

## **Inflamación de “bajo grado” en el Sistema Nervioso y estrés crónico: aspectos celulares y moleculares básicos en su fisiopatología**

Inflamação de "baixo grau" no Sistema Nervoso e estresse crônico: aspectos celulares e moleculares básicos em sua fisiopatologia

Low degree inflammation in the Nervous System and chronic stress: cellular and molecular pathophysiology

Aldo R. Eynard<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Médico, Magister, Doctor en Medicina.  
Profesor Emérito, Universidad Nacional de Córdoba (Córdoba, Argentina)  
Instituto de Biología Celular, Campus, 5000 Córdoba, Argentina  
Correo de contacto: [aeynard.pinelatinoamericana@gmail.com](mailto:aeynard.pinelatinoamericana@gmail.com)

Recibido: 2021-11-02 Aceptado: 2021-11-04



[Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

© 2021 *Pinelatinoamericana*

### **Resumen**

Se revisará cómo se inicia la típica cascada de la inflamación y se enfatizará que la misma conforma la “vía final común” normal del organismo para recuperar su homeostasis saludable, siendo la inflamación una respuesta global de todo el cuerpo, evolutivamente preservada ante injurias macro- y microscópicas. Se mencionará que el desarrollo y la progresión de enfermedades o condiciones crónicas, en particular el estrés crónico, están relacionadas con la inflamación de bajo grado o subclínica, sean las circunstancias y los agentes agresores de naturaleza física, ambiental, emocional o psicológico. Se revisarán los aspectos básicos a nivel celular y molecular de la inflamación, los procesos inmunes locales y sistémicos de regulación de moléculas pro- y antiinflamatoria liberados por las poblaciones celulares que integran los Sistemas Inmune Innato y Adquirido. Se señalarán los nexos interconectados y de retroalimentación de determinadas vías neuronales, sus núcleos encefálicos y sus respuestas endócrinas en condiciones de salud. Luego, se describirán las alteraciones sistémicas que se desarrollan en estos complejos sistemas interconectados ante la agresión sostenida inducida por el estrés crónico. Concluyendo así que los profesionales integrantes del equipo de salud deberían trabajar de modo integrado para guiar a los adultos y éstos educar a sus hijos, para adquirir hábitos de vida saludables que eviten y alivien la condición de inflamación crónica y el estrés.

**Palabras Claves:** estrés, inflamación de bajo grado, sistema nervioso

## Resumo

Será revisto como começa a cascata típica de inflamação e será enfatizado que ela forma a "via comum final" normal para o organismo recuperar sua homeostase saudável, sendo a inflamação uma resposta global de todo o corpo, evolutivamente preservada contra lesões macro- e microscópicas. Será mencionado que o desenvolvimento e a progressão de doenças ou condições crônicas, em particular o estresse crônico, estão relacionados à inflamação de baixo grau ou subclínica, independentemente das circunstâncias e dos agentes agressores de natureza física, ambiental, emocional ou psicológica. Serão revisados os aspectos básicos no nível celular e molecular da inflamação, os processos imunológicos locais e sistêmicos de regulação de moléculas pró e anti-inflamatórias liberadas pelas populações de células que compõem os Sistemas Imunológicos Inatos e Adquiridos. Serão apontados os links interconectados e de feedback de certas vias neurais, seus núcleos encefálicos e suas respostas endócrinas em condições saudáveis. Em seguida, serão descritas as alterações sistêmicas que se desenvolvem nesses sistemas complexos interconectados em fase da agressão sustentada induzida por estresse crônico. Concluindo assim que os profissionais que integram a equipe de saúde devem atuar de forma integrada para orientar os adultos e educar seus filhos, adquirir hábitos de vida saudáveis que evitem e aliviem o quadro de inflamação crônica e estresse.

**Palavras chaves:** estresse, inflamação de baixo grau, sistema nervoso

## Abstract

It will be reviewed how the typical cascade of inflammation begins emphasizing that this normal sequential process conforms the final path of the organism to recover its homeostasis being a global response of the whole body, evolutionarily preserved against macro and microscopic injuries. The development and progression of chronic diseases or conditions, particularly chronic stress, closely related to low-grade or subclinical inflammations induced by several aggressors (physical, environmental or psychological) will be discussed. The cross-talk among basic cellular and molecular aspects of inflammation, the local and systemic immune processes regulating pro- and anti-inflammatory molecules of innate and acquired immunity will be analyzed as well it will be the interconnected feedback among neuronal pathways, their encephalic nuclei and endocrine responses in healthy conditions. The systemic alterations that develop in these systems when occurs a sustained aggression by chronic stress will be pointed out. It is concluded that the professionals who are members of the health team must work together and guide adults in order to educate their children to acquire healthy lifestyle habits that may avoid, prevent and alleviate the condition of chronic inflammation and stress.

**Keywords:** stress, low grade inflammation, nervous system

## Introducción

Este artículo de divulgación está dirigido a los profesionales del equipo de Salud que practican el enfoque PINE, que según *curricula*, formación y experiencia, tienen conocimientos de biología y fisiología de grado diverso según las vertientes psico-, inmuno-, neuro- o inmunológica, respectivamente, que practican. Para algunos lectores, su desarrollo será escaso, para otros, excesivo. Por ello, está redactado en un lenguaje sencillo, coloquial, a riesgo de simplificar demasiado un tema tan vasto y complejo. Está basado en pocas revisiones relevantes, aprobadas por pares y publicadas en revistas periódicas de nivel internacional de razonable impacto a los que se suman referencias propias y un texto de estudio básico pertinente al tema.

Así, describiremos los aspectos básicos la inflamación, sus etapas, la instalación, progresión y mantenimiento de la misma, que puede tornarse crónica y frecuentemente, subclínica en el estrés crónico y los mecanismos con los cuales éste ejerce su efecto dañino en el Sistema Nervioso Central (SNC) y Periférico (SNP). También mencionaremos sucintamente las principales moléculas pro- y anti-inflamatorias involucradas.

## Qué es la inflamación?

La inflamación es la respuesta normal, global, de todo el organismo cuando es desafiado por un agente agresor. Puede éste ser viral, bacteriano, traumático, metabólico, ambiental, emocional, entre otros. Provoca una respuesta coordinada de dos componentes: el vascular, fundamentalmente del endotelio de los vasos ( que no ahondaremos aquí) y el de diversas poblaciones celulares.

Cuando el agente agresor es fácilmente identificable, como sucede con una picadura de insecto, un esguince o una herida la clásica respuesta aguda es fácilmente visible en la piel: tumor (hinchazón o edema), rubor (vasodilatación y enrojecimiento), calor (por el aflujo de sangre), inmovilización del miembro o zona afectada. Localmente se libera histamina y otras moléculas, que estimulan la vasodilatación, con enlentecimiento del flujo vascular facilitando la migración de leucocitos, macrófagos y plasma al espacio extravascular (Bennett et al, 2018).

El proceso inflamatorio es mediado y regulado por diversas moléculas, o “factores” (polipéptidos, lípidos o lipoproteínas liberados por las células del sistema inmune localmente y a la circulación, por otras poblaciones celulares y también por los restos celulares de las células dañadas o fagocitada. Según las etapas de la inflamación y secuencialmente, cumplen dichos factores un papel clave en la instauración, resolución y finalización de un proceso inflamatorio normal. Se las denomina citoquinas, interleuquinas (IL), quemoquinas y se han descrito más de 40, además de factores nucleares que enviando información directa o indirectamente al núcleo, especialmente las células del Sistema Inmune (SI) modulan su respuesta ante la inflamación. Otras células también producen

citoquinas como las endoteliales, adipocitos, y la astrogli (astrocitos), oligodendroglia (oligodendrocitos) y la microglia (histiocitos/ macrófagos, centinelas inmunes SN). La astrogli y la oligodendroglia además de colaborar, entre otras funciones, en la conformación de la barrera hematoencefálica, mielinización y señales sinápticas liberan una variada gama de factores inmunoregulatorios, citoquinas que son mensajeros neuroquímicos comprometidas en una intrincada red con neuronas, microglia/histiocitos y células inflamatorias que hubiesen infiltrado el cerebro y participan en la instauración y adecuada resolución de la inflamación en el SN. Expresan una gran variedad de receptores para citoquinas e interleuquina (Eynard et al, 2016; Velazquez & Rappaport 2016; Leighton et al, 2018).

El concepto más operativo a tener en cuenta por el lector es que: **a.** las numerosas citoquinas ejercen su actividad pro-, o bien anti- inflamatoria, de modo balanceado, contrarrestándose entre sí en condiciones orgánicas saludables y que: **b.** algunas pueden medirse en el plasma y otros fluidos biológicos. Muchas citoquinas se denominan con abreviaturas muy similares entre sí, provienen del inglés (y traducirlas empeora su comprensión) seguidas a veces por el número de orden de su descubrimiento, haciéndose muy difícil recordar sus funciones, más aun por el hecho que algunas tienen efecto doble (pro ó anti) según el tejido. En modo muy simplificado, el proceso inflamatorio se ve favorecido por citoquinas como IL-1, IL-6, IL-12, IL-18, MIF y TNF- $\alpha$ , (*tumor necrosis alpha*), proteína C reactiva (CRP), etc. mientras que es morigerada por citoquinas como IL-4, IL-10 y TGF $\beta$ . Cuando la inflamación concluye, por respuesta saludable del organismo, más empleo de antibióticos, fármacos antiinflamatorios, cirugía, etc., y el agente agresor se ha eliminado y los restos de células necróticas limpiados, es cuando se produce la “resolución” de la inflamación con restitución de la integridad estructural y funcional de la zona afectada. (Bennett et al, 2018; Mac Cusker et al, 2013)

Crecientes evidencias experimentales indican que la etapa de resolución de la inflamación no es tan “espontánea” como se creía y está ayudada por la liberación secuencial de moléculas lipídicas (“mediadores lipídicos pro-resolución”, *pro-resolving lipid mediators*) por las células inmunocompetentes, y, de interés para este artículo, también por las células de la glía ya mencionadas, incluyendo las células dendríticas que son eficientes “presentadoras” de antígenos (Dantas et al, 2021). Dichos lípidos de vida muy breve derivan de los ácidos grasos poliinsaturados de larga cadena (*PUFA*, acrónimo del inglés) de la familia de omega 3 (n-3, w-3) y algunos de la familia w-6. Son “ácidos grasos esenciales”, ya que nuestro organismo no puede sintetizarlos y, muy importante, obligadamente debemos ingerirlos con una adecuada alimentación. Para citar sólo algunos de ellos, mencionamos a ciertos leucotrienos (LTs), resolvinas, maresinas y protectinas (Díaz-Gerevini et al, 2019; Eynard & Repossi, 2019; Tiber & Churchiu, 2021). El complicado metabolismo de éstos lípidos antiinflamatorios (w3 y w6 PUFA) no será profundizado en este artículo, pero puede serlo en uno futuro.

Sin embargo el balance homeostático descripto con resolución de la inflamación se puede alterar, por causas no bien definidas, prolongándose y manteniendo el proceso inflamatorio en forma crónica y estableciéndose una inflamación de bajo

grado (IBG) en forma solapada y progresiva. Sucede en muchas poblaciones celulares, tejidos y órganos, entre ellos el SN.

El componente celular de la inflamación está mediado principalmente por el Sistema Inmune (SI), cuyos funciones celulares y moleculares no son fáciles de sintetizar. EL SI se divide en dos ramas principales: el sistema inmune innato (SII) y el sistema inmune adaptativo (SIA). El SII es el más primitivo, la “primera línea de defensa” ante el agresor, es el que desencadena la inflamación, como la descrita por una picadura. Sus células son macrófagos, neutrófilos, y linfocitos asesinos, más conocidos como *natural killers*, o NK, células dendríticas, etc. La actividad fagocítica o lítica ejercida por ellas inicia el proceso inflamatorio y a su debido momento, elimina los agentes agresores (bacterianos, virales) colaborando en la resolución de la inflamación. Liberan IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ , (TNF- $\alpha$ ), y sus macrófagos y células dendríticas pueden migrar a los órganos linfoides y activar allí, por medio de estas citoquinas, a los linfocitos del SIA. Interesante a los fines de este artículo, esas citoquinas pueden activar el eje Cortico Hipotálamico Pituitario Adrenal (CHPA) y su estimulación desbalanceada ser causa *per se* de fatiga, somnolencia, inactividad, febrículas y dolor difuso y ocasional, condición a la que a veces se la denomina “síndrome de enfermedad o de malestar”, traducción del inglés del *sickness syndrome*. (Mac Cusker et al, 2013; Ramirez et al, 2017)

El sistema inmune adaptativo (SIA) es filogenéticamente más reciente. Genera dos variedades principales de linfocitos, los efectores o citóxicos y las células de memoria, llamados también linfocitos B o plasmocitos, productores de anticuerpos (Ig) que liberan a la sangre y a los tejidos. El SIA se localiza en los ganglios y otros órganos linfoides y los linfocitos (también identificados con la letra T) que en ellos se desarrollan se agrupan en dos sub- poblaciones celulares principales: los linfocitos TH (de *helper*) CD4+ y sus variedades y los TC (de citotóxicos) CD8+ y sus variedades. Los linfocitos TH CD4+ sintetizan diversas citoquinas, como IL-2, IL-4, IL-5, TNF- $\alpha$ , entre otras. Los linfocitos CD8+, por interacción reciproca con los CD4+, una vez activados desarrollan gran capacidad para producir anticuerpos bloqueantes contra los agentes agresores. Los CD8+ nos brindan la “memoria inmunológica”, esto es el recuerdo molecular, que disparará una rápida e intensa respuesta de anticuerpos indicando que nuestro organismo ya ha estado en contacto con un determinado antígeno. Una vez resuelta la inflamación, una sub- población de linfocitos B pueden permanecer por mucho tiempo como células de memoria, para proliferar rápidamente ante una nueva exposición a un determinado antígeno, respuesta que se aprovecha en la estrategias de inmunización por vacunas con dosis de refuerzo. Es importante mencionar que los linfocitos CD4+ y CD8+ expresan receptores beta adrenérgicos, hecho muy importante si ocurre un desbalance en el SN, cuando hay hiperactividad del sistema nervioso simpático.

Es importante precisar que a nivel de las diversas poblaciones celulares, tejidos y órganos vascularizados de nuestro organismo, incluido los SNC y SNP, sucede un proceso similar al descrito en la piel por una picadura, aunque no sea posible visualizarlos sin los medios y métodos adecuados.

## **La inflamación “crónica subclínica”, o inflamación de bajo grado (IBG).**

Aunque los términos para definir esta condición son vagos, se empleará el de inflamación de bajo grado (IBG) para referir a ella. En varias situaciones, aparentemente sin conexión con la respuesta final común y global del organismo que es la inflamación, en las cuales se ha perturbado el equilibrio homeostático, el enfriamiento y resolución de la inflamación que se ha mencionado no se extingue, sino que se perpetúa por una retroalimentación en donde participan diversas moléculas pro-inflamatorias, algunas de ellas ya señaladas. En otras circunstancias, el proceso inflamatorio se establece progresivamente, en forma silenciosa a lo largo de los años. El ejemplo más evidente y más conocido es la IBG que precede /acompaña al sobrepeso y la obesidad, pues el tejido adiposo que es una activa glándula endócrina, en condiciones de una IBG favorecerá ciertamente el desarrollo de diversas patologías, como diabetes Tipo 2, síndrome metabólico, cardiovasculopatías y otras.

### **Principales componentes moleculares involucrados en la IBG**

En tanto que el diagnóstico de una inflamación aguda es relativamente fácil por su clínica y los análisis de laboratorio de rutina, una IBG es frecuentemente subclínica, especialmente aquellas que se localizan no solo en un órgano sino en un conjunto de órganos internos, y requieren de enfoques integrales, de un equipo de salud multidisciplinario y de análisis de laboratorio específicos que podrían indicar aumento de diversos parámetros pro-inflamatorios y contemporáneamente disminución de otras moléculas consideradas anti-inflamatorias, y a ellas nos referiremos principalmente. La determinación de varios marcadores pro-inflamatorios pueden usarse para diagnosticar y predecir (y naturalmente, prevenir) diversas enfermedades crónicas no transmisibles que se consideraban sin conexión con procesos inflamatorios, entre ellas patologías cardiovasculares, obesidad, insulino resistencia, diabetes tipo 2, hipertensión, hiperlipidemia, depresión, enfermedades tipo Alzheimer e incluso cáncer. En esas condiciones patológicas es posible detectar aumento en plasma de CRP ultra sensible, incremento de especie reactivas a oxígenos (ROS), IL6, MIF, TNF- $\alpha$  y bajos niveles de óxido nítrico (NO). (Bennett et al, 2018; Mac Cusker et al, 2013, Leighton et al, 2018)

### **La IBG en el estrés crónico y papel del nexo CHPA**

Hay abundantes haces nerviosos que conectan el hipotálamo con la hipófisis (pituitaria) y las adrenales. Pero también existe vías nerviosas de conexión cortico-hipotalámicas, de allí el acrónimo CHPA para este conjunto. El glucocorticoide cortisol es liberado por las adrenales cuando se estimula su liberación por activación del eje CHPA, *via* factor de liberación corticotrófico hipotalámico. Éste a su vez

induce la liberación a la sangre de la hormona adrenocorticotrofica (ACTH) por la hipófisis. Hay también otras hormonas que participan en la modulación del eje CHPA, como hormonas sexuales, vasopresina, otras.

El cortisol tiene un ritmo diario de liberación, circadiano, más elevado a la mañana y más bajo a la media tarde. Su acción es vasta y compleja pues regula entre otras funciones, la ingesta, depósitos de grasa, funciones del tracto gastrointestinal y respiratorio, frecuencia cardíaca y muy destacable, el estado de ánimo. Por retroalimentación negativa, cuando progresivamente se saturan los receptores a glucocorticoides en el hipotálamo, normalmente las adrenales dejan de liberar cortisol. En efecto, en un organismo saludable, los receptores a glucocorticoides que poseen las células del sistema inmune permiten que el cortisol atempere la respuesta del mismo, frenando la liberación de citoquinas pro-inflamatorias. Sin embargo el estrés crónico induce una elevada y constante liberación de cortisol que ocasiona una saturación de sus receptores en las células del SII y SIA, incrementándose progresivamente la liberación de moléculas pro- inflamatorias. En ésta condición crónica reside una de las causas principales de la IBG, poniendo de manifiesto la recíproca conexión PINE entre estos complejos sistemas de nuestro organismo.

En tanto que el mecanismo hormonal descrito para liberación de glucocorticoides es comparativamente lento, de respuesta en horas o días, el cerebro, por medio del SNP, controla las adrenales directamente a través del nervio vago y sus plexos. El nervio vago tiene fibras principalmente aferentes y también eferentes comunicando el cerebro, el hipotálamo y la periferia de todo nuestro organismo. Funciona, en condiciones de equilibrio saludable, a través de dos grandes sistemas complementarios: el Sistema Simpático, de actividad prevalentemente diurna en nosotros, de respuesta rápida del orden de segundos a minutos. Cuando éste se activa las adrenales liberan las catecolaminas adrenalina y noradrenalina, que aceleran la frecuencia cardíaca y respiratoria, con midriasis se envía mayor flujo de sangre al cerebro y músculos y estos incrementan su tonismo, en síntesis: las reacciones globales que preparan el organismo para “luchar o huir” y que han sido disparadas por partes filogenéticamente primitivas de nuestros cerebros, como el hipotálamo y otros núcleos grises del cerebro.

Opuesto funcional al Simpático es el Sistema Parasimpático, que prevalece en el reposo y favorece una relajación muscular y del organismo en general. Induce disminución de la frecuencia cardíaca y respiratoria, se ocupa de adecuar y “afinar” las diversas funciones de nuestros órganos durante el descanso. Libera acetilcolina, un neurotransmisor que se une a receptores en los linfocitos antes mencionados, frenando la liberación de citoquinas pro-inflamatorias.

En los sujetos con estrés crónico, cuya sintomatología y aspectos clínicos muy bien conocen los lectores de este artículo, se establece progresivamente una pérdida del equilibrio circadiano del eje CHPA, con predominio de la actividad del Sistema simpático, con permanente estimulación adrenérgica y liberación de adrenalina y noradrenalina. Recordar que los linfocitos expresan receptores beta adrenérgicos, en consecuencia la sostenida estimulación simpática a su vez activa continuamente al sistema inmune, que libera más y más citoquinas pro-inflamatorias. A su vez

disminuye la actividad del sistema parasimpático y la expresión y respuesta de los receptores a glucocorticoides en el SNC y en los linfocitos, con perturbaciones en la homeostasis de los astrocitos, oligodendroglia, células dendríticas y microglia del SN. Estas poblaciones celulares, al perder el “freno” de los glucocorticoides y por estimulación desbalanceada del eje CHPA sintetizan en forma continua diversas citoquinas pro-inflamatorias, como son el factor NF- $\kappa$ B, TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6. Además de los lípidos proactivos mencionados, hay factores neurotróficos que en condiciones de equilibrio frenan este proceso inflamatorio como son el NGF (*nerve growth factor*, o factor de crecimiento nervioso) y el BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*, factor neurotrófico derivado del cerebro), sintetizados por el hipocampo y por neuronas corticales. Todas esas moléculas anti-inflamatorias están disminuidas en el estrés crónico. Concomitantemente se produce una disminución progresiva del 5HT-triptofano, derivado de ese aminoácido que también debe ingresar por una adecuada alimentación que es el precursor de la serotonina, neurotransmisor muy vinculado con los estados de ánimo, cuya disminución a nivel de sinapsis y en otros sitios del SN está fuertemente ligado a la depresión. (Bennett et al, 2018; Mac Cusker et al, 2013; Leighton et al, 2018; Tiber y Churchiu, 2021)

En conclusión se puede afirmar que el estrés crónico causado por circunstancias individuales (laborales, discriminación, encierro/confinamiento, aislamiento, pérdidas de seres queridos, enfermedades, etc.) o colectivas/sociales (pandemias como COVID 19, desempleo, discriminaciones, pobreza, etc.) no solo conforman una perturbación de naturaleza psicológica, sino que desencadenan una compleja respuesta inflamatoria de todo el organismo del sujeto, con alteraciones en el SI y su impacto muy negativo en el SN y sus órganos y sistemas relacionados, cuyos rudimentos celulares y moleculares comentado sucintamente. Así entonces, las áreas, o vertientes que el enfoque PINE practica en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con estrés crónico permite encarar más adecuadamente las estrategias terapéicas a instaurar, superadoras del clásico enfoque de especialistas, aislados unos de los otros, profesionales de la Salud

## Bibliografía

- Bennett J.M., Reeves G., Billman, G.E. y Sturmberg, J.P. (2018) Inflammation–Nature’s Way to Efficiently Respond to All Types of Challenges: Implications for Understanding and Managing “the Epidemic” of Chronic Diseases. *Front Med (Lausanne.)*, 5, 316. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00316>
- Dantas, R.L., Freff, J., Ambrée, O., Beins, E.C., Andreas, J., Forstner, A.J., Dannowski, U., Baune, B.T., Scheu, S. y Alferink, J. (2021) Dendritic Cells: Neglected Modulators of Peripheral Immune Responses and Neuroinflammation in Mood Disorders?. *Cells*, 10, 941. <https://doi.org/10.3390/cells10040941>
- Diaz- Gerevini, G.T., Daín, A., Pasqualini, M.B., López, C.B., Eynard, A.R. y Repossi, G. (2019) Diabetic encephalopathy: beneficial effects of supplementation with fatty acids  $\omega$ 3 and nordihydroguaiaretic acid in a spontaneous diabetes rat model. *Lipids Health Dis*, 18. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0938-7>

Eynard, A.R. y Repositi, G. (2019). Role of  $\omega$ 3 polyunsaturated fatty acids in diabetic retinopathy: a morphological and metabolically cross talk among blood retina barriers damage, autoimmunity and chronic inflammation. *Lipids Health Dis.* 18, 114. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1049-9>

Eynard, A.R., Valentich, M.A. y Rovasio, R.A. (2016). *Histología y Embriología Humanas, Bases Celulares y Moleculares con Orientación Clínico-Patológica*, Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 5ta. Ed. <https://www.medicapanamericana.com.ar/libro/histologia-y-embriologia-humanas>

Leighton, S.P., Nerurkar, L., Krishnadas, R., Johnman, C., Graham, G.J. y Cavanagh, J. (2018). Chemokines in Depression in Health and in Inflammatory Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Psychiatry* 23, 48-58. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.205>

Mac Cusker, R.H. & Kelley K.W. (2013). Immune–neural connections: how the immune system’s response to infectious agents influences behavior. *J Exp Biology*, 216: 84-98. <https://doi.org/10.1242/jeb.073411>

Ramirez, K., Fornaguera-Trías, J. y Sheridan, J.F. (2017). Stress-Induced Microglia Activation and Monocyte Trafficking to the Brain Underlie the Development of Anxiety and Depression. *Curr. Top. Behav. Neurosci*, 31, 155-172. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2016\\_25](https://doi.org/10.1007/7854_2016_25)

Tiberi, M. y Chiurchiu, V. (2021). Specialized Pro-resolving Lipid Mediators and Glial Cells: Emerging Candidates for Brain Homeostasis and Repair. *Front. Cell. Neurosci.* 15. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.673549>

Velazquez, S. y Rappaport, J. (2016). Inflammasome activation in Major

Depressive Disorder: A Pivotal Linkage Between Psychological Stress, Purinergic Signaling and the Kynurenine pathway. *Biol Psychiatry*. 80(1), 4–5. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.04.019>