



11241

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA DEPTO. DE PSICOLOGIA MEDICA, PSIQUIATRIA Y SALUD MENTAL

SEDE:

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRIA "RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ"

TITULO:

"Interacciones neuroendocrinoinmunológicas en pacientes con trastorno bipolar en fase de manía y fase depresiva"

T E S I S PARA OBTENER EL DIPLOMA DE: PSIQUIATRIA PRESENTA:

NOMBRE: Dra. Abigail Ortiz Domínguez

ASESORES:

Dr. Lenin Pavón Romero

Dra. Doris Gutiérrez Mora

Dr. Carlos Berlanga Cisneros

Handwritten signatures of the advisors: Lenin Pavón Romero, Doris Gutiérrez Mora, and Carlos Berlanga Cisneros.

MEXICO, D.F. a 17 de septiembre de 2004 MES AÑO

CURSO DE ESPECIALIZACION EN PSIQUIATRIA DEPTO. DE PSICOLOGIA MEDICA, PSIQUIATRIA Y SALUD MENTAL FACULTAD DE MEDICINA U. N. A. M. Vn. Dn. DR. ALEJANDRO DIAZ MARTINEZ



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

## INDICE

### **CAPITULO I: Antecedentes**

- |                                       |         |
|---------------------------------------|---------|
| 1. El estrés                          | Pág. 2  |
| 2. Citocinas en las interacciones NEI | Pág. 3  |
| 3. Respuesta inmunológica en el SNC   | Pág. 7  |
| 4. Fenómeno de sensibilización        | Pág. 9  |
| 5. Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal   | Pág. 10 |

### **CAPITULO II: Trastorno bipolar**


- |                                      |         |
|--------------------------------------|---------|
| 1. Trastorno bipolar                 | Pág. 17 |
| 2. Origen del trastorno bipolar      | Pág. 19 |
| 3. Curso de la enfermedad            | Pág. 23 |
| 4. Tratamiento del trastorno bipolar | Pág. 24 |

### **CAPITULO III: Interacciones neuroendocrinoinmunológicas (NEI)**

- |  |         |
|--|---------|
| 1. Interacciones NEI y trastornos afectivos: depresión         | Pág. 28 |
| 2. Interacciones NEI y trastornos afectivos: trastorno bipolar | Pág. 31 |

### **CAPITULO IV: Objetivos**

- |                          |         |
|--------------------------|---------|
| 1. Objetivo general      | Pág. 35 |
| 2. Objetivos específicos | Pág. 36 |

Abigail Urbiz  
Dominguez  
22/10/2014  


## **CAPITULO V: METODOLOGÍA**

- |   |         |
|---|---------|
| 1. Criterios de selección                                     | Pág. 37 |
| 2. Diseño experimental  | Pág. 39 |
| 3. Obtención de linfocitos y suero                            | Pág. 41 |
| 4. Determinación de citocinas en suero y sobrenadante (ELISA) | Pág. 42 |
| 5. Determinación de los niveles de Cortisol total (RIA)       | Pág. 42 |
| 6. Análisis estadístico                                       | Pág. 43 |

## **CAPITULO VI: RESULTADOS**

- |                               |         |
|-------------------------------|---------|
| 1. Parámetros clínicos        | Pág. 44 |
| 2. Cortisol                   | Pág. 46 |
| 3. Interleucinas:             |         |
| a. Factor de necrosis tumoral | Pág. 47 |
| b. IL-1                       | Pág. 47 |
| c. IL-6                       | Pág. 48 |

## **CAPITULO VII: CONCLUSIONES**

Pág. 49

## **CAPITULO VIII: BIBLIOGRAFÍA**

Pág. 53

## **ANEXO I**

Pag. 63

1. Criterios diagnósticos para episodio depresivo mayor
2. Criterios diagnósticos para episodio maníaco
3. Criterios diagnósticos para episodio mixto
4. Especificaciones
5. Criterios diagnósticos para trastorno bipolar tipo I, episodio más reciente maníaco
6. Criterios diagnósticos para trastorno bipolar tipo I, episodio más reciente mixto
7. Criterios diagnósticos para trastorno bipolar tipo I, episodio más reciente depresivo
8. Criterios diagnósticos para trastorno bipolar tipo I, episodio más reciente no especificado

## **ANEXO II**

Pag. 71

1. Escala de Hamilton para la severidad de los síntomas depresivos
2. Escala de Young para manía

## **ANEXO III**

Pag. 76

1. Tablas y figuras
  - a. Cortisol Pag. 76
  - b. TNF Pag. 79
  - c. IL-1 Pag. 82
  - d. IL-6 Pag. 85

## **CAPITULO I**

### **Antecedentes**

La afirmación de que los cambios presentes en la respuesta inmunológica son una consecuencia regulada por los eventos psicológicos han dado paso a la caracterización de una compleja red de moléculas solubles y de sus receptores que interconectan a diferentes sistemas, como lo son la respuesta inmunológica y el sistema neuroendócrino. Como un mecanismo biológico preservado, designado para mantener la homeostasis ante distintos retos antigénicos –externos e internos-, se anticipa que el sistema inmunológico se ha desarrollado fundamentalmente de manera adaptativa y conservadora de su función. <sup>(1)</sup>

Las interacciones neuroendocrinoinmunológicas son una compleja red de moléculas mediada por citocinas, hormonas, neurotransmisores, y los receptores para estas moléculas, que en su conjunto nos permiten mantener la homeostasis ante estímulos estresantes, tanto físicos como psicológicos. El eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HHA) es la columna vertebral de estas interacciones.

Cuando estas interacciones están desreguladas, las implicaciones clínicas que se pueden presentar abarcan aspectos físicos y conductuales, que se aprecian en patologías tan variadas como el estrés post-traumático, la depresión, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer y los trastornos de la alimentación como la anorexia <sup>(2-6)</sup>. Estos cuadros clínicos tienen en común un componente inflamatorio mediado por las citocinas.

## EL ESTRES

El estrés es un proceso fisicoquímico o emocional inductor de una tensión, misma que favorece la liberación de una variedad de moléculas solubles <sup>(7)</sup>, entre las que destacan, las citocinas proinflamatorias <sup>(8)</sup>, hormonas como la CRH y el cortisol <sup>(9-11)</sup>, así como un amplio grupo de neurotransmisores <sup>(12-14)</sup> que en su conjunto generan alteraciones conductuales <sup>(4)</sup>, necesarias para enfrentar dicho estímulo. Estos estímulos estresantes pueden ser de tipo físico o sistémico - lesiones titulares, infecciones por bacterias, virus y parásitos-, y de tipo psicológico, donde participan procesos secundarios a la percepción de cada individuo. Cabe señalar que tanto el estrés sistémico como el psicológico inducen una respuesta equivalente en el organismo <sup>(15)</sup>.

Los estímulos estresantes pueden presentarse de manera aguda o crónica. Los efectos inducidos por un estímulo estresante agudo pueden considerarse como veniales por inducir bajos niveles de cortisol circulante durante periodos cortos, al desaparecer el estímulo estresante, los glucocorticoides llevan a su estado basal a las interacciones NEI<sup>(15)</sup>. Sin embargo si este estímulo estresante se mantiene por un periodo prolongado, puede provocar alteraciones indeseables en el individuo como resultado de los altos niveles circulantes de cortisol <sup>(16)</sup>, que afectan tanto al sistema neuroendócrino <sup>(17)</sup> como a la respuesta inmunológica <sup>(18)</sup>, induciendo la desregulación de las interacciones NEI.



## **CITOCINAS EN LAS INTERACCIONES NEI**

Ante la presencia de un estímulo estresante, los niveles circulatorios de las citocinas proinflamatorias se elevan <sup>(19)</sup>. De forma general las citocinas son glicoproteínas que se generan en diferentes células del organismo, incluyendo el tejido nervioso. Tienen un peso molecular mayor a los 12 kDa y tienen la característica de modular la actividad de las células involucradas en la respuesta del sistema inmunológico a través de sus propiedades de pleiotropía, redundancia, sinergia y antagonismo; funcionando como inmunomoduladores <sup>(20)</sup> y neuromoduladores <sup>(21)</sup>.

El efecto de las citocinas es dosis-dependiente, si la concentración está en el rango de 1 nM los efectos son locales y, si la concentración aumenta a 10 nM los efectos son sistémicos y conductuales <sup>(22,23)</sup>. Un punto de regulación importante para la respuesta inmunológica y para las interacciones NEI es el antagonismo presente en las citocinas.

Una de las fuentes principales de las citocinas son las células de la respuesta inmunológica, entre las que se encuentran los linfocitos T CD4+, conocidos como linfocitos cooperadores (TH). Estas células secretan diferentes citocinas y dependiendo de su tipo se clasifican en linfocitos cooperadores tipo I (TH1) o TH2. Entre las citocinas proinflamatorias que caracterizan a una respuesta tipo TH1, se encuentran la IL-1, el TNF- $\alpha$  y el IFN- $\gamma$ . Por su parte, la respuesta tipo TH2 se caracteriza por la secreción de citocinas antiinflamatorias como la IL-5 e IL-4. Las

citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias son antagónicas y dependiendo del equilibrio que se establezca entre ellas, será la eficiencia de la respuesta inmunológica que desarrolle cada individuo <sup>20)</sup>. En el cerebro existen receptores para las citocinas y, dependiendo de su concentración (10 nM), estas moléculas pueden estimular la liberación de neurotransmisores <sup>(13)</sup> y hormonas en el cerebro <sup>(21)</sup>, lo que repercute a nivel conductual <sup>(24)</sup>.

Cuadro 1

Citocinas implicadas en la regulación de la respuesta inmunitaria natural

Citocina	Tamaño del polipéptido (kDa)	Célula fuente	Célula blanco	Efectos primarios
IFN- $\alpha$	18	Mononucleares, fibroblasto	Todas NK	Antiviral, aumento de la expresión de MHC-I Activación
IL-15	13	Mononucleares, otras	NK y T	Proliferación
IL-12	35,40	Mononucleares	NK y T	Síntesis IFN- $\gamma$ , función citolítica, diferenciación de células T CD4
FNT	17	Mononucleares, célula T	Neutrófilo, endotelio Hipotálamo Hígado Músculo	Activación (inflamación y coagulación) Fiebre Reactantes de fase aguda Catabolismo
IL-1	17	Mononucleares, otras	Endotelio Hipotálamo Hígado Músculo Timocito	Activación (inflamación y coagulación) Fiebre Reactantes de fase aguda Catabolismo Coestimulación (in vitro)
IL-6	26	Mononucleares, Endotelio, T	Célula madura B Hígado Timocito	Crecimiento Reactantes de fase aguda Coestimulación (in vitro)
Quimiocinas	8-10	Mononucleares, Endotelio, fibroblasto, célula T, plaquetas	Leucocitos	Quimiotaxis, quimioquinesis, adhesión, activación
IL-10	20	Mononucleares, célula T	Fagocito mononuclear Célula B	Inhibición Activación

Cuadro 2

Citocinas implicadas en la regulación de la respuesta inmunitaria específica

Citocina	Tamaño del polipéptido (kDa)	Célula fuente	Célula blanco	Efectos primarios
IL-2	14-17	Célula T	Célula T Célula NK Célula B	Crecimiento, producción de citocinas Crecimiento y activación Crecimiento y síntesis de anticuerpos
IL-4	20	Célula T CD4+, célula cebada	Célula B Célula T Endotelio	Activación de isotipo Crecimiento y diferenciación Activación
TGF- $\beta$	14	Célula T, mononucleares	Célula T Otra	Inhibición Regulación de crecimiento
IFN- $\gamma$	21-24	Célula T, NK	Mononucleares Endotelio Todas Neutrófilo	Activación Activación Incremento en la expresión de las moléculas MHC I y II Activación
Linfotoxina	24	Célula T	Neutrófilo Endotelio	Activación Activación
IL-5	20	Célula T	Eosinófilo	Activación

## Cuadro 3

Efecto de las citocinas sobre los sistemas de neurotransmision (in vivo) <sup>(64)</sup>

CITOCINA	ESPECIE	EFEECTO
IL-1 $\beta$	Rata	↓ NE en Hy y BS; ↑ MHPG/NE en mesencéfalo, BS y médula espinal; ↑ Trp en regiones cerebrales diversas y médula espinal cervical
IL-1	Rata	↓ NE y E; ↑ MHPG en Hy, ↑ HVA en Str y Hy; cambios de MHPG y NE en Hy
IL-1 $\beta$	Rata	↑ DA y DOPAC
IL-1 $\beta$	Rata	↑ liberación de NE, DA, 5-HT, MHPG, DOPAC, HVA, 5-HIAA
IL-1 $\beta$	Rata	↑ 5-HT
IL-1 $\beta$	Rata	(icv) ↑ 5-HIAA extracelular en Hy anterior
IL-1 $\alpha,\beta$	Ratón	↑ concentración cerebral de MHPG; ↑ Trp
IL-1 $\alpha,\beta$	Ratón	(ip) ↑ MHPG, 5-HIAA y Trp
IL-1 $\beta$	Ratón	↑ degradación de NE en Hy y Hip, ↑ degradación de 5-HT en Hip y CPF, ↑ utilización de DA en CPF
IL-1 $\alpha$	Rata	(icv) mRNA de c-fos en Hy e inmunoreactividad en PE, PVN, SON, ARC, SuM
IL-1 $\beta$	Rata	Ventrículo lateral: bloqueo espontáneo de la expresión de c-fos y núcleo de neuronas LH-RH
IL-1	Rata	(iv): ↑ expresión de c-fos en CRF y neuronas productoras de oxitocina en PVH, así como en grupos neuronales localizados en estría terminalis, núcleo central de la amígdala, núcleo parabranchial, bulbo dorsomedial y ventrolateral
IL-1 $\beta$	Rata	(iv): ↑ actividad eléctrica de neuronas en PVN
IL-1 $\beta$	Rata	↓ sincronización de EEG, sin alteraciones en MUA
IL-1 $\beta$	Ratón	↓ MUA en margen lateral de AHy
IL-1 $\beta$	Rata	Periodos excitatorios de larga duración en poblaciones localizadas en estría terminalis
IL-2	Ratón	↑ degradación de NE en Hy y DA en CPF; ↑ actividad Hip
IL-6	Ratón	↑ actividad 5-HT y DA en CPF y Hip
IFN- $\gamma$	Rata	↑ actividad neuronal en Cx y Hip

o

Trp: triptófano, HVA: ácido homovanílico, NE: norepinefrina, DA: dopamina, 5-HT: 5-Hidroxitriptamina, MHPG:3-metoxi, 4-hidroxi-fenilglicol; DOPAC: ácido 3,4-dihidroxifenilacético; 5-HIAA: ácido indolacético; Hy: hipotálamo; Hip: hipocampo; Str: estriado; BS: tallo encefálico; POA: área preóptica, AHy: hipotálamo anterior; MUA: actividad multiunitaria; EEG: electroencefalograma; Cx: corteza; PE: periventricular, NPV: núcleo paraventricular, SON: núcleo supraóptico, ARC: núcleo arcuato, SuM: núcleo supramamilar; ↑: estimula o incrementa; ↓: disminuye o inhibe.

## RESPUESTA INMUNOLOGICA EN EL SISTEMA NERVIOSO

La inducción y expresión de la respuesta inmunológica varía de acuerdo a los tipos de microvasculatura y microambiente celular. El sistema nervioso, en contraste con lo que sucede en los tejidos extracerebrales, no posee circulación linfática y la inducción de respuestas inmunitarias desencadenadas por la gran mayoría de los antígenos que viajan en los líquidos cerebrales se efectúan en el bazo, por lo que se sugiere que el bazo desempeña un papel fundamental en la regulación de las respuestas inmunitarias que se generan en el sistema nervioso.

Los componentes que determinan la especialización del sistema inmunológico en el sistema nervioso son:

- a) las células presentadoras de antígenos, derivadas de la médula ósea en el neurópilo y órganos secretores (plexos coroides, iris y cuerpo ciliar)
- b) la posible existencia de tropismo linfocitario por el cerebro y el ojo
- c) la barrera hematoencefálica, que limita el acceso a moléculas al cerebro
- d) el procesamiento de las señales antigénicas en el cerebro, que favorece la producción de anticuerpos preferencialmente de isotipo no fijador de complemento y limita las respuestas de hipersensibilidad retardada
- e) la presencia de mediadores, citocinas y neuropéptidos con propiedades inmunosupresoras en el microambiente intracraneal, tales como el factor beta de crecimiento transformante (TGF- $\beta$ ), la hormona estimulante de melanocitos- $\alpha$  y el péptido intestinal vasoactivo (VIP), que suprimen la

secreción de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) por los linfocitos T y la producción macrofágica de intermediarios de oxígeno y óxido nítrico.

El cerebro, per se, tiene la capacidad de sintetizar y secretar una amplia variedad de citocinas y cuenta con receptores específicos para éstas <sup>(25)</sup>, distribuidos en las diferentes regiones anatómicas del mismo. La estimulación de estos receptores puede ser tanto por las citocinas secretadas *in situ*, como por las de origen sistémico. Aún no se ha determinado la manera en que las citocinas sistémicas estimulan al cerebro, sin embargo existen cuatro hipótesis que sugieren sus mecanismos de acción <sup>(8)</sup>.

La primera sugiere la difusión pasiva de las citocinas al cerebro en los sitios circunventriculares, carentes de barrera hematoencefálica <sup>(26,27)</sup>; la segunda propone la existencia de receptores específicos en la barrera hematoencefálica, que al unirse con su citocina específica en el endotelio vascular cerebral inducen la generación de óxido nítrico y prostaglandinas, que conllevan a la secreción de citocinas *in situ* por los astrocitos y la microglia <sup>(28-30)</sup>; la tercera postula la existencia de acarreadores para las citocinas que permiten el cruce de la barrera hematoencefálica <sup>(24,26,31)</sup>, y la cuarta sugiere el uso de terminaciones nerviosas aferentes vagales desde los sitios donde las citocinas son secretadas hasta el cerebro <sup>(32-34)</sup>. Existen evidencias experimentales que sugieren que el cortisol utiliza esta vía para señalar las zonas de inflamación al cerebro <sup>(18)</sup>.

La estimulación del cerebro, mediada por las citocinas, genera en él efectos inmunológicos como la secreción de las citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  *in situ*; efectos neuroquímicos como el aumento en la secreción de la norepinefrina (NE), la serotonina (5-HT) y la dopamina (DA); efectos neuroendócrinos como la liberación de CRH que conlleva a la activación del eje HHA, que culmina con la liberación de cortisol y DHEA <sup>(4)</sup>. Este conjunto de variaciones induce la aparición de efectos conductuales como: incremento en el sueño y la disminución de la actividad sexual y el apetito <sup>(24,35)</sup>.

## **FENOMENO DE SENSIBILIZACION**

Los estímulos estresantes además de inducir la aparición de efectos neuroquímicos y conductuales inmediatos, también influyen en las respuestas del organismo ante eventos posteriores <sup>(36)</sup>. De hecho, estos estresores preparan a los sistemas biológicos para que ante una exposición posterior a los mismos se produzca una respuesta aumentada, lo que se conoce como fenómeno de sensibilización <sup>(37)</sup>. Dado que las citocinas inducen efectos neuroquímicos similares a los provocados por el estrés psicológico, se debería considerar que las alteraciones en los niveles de las citocinas y la sensibilización a los efectos de éstas pueden contribuir a predisponer a nuestro organismo a padecer infecciones, enfermedades crónicas y trastornos psiquiátricos como los antes mencionados. Así como las moléculas que median el estrés, las citocinas como la IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  inducen la sensibilización de la actividad del eje HHA, de tal forma que una reexposición del eje a las citocinas

resulta en una actividad neuropeptídica y hormonal aumentada en el cerebro <sup>(3)</sup>. Este evento no sucede de manera indiscriminada, su aparición es característica en aquellos individuos que no son capaces de adquirir o generar los mecanismos físicos y las "estrategias de afrontamiento" para manejar el estrés de manera adecuada.

### **EJE HIPOTALAMO-HIPOFISIS-ADRENALES**

Podemos denominar como la columna vertebral de las interacciones NEI al eje HHA, por permitir la canalización de los eventos neuroquímicos y neuroendocrinológicos convirtiéndolos en eventos sistémicos <sup>(19)</sup>.

La estimulación del cerebro, a través de las citocinas, tiene efectos neuroendócrinos que están directamente vinculados con el funcionamiento del eje HHA, como lo propone Stokes <sup>(38)</sup> apoyado por los hallazgos de varios autores <sup>(39-43)</sup>. De forma general, el funcionamiento del eje HHA está dado por la secreción en cascada de la hormona liberadora de corticotrofina (CRH) por el hipotálamo, la cual a su vez, induce la secreción de la hormona estimulante de la corteza suprarrenal (ACTH) por la hipófisis, misma que estimula a las glándulas adrenales; las que son el brazo efector del eje HHA, secretando glucocorticoides, andrógenos anabólicos y mineralocorticoides <sup>(18)</sup>. Este proceso en cascada se genera de forma normal y mantiene la homeostasis. Sin embargo cuando las citocinas producidas en el cerebro o de manera sistémica, alcanzan una concentración suficiente para estimular a sus receptores ubicados en el hipotálamo e hipófisis, inducen una



sobre activación del eje HHA generando un incremento en los niveles de las hormonas secretadas por él mismo <sup>(18,21)</sup>.

Los glucocorticoides (cortisol) y andrógenos anabólicos (DHEA), son inmunomoduladores que estimulan de manera específica a las subpoblaciones linfocitarias, por medio de los receptores ubicados en los linfocitos TH1 y TH2 <sup>(44)</sup>, mismos que producen las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, respectivamente. Por lo tanto, una activación mayor del eje HHA induce un aumento en la estimulación específica de las subpoblaciones de linfocitos. El circuito descrito aquí es sólo uno de los que conforman a las interacciones NEI. El otro, es paralelo y está dado por un aumento en la secreción de los neurotransmisores en el cerebro, secundario a la estimulación por citocinas. Un neurotransmisor como la glicina <sup>(14)</sup> y un neuromodulador como la hormona melatonina <sup>(45)</sup> tienen efectos inmunomoduladores, por la presencia de receptores específicos ubicados en las subpoblaciones de linfocitos TH1 y TH2, completándose de esta manera el circuito.

Es conocido que los glucocorticoides inhiben la respuesta inmunitaria, sin embargo, a dosis bajas (próximas a los niveles fisiológicos) aumentan la proliferación de células del sistema inmunológico, en contraste con lo que sucede a dosis elevadas.

Los glucocorticoides, además del efecto anteriormente mencionado, son el regulador negativo de estas interacciones. Ellos evitan la sobreactivación del eje HHA, estimulando negativamente al hipocampo y al hipotálamo, estructuras

fundamentales en el funcionamiento y regulación del eje <sup>(19)</sup>. Sin embargo, estas estructuras son susceptibles a las variaciones en los niveles de glucocorticoides, éstos pueden llegar a ser tan elevados en el estrés crónico que pueden inducir apoptosis en estas regiones y con ello generar importantes repercusiones clínicas como la disminución del volumen hipocampal, así como la desregulación de las interacciones NEI <sup>(35,40,46,47,48)</sup>.

Por otro lado, se encuentra la producción de péptidos neuroendocrinos por el sistema inmunológico, entre los que se incluyen opioides endógenos <sup>(49)</sup>, hormona de crecimiento y prolactina, producción que es desencadenada por mitógenos y los llamados superantígenos. A diferencia de las hormonas neuroendocrinas, las hormonas de origen inmunológico provienen de síntesis de novo, no se almacenan y aparecen varias horas después del estímulo antigénico.

A continuación se detallan los orígenes celulares de las hormonas y neurotransmisores en el sistema inmunitario:

Fuente	Péptidos
Linfocitos T	ACTH, endorfinas, TSH, GH, prolactina, metencefalina, IGF-I
Linfocitos B	ACTH, endorfinas, GH, IGF-I
Macrófagos	ACTH, endorfinas, GH, sustancia P, IGF-I, péptido natriurético atrial
Células del bazo	LH, FSH, CRH
Timocitos	CRH, LHRH, AVP
Células cebadas y polimorfonucleares	VIP, somatostatina
Megacariocitos	Neuropéptido Y

Factor liberador de corticotropina (CRH), hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), vasopresina-arginina (AVP), péptido intestinal vasoactivo (VIP), corticotropina (ACTH), hormona estimulante de la tiroides (TSH), hormona de crecimiento (GH), factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-I), hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH)

Los linfocitos y macrófagos poseen sobre su superficie celular sitios de unión saturables y de elevada afinidad para los péptidos neuroendocrinos. También existen receptores para neurotransmisores y hormonas, tales como el receptor linfocitario para la sustancia P, con secuencia idéntica a la del receptor cerebral neurocinina-1 para sustancia P; las dos isoformas del receptor de prolactina en células B, monocitos y células T del timo, médula ósea y bazo, así como ganglios linfáticos; y los receptores para adrenalina, acetilcolina, endorfinas y ACTH en linfocitos.

Los péptidos neuroendocrinos y sus receptores en las células del sistema inmunológico modulan, inhibiendo o incrementando el crecimiento y la función del sistema a nivel periférico y central. Se han observado efectos neuromoduladores inhibitorios de la respuesta inmunitaria, posteriores a la denervación de algunos órganos como el bazo, a lesiones hipotalámicas como la destrucción de la porción tuberoinfundibular, que acelera el crecimiento de células tumorales al suprimir la actividad de las células NK; o la activación corticotropa por la serotonina. También se han observado efectos neuroinmunomoduladores estimulantes, como el incremento en la reactividad linfocitaria desencadenada por lesiones en el hipocampo, en el septum o en la amígdala.<sup>o</sup>

La observación de alteraciones hormonales en animales expuestos a algún antígeno hizo suponer que los productos inmunológicos pudieran ejercer algún efecto sobre el sistema neuroendocrino. Las primeras citocinas que demostraron

tener acción sobre las células neurales y endocrinas fueron los interferones, los cuales producen esteroidogénesis, melanogénesis, captación de yodo y unión a receptores de opiodes. Más tarde, se encontró que algunas interleucinas, sobre todo las denominadas proinflamatorias (IL-1 e IL-6) podían funcionar como factores liberadores hipotalámicos y que la IL-1 también puede actuar directamente sobre las glándulas suprarrenales. En la actualidad, se sabe que la IL-2 y la IL-3 también ejercen efectos sobre las células neuroendocrinas, más aún, la IL-2 ejerce un efecto secretagogo de ACTH más potente que el factor de liberación de ACTH en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.

Por otra parte, a nivel del sistema nervioso central, además del control cortical, ciertas estructuras subcorticales juegan un papel determinante. La lesión de estructuras como el septum o la amígdala acarrearán un aumento en la actividad linfocitaria. Las lesiones del hipocampo tienen un efecto inhibitorio sobre la respuesta inmunológica. La destrucción de la porción tuberoinfundibular del hipotálamo acelera el crecimiento de células tumorales a nivel experimental y suprime la actividad de las células NK, sin tener efecto sobre los macrófagos o linfocitos T o B.

La intervención del sistema endócrino en la regulación neuroinmunoendócrina incluye un incremento importante en la corticosterona y la disminución de noradrenalina en el bazo en el curso de una estimulación antigénica, paralelas a una hiperactividad de las neuronas hipotalámicas. El incremento en las concentraciones de IL-1, coincidente con la estimulación antigénica, podría ser un

factor dirigido a restaurar el nivel de glucocorticoides que frenan la respuesta inmunológica.

En cuanto a la acción de los neurotransmisores en el sistema inmunitario, se ha encontrado que la serotonina ejerce un efecto regulador a la baja de la respuesta inmunitaria por medio de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Por el contrario, las catecolaminas ejercen una acción estimulante de la respuesta inmunológica.

Asimismo, se ha encontrado que existe influencia de las vías neuroendocrinas en la migración linfocitaria, ya que la activación neural del sistema nervioso autónomo, vía locus coeruleus y la activación en el núcleo paraventricular, que contiene células productoras de CRH, pueden modular la migración de linfocitos in vivo.

Por otra parte, se ha demostrado que las hormonas pueden influir en la susceptibilidad a la aparición de ciertos trastornos neurológicos, como lo es el caso de la esclerosis múltiple, en diversos modelos animales. En lo que toca al género humano, el sistema inmunológico femenino responde en mayor grado que el del hombre. Las elevaciones de estrógenos y prolactina y la secreción basal de la hormona de crecimiento aumentan la actividad de las células T supresoras. De ello se deriva también las interacciones génicas y del sistema inmunitario. Se ha visto que los esteroides pueden regular la fisiología de células blanco controlando los niveles del RNAm, las especies de proteínas y la transcripción genética. Los esteroides ováricos circulantes penetran a las células blanco, se unen y activan receptores, los cuales se unen a su vez a sitios receptores sobre la cromatina

nuclear y alteran la transcripción genética o desencadenan cambios postranscripcionales.

También se ha encontrado que las hormonas que se unen a receptores específicos sobre las células linfoides pueden aumentar la actividad de los promotores de citocinas.<sup>(50)</sup>

Sin embargo, aunque es evidente que los modelos de interacción entre el sistema inmunológico, el sistema endocrinológico y los diversos sistemas de neurotransmisión tienen lugar en el mantenimiento de la homeostasis, y que de la alteración en su balance se derivan diversas alteraciones durante la enfermedad, permanecen varias interrogantes sin resolver, una de las cuales implica la relación con la psicopatología. Los avances en la investigación en dicha área implicarán un enfoque novedoso en la comprensión y tratamiento de distintos trastornos.

## CAPITULO II

### Trastorno bipolar

El trastorno bipolar (TBP) es un trastorno afectivo, en el que el afecto de los pacientes fluctúa durante el curso de la enfermedad. Kraepelin se refirió al trastorno bipolar como "*locura maníaco-depresiva*" debido a los distintos episodios afectivos que caracterizan a esta condición. Empero, más allá de los episodios maniatiformes y depresivos, existen diversas cualidades del afecto que pueden ocurrir durante el curso del TBP. Dichos periodos afectivos pueden ser caracterizados de acuerdo a su pertenencia al grupo de episodios "maníacos"; "depresivos", "eutímicos" o "mixtos".

El espectro de la manía incluye episodios maníacos, hipomaníacos y episodios maníacos no especificados. Dicho espectro se caracteriza por la presencia de un afecto elevado, expansivo o irritable (ver apéndice para criterios diagnósticos DSM-IV-TR), que debe estar asociado a disfunción moderada a severa durante al menos una semana. Lo que generalmente distingue a los episodios hipomaníacos de los maníacos es la severidad de los síntomas, puesto que los episodios hipomaníacos son menos severos. Más aún, a pesar de que los pacientes pueden cursar con un episodio hipomaníaco durante semanas o meses, el criterio de duración mínimo es de cuatro días. Por otro lado, los episodios maníacos no especificados son

característicamente la forma de presentación del trastorno en niños o adolescentes.

Para que un episodio afectivo sea considerado dentro del espectro de la manía, otros síntomas deben estar presentes, dentro de las esferas cognitiva, conductuales e interpersonales; asimismo, deben asociarse con un cambio en el funcionamiento previo.

Por otra parte, los síndromes que constituyen el grupo de estados afectivos relacionados con la depresión incluyen las depresiones mayores, distimia y episodios depresivos no especificados. Aunque en general los síntomas depresivos caracterizan al espectro de este tipo, puede presentarse también irritabilidad como una manifestación del episodio. Asimismo, los cambios en las esferas cognitiva, conductual e interpersonal están presentes.

Los episodios mixtos son aquellos en que los síntomas de manía y depresión están presentes durante un periodo de tiempo de una semana.

El TBP típicamente se inicia en la adolescencia o en la vida adulta temprana y continúa a través de la vida. Si la enfermedad no es reconocida y diagnosticada, las personas que tienen este padecimiento pueden sufrir innecesariamente por años o aun décadas.



## Origen del Trastorno Bipolar

Diversos mecanismos biológicos han sido implicados en el origen del trastorno bipolar. Se ha observado que la vulnerabilidad genética asociada con el trastorno es un factor importante, principalmente en estudios de gemelos (los gemelos monocigóticos son altamente concordantes para el trastorno, de un 40%-70%, mientras que para los gemelos dicigóticos la concordancia disminuye a la mitad). Los riesgos para padecer trastorno bipolar parecen ser aditivos, puesto que posee una base poligénica. Los familiares de primer grado de los sujetos afectados por TBP tienen un riesgo más alto para padecer el TBP (4-24% comparado con el 0,4-1,6% en la población general).

En la década pasada ha habido un gran esfuerzo por identificar los genes candidatos que pueden incrementar la vulnerabilidad para el TBP. Uno de los más promisorios se encuentra en el brazo corto del cromosoma 18. En los estudios de biología molecular se ha sugerido la relación entre TBP y alteraciones en el cromosoma X y en el cromosoma 11.

Sin embargo, se cree que este gen sea uno de diversos factores de vulnerabilidad, puesto que en el caso de las enfermedades poligénicas, el heredar determinado gen de susceptibilidad tendrá sólo un pequeño efecto, lo que no necesariamente implicará que el individuo padecerá la enfermedad. Sin embargo, la identificación de una serie de genes de susceptibilidad, de pequeño efecto, puede no sólo

ayudar a entender los mecanismos de la generación y progresión del trastorno, sino eventualmente ayudar a identificar los tratamientos a los que un paciente puede responder mejor.

Kraepelin (1921) fue el primero en proponer el concepto de que los primeros episodios de manía o depresión son en general precipitados por estresores psicosociales, pero que con un número suficiente de recurrencias, se requieren menores grados de estrés, y los episodios empiezan a emerger espontánea o autónomamente. Los nuevos datos provenientes de la Stanley Foundation Bipolar Network (SFBN) concuerdan con el importante papel de los eventos de vida estresantes para conferir una vulnerabilidad a largo plazo para los estresores y su capacidad para desencadenar episodios.

Estas observaciones se dan en el contexto de la tendencia general para que la frecuencia de episodios se acelere a lo largo del tiempo. Dada esta tendencia, el interés se ha enfocado sobre los fenómenos de sensibilización y kindling, en animales como modelo de aprendizaje y memoria, con cierto paralelo con la evolución del trastorno afectivo.

En el kindling, la estimulación subumbral repetida intermitente en una determinada región del cerebro en los roedores eventualmente conduce a la presencia de crisis convulsivas, y tras un número suficiente de éstas, empiezan a ocurrir espontáneamente. La neurobiología de este proceso de aprendizaje neuronal revela cambios a largo plazo en la expresión génica de neurotransmisores, receptores y factores neurotróficos, así como en la microestructura de la sinapsis y

supervivencia de la célula. Es decir, independientemente de la carga genética, los genes continúan en un proceso de activación e inactivación (on-off) no sólo a lo largo del desarrollo del sistema nervioso central, sino también en respuesta a estresores, eventos de vida y aun los procesos normales de aprendizaje y memoria.

De esta manera, es posible conceptualizar, que en las distintas fases del kindling existen diferentes sustratos neurales implicados con un perfil de efectividad farmacológica distinto. De manera similar, las diferentes etapas del trastorno afectivo pueden ser sujetas diferencialmente a intervenciones terapéuticas. Se ha observado que los animales tratados con medicamentos anticonvulsivos efectivos de manera temprana (comparados con la administración posterior o tardía) en el curso del desarrollo de las convulsiones, son más propensos a permanecer sin convulsiones y es menos probable que no respondan al medicamento por medio de un mecanismo de tolerancia.

Algunos de los principios de tratamiento derivados del modelo de kindling pueden ser pertinentes en el caso de los trastornos afectivos, enfatizando la potencial importancia del tratamiento temprano con dosis terapéuticas de los fármacos disponibles.

En lo que se refiere a la neuroquímica, se ha postulado que la serotonina está implicada en el desarrollo y curso de los trastornos afectivos. En el caso particular del trastorno bipolar, se ha observado que su deficiencia forma la base de los

cambios anímicos observados en la manía. Otros sistemas de neurotransmisión implicados en el trastorno bipolar son el sistema dopaminérgico y noradrenérgico.

Otros hallazgos consistentes en los trastornos afectivos es lo que se refiere a la alteración en los iones intracelulares, particularmente el calcio. Existe evidencia de que un defecto en el calcio intracelular es un marcador de la enfermedad, dado que se ha identificado en células cultivadas provenientes de pacientes con TBP que han sufrido divisiones múltiples. De ello se deriva que existe un factor genético inherente en la célula, más que del medio en el que se encuentra, que implicaría los hallazgos de los niveles elevados de calcio. Estos datos son de interés en relación con el hallazgo reciente de que diversos fármacos efectivos en el tratamiento de los trastornos afectivos, particularmente el TBP, parecen ejercer efectos al bloquear el influjo de calcio a las neuronas. Dichos agentes no sólo incluyen a los bloqueadores de canales de calcio de la clase de las dihidropiridinas, tales como nimodipina, isradipina y amlodipina, sino también a los estabilizadores del ánimo como litio, carbamazepina, valproato y lamotrigina, que disminuyen la entrada de calcio a la célula a través del receptor de glutamato de tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) <sup>(70)</sup>.

## **Curso de la enfermedad**

El trastorno bipolar comienza mas frecuentemente con un episodio depresivo (75% de las veces en mujeres y 68% en hombres) y se convierte en un trastorno recurrente. La mayoría de los pacientes experimentan episodios depresivos y maníacos y del 10 a 20% sólo episodios maníacos. Los episodios maníacos normalmente tienen un inicio rápido (en horas o días), pero suelen tardar varias semanas en remitir. A medida que el trastorno avanza, el tiempo entre recaídas va disminuyendo. Después de aproximadamente cinco episodios, el período entre episodios tiende a estabilizarse en 6 a 9 meses. Sin embargo, un porcentaje de pacientes se clasificarán como cicladores rápidos, caracterizándose por períodos muy cortos entre episodios de manía o depresión (ver anexo para criterios diagnósticos).

Cerca de la mitad de los pacientes que presentan un primer episodio de manía presentarán el segundo antes de dos años. Se sabe que sólo 7% de los pacientes que presentan un episodio maníaco permanecen sin síntomas el resto de su vida. 40% de los pacientes tienen más de 10 episodios de manía a lo largo de su vida y algunos pueden llegar a presentar hasta 30 episodios.

Estudios de seguimiento a cuatro años muestran que estos pacientes tienen problemas como deterioro laboral, dependencia a alcohol, episodios psicóticos y

síntomas depresivos entre episodios. También se ha señalado que los hombres presentan peor pronóstico que las mujeres.

### **Tratamiento del trastorno bipolar**

Los medicamentos más utilizados en el manejo del TBP son de tres tipos: estabilizadores del estado de ánimo, antidepresivos y antipsicóticos.

Los estabilizadores del estado de ánimo son la base del tratamiento y se utilizan para tratar los episodios maníacos, hipomaníacos o mixtos, así como en la fase de mantenimiento para prevenir futuros episodios. Este grupo de medicamentos incluye al litio, un medicamento usualmente muy efectivo en el control de la manía y en la prevención de episodios depresivos y de manía.

Asimismo, diversos medicamentos anticonvulsivos como la carbamazepina y el ácido valproico son efectivos en el tratamiento del TBP.

Con el reconocimiento de la efectividad del litio en el tratamiento del trastorno bipolar, se esperaba la comprensión de su mecanismo de acción, lo que de manera pronta conduciría a la clarificación de los mecanismos patológicos implicados en la enfermedad. Desafortunadamente, el litio tiene una multiplicidad de efectos bioquímicos, sin poder definir cuál es el principal para efectos de su acción en el

afecto. Además, la ausencia de un modelo animal para el estudio del trastorno bipolar ha enlentecido la ruta de investigación.

Sin embargo, ha podido reconocerse que el litio y el valproato comparten algunas propiedades, una de las cuales es la inhibición de una enzima intracelular crítica o segundo mensajero llamada proteína cinasa C (PKC). Se ha considerado que la inhibición de esta enzima pueda estar asociada con los efectos terapéuticos de ambos fármacos, principalmente mediante el uso de un inhibidor de PKC llamado tamoxifeno, que se utiliza ya en otras enfermedades, como el cáncer de mama. Se ha utilizado tamoxifeno en algunos pacientes con TBP en fase maníaca, en los cuales se ha hallado una rápida remisión de los síntomas.

Además de su acción sobre PKC, el litio y el valproato también afectan a una variedad de sistemas de segundos y terceros mensajeros, incluyendo proteínas G (el mecanismo que une la activación del receptor a los procesos intracelulares). Ambos fármacos incrementan la unión a un sitio específico del DNA llamado activador de proteína-1 (AP-1), que influye en la transcripción génica. Se piensa que estos efectos pueden asociarse con la capacidad del litio de incrementar el factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF) y también la proteína neuroprotectora Bcl-2 que previene a la célula de la muerte celular programada (apoptosis). Parece ser que el litio incrementa asimismo un marcador de integridad neuronal, N-acetil aspartato (NAA). Sin embargo, se desconoce si estos efectos son críticos para los efectos terapéuticos del litio en el trastorno bipolar.

Los antidepresivos se utilizan para tratar la fase depresiva de la enfermedad, en general es necesario administrarlos en combinación con un estabilizador del estado de ánimo, para así evitar episodios de viraje a la manía. Existen varios tipos de antidepresivos con diferentes mecanismos de acción. Los más comúnmente usados son: inhibidores de la recaptura de serotonina (fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram), antidepresivos tricíclicos (imipramina, clorimipramina, desimipramina, amitriptilina), inhibidores mixtos de recaptura de serotonina y noradrenalina (venlafaxina, mirtazapina).

En lo que toca al uso de antipsicóticos, recientemente los antipsicóticos atípicos se han encontrado eficaces en el tratamiento de la manía aguda. Los antipsicóticos atípicos difieren de los típicos en la especificidad de unión a los receptores dopaminérgicos (tipo 2) y en la unión a los receptores serotoninérgicos (tipo 2). El mecanismo de acción de estos fármacos implica el antagonismo de varios receptores en el sistema nervioso central: serotonina (5HT1a, 5HT2), dopamina (D1 y D2), histamina (H1) y adrenérgicos (alfa1 y alfa2).

Los antipsicóticos atípicos no sólo tienen actividad antipsicótica, asimismo poseen propiedades timolépticas, con efectos favorables en los síntomas depresivos y maníacos en los pacientes con trastorno bipolar.

Debido a que el TBP es recurrente, es altamente recomendado dar tratamiento profiláctico a largo plazo.

Junto con la medicación, la psicoterapia es útil para proveer apoyo, guía y educación para el paciente y su familia. Asimismo, en los casos indicados es



necesario incorporar al paciente a un proceso de rehabilitación, que en muchas ocasiones puede implicar el acudir a un grupo de apoyo o autoayuda <sup>(71)</sup>.

## CAPITULO III

### Interacciones NEI y trastornos afectivos: Depresión

Las interacciones NEI nos permiten afrontar los estímulos estresantes de nuestro entorno, a través de la liberación de un conjunto de mediadores solubles y de sus receptores. El nivel de eficiencia de estas interacciones está dado por nuestro fondo genético, sin embargo, cuando los estímulos estresantes son crónicos, las interacciones NEI se desregulan, por lo que su funcionalidad se ve disminuida y en consecuencia, hay un incremento de la susceptibilidad a la aparición de enfermedades físicas de tipo infeccioso, cardiovascular, alérgico, autoinmune, así como cáncer, embolias, choque séptico y enfermedades inflamatorias; también se presentan padecimientos de tipo psiquiátrico como la depresión, trastornos de la alimentación como la anorexia, esquizofrenia y la enfermedad de Alzheimer, todas ellas con un importante componente inflamatorio.

Se ha descrito en varios estudios clínicos que la administración de citocinas en pacientes con padecimientos como el cáncer e infecciones virales, inducen la aparición de síntomas de tipo psiquiátrico, lo que puede sugerir que algunos de los síntomas que manifiestan los pacientes con padecimientos psiquiátricos, sean secundarios a sus niveles de citocinas circulantes.

De tal manera que la respuesta inmunológica en los pacientes con padecimientos psiquiátricos, se encuentra alterada y su evaluación y repercusión tanto a nivel sistémico como conductual nos permitirá conocer en su dimensión real los efectos que tiene la respuesta inmunológica en la conducta y en estas enfermedades.

Se ha reportado que los eventos de vida adversos se asocian con trastornos inmunitarios, como lo evidencia la menor respuesta a estimulación con mitógenos y la menor actividad de las células NK (natural killer), así como con la hiperactividad del sistema de opioides endógenos. <sup>(51,52)</sup>

La mayoría de los estudios sobre el sistema inmunitario y los trastornos afectivos han encontrado cambios en la respuesta inmunitaria celular (mediada por células T) más que en la humoral (mediada por células B). Más aún, los niveles plasmáticos incrementados de sIL-2R son un parámetro inequívoco de la activación de las células T. <sup>(53)</sup>

Una teoría que postula de manera interesante la relación entre los sistemas nervioso e inmune incluye al óxido nítrico y la biopterina (THB) <sup>(54)</sup>. Esta última es un cofactor requerido por las enzimas involucradas en la biosíntesis de distintos neurotransmisores (serotonina, noradrenalina y dopamina) a partir de sus respectivos precursores. Una pregunta interesante es si la menor disponibilidad de THB en pacientes con trastornos afectivos puede ser responsable de la biosíntesis alterada de los neurotransmisores a nivel central, ya que la única fuente de THB son los monocitos/macrófagos inmunocompetentes, hecho que sugiere que la THB

puede representar un puente importante entre el sistema inmunitario y las redes neuronales. Mas aún, varias células inmunocompetentes, como macrófagos, neutrófilos, hepatocitos, células endoteliales, microglia y astrocitos, son capaces de producir y liberar óxido nítrico, revelando nuevamente el papel del sistema inmunitario en los mecanismos de regulación de los distintos sistemas de neurotransmisión.

Estudios recientes han descrito anormalidades a nivel inmunitario en relación con el estrés psicológico y en pacientes con trastornos psiquiátricos, tales como trastornos depresivos<sup>(55, 56)</sup> y psicóticos, en particular esquizofrenia.

### **Interacciones NEI y trastornos afectivos: Trastorno bipolar**

En el caso de pacientes con trastorno bipolar, existen escasos reportes que versen sobre la actividad inmune; sin embargo, en la mayoría se ha encontrado una alteración en la inmunidad celular, como se ve reflejado en una menor respuesta linfocitaria a la estimulación con mitógenos in vitro. <sup>(57,58)</sup>

La mayoría de los estudios sobre el sistema inmunitario y los trastornos afectivos han encontrado cambios en la respuesta inmunitaria celular (mediada por células T) más que en la humoral (mediada por células B). Más aún, los niveles plasmáticos incrementados de sIL-2R son un parámetro inequívoco de la activación de las células T. <sup>(59)</sup>

Otros autores han reportado una activación del sistema de respuesta inflamatoria (IRS), con incrementos en los niveles plasmáticos del receptor soluble de IL-2 (sIL-2R). De forma interesante, la elevación en los niveles de sIL-2R no está presente en otros trastornos psiquiátricos como: trastorno por angustia, fobia social, trastorno obsesivo compulsivo y anorexia nervosa. En los pacientes con trastorno bipolar, en fase de manía y en la remisión subsecuente, se ha observado una disminución en la producción de IFN- $\gamma$ . <sup>(60)</sup>

Diversos estudios, por tanto, apoyan que la activación de la respuesta inmunitaria celular representa características estado-dependientes en el trastorno bipolar, por

lo que se sugiere que los moduladores inmunitarios pueden variar en los diversos trastornos afectivos.

Más aún, se ha reportado una probable asociación entre los niveles plasmáticos de sIL-2R y la severidad de la manía en el trastorno bipolar. A pesar de que la dirección de la relación causa-efecto permanece poco clara, la reducción en la severidad de la manía por medio del tratamiento farmacológico puede acompañarse de una disminución de los niveles plasmáticos de sIL-2R en la remisión subsecuente. <sup>(60)</sup>

#### *Efectos inmunomoduladores de los fármacos*

En 1980 se obtuvo la primera prueba de que el cloruro de litio, en concentraciones de 5-30 mmol/L, inhibía la replicación de los virus del herpes simple (HSV-1 y HSV-2) en células renales de hamster. Estudios posteriores, realizados por el mismo grupo, demostraron que el litio inhibe la replicación de todo el grupo de DNAvirus, principalmente de la familia de los herpesvirus, probablemente al inhibir la síntesis del DNA viral, en un sitio potasio-dependiente. De ello se deriva la importancia de determinar si la acción antiviral del litio puede repercutir en sus efectos farmacológicos en la enfermedad mental. Por un lado, algunos estudios han reportado una mayor prevalencia de infecciones virales en pacientes con trastornos afectivos, entre los que se encuentran infecciones por virus del herpes simple, virus de Epstein-Barr y virus Borna. Dichos datos sugieren que una infección viral aguda o la reactivación de una infección viral latente, puede constituir un posible factor precipitante para el inicio o recurrencia de un episodio afectivo. Por tanto,

puede especularse que al prevenir o tratar esta infección, un efecto terapéutico sobre el afecto podría ser obtenido. En este orden, existe un estudio alemán reciente, en el que se reportó un efecto antidepresivo del antiviral amantadina, en pacientes deprimidos con evidencia de infección por el virus Borna. <sup>(61)</sup>

Puede especularse que en pacientes en quienes un episodio afectivo recurrente fue favorecido por la reactivación viral, el litio pudiera suprimir este fenómeno por medio de varios mecanismos, entre los que se encuentra su actividad antiinflamatoria, al disminuir las proteínas de fase aguda, y especialmente al inhibir la secreción de IL-6. Por otra parte, los estudios in vitro demuestran que el litio favorece la respuesta a mitógenos, inhibe la actividad de las células NK y estimula la producción de las inmunoglobulinas G y M.

Connor y Leonard <sup>(62)</sup> han propuesto la hipótesis de que la secreción incrementada de citocinas, en conjunto con la activación del eje HAA, pueden estar involucrados en un mecanismo mediante el cual el estrés puede inducir el inicio o la recurrencia de un episodio afectivo. Por tanto, puede especularse que, mediante la atenuación de estos procesos, puede obtenerse un efecto preventivo sobre las recurrencias afectivas. De hecho, existe evidencia que apoya que el litio puede atenuar tanto la respuesta de fase aguda como la hiperactivación del eje HHA, ya que se ha demostrado que es capaz también de disminuir significativamente la concentración de cortisol en pacientes deprimidos.

Otros estudios sugieren que el litio puede tener efectos inmunomoduladores en la red de citocinas al incrementar el número de citocinas proinflamatorias (Interferón

gamma, factor de necrosis tumoral alfa e interleucina-8), así como el de citocinas inmunoreguladoras negativas (IL-10 y antagonista de receptor IL-1), regulando así el sistema con un patrón menos proinflamatorio y más antiinflamatorio, así como atenuando las proteínas de fase aguda y la reducción en la secreción del cortisol.

(63)



### **Objetivo general**

Caracterizar el perfil neuroendocrinoimmunológico en los pacientes bipolares, en fase maníaca y depresiva, por medio de la cuantificación de diversos metabolitos involucrados en éstas.

### **Objetivos específicos**

1. Determinar los niveles en circulación de IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ; IL-6 en pacientes con trastorno bipolar, en fase depresiva y de manía, para detectar los niveles de las citocinas en circulación.
2. Detectar la variación en los niveles de cortisol total en orina en los pacientes con trastorno bipolar.

## **CAPITULO V**

### **Metodología**

#### **Criterios de selección**

##### Características demográficas

Todos los pacientes seleccionados serán:

- de una edad entre 18 y 55 años
- hombres o mujeres
- ambulatorios u hospitalizados

##### Criterios de inclusión

- Que cumplan con los criterios del DSM-IV, para trastorno bipolar tipo I
- Con una puntuación mínima de 20 en la escala de Young para los pacientes en fase de manía y de 22 puntos en la escala de Hamilton para los pacientes en fase depresiva.
- Consentimiento informado firmado
- Al menos dos semanas sin ingerir medicamentos antidepresivos, estabilizadores del afecto o benzodiazepinas
- Que no hayan presentado un cuadro infeccioso durante las últimas dos semanas
- Que no padezcan alergia severa o dermatitis significativa recurrente

- Sin diagnóstico de cualquier enfermedad maligna de tipo hematológico, endocrino, pulmonar, cardiovascular, renal, hepático, gastrointestinal o neurológico que requiera de tratamiento farmacéutico que afecte la actividad inmunológica (glucocorticoides).
- Con un bajo consumo de alcohol (5 copas/semana o menos) y de café ó té (3 tazas / diarias o menos)
- Sin presencia de embarazo o lactancia
- Sin riesgo importante de suicidio
- Sin tratamiento con terapia electroconvulsiva (TEC) dentro de los tres meses previos a la inclusión.
- Sin otros diagnósticos en el eje I
- Sin abuso de alcohol o sustancias en los últimos doce meses o dependencia a estas sustancias (excepto nicotina y cafeína), según se define en el DSM-IV
- Sin fototerapia recibida en las dos últimas semanas previas a la inclusión
- Sin diagnóstico actual de trastornos neurológicos: demencia, crisis convulsivas, accidente cardiovascular
- Sin enfermedad orgánica grave que interfiera en la realización del estudio

## **Diseño experimental**

De forma general, los procedimientos a efectuar son los siguientes:

1. De los pacientes que lleguen a la consulta externa del INPRF, se seleccionarán a aquellos que cuenten con un diagnóstico de trastorno bipolar tipo I, en fase maníaca o depresiva, que cumplan los criterios de inclusión y que firmen un consentimiento informado, después de recibir una amplia explicación de los objetivos del estudio y procedimientos a realizar.
2. Los pacientes son evaluados mediante la realización de una entrevista estructurada (MINI), así como por instrumentos para cuantificar la intensidad de la sintomatología, entre los que se encuentran: escala de severidad de depresión de Hamilton y escala de manía de Young.
3. A los pacientes que accedan a participar en el estudio, les serán realizados diversos estudios paraclínicos, entre los que se encuentran: biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento tiroideo, examen general de orina y electroencefalograma. Todo ello en función de descartar patologías asociadas al trastorno psiquiátrico y que pudieran interferir con los resultados del estudio.

4. Una vez que los pacientes seleccionados accedan participar en el protocolo de investigación, y firmen la carta de consentimiento informado, de acuerdo al diagnóstico, serán programados para la toma de muestra de sangre total. Este consistirá en una toma única de 40 mL y en la recolección de orina de 24 horas, previa a la toma de sangre.
5. Cada muestra será manejada separándose de forma inmediata el suero, plasma o sangre total, repartiendo a los mismo en alícuotas y preservándolos, según los cuidados necesarios para cada una de las determinaciones a efectuar según al siguiente tabla.

<b>MOLÉCULA A DETECTAR</b>	<b>SE DETECTA EN</b>	<b>VOLUMEN DE SANGRE TOTAL</b>	<b>TEMPERATURA DE ALMACENAJE</b>
CITOCINAS (IL-2, IL-4, IL-1, TNF- $\beta$ , IL-6)	SUERO	10 mL	-70°C
CELULAS MONONUCLEARES	SANGRE TOTAL	20 mL	—
SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS	SANGRE TOTAL	10 mL	—
HORMONAS (CORTISOL)	ORINA	—	-20°C

6. Las células mononucleares se obtendrán de la sangre total utilizando al Ficcolle-Hipaque para separarlas, de forma inmediata a la obtención de la muestra.

7. Efectuar un análisis densitométrico para los receptores y moléculas involucradas en cada uno de los padecimientos en estudio.
8. Con el suero obtenido de cada uno de los pacientes, se formará un banco de muestras en el que una vez completado, se procederá a detectar cada una de las citocinas antes mencionadas.
9. Una vez recabado todos los datos se procederá a efectuar el análisis estadístico de los mismos.

### **Obtención de linfocitos y suero**

El día en que se le indique al paciente, deberá de presentarse en ayunas al laboratorio para poder efectuar la toma de muestra, que consistirá en 4 tubos vacutainers de 10 mL. En el caso de los pacientes que por la gravedad del padecimiento requieran hospitalización, se acudirá a la toma de muestras al área de hospitalización donde se halle internado.

Para obtener suero o plasma se procederá a centrifugar los tubos con o sin anticoagulante a 2500 rpm durante 10 min., posteriormente se repartirá en alícuotas en microtubos marcados, y almacenándolos a la temperatura adecuada para su conservación hasta el momento de su utilización.

En cuanto al paquete globular, después de retirar el plasma o el suero, será mezclado y diluido con SSA (1:1), adicionando F-H en razón volumen a volumen. Seguido de lo cual se centrifuga a 4°C temperatura a 1200 rpm durante 30 min., posterior a lo cual se toma con ayuda de una pipeta pasteur el anillo de interfase rica en células mononucleares, las cuales se lavan y posteriormente son ajustadas a  $1 \times 10^6$  células/mL Trizol, almacenándolos a 4°C hasta su procesamiento.

### **Determinación de citocinas en suero y sobrenadante (ELISA)**

Para la determinación de IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6 se utiliza el suero obtenido como se ha descrito previamente. Para todos los casos el procedimiento es el mismo en cada una de las determinaciones, se sensibiliza la placa con el anticuerpo monoclonal de captura específico de (R&D) para cada citocina, seguido de lo cual se adiciona las muestra por duplicado y con la concentración de proteína total estandarizada, adicionando posteriormente anticuerpos monoclonales de detección. Posteriormente se revela utilizando OPD y efectuando la determinación de la concentración a  $\lambda = 492$  nm.

### **Determinación de los niveles de cortisol total (RIA)**

Para la determinación del cortisol se usara una alícuota de orina de 24 horas, efectuándose por duplicado las determinaciones correspondientes en placas comerciales de radioinmunoensayo (RIA), estableciendo que para considerar como



válidos los datos obtenidos el ensayo deberá de tener un coeficiente de variabilidad interensayo menor al 10% e intraensayo 7%.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se utilizó la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney. Los datos fueron analizados utilizando la versión 10.0 del SPSS.

## CAPITULO VI

### Resultados

#### A. Parámetros clínicos

##### 1. Pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar, en fase maníaca

Paciente	BH	QS	EGO	PFT	PFH	EKG	Rx tórax	RMN	Mapeo cerebral	Puntaje en escala de Young
1	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	38
2	Normal	Normal	Normal	TSH:0.008 T4 total: 15.1 ng/dl	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	28
3	VSG:20 mm/h	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	30
4	Normal	Urea:15 mg/dl	Normal	Normal	ALT 79 μ/l	Normal	Normal	Normal	Normal	29
5	Normal	Normal	Normal	T3:61.4 ng/dl	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	27
6	Normal	Normal	Normal	T3:64.9 ng/dl	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	44
7	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	26
8	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	31

BH: Biometría hemática; QS: Química sanguínea; EGO: Examen general de orina; PFT: Pruebas de funcionamiento tiroideo; PFH: Pruebas de funcionamiento hepático; EKG: electrocardiograma; Rx tórax: teleradiografía de tórax; RMN: Resonancia magnética nuclear.

**2. Pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar, en fase depresiva.**

Paciente	BH	QS	EGO	PFT	PFH	EKG	Rx tórax	RMN	Mapeo cerebral	Puntaje en escala de Ham-D
<b>1</b>	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	22
<b>2</b>	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	24
<b>3</b>	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	23
<b>4</b>	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	22
<b>5</b>	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	22
<b>6</b>	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	22
<b>7</b>	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	25
<b>8</b>	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	24
<b>9</b>	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	24
<b>10</b>	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	23
<b>11</b>	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	22

BH: Biometría hemática; QS: Química sanguínea; EGO: Examen general de orina; PFT: Pruebas de funcionamiento tiroideo; PFH: Pruebas de funcionamiento hepático; EKG: electrocardiograma; Rx tórax: teleradiografía de tórax; RMN: Resonancia magnética nuclear, Ham-D: escala de Hamilton para depresión.

## **B. Cortisol**

Las concentraciones totales de cortisol (intervalo de confianza de 95%) se muestran en la figura 1. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de cortisol entre los pacientes con trastorno bipolar, en ambas fases, y los controles ( $p < 0.05$ ). Los niveles de cortisol en los pacientes en fase depresiva fueron mayores ( $34.73 \mu\text{g/dL}$ ) cuando se compararon con los controles ( $18.42 \mu\text{g/dL}$ ). Asimismo, se encontró un incremento en los niveles de cortisol en los pacientes en fase maníaca ( $37.18 \mu\text{g/dL}$ ) cuando se comparó con los controles y con los pacientes con trastorno bipolar en fase depresiva.

### C. Determinación de citocinas

#### *a) Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )*

Las concentraciones del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) se muestran en la figura 2. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de dicha interleucina entre los pacientes con trastorno bipolar, en ambas fases, y los controles ( $p < 0.05$ ). Los niveles de TNF- $\alpha$  fueron mayores en los pacientes en fase depresiva (30.00  $\mu\text{g/dL}$ ) cuando se compararon con los controles (20.00  $\mu\text{g/dL}$ ). Cuando se compararon las concentraciones obtenidas en los pacientes en fase maníaca, se observó un incremento en estos (35.36  $\mu\text{g/dL}$ ) en comparación con el grupo de los pacientes en fase depresiva y el grupo control.

#### *b) Interleucina 1 (IL-1)*

Las concentraciones totales de IL-1 (intervalo de confianza de 95%) se muestran en la figura 3. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de IL-1 entre los pacientes con trastorno bipolar, en fase maníaca, y los controles ( $p < 0.05$ ). Los niveles de IL-1 en los pacientes en fase depresiva (19.09  $\mu\text{g/dL}$ ) cuando se compararon con los controles (23.64  $\mu\text{g/dL}$ ), no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, se encontró una disminución estadísticamente significativa en los niveles de IL-1 en los pacientes en fase maníaca (8.91  $\mu\text{g/dL}$ ) cuando se comparó con los controles. Al comparar

entre sí los niveles de IL-1 entre los pacientes con trastorno bipolar, en fase depresiva y fase maníaca, se encontraron diferencias estadísticamente significativas, con una  $p < 0.01$  .

*c) Interleucina 6 (IL-6)*

Las concentraciones totales de IL-6 (intervalo de confianza de 95%) se muestran en la figura 4. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de IL-6 entre los pacientes con trastorno bipolar, en fase depresiva, y los controles ( $p < 0.0001$ ). Los niveles de IL-6 en los pacientes en fase depresiva ( $34.55 \mu\text{g/dL}$ ) mostraron un incremento cuando se compararon con los controles ( $18.48 \mu\text{g/dL}$ ). Las concentraciones de IL-6 no fueron detectables en las muestras obtenidas de los pacientes en fase maníaca.

## **CAPITULO VII**

### **Conclusiones**

Bajo condiciones de homeostasis, el estrés sistémico induce cambios neuroquímicos (Breber, L., et al, 1999) a través de citocinas proinflamatorias que desencadenan una cascada neuroendócrina en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Este escenario da lugar a altos niveles de hormonas circulantes, tales como el cortisol y la dihidroepiandrosterona (DHEA), que afectan la actividad de las células del sistema inmunológico (Prolo, P., 1999; McEwen, B., 1993). Se ha demostrado que el cortisol tiene un papel muy importante en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (Marx, C., 1998), ya que cuando eventos estresantes se presentan, los niveles de cortisol se incrementan significativamente, induciendo un efecto de retroalimentación negativo en la respuesta neuroendocrina y la respuesta inmune, lo que a su vez desencadena una regulación a la baja del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (Dunn, 1999). Más aún, se ha observado que las concentraciones elevadas persistentemente de los niveles circulantes de cortisol son capaces de inducir alteraciones en la interacción entre el sistema inmunológico y el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.

Respecto a la respuesta inmunológica en pacientes con trastorno bipolar, se han realizado escasos estudios a la fecha. Ello puede deberse a la complejidad metodológica que implica el análisis de la respuesta inmunológica en dichos

pacientes, dada la imperiosa necesidad de estar bajo tratamiento ininterrumpido para evitar viraje a episodios depresivos o maníacos y a las alteraciones en el sistema inmunológico que los psicofármacos pueden ocasionar (Rybakowski, J., 2003). De manera que estas alteraciones pudieran evitarse, se incluyeron estrictos criterios de inclusión para seleccionar a una muestra de pacientes con trastorno bipolar, en ambas fases (depresiva y de manía), sin tratamiento psicofarmacológico alguno.

Los resultados obtenidos muestran diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos (grupo control, grupo de pacientes con trastorno bipolar en fase depresiva y grupo de pacientes con trastorno bipolar en fase maníaca) en lo que respecta al cortisol y a las interleucinas analizadas (TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6).

En el caso del cortisol, se observaron concentraciones más elevadas en el grupo de los pacientes en fase maníaca, comparados con los pacientes en fase depresiva y con el grupo control. La hipersecreción de cortisol hallada en pacientes con trastorno bipolar y la alteración asociada en las interacciones neuroendocrinoinmunológicas, son probablemente reflejadas en la producción de citocinas. En el caso de los pacientes con trastorno bipolar analizados en este estudio, es difícil definir un patrón de tendencia tipo Th1 o Th2, puesto que se midieron solamente tres citocinas. Sin embargo, en lo que al patrón de producción de citocinas de tipo Th2 se refiere, se observó en el caso del TNF- $\alpha$  una concentración muy elevada en los pacientes bipolares en fase maníaca, en comparación con los pacientes en fase depresiva y con los controles. En el caso



de las interleucinas tipo Th1, particularmente la IL-1, se observó una concentración mayor en el grupo control en comparación con ambos grupos de pacientes con trastorno bipolar. Respecto a la IL-6, las concentraciones en las muestras de los pacientes bipolares en fase de manía no fueron detectables; sin embargo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo de los pacientes en fase depresiva y el grupo control, mostrando una elevación en la concentración de IL-6 en el primer grupo.

Es importante notar que la producción de citocinas se encuentra regulada circádicamente (Petrovsky y Harrison, 1998), de manera que el pico de producción de las citocinas proinflamatorias, entre ellas el TNF- $\alpha$ , es durante la noche y las primeras horas de la mañana, cuando los niveles circulantes del cortisol son más bajos. La recolección de muestras se realizó con un horario matutino, de manera que los niveles incrementados de TNF- $\alpha$  hallados en el estudio concuerdan con la ritmicidad de liberación de citocinas.

Las diferencias encontradas entre los grupos de pacientes con trastorno bipolar, en ambas fases, abren una interesante pregunta concerniente al diferente patrón de secreción de citocinas hallado en cada grupo, ya que en el grupo de los pacientes en fase depresiva, la respuesta preponderante fue de tipo Th1, al hallarse incremento en la producción de IL-1 e IL-6 en comparación con los pacientes en fase de manía, quienes mostraron un patrón de secreción que hasta el momento podría considerarse de tipo Th2, principalmente reflejado en los niveles de TNF- $\alpha$ . Por otra parte, como otros estudios lo han demostrado, el patrón de citocinas tipo

Th2 incrementa la respuesta humoral o mediada por anticuerpos. Si la relación que existe entre dicho patrón y los fenómenos clínicos observados en los pacientes con trastorno bipolar, específicamente las alteraciones en el funcionamiento tiroideo y los autoanticuerpos anti-tiroideos, es parte de las alteraciones del sistema neuroendocrinoimmunológico es sujeto a demostrarse en estudios posteriores.

En conclusión, se sugiere que existen alteraciones en el sistema neuroendocrinoimmunológico en pacientes con trastorno bipolar. Asimismo, se sugiere que los pacientes expresan diferencialmente un patrón de citocinas, estado-dependiente, es decir, de acuerdo a la fase (maníaca o depresiva) por la que atraviesen, siendo la tendencia en el caso de los pacientes en fase de manía de tipo Th2 y en el caso de los pacientes en fase depresiva de tipo Th1.

Dichas alteraciones deben ser consideradas como una parte de las diversas disfunciones que implica la patología psiquiátrica, en el contexto de que se requiere de más estudios para investigar la participación de otras moléculas en la regulación de la expresión génica y producción de citocinas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Schleifer, S., "Psychoneuroimmunology: introductory comments on its physics and metaphysics" *Psychiatry Research* 1999; 3-6.
2. Altamura, A., Boin, F., Maes, M., "HPA axis and cytokines dysregulation in schizophrenia: potential implications for antipsychotic treatment", *Eur Neuropsychopharmacol*, 10(1): 1-4, 1999.
3. Anisman, H., Ravindran, A., Griffiths, J., "Endocrine and cytokine correlates of major depression and dysthymia with typical or atypical features. *Molecular Psychiatry*, 4(2):182-8, 1999.
4. Brebner, K., Hayley, S., Zacharko, R., Synergistic effect of IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$ ; central monoamine, corticosterone, and behavioral variations. *Neuropsychopharmacology*, 22(6):566-80, 1999.
5. Laye, S., ghesui, G., Cremona, S., Endogenous brain IL-1 mediates LPS-induced anorexia and hypothalamic cytokine expression. *American Journal of Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 279(1):493-498, 2000.
6. Prolo, P., Licinio, J., Cytokines in affective disorders and schizophrenia: new clinical and genetic findings. *Mol Psychiatry*, 4(4):396, 1999.
7. McEwen, B., Stellar, E., Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med*, 27;153(18):2093-101, 1993.
8. Anisman, H., Hayley, S., Turrin, N., Cytokines as a stressor: implications for

- depressive illness. *Int J Neuropsychopharmacol*, 5(4):357-73, 2002.
9. Fuchs, E., Flugge, G., Modulation of binding sites for corticotropin-releasing hormone by psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*, 20(1):33-51, 1995.
  10. Marx, C., Ehrhast-Bornstein, M., Scherbaum, W., Regulation of adrenocortical function by cytokines--relevance for immune-endocrine interaction. *Hormone and Metabolism Research*, 30(6-7):416-20, 1998
  11. Nussdorfer, G., Mazzocchi, G., Immune-endocrine interactions in the mammalian adrenal gland: facts and hypotheses. *International Review of Cytology*, 183:143-84, 1988
  12. Berczi, I., Chalmers, I., Nagy, E., The immune effects of neuropeptides. *Baillieres Clinical Rheumatology*, 10(2):227-57, 1996
  13. Dunn, A., Wang, J., Ando, T., Effects of cytokines on cerebral neurotransmission. Comparison with the effects of stress. *Advances in Experimental Medical Biology*, 461:117-27, 1999
  14. Wheeler, M., Ikejema, K., Enomoto, N., Glycine: a new anti-inflammatory immunonutrient. *Cell Mol Life Sci*, 56(9-10):843-56, 1999.
  15. Eskandari, F., Sternberg, E., Neural-immune interactions in health and disease. *Ann N Y Acad Sci*, 966:20-7, 2002

16. Bremner, J., "Does stress damages the brain?" *Biological Psychiatr*, 45(7): 797-805, 1999.
17. McEwen, B., Gould, E., Sakai, R., The vulnerability of the hippocampus to protective and destructive effects of glucocorticoids in relation to stress. *British Journal of Psychiatry. Suppl 15*: 18-23, 1992
18. Rook, G., . Glucocorticoids and immune function. *Baillieres Best Practical Research in Clinical Endocrinology and Metabolism*, 13(4):567-81, 1999
19. Haddad, J., Saade, N., Safieh-Garabedian, B., Cytokines and neuro-immune-endocrine interactions: a role for the hypothalamic-pituitary-adrenal revolving axis. *J Neuroimmunol*, 133(1-2):1-19, 2002.
20. William, E.P. *Fundamental Immunology*. Lippincott-Raven Publishers. Fourth edition
21. Black, P. Immune system-central nervous system interactions: effect and immunomodulatory consequences of immune system mediators on the brain. *Antimicrob Agents Chemother*, 38(1):7-12, 1994.
22. Abbas, A., Lichtman, A., *Cellular and molecular immunology*. W. B Sanders Company. USA. Fourth Edition, 2000.
23. Turnbull, A., Rivier, C., Regulation of the HPA axis by cytokines. *Brain, Behavior and Immunology*, 9(4):253-75, 1995

24. Kronfol, Z., Remick, D., Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry*, 157(5):683-94, 2000.
25. Szelenyi, J., Cytokines and the central nervous system. *Brain Res Bull*, 1;54(4):329-38, 2001.
26. Banks, W., Kastin, A., Durham, D., Bidirectional transport of interleukin-1 alpha across the blood brain barrier. *Brain Research Bulletin*, 23:437-443, 1989.
27. Quagliarello, V., Wisplwey, B., Long, J. Recombinant interleukin-1 induces meningitis and blood-brain barrier injury in the rat. *Journal of Clinical Investigations* 87, 1360-1366, 1991.
28. Esposito, P., Gheorghe, D., Kandere, K. Acute stress increases permeability of the blood-brain barrier through activation of mast cells. *Brain Research*, 888:117-127, 2001.
29. Mark, K., Trickler, W., Miller, D., Tumor necrosis factor-alpha induces cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin release in brain microvessel endothelial cells. *Journal of Pharmacological and Experimental Therapeutics*, 297:1051-1058, 2001.
30. Merrill, J., Benveniste, E., Cytokines in inflammatory brain lesions: helpful and harmful. *Trends in Neuroscience*, 8:331-338, 1996.

31. Gutiérrez, E., Banks, W., Kastin, A., Murine tumor necrosis factor alpha is transported from blood to brain in the mouse. *Journal of Neuroimmunology*, 47: 169-176, 1993.
32. Dantzer, R., Bluthé, R., Castañón, N., Cytokine effects on behavior. In: Ader R, Felten DL, Cohen N (Eds.), *Psychoneuroimmunology*, 2:703-727. New York: Academic Press, 2001.
33. Maier, S., Watkins, L., Cytokines for psychologists: implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. *Psychological Review*, 105:83-107, 1998.
34. Watkins, L., Maier, S., Goehler, L., Cytokine-to-brain communication: a review, analysis of alternative mechanisms. *Life Science*, 11:1011-1026, 1995.
35. Brown, E., Rush, A., McEwen, B., Hippocampal remodeling and damage by corticosteroids: implication for mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 21(4):474-84, 1999.
36. Hayley, S., Merali, Z., Anisman, H., "Stress and cytokine-elicited neuroendocrine and neurotransmitter sensitization: implications for depressive illness" *Stress*, 6(1): 19-32, 2003.
37. Anisman, H., Merali, Z., Hayley, S., "Sensitization associated with stressors and cytokine treatments", *Brain Behav Immun*, 17(2): 86-93, 2003.

38. Stokes, P., The potential role of excessive cortisol induced by HPA hyperfunction in the pathogenesis of depression. *European Neuropsychopharmacology*, 5 Suppl:77-82, 1995.
39. Duman, R., Malberg, J., Thome, J., The potential role of excessive cortisol induced by HPA hyperfunction in the pathogenesis of depression. *European Neuropsychopharmacology*, 5 Suppl:77-82, 1995.
40. Forget, H., Lacroix, A., Somma, M., Cognitive decline in patients with Cushing's syndrome. *Journal of the International Neuropsychology Society*, 6(1):20-9, 2000.
41. McEwen, B., Possible mechanisms for atrophy of the human hippocampus. *Molecular Psychiatry*, 2(3):255-62, 1997.
42. Ohl, F., Michaelis, T., Vollmann-Honsdorf, K., Effects of chronic psychosocial stress and long-term cortisol treatment on hippocampus-mediated memory and hippocampal volume: a pilot-study in tree shrews. *Psychoneuroendocrinology*, 25(4):357-63, 2000.
43. Sheline, Y., Sanghavi, M., Mintum, M., Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *Journal of Neuroscience*, 19(12):5034-43, 1999.



44. Ashwell, J., Lu, F., Vacchio, M., Glucocorticoids in T cell development and function. *Annu Rev Immunol*, 18:309-45, 2000.
45. García-M., S., Gonzalez-H., M., Calvo, J., Melatonin enhances IL-12, IL-6 and INF-gamma production by human circulating CD4+ cells: a possible nuclear receptor-mediated mechanism involving T helper type I lymphocytes and monocytes. *J Immunol*, 159(2):574-81, 1997.
46. Stephens, D., Byrum, C., Mcquoid, D., Hippocampal volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry*, 15;48(4):301-9, 2000.
47. Sternberg, E., Interactions between the immune and neuroendocrine systems. *Prog Brain Res*, 122:35-42, 2000.
48. Sternberg, E., *The Balance Within: The Science Connecting Health & Emotions*. W.H. Freeman & Co. USA, 2000.
49. Aguirre-Cruz, L., Sotelo, J., "Sistema Neuroinmunoendócrino", Series del Instituto Nacional de Neurología "Manuel Velasco Suárez", 2002.
50. Waksman, B., et al, "Immunologic mechanisms in neurologic and psychiatric disease", Association for research in Nervous and Mental Disease, Ed. Raven, 1990.
51. Wetzel M., Steele, A., " $\mu$ -opioid induction of monocyte chemoattractantprotein-1, RANTES and IFN- $\gamma$  inducible protein-10 expression in human peripheral blood mononuclear cells", *The Journal of Immunology*, 2000, 165: 6512-6524.

52. Jamner, L., Leigh, H., "Repressive/defensive coping, endogenous opioids and health: how a life so perfect can make you sick", *Psychiatry Research* 85, 1999: 17-31.
53. Maes, M., "The depressogenic effects of cytokines: implications for the psychological and organic aetiology and treatment of depression", *International Journal of Neuropsychopharmacology* (2002), 5:329-331.
54. Van Amsterdam, J., Opperhuizen, A., "Nitric oxide and biopterin in depression and stress", *Psychiatry Research* 85, 1999: 33-38.
55. Kronfol, Z., "Immune dysregulation in major depression: a critical review of existing evidence", *International Journal of Neuropsychopharmacology* (2002), 5:333-343.
56. Wichers, M., Maes, M., "The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans", *International Journal of Neuropsychopharmacology* (2002), 5: 375-388
57. Song, C., Kenis, G., van Gastel, A., et al, "Influence of psychological stress on immune-inflammatory variables in normal humans. Altered serum concentrations of natural anti-inflammatory agents and soluble membrane antigens of monocytes and T lymphocytes", *Psychiatry Research* 1999; 293-303.
58. Kronfol, Z., House, D., "Immune function in mania", *Biol Psychiatry* 1988:24:341-343.

59. Shang-Ying, T., Kun-Po, C., Yi-Yuan, Y., Chiao-Chicy, C., Ju-Chin, L., Vijendra K., Sy-Jye C., "Activation of indices of cell-mediated immunity in bipolar mania", *Biological Psychiatry* 1999; 45: 989-994.
60. Shang-Ying, T., Yi-Yuan, Y., Chian-Jue, K., Chiao-Chicy, C., Sy-Jye C., "Effects of symptomatic severity on elevation of plasma soluble interleukin-2 receptor in bipolar mania", *Journal of Affective Disorders* 64 (2001), 185-193.
61. Bode, L., Dietrich, DF., Stoiloff, R., Emrich, HM. Ludwig, H., "Amantadine and human Borna disease virus in vitro and in vivo in an infected patient with bipolar depression", *Lancet* 1997; 349:178.
62. Connor, TJ., Leonard, BE., "Depression, stress an immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders", *Life Sci* 1998; 62:583-606.
63. Rybakowski, J., "Antiviral and immunomodulatory effect of lithium", *Pharmacopsychiatry* 2000; 33:159-164.
64. Besedovsky, H., Del Rey, A., "Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses", *Endocrine Reviews* 1996; 17 (1): 64-99.
65. Hamilton, M., "A rating scale for depression", *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960; 23:56-62.
66. Reynolds, W., Kobak, K., "Reliability and validity of the Hamilton Depression Inventory: a paper-and-pencil version of the Hamilton Rating Scale Clinical Interview", *Psychological Assessment*, 1995, 7:472-283.

67. Maier, W., Philip, M., Jansen, I., et al: "Improving depression severity assessment, I: content, concurrent and external validity of three observer depression scales", *J Psych Res*, 1988, 22:3-12.
68. Rehm, L., O'Hara, M., "Item characteristics of the Hamilton Rating Scale for Depression", *J Psychiatr Pres*, 1985, 19: 31-41.
69. Hamilton, M., "Hamilton Rating Scale for Depression (Ham-D)", *Handbook of Psychiatric Measures*, APA, 1999.
70. Liddle, P., "Disordered mind and brain: the neural basis of mental symptoms", Ed. The Royal College of Psychiatrists, 2001.
71. Findling, L., Kowatch, R., Post, R., "Bipolar disorder: A Handbook for clinicians", Ed. Martin Dunitz, 2003.
72. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 429-35.
73. Beigel A, Murphy D, Bunney WE. The Manic State Rating Scale: scale construction, reliability, and validity. *Arch Gen Psychiatry* 1971; 55: 256-262.
74. Pope HG, Kouri EM, Hudson JI. Effects of supraphysiologic doses of testosterone on mood and aggression in normal men: a randomised controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 133-140.
75. Poolsup N, Li Wan Po A, Oyebode F. Measuring mania and critical appraisal of rating scales. *J Clin Pharm Ther* 1999; 24: 433-443.

## ANEXO I CRITERIOS DIAGNOSTICOS

### Criterios para el episodio depresivo mayor

A. Presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas durante un período de 2 semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe ser (1) estado de ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o de la capacidad para el placer.

**Nota:** No incluir los síntomas que son claramente debidos a enfermedad médica o las ideas delirantes o alucinaciones no congruentes con el estado de ánimo.

(1) estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto (p. ej., se siente triste o vacío) o la observación realizada por otros (p. ej., llanto). **Nota:** En los niños y adolescentes el estado de ánimo puede ser irritable

(2) disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día (según refiere el propio sujeto u observan los demás)

(3) pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso (p. ej., un cambio de más del 5 % del peso corporal en 1 mes), o pérdida o aumento del apetito casi cada día. **Nota:** En niños hay que valorar el fracaso en lograr los aumentos de peso esperables

(4) insomnio o hipersomnia casi cada día

(5) agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día (observable por los demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar enlentecido)

(6) fatiga o pérdida de energía casi cada día

(7) sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no los simples autorreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo)

(8) disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (ya sea una atribución subjetiva o una observación ajena)

(9) pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse

B. Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto.

C. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

D. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) o una enfermedad médica (p. ej., hipotirodismo).

E. Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo (p. ej., después

de la pérdida de un ser querido), los síntomas persisten durante más de 2 meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.

### **Criterios para el episodio maníaco**

A. Un período diferenciado de un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, que dura al menos 1 semana (o cualquier duración si es necesaria la hospitalización).

B. Durante el período de alteración del estado de ánimo han persistido tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) y ha habido en un grado significativo:

(1) autoestima exagerada o grandiosidad

(2) disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado tras sólo 3 horas de sueño)

(3) más hablador de lo habitual o verborreico

(4) fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado

(5) distraibilidad (p. ej., la atención se desvía demasiado fácilmente hacia estímulos externos banales o irrelevantes)

(6) aumento de la actividad intencionada (ya sea socialmente, en el trabajo o los estudios, o sexualmente) o agitación psicomotora

(7) implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves (p. ej., enzarzarse en compras irrefrenables, indiscreciones sexuales o inversiones económicas alocadas)

C. Los síntomas no cumplen los criterios para el episodio mixto.

D. La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave como para provocar deterioro laboral o de las actividades sociales habituales o de las relaciones con los demás, o para necesitar hospitalización con el fin de prevenir los daños a uno mismo o a los demás, o hay síntomas psicóticos.

E. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni a una enfermedad médica (p. ej., hipertiroidismo).

**Nota:** Los episodios parecidos a la manía que están claramente causados por un tratamiento somático antidepresivo (p. ej., un medicamento, terapéutica electroconvulsiva, terapéutica lumínica) no deben ser diagnosticados como trastorno bipolar I.

**Criterios para el episodio mixto**

A. Se cumplen los criterios tanto para un episodio maníaco como para un episodio depresivo mayor (excepto en la duración) casi cada día durante al menos un período de 1 semana.

B. La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave para provocar un importante deterioro laboral, social o de las relaciones con los demás, o para necesitar hospitalización con el fin de prevenir los daños a uno mismo o a los demás, o hay síntomas psicóticos.

C. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni a enfermedad médica (p. ej., hipertiroidismo).

## Trastornos bipolares

### ***Especificaciones***

Para describir el episodio maníaco, mixto o depresivo mayor actual, se pueden utilizar las siguientes especificaciones para el trastorno bipolar I (o para el episodio maníaco, mixto o depresivo mayor más reciente, si en ese momento no se cumplen los criterios para un episodio maníaco, mixto o depresivo mayor):

**Leve, moderado, grave sin síntomas psicóticos, grave con síntomas psicóticos, en remisión parcial, en remisión total**

**Con síntomas catatónicos**

**De inicio en el posparto**

Las especificaciones siguientes sólo son aplicables al episodio depresivo mayor actual (o más reciente) en el único caso de que sea el tipo más reciente de episodio afectivo:

**Crónico**

**Con síntomas melancólicos**

**Con síntomas atípicos**

Para indicar el patrón de los episodios pueden utilizarse las especificaciones siguientes:

**Especificación de curso longitudinal (con o sin recuperación interepisódica total)**

**Con patrón estacional** (sólo es aplicable al patrón de los episodios depresivos mayores)

**Con ciclos rápidos**

**Especificaciones de curso longitudinal (con y sin recuperación interepisódica)**

**Con patrón estacional** (sólo es aplicable al patrón de los episodios depresivos mayores)

**Con ciclos rápidos**



## **Criterios para el diagnóstico de trastorno bipolar I, episodio más reciente maníaco**

- A. Actualmente (o el más reciente) en un episodio maníaco
- B. Previamente se ha presentado al menos un episodio depresivo mayor, un episodio maníaco o un episodio mixto
- C. Los episodios afectivos en los Criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

*Codificar* el estado del episodio actual o más reciente

**.1 Leve/moderado/grave sin síntomas psicóticos**

**.2 Grave con síntomas psicóticos**

**.7 En remisión parcial/en remisión total**

*Especificar* (para el episodio actual o el más reciente):

**Especificaciones de gravedad/psicosis/remisión**

**Con síntomas catatónicos**

**De inicio en el posparto**

*Especificar:*

**Especificaciones de curso longitudinal (con o sin recuperación interepisódica)**

**Con patrón estacional** (sólo es aplicable al patrón de los episodios depresivos mayores)

**Con ciclos rápidos**

**Criterios para el diagnóstico de trastorno bipolar I, episodio más reciente mixto**

- A. Actualmente (o el más reciente) en un episodio mixto
- B. Previamente se ha presentado al menos un episodio depresivo mayor, un episodio maníaco o un episodio mixto
- C. Los episodios afectivos en los Criterios A y B no se explican mejor por la presencia e un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

*Especificar* (para el episodio actual o el más reciente):

**Especificaciones de gravedad/psicosis/remisión****Con síntomas catatónicos****De inicio en el posparto**

*Especificar:*

**Especificaciones de curso longitudinal (con o sin recuperación interepisódica)**

**Con patrón estacional** (sólo es aplicable al patrón de los episodios depresivos mayores)

**Con ciclos rápidos**

## **Criterios para el diagnóstico de trastorno bipolar I, episodio más reciente depresivo**

- A. Actualmente (o el más reciente) en un episodio depresivo mayor
- B. Previamente se ha presentado al menos un episodio maníaco o un episodio mixto
- C. Los episodios afectivos en los Criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

*Codificar* el estado del episodio actual o más reciente

**.3 Leve/moderado**

**.4 Grave sin síntomas psicóticos**

**.5 Grave con síntomas psicóticos**

**.7 En remisión parcial/en remisión total**

*Especificar* (para el episodio actual o el más reciente):

**Especificaciones de gravedad/psicosis/remisión**

**Crónico**

**Con síntomas catatónicos**

**Con síntomas melancólicos**

**Con síntomas atípico**

**De inicio en el posparto**

*Especificar:*

**Especificaciones de curso longitudinal (con y sin recuperación interepisódica)**

**Con patrón estacional** (sólo es aplicable al patrón de los episodios depresivos mayores)

**Con ciclos rápidos**

**Criterios para el diagnóstico de trastorno bipolar I, episodio más reciente no especificado**

A. Actualmente (o en el episodio más reciente) se cumplen los criterios, excepto en la duración, para un episodio maníaco, un episodio hipomaníaco, un episodio mixto o un episodio depresivo mayor.

B. Previamente se han presentado al menos un episodio maníaco o un episodio mixto.

C. Los síntomas afectivos provocan un malestar clínicamente significativo o un deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

D. Los episodios afectivos en los Criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

E. Los síntomas afectivos en los Criterios A y B no son debidos a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni a una enfermedad médica (p. ej., hipertiroidismo).

*Especificar:*

**Especificaciones de curso longitudinal (con y sin recuperación interepisódica)**

**Con patrón estacional** (sólo es aplicable al patrón de los episodios depresivos mayores)

**Con ciclos rápidos**

## **ESCALA DE HAMILTON PARA DEPRESIÓN (Ham-D)**

La escala de Hamilton para la severidad de los síntomas depresivos <sup>(65)</sup> fue diseñada para medir la severidad de la sintomatología depresiva en pacientes con trastornos depresivos. La cuantificación de la escala puede ser utilizada para:

- a) estimar la severidad de la sintomatología antes del tratamiento
- b) valorar el efecto del tratamiento en los síntomas
- c) detectar una recaída o recurrencia

La escala de Hamilton es un instrumento con items que se califican en una escala de severidad de 0 a 4, 4 indicando la mayor severidad.

### **Confiabilidad**

La confiabilidad de la escala varía en ciertas condiciones, aunque es generalmente aceptable. La consistencia interna (alfa de Cronbach) fue de 0.92 en un estudio de más de 300 pacientes <sup>(66)</sup>. Hamilton encontró una excelente correlación (0.9) entre los evaluadores en su artículo original <sup>(65)</sup>. Desde entonces, otros han continuado con hallazgos de altos niveles de confiabilidad, que van desde 0.65 <sup>(67)</sup> hasta 0.9 <sup>(68)</sup>.

### **Validez**

La escala posee correlaciones con medidas globales de severidad de depresión que van desde 0.65 hasta 0.90. Los resultados de la escala también se correlacionan de manera elevada con los resultados de otros instrumentos, tales como la escala

de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS), el inventario de sintomatología depresiva (IDS) y la escala de melancolía de Bech (BMS). Las correlaciones entre el instrumento de Hamilton y dichas escalas están entre 0.80 y 0.90 <sup>(69)</sup>.

## **Escala de manía de Young**

La Escala de Manía de Young (Mania Rating Scale, MRS) <sup>(72)</sup> fue elaborada por Young RC y cols en 1978, con la intención de construir una escala que pudiera ser administrada por clínicos tras una breve entrevista, frente a otras escalas basadas solamente en la observación como la Escala de Calificación del Estado Maníaco de Beigel <sup>(73)</sup>.

Es un instrumento de cuantificación de síntomas que consta de 11 ítems, con cinco opciones en cada uno, que reflejan grados crecientes de intensidad sintomática. La selección de los ítems es empírica, y se basa en una selección de los síntomas considerados como nucleares de la fase maniaca del trastorno bipolar.

Su aplicación requiere una estandarización previa y se realiza durante o tras una entrevista clínica. La asignación de niveles de severidad se basa en el informe subjetivo del paciente referido a las 48 horas previas, y en la observación del su comportamiento por el clínico durante la entrevista, con mayor énfasis en este último aspecto.

El entrevistador selecciona, para cada ítem, el nivel de intensidad o gravedad sintomática que mejor se ajuste a la situación clínica del paciente. Cada opción puntúa en un rango de 0 a 4, excepto 4 ítems (irritabilidad, expresión verbal, trastornos formales del pensamiento y agresividad) que tienen mayor peso en el global y puntúan doble (0, 2, 4,

6, 8). La ponderación doble de estos items se justifica por la pobre o nula cooperación en la entrevista clínica de los pacientes graves<sup>73</sup>.

El rango total de la escala es de 0 – 60 puntos. No hay puntos de corte establecidos ni tampoco estratificación por niveles de severidad, y podemos encontrar distintos criterios en la bibliografía. En los ensayos clínicos, el criterio de respuesta terapéutica más utilizado es la reducción en un 50 % de la puntuación pre-tratamiento, y menos frecuentemente la reducción de la puntuación por debajo de un determinado valor (por ej. < 14). Para selección de sujetos se han utilizado puntos de corte que van desde < 6 para definir el estado eutímico, hasta > 24 en reclutamiento de pacientes para ensayo terapéutico.

Para definir niveles de severidad, pueden ser orientativa la categorización de Pope HG <sup>(74)</sup>, quien establece tres niveles (<10, 10-19, >19) que corresponden a hipomanía, manía leve y manía moderada-severa. En el trabajo de validación original <sup>(73)</sup> los autores de la escala dividieron a los pacientes en cuatro niveles de severidad y las puntuaciones medias obtenidas en cada uno de ellos fueron de 12.5, 19.3, 25.5 y 37.9, valores estos que también pueden ser orientativos.

La Escala de Manía de Young es actualmente el instrumento más utilizado por clínicos e investigadores en este ámbito, con una probada validez para evaluar la gravedad / intensidad sintomática y la respuesta al tratamiento<sup>75</sup>.



### PROPIEDADES PSICOMETRICAS

La confiabilidad interobservador de la escala en su conjunto es muy alta (0.93) y la de los items es algo más heterogénea (0.66-0.92). La validez concurrente frente a otras escalas, como la de Beigel o la de Petterson, es alta, con un índice de correlación entre 0.71 y 0.89. Las puntuaciones de la escala discriminan bien entre distintos niveles de severidad, se correlacionan con la necesidad de cuidados (hospitalización, días de hospitalización) y son sensibles al cambio terapéutico<sup>73</sup>.

### ANEXO III TABLAS Y FIGURAS

CORTISOL

	Promedio	Desv. estandar
Control	7.8109	6.2063
Bipolar deprimido	16.4209	6.1407
Bipolar Maniaco	25.2100	7.3869

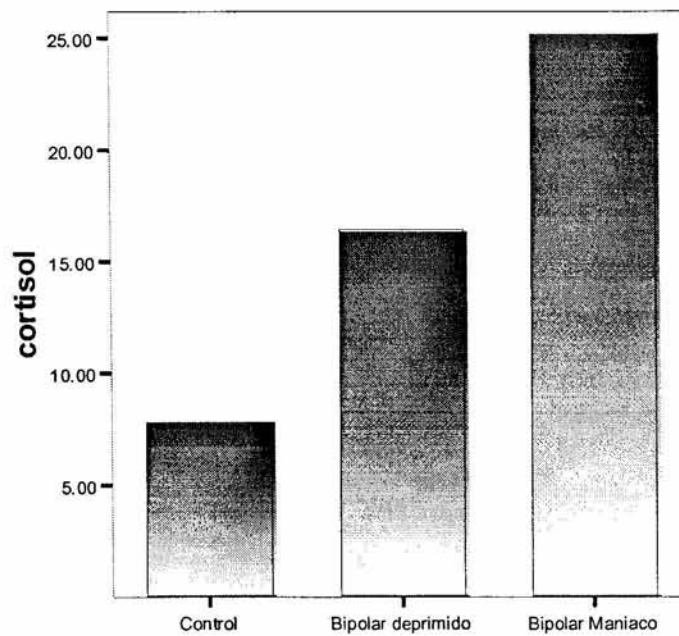


Fig.1: Concentraciones de cortisol

## Rangos

		n	Mean Rank	Sum of Ranks
CORTISOL	Control	33	18.42	608.00
	Bipolar deprimido	11	34.73	382.00
	Total	44		

Test Statistics<sup>b</sup>

	CORTISOL
Mann-Whitney U	47.000
Wilcoxon W	608.000
Z	-3.645
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: COND

## Ranks

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
CORTISOL	COND Control	33	17.61	581.00
	Bipolar Maniaco	11	37.18	409.00
	Total	44		

Test Statistics<sup>b</sup>

	CORTISOL
Mann-Whitney U	20.000
Wilcoxon W	581.000
Z	-4.377
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: COND

## Ranks

COND		N	Mean Rank	Sum of Ranks
CORTISOL	Bipolar deprimido	11	8.27	91.00
	Bipolar Maniaco	11	14.73	162.00
Total		22		

Test Statistics<sup>b</sup>

	CORTISOL
Mann-Whitney U	25.000
Wilcoxon W	91.000
Z	-2.331
Asymp. Sig. (2-tailed)	.020
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.019 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: COND

TNF		
	Promedio	Desv. Estandar
Control	72.3667	2.0559
Bipolar deprimido	101.0072	42.4952
Bipolar Maniaco	201.9874	119.9419

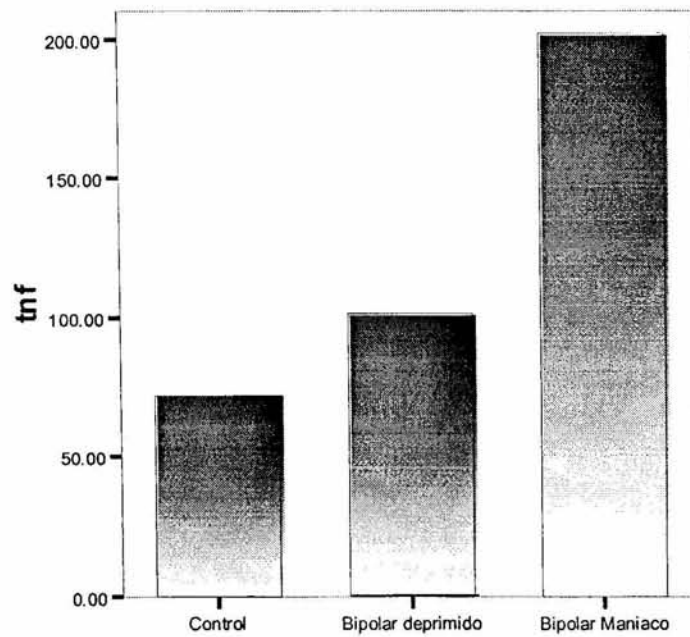


Fig.2: Concentraciones de factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ )

## Ranks

COND		N	Mean Rank	Sum of Ranks
TNF	Control	33	20.00	660.00
	Bipolar deprimido	11	30.00	330.00
	Total	44		

Test Statistics<sup>b</sup>

	TNF
Mann-Whitney U	99.000
Wilcoxon W	660.000
Z	-2.236
Asymp. Sig. (2-tailed)	.025
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.025 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: COND

## Ranks

COND		N	Mean Rank	Sum of Ranks
TNF	Control	33	18.21	601.00
	Bipolar Maniaco	11	35.36	389.00
	Total	44		

Test Statistics<sup>b</sup>

	TNF
Mann-Whitney U	40.000
Wilcoxon W	601.000
Z	-3.836
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: COND

## Ranks

	COND	N	Mean Rank	Sum of Ranks
TNF	Bipolar deprimido	11	8.64	95.00
	Bipolar Maniaco	11	14.36	158.00
	Total	22		

Test Statistics<sup>b</sup>

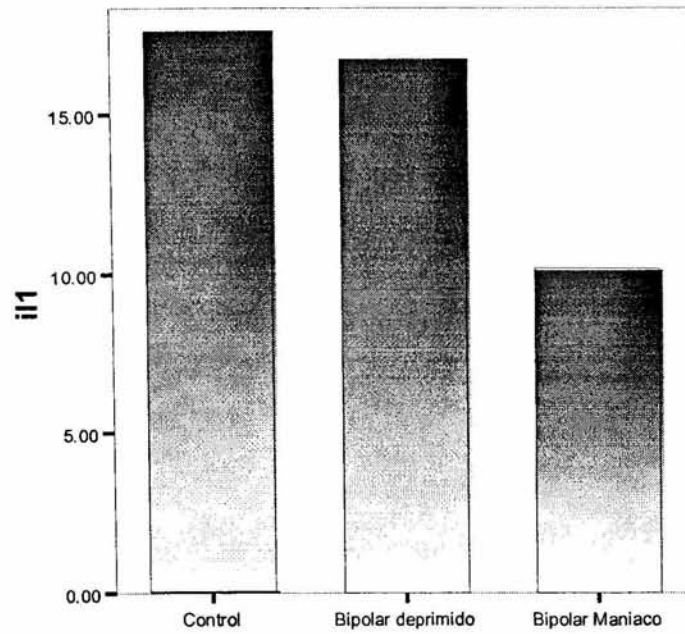
	TNF
Mann-Whitney U	29.000
Wilcoxon W	95.000
Z	-2.068
Asymp. Sig. (2-tailed)	.039
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.040 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: COND

IL1

	Promedio	Desv. Estandar
Control	17.6527	1.3960
Bipolar deprimido	16.7555	8.0291
Bipolar Maniaco	10.1779	5.2419



**Fig.3. Concentraciones de interleucina-1**



## Ranks

COND		N	Mean Rank	Sum of Ranks
IL1	Control	33	23.64	780.00
	Bipolar deprimido	11	19.09	210.00
Total		44		

Test Statistics<sup>b</sup>

	IL1
Mann-Whitney U	144.000
Wilcoxon W	210.000
Z	-1.017
Asymp. Sig. (2-tailed)	.309
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.321 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: COND

## Ranks

COND		N	Mean Rank	Sum of Ranks
IL1	Control	33	27.03	892.00
	Bipolar Maniaco	11	8.91	98.00
Total		44		

Test Statistics<sup>b</sup>

	IL1
Mann-Whitney U	32.000
Wilcoxon W	98.000
Z	-4.053
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: COND

## Ranks

COND		N	Mean Rank	Sum of Ranks
IL1	Bipolar deprimido	11	14.73	162.00
	Bipolar Maniaco	11	8.27	91.00
Total		22		

Test Statistics<sup>b</sup>

	IL1
Mann-Whitney U	25.000
Wilcoxon W	91.000
Z	-2.331
Asymp. Sig. (2-tailed)	.020
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.019 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: COND

IL6		
	Promedio	Desv. Estandar
Control	1.2139	.6447
Bipolar deprimido	3.7527	2.3347

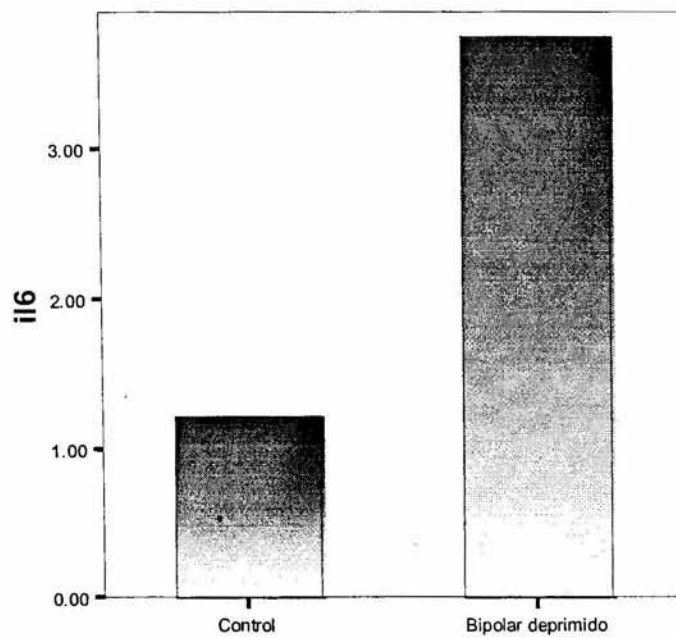


Fig.4. Concentraciones de interleucina-6

## Ranks

	COND	N	Mean Rank	Sum of Ranks
IL6	Control	33	18.48	610.00
	Bipolar deprimido	11	34.55	380.00
	Total	44		

Test Statistics<sup>b</sup>

	IL6
Mann-Whitney U	49.000
Wilcoxon W	610.000
Z	-3.592
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: COND

## Ranks

	COND	N	Mean Rank	Sum of Ranks
IL6	Control	33	17.00	561.00
	Bipolar Maniaco	0 <sup>a</sup>	.00	.00
	Total	33		

a. Mann-Whitney Test cannot be performed on empty groups.