depresivo mayor, fueron apoyadas con el empleo de modernas técnicas de imagen, como la resonancia magnética nuclear y la tomografía por emisión de positrones.

Los resultados obtenidos mostraron volúmenes hipocampales reducidos, lo cual confirma la hipótesis de una asociación positiva entre el estrés crónico —derivado de eventos traumáticos en la niñez— con la referida atrofia del hipocampo, tanto en los pacientes con trastorno depresivo mayor, como en los controles sanos.⁽¹⁹⁾ Estos estudios evidenciaron la influencia adversa de eventos estresores, como el maltrato infantil, que provocan daños en el sistema límbico (“cicatrices límbicas”), o alteraciones que sugieren cambios estructurales en el cerebro, y que pueden manifestarse como potenciales factores de riesgo del trastorno depresivo mayor en la edad adulta.

Es conocido que la depresión presentó una altísima prevalencia en el mundo, reforzada durante la etapa de aislamiento social en la pandemia de COVID-19. Un metanálisis de 12 estudios de diferentes países sobre la prevalencia global de la depresión, aportó un resultado siete veces mayor durante el 2020, comparado con la de 2017, lo cual sugirió una notable asociación positiva de la depresión con los efectos del período de aislamiento social durante la pandemia. Esta interesante revisión muestra la influencia adversa del aislamiento en la cuarentena sobre la salud mental, y en particular sus efectos sobre la depresión en diferentes grupos de población, según los estudios realizados en varios países. Estos resultados ponen en alerta a los sistemas de salud sobre el abordaje de la depresión como un factor de riesgo de la neuroinflamación, otra secuela más de la COVID-19.⁽²⁰⁾



Se evidencia un enfoque científico generalizado en concebir la depresión, desde el punto de vista biológico, como enfermedad sistémica originada por disfunciones neurobiológicas, el estrés percibido, patrones afectivos, cognitivos y conductuales disfuncionales. Por consiguiente, la percepción sostenida de agentes estresores juegan un papel preponderante, donde la hiperactivación sostenida del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal conlleva a estados prolongados de hipercortisolismo y, en consecuencia, se cronifican los efectos de esta hormona.

Por otra parte, en el sistema nervioso central disminuye la disponibilidad de monoaminas (serotonina y dopamina), se promueve la atrofia de la amígdala e hipocampo, centros clave para el procesamiento de emociones y motivación, así como cogniciones y memoria, respectivamente. A su vez, esto puede repercutir de manera desfavorable en la adaptación psicosocial del individuo y perpetuar el estrés.⁽²¹⁾ En este ambiente, la neuroinflamación predispone al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, creando un círculo vicioso.

Los estudios confirman una asociación positiva entre los síntomas depresivos y las enfermedades neuroinflamatorias, en particular las neurodegenerativas, como el alzhéimer, el párkinson, la de Huntington y la esclerosis múltiple, que están incrementándose considerablemente con el aumento en la esperanza de vida.

En la enfermedad de Alzheimer, el incremento de agregados patogénicos de proteínas como la β -amiloide, la hiperfosforilación de la proteína Tau y el estrés oxidativo, provocan atracción y activación de la microglía con cambios morfológicos en los fenotipos proinflamatorios de la misma, y en los astrocitos. Según se expresa en un artículo, una de las funciones de la microglía al actuar de forma neuroprotectora, consiste en degradar y remover las proteínas β -amiloide y Tau, pero la interacción persistente entre las placas β -amiloide y β -amiloide inducidas por las citoquinas proinflamatorias, así como el incremento del número y tamaño de las placas, reduce la capacidad de remoción de la microglía, con una disminución del efecto fagocítico.⁽²²⁾

Para el caso de la enfermedad de Parkinson, se presentan mecanismos fisiopatológicos similares a los del alzhéimer: neuroinflamación, estrés oxidante, sistema ubiquitina/proteasoma alterado, disfunción mitocondrial y excitotoxicidad. Además, se produce la pérdida de neuronas dopaminérgicas nigroestriadas, generando signos motores característicos como temblor, rigidez, bradicinesia y alteración de los movimientos posturales; constituye la segunda causa más frecuente de demencia.

Los diversos trabajos sobre esta enfermedad han reportado que en áreas como ganglios basales o *substantia nigra* se expresan receptores de insulina, esenciales para la supervivencia y crecimiento neuronal, la transmisión dopaminérgica y las sinapsis. La resistencia a la insulina periférica puede provocar una pérdida de la señalización por insulina y contribuir al desarrollo de esta enfermedad. La alteración crónica del metabolismo de la glucosa, como resultado de la resistencia a la insulina, puede llevar a la formación de productos finales de glicación avanzada de carácter neurotóxico, que también reducen la capacidad de remoción de la microglía.^(23,24)

Se han localizado numerosos trabajos que destacan el papel del ejercicio físico y la actividad mental, sobre la plasticidad sináptica que promueven la neuroprotección dependiente de la microglía en los numerosos procesos patológicos. Según recientes



estudios, se evidencia que el ejercicio modifica la densidad, apariencia morfológica y el perfil molecular de la microglía, cuya protección es asociada con la reducción de la relación entre citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , TNF α) y antiinflamatoria (IL-10) en el hipocampo. Como mecanismo subyacente muestra una respuesta microglial reducida; por tanto, se considera que el ejercicio inducido podría tener un efecto protector sobre el sistema nervioso central y contribuir a la neuroprotección y prevención de las enfermedades neurodegenerativas.^(1,5,25)

Los estudios en pacientes con enfermedad de Alzheimer y en modelos de animales que incorporaron la práctica de la actividad física de forma sistemática, reportaron disminuciones de los depósitos de β -amiloides y de la densidad microglial acumulada alrededor de los mismos. Con esto, ocurrió una mejoría de los procesos cognoscitivos, posiblemente a través de la modulación de la microglía del hipocampo.^(26,27)

Otros estudios^(28,29) destacan el papel de los ritmos circadianos como cambios físicos, mentales y conductuales, que siguen un ciclo diario producidos por factores naturales del cuerpo como mecanismo de adaptación, pero también producidos por señales exteriores del ambiente, como la luz del día, que es capaz de activar y desactivar los genes controladores de la estructura molecular de los relojes biológicos (genes *clock*).

El reloj biológico se encuentra en el núcleo supraquiasmático en la región hipotalámica, y su función es regular e identificar los momentos en los cuales es pertinente liberar hormonas y enzimas, con el objetivo de activar o inhibir rutas metabólicas, iniciar o detener el funcionamiento muscular y regular el funcionamiento celular para el óptimo desarrollo de las funciones biológicas en el organismo. Este reloj es estimulado por las células ganglionares, y cuando el ciclo circadiano se altera, da como resultado arritmias conductuales: alteraciones alimenticias, hormonales, del sueño, entre otros. Cuando estas células son estimuladas, la glándula pineal secreta la hormona del sueño — melatonina—, que disminuye la actividad eléctrica en el núcleo supraquiasmático, lo que induce al sueño.

Así como la melatonina induce al sueño, existe una hormona antagonista que induce a la vigilia, la histamina. Esta incrementa la excitabilidad de las neuronas del sistema nervioso central, regula las funciones hipotalámicas y la relación vigilia-sueño por medio de los receptores H1, que se relacionan con la capacidad sedante de los antihistamínicos clásicos.

Un estudio en animales ha mostrado que los relojes biológicos se expresan rítmicamente en células microgliales aisladas bajo las condiciones alternas de luz/oscuridad. Mediante la privación del sueño se producen rupturas de la BHE, y se afecta la captación microglial de glucosa. La transcripción de citoquinas proinflamatorias también muestra diferencias con la expresión más elevada durante la interrupción del sueño en la fase luminosa.

Las enfermedades neuropsiquiátricas, tales como la depresión mayor, el trastorno bipolar, la esquizofrenia crónica, la ansiedad, el Alzheimer, el Parkinson, se caracterizan por mostrar un curso progresivo crónico degenerativo. Presentan síntomas asociados con perturbaciones en los ritmos circadianos, como el ciclo sueño-vigilia, el ciclo de secreción de la melatonina e histamina, así como la disfunción de la actividad inmune microglial.⁽³⁰⁾



La evidencia de los novedosos estudios del cerebro mediante la resonancia magnética nuclear y la tomografía por emisión de positrones, ha mostrado que el consumo excesivo de grasas y glúcidos, el sedentarismo, la obesidad, el estrés crónico, la depresión y el desajuste del ritmo circadiano, entre otros factores no recogidos en la presente revisión, constituyen potenciales contribuyentes de los procesos neurodegenerativos a mediano y largo plazos. Como consecuencia, las conductas poco saludables inducen a una respuesta excesiva a los estímulos mediante la sobreactivación crónica de la microglía, el aumento de las citoquinas proinflamatorias y la infiltración de leucocitos en la BHE, los cuales están implicados en diversos procesos neurodegenerativos.

En conclusión, la adopción de un estilo de vida saludable, que incluya aspectos relacionados con los factores ambientales en interacción armónica con el ser humano, pueden contribuir significativamente a la neuroplasticidad del cerebro, promover la reestructuración morfofuncional y la modulación de la homeostasis del mismo. Estos factores han sido asociados con mejoras en la actuación cognoscitiva, retardo de los efectos y alteraciones neurodegenerativas, entre otros beneficios para la salud mental. También se destaca el papel del ejercicio físico y la actividad mental sobre la plasticidad sináptica, con lo cual se promueve un envejecimiento saludable, mediante la neuroprotección dependiente de la microglía.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Augusto-Oliveira M, Verkhatsky A. Lifestyle-dependent microglial plasticity: training the brain guardians. *Biol Direct* [Internet]. 2021 [citado 08/05/2023];16(1). Disponible en: <https://biologydirect.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13062-021-00297-4>
2. Verkhatsky A, Augusto-Oliveira M, Pivoriunas A, et al. Astroglial asthenia and loss of function, rather than reactivity, contribute to the ageing of the brain. *Pflugers Arch*. 2021;473(5):753-74. DOI: 10.1007/s00424-020-02465-3.
3. Mendes NF, Jara CP, Zanesco AM, et al. Hypothalamic Microglial Heterogeneity and Signature under High Fat Diet-Induced Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2256. DOI: 10.3390/ijms22052256.
4. Ferro A, Auguste YSS, Cheadle L, et al. Microglia, Cytokines, and Neural Activity: Unexpected Interactions in Brain Development and Function. *Front Immunol*. 2021;12. DOI: 10.3389/fimmu.2021.703527.
5. Romero-Molina C, Navarro V, Jimenez S, et al. Should We Open Fire on Microglia? Depletion Models as Tools to Elucidate Microglial Role in Health and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):9734. DOI: 10.3390/ijms22189734.
6. Augusto-Oliveira M, Verkhatsky A. Mens sana in corpore sano: lifestyle changes modify astrocytes to contain Alzheimer's disease. *Neural Regen Res*. 2021;16(8):1548-9. DOI: 10.4103/1673-5374.303023.



7. Zhuang H, Yao X, Li H, et al. Long-term high-fat diet consumption by mice throughout adulthood induces neurobehavioral alterations and hippocampal neuronal remodeling accompanied by augmented microglia lipid accumulation. *Brain Behav Immun.* 2022;100:155-71. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.11.018.
8. Cope EC, LaMarca EA, Monari PK, et al. Microglia Play an Active Role in Obesity-Associated Cognitive Decline. *J Neurosci.* 2018;38(41):8889-904. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0789-18.2018.
9. Nyamugenda E, Trentzsch M, Russell S, et al. Injury to Hypothalamic Sim1 Neurons Is a Common Feature of Obesity by Exposure to High-Fat Diet in Male and Female Mice. *J Neurochem.* 2019;149(1):73-97. DOI: 10.1111/jnc.14662.
10. Hao S, Dey A, Yu X, et al. Dietary Obesity Reversibly Induces Synaptic Stripping by Microglia and Impairs Hippocampal Plasticity. *Brain Behav Immun.* 2016;51:230-9. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.08.023.
11. Kim JD, Yoon NA, Jin S, et al. Microglial UCP2 Mediates Inflammation and Obesity Induced by High-Fat Feeding. *Cell Metab.* 2019;30(5):P952-62. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.08.010.
12. Urso CJ, Zhou H. Palmitic Acid Lipotoxicity in Microglia Cells Is Ameliorated by Unsaturated Fatty Acids. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):9093. DOI: org/10.3390/ijms22169093.
13. Cansell C, Stobbe K, Sanchez C, et al. Dietary Fat Exacerbates Postprandial Hypothalamic Inflammation Involving Glial Fibrillary Acidic Protein-Positive Cells and Microglia in Male Mice. *Glia.* 2021;69(1):42-60. DOI: 10.1002/glia.23882.
14. Baranowski BJ, Marko DM, Fenech RK, et al. Healthy brain, healthy life: a review of diet and exercise interventions to promote brain health and reduce Alzheimer's disease risk. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2020;45(10):1055-65. DOI: 10.1139/apnm-2019-0910.
15. Madore C, Yin Z, Leibowitz J, et al. Microglia, Lifestyle Stress, and Neurodegeneration. *Immunity.* 2020;52(2):222-40. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.12.003.
16. Richter-Levin G, Xu L. How could stress lead to major depressive disorder? *IBRO Rep.* 2018;4:38-43. DOI: 10.1016/j.ibror.2018.04.001.
17. Carloni E, Ramos A, Hayes LN. Developmental Stressors Induce Innate Immune Memory in Microglia and Contribute to Disease Risk. *Int J Mol Sci.* 2021;22(23):13035. DOI: 10.3390/ijms222313035.
18. Scuderi C, Verkhatsky A, Parpura V, et al. Neuroglia in Psychiatric Disorders. En: Li B, Parpura V, Verkhatsky A, et al. *Astrocytes in Psychiatric Disorders. Advances in Neurobiology.* Cham: Springer International Publishing; 2021. DOI: 10.1007/978-3-030-77375-5_1.



19. Antoniou G, Lambourg E, Steele JD, et al. The effect of adverse childhood experiences on chronic pain and major depression in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2023;130(6):729-46. DOI: 10.1016/j.bja.2023.03.008.
20. Bueno-Notivol J, Gracia-García P, Olaya B, et al. Prevalence of depression during the COVID-19 outbreak: A meta-analysis of community-based studies. *Int J Clin Health Psychol.* 2021; 21(1):100196. DOI: 10.1016/j.ijchp.2020.07.007.
21. Kwon HS, Koh SH. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Transl Neurodegener.* 2020;9(42). DOI: 10.1186/s40035-020-00221-2.
22. Malpetti M, Kievit RA, Passamonti L, et al. Microglial activation and tau burden predict cognitive decline in Alzheimer's disease. *Brain.* 2020;143(5):1588-602. DOI: 10.1093/brain/awaa088.
23. Yang S, Magnutzki A, Alami NO, et al. IKK2/NF- κ B Activation in Astrocytes Reduces amyloid β Deposition: A Process Associated with Specific Microglia Polarization. *Cells.* 2021;10(10):2669. DOI: 10.3390/cells10102669.
24. Angelopoulou E, Paudel YN, Shaikh MF, et al. Fractalkine (CX3CL1) Signaling and Neuroinflammation in Parkinson's Disease: Potential Clinical and Therapeutic Implications. *Pharmacol Res.* 2020; 158:104930. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104930.
25. Singhal G, Morgan J, Corrigan F, et al. Short-Term Environmental enrichment is a stronger modulator of brain glial cells and cervical lymph node T cell subtypes than exercise or combined exercise and enrichment. *Cell Mol Neurobiol.* 2021;41(3):469-86. DOI: 10.1007/s10571-020-00862-x.
26. Xiao K, Luo Y, Liang X, et al. Beneficial effects of running exercise on hippocampal microglia and neuroinflammation in chronic unpredictable stress-induced depression model rats. *Transl Psychiatry.* 2021;11(461). DOI: 10.1038/s41398-021-01571-9.
27. Meng Q, Lin MS, Tzeng IS. Relationship between exercise and Alzheimer's disease: a narrative literature review. *Front Neurosci.* 2020;14:131. DOI: 10.3389/fnins.2020.00131.
28. Koronowski KB, Sassone-Corsi P. Communicating Clocks Shape Circadian Homeostasis. *Science.* 2021;371(6530). DOI: 10.1126/science.abd0951.
29. Panagiotou M, Michel S, Meijer JH, et al. The aging brain: sleep, the circadian clock and exercise. *Biochem Pharm.* 2021;191:114563. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114563.
30. Yoo ID, Park MW, Cha HW, et al. Elevated CLOCK and BMAL1 Contribute to the Impairment of Aerobic Glycolysis From Astrocytes in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):7862. DOI: 10.3390/ijms21217862.



Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Editora responsable: Maritza Petersson-Roldán.

CÓMO CITAR EL ARTÍCULO

Rufín-Gómez LA, Vega-Socorro MN, García-García DR. Factores de riesgo que contribuyen a la neuroinflamación crónica y disfunción cerebral. Rev Méd Electrón [Internet]. 2024. [citado: fecha de acceso];46:e5287. Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/5287/5886>

