



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGIA
MANUEL VELASCO SUAREZ**

**“DETERMINACIÓN DE CITOCINAS EN PACIENTES CON TRASTORNO
BIPOLAR Y CONTROLES”**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA
EN PSIQUIATRÍA

PRESENTA

DRA. GEMA TORRES SUÁREZ

TUTOR DE TESIS

DR. JESÚS RAMIREZ BERMÚDEZ



Ciudad de México, Agosto 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



DR. PABLO LEON ORTIZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. JESÚS RAMIREZ BERMÚDEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PSIQUIATRÍA

DR. JESÚS RAMIREZ BERMÚDEZ
TUTOR DE TESIS

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	3
ANTECEDENTES	5
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	30
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	31
HIPÓTESIS	32
OBJETIVOS	33
JUSTIFICACIÓN	34
METODOLOGÍA	35
CONSIDERACIONES ÉTICAS	38
CONSIDERACIONES FINANCIERAS	39
RESULTADOS	40
DISCUSIÓN	45
REFERENCIAS	47

I. RESÚMEN

El trastorno bipolar (BD) es un importante problema de salud pública, la prevalencia entre los adultos es de 1 a 3 por ciento.

La Organización Mundial de la Salud estima que el trastorno bipolar fue la 46ª causa de discapacidad y mortalidad en el mundo entre 291 enfermedades colocándose antes que el cáncer de mama, así como la enfermedad de Alzheimer y otras demencias.

Entre los individuos que sufren episodios maníacos o hipomaníacos, el funcionamiento psicosocial se ve gravemente afectada en aproximadamente el 70 por ciento. (Murray et al, 2010) Por otra parte, se ha informado de esperanza de vida en los pacientes con trastorno bipolar que ser disminuido en un 11 a 20 años. (Lars, 2015).

Actualmente se sabe que el sistema de neurotransmisores son disfuncionales en el TB, lo que explica por qué se han convertido en un objetivo común para las intervenciones farmacológicas. (Hussaini et al, 2003). Incluso con tratamiento, aproximadamente el 37% de los pacientes presentan recaídas ya sea en episodios de depresión o manía antes de 1 año, y el 60% en 2 años. (Geddes et al, 2013).

En este momento, la fisiopatología del TB no se conoce del todo, por lo que la inflamación podría ser un factor subyacente del trastorno. Además algunos artículos sugieren que el litio, un medicamento eficaz para el tratamiento de trastorno bipolar, que tiene un efecto antimaniaco, ejerce propiedades anti-inflamatorias.

Desde la década pasada, algunos estudios reportaron un aumento en las citoquinas pro-inflamatorias. Sin embargo la evidencia es todavía demasiado limitada. Por lo tanto el objetivo de este estudio fue determinar si había diferencia en los niveles de citoquinas entre pacientes con trastorno bipolar tipo I y controles sanos.

II. ANTECEDENTES.

II.1 Definición

El trastorno bipolar es un trastorno del estado de ánimo que se caracteriza por episodios de manía, hipomanía, y depresión mayor. Los subtipos de trastorno bipolar incluyen bipolar I (TAB I) y bipolar II (TAB II). Los pacientes con TAB I experimentan episodios maníacos, hipomaniacos y episodios depresivos. El trastorno bipolar II se caracteriza por presentar al menos un episodio hipomaniaco y al menos un episodio depresivo mayor, en ausencia de episodios maníacos. (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 2000)

II.2 Características Diagnósticas

El TAB I tiene un curso caracterizado por presentar uno o más episodios maníacos o episodios mixtos. Es frecuente que los pacientes también presenten uno o más episodios depresivos mayores. Los episodios dentro del trastorno del estado de ánimo no deben ser inducidos por sustancias u otros tratamientos, exposición a tóxicos, o secundarios a enfermedad médica. Además, los episodios no deben explicarse por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no deben estar superpuestos a esquizofrenia o trastorno esquizofreniforme o trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado. (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 2000)

El trastorno bipolar I se subclasifica según se trate de un primer episodio o subsecuentes. Las recidivas se refiere a un cambio en la polaridad del mismo episodio o por un intervalo entre los episodios de al menos 2 meses sin síntomas maníacos. Un cambio en la polaridad se define al curso clínico en el que un episodio depresivo mayor evoluciona hasta un episodio maníaco o un episodio mixto, o en el que un episodio maníaco o un episodio mixto evolucionan hasta un episodio depresivo mayor. Por el contrario, un episodio hipomaniaco que evolucione hasta un episodio maníaco o un episodio mixto, o un episodio maníaco que evolucione hasta un episodio mixto (o viceversa), se considera que sólo es un episodio único. En los trastornos bipolares recidivantes la naturaleza de los episodios actuales se pueden especificar de la siguiente manera: episodio más reciente hipomaniaco,

episodio más reciente maníaco, episodio más reciente mixto, episodio más reciente depresivo y episodio más reciente no especificado.

II. 3 Características descriptivas y trastornos mentales asociados.

El suicidio consumado se produce en el 10-15 % de los sujetos con trastorno bipolar I. Durante los episodios maníacos graves o con síntomas psicóticos pueden producirse agresiones a los hijos o al cónyuge y otros comportamientos violentos. Otros problemas asociados son ausencias escolares, fracaso escolar, fracaso laboral, divorcio y comportamiento antisocial episódico. Otros trastornos mentales asociados incluyen anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno de angustia, fobia social y trastornos relacionados con sustancias.

II.4 Hallazgos de laboratorio.

No parece que existan datos de laboratorio que diferencien los episodios depresivos mayores propios del trastorno depresivo mayor de los propios del trastorno bipolar I.

II.5 Hallazgos de la exploración física y enfermedades médicas asociadas.

Una edad de inicio de un primer episodio maníaco después de los 40 años debe alertar al clínico sobre la posibilidad de que los síntomas se deban a enfermedad médica o al consumo de una sustancia. Hay algunos indicios de que la enfermedad tiroidea no tratada empeora el pronóstico del trastorno bipolar I.

II.6 Síntomas dependientes de la cultura, la edad y el sexo

No hay datos que indiquen una incidencia diferencial del trastorno bipolar I en razón de la raza a que se pertenezca. Hay algunos indicios de que, en algunos grupos étnicos y en los sujetos más jóvenes, los clínicos pueden tener una tendencia a sobrediagnosticar esquizofrenia (en lugar de trastorno bipolar). Aproximadamente el 10-15 % de los adolescentes con episodios depresivos mayores recidivantes presentarán trastorno bipolar

I. Los episodios mixtos parecen ser más proclives a producirse en adolescentes y adultos jóvenes que en adultos mayores.

Algunos estudios epidemiológicos recientes realizados en Estados Unidos muestran que el trastorno bipolar I tiene una frecuencia prácticamente idéntica en varones y en mujeres. El sexo parece estar relacionado con el orden de aparición de los episodios maníacos y depresivos mayores. En los varones es más probable que el primer episodio sea un episodio maníaco. En las mujeres es más probable que sea un episodio depresivo mayor. Las mujeres con trastorno bipolar I tienen un mayor riesgo de presentar episodios posteriores (a menudo psicóticos) en el período del posparto inmediato. Algunas mujeres tienen su primer episodio durante el período del posparto. La especificación de inicio en el posparto puede utilizarse para indicar que el comienzo del episodio se produjo en las primeras 4 semanas tras el alumbramiento. El período premenstrual puede asociarse con un empeoramiento de un episodio depresivo mayor, maníaco, mixto o hipomaníaco ya existente.

II.7 Prevalencia

La prevalencia del trastorno bipolar I en las muestras de población general varía entre el 0,4 y el 1,6 %.

II.8 Curso

El trastorno bipolar I es un trastorno recidivante: más del 90 % de los sujetos que tienen un episodio maníaco único presentará futuros episodios. Aproximadamente el 60-70 % de los episodios maníacos se presentan inmediatamente antes o después de un episodio depresivo mayor. Frecuentemente, los episodios maníacos preceden o siguen a los episodios depresivos mayores con un patrón característico especial para cada persona. La cantidad de episodios a lo largo de la vida (tanto maníacos como depresivos mayores) tiende a ser mayor en el trastorno bipolar I que en el trastorno depresivo mayor, recidivante. Los estudios de curso del trastorno bipolar I previos al tratamiento de mantenimiento con litio sugieren que se presentan cuatro episodios por cada 10 años por término medio. El intervalo entre los episodios tiende a disminuir a medida que aumenta la edad. Hay algunos indicios de que los cambios del ritmo sueño-vigilia, como los que se dan

durante los viajes o la privación de sueño, pueden precipitar o exacerbar un episodio maníaco, mixto o hipomaníaco. Aproximadamente el 5-15 % de los sujetos con un trastorno bipolar I presentan múltiples (cuatro o más) episodios afectivos (depresivos mayores, maníacos, mixtos o hipomaníacos) en el período de 1 año. Si se da este patrón, se anota con la especificación con ciclos rápidos. El patrón de ciclos rápidos se asocia a un mal pronóstico.

Aunque la mayoría de los sujetos con un trastorno bipolar I vuelven a la normalidad total entre los episodios, algunos (20-30 %) siguen mostrando una labilidad afectiva y dificultades inter- personales o laborales. Los síntomas psicóticos pueden aparecer al cabo de días o semanas en lo que antes era un episodio maníaco o mixto no psicótico. Cuando un sujeto presenta episodios maníacos con síntomas psicóticos, es más probable que los episodios maníacos posteriores tengan síntomas psicóticos. La recuperación interepisódica incompleta es más frecuente cuando el episodio maníaco se presentan inmediatamente antes o después de un episodio depresivo mayor. Frecuentemente, los episodios maníacos preceden o siguen a los episodios depresivos mayores con un patrón característico especial para cada persona. La cantidad de episodios a lo largo de la vida (tanto maníacos como depresivos mayores) tiende a ser mayor en el trastorno bipolar I que en el trastorno depresivo mayor, recidivante. Los estudios de curso del trastorno bipolar I previos al tratamiento de mantenimiento con litio sugieren que se presentan cuatro episodios por cada 10 años por término medio. El intervalo entre los episodios tiende a disminuir a medida que aumenta la edad. Hay algunos indicios de que los cambios del ritmo sueño-vigilia, como los que se dan durante los viajes o la privación de sueño, pueden precipitar o exacerbar un episodio maníaco, mixto o hipomaníaco. Aproximadamente el 5-15 % de los sujetos con un trastorno bipolar I presentan múltiples (cuatro o más) episodios afectivos (depresivos mayores, maníacos, mixtos o hipomaníacos) en el período de 1 año. Si se da este patrón, se anota con la especificación con ciclos rápidos. El patrón de ciclos rápidos se asocia a un mal pronóstico.

Aunque algunos de los sujetos con un trastorno bipolar I vuelven a la normalidad total entre los episodios, la gran mayoría siguen mostrando una labilidad afectiva y dificultades interpersonales o laborales. Los síntomas psicóticos pueden aparecer al cabo de días o semanas en lo que antes era un episodio maníaco o mixto no psicótico. Cuando un sujeto presenta episodios maníacos con síntomas psicóticos, es más probable que los episodios maníacos posteriores tengan síntomas psicóticos. La recuperación interepisódica incompleta es más frecuente cuando el episodio actual está acompañado por síntomas psicóticos no congruentes con el estado de ánimo.

II.9 Patrón familiar

Los familiares biológicos de primer grado de las personas con un trastorno bipolar I presentan tasas aumentadas de trastorno bipolar I (4-24 %), trastorno bipolar II (1-5 %) y trastorno depresivo mayor (4-24 %). Los estudios sobre gemelos y sobre la adopción proporcionan sólidas pruebas de la influencia genética en el trastorno bipolar I. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed). Washington DC. Author

II.10 Tratamiento

El tratamiento del trastorno bipolar consiste en 3 fases:

- 1) Fase aguda, cuyo objetivo es llevar al paciente con manía o depresión a una recuperación sintomática hasta un estado de ánimo estable; eutimia
- 2) Fase de continuación con duración de 2 a 4 meses el objetivo de esta fase es supervisar la eficacia del régimen farmacológico que condujo a la respuesta clínica favorable durante el tratamiento agudo.
- 3) Fase de mantenimiento, que tiene por objetivo la prevención de recaídas, la reducción de los síntomas subliminales, y mejorar el funcionamiento social y ocupacional

En base a los ensayos clínicos se ha demostrado que los grupos de fármacos para tratar la enfermedad son los siguientes: litio, anticonvulsivantes, antipsicóticos y benzodiazepinas.

Diversos estudios clínicos sugieren que el mecanismo de acción de los estabilizadores del ánimo (antipsicóticos, anticonvulsivantes y litio) pueden incluir la acción sobre ciclooxigenasa 2 (COX-2) así como la reducción de citocinas proinflamatorias. Celecoxib es un inhibidor de la enzima COX-2, su uso ha demostrado beneficio en la aceleración de remisión de episodios en trastorno bipolar sin embargo se requiere más investigación al respecto. (BI Goldstein, 2009) (2).

II. II EL TRASTORNO BIPOLAR Y LAS CITOCINAS PROINFLAMATORIAS

II.11 Citocinas

Las citocinas son polipeptidos sintetizados por células de la inmunidad innata y adaptativa. Se producen en respuesta a microorganismos y a otros antígenos. Diferentes citocinas estimulan diferentes respuestas, en las células que participan en la inmunidad y en la inflamación.

II. 12 Propiedades Generales de las Citocinas

- La secreción de citocinas es un fenómeno breve y autolimitado.
- Las acciones de las citocinas son pleiotrópicas y redundantes
- Influyen con frecuencia en la síntesis y las acciones de otras citocinas
- Las acciones de las citocinas pueden ser locales y sistémicas
- Inician sus acciones uniéndose a receptores de membrana específicos en las células diana
- Las señales externas regulan la expresión de los receptores de las citocinas y por lo tanto la reactividad de las células a las citocinas
- Las respuestas celulares a la mayoría de las citocinas suponen cambios de la expresión génica en las células diana, lo que da lugar a la expresión de nuevas funciones y a veces a la proliferación de las mismas

II.13 Citocinas que median y regulan la inmunidad innata

Un componente importante de la respuesta inmunitaria innata temprana frente a virus y bacterias es la secreción de citocinas que median muchas de las funciones efectoras de la inmunidad innata. Dentro de las más destacadas se encuentran FNT, IL-1, IL-12, INF, IL-10, IL-6, IL-15, IL-18, IL-23, IL- 27. (Tabla 1)

TABLA 1. FUNCIÓN DE LAS CITOCINAS QUE REGULAN LA INMUNIDAD INNATA

Citocina	Principal Célula de Origen y Síntesis	Principales Dianas Celulares y Efectos
FNT	Macrófagos y Linfocitos T Principal mediador de la respuesta inflamatoria aguda frente a bacterias gramnegativas y otros microorganismos infecciosos, así como de muchas complicaciones sistémicas de las infecciones graves	Células Endoteliales: Activación (Inflamación y coagulación) Neutrófilos: activación Hipotálamo: fiebre Hígado: síntesis de proteínas de fase aguda En concentraciones bajas el interferón actúa sobre los leucocitos y células endoteliales para inducir inflamación aguda. En concentraciones moderadas el TNF media los efectos sistémicos actuando sobre el cerebro, hígado y médula ósea y en concentraciones elevadas puede producir shock séptico.
IL-1	Macrófagos, células endoteliales y células epiteliales	Células Endoteliales: Activación (Inflamación y coagulación) Hipotálamo: fiebre Hígado: síntesis de proteínas de fase aguda Si se secretan a bajas concentraciones actúa como mediador de la inflamación local, actúa sobre células endoteliales, aumenta la expresión de moléculas de superficie mediante adhesión leucocitaria. En concentraciones mayores o elevadas produce efectos endocrinos, fiebre, síntesis de proteínas plasmáticas de fase aguda en el hígado
IL-6	Macrófagos, células endoteliales y linfocitos T	Linfocito T: Diferenciación de TH1 Linfocitos NK y linfocitos T: síntesis de INF gamma, aumento de la actividad citotóxica
IL-10	Macrófagos y Linfocitos T	Macrófagos, células dendríticas, inhibición de la síntesis de IL-12 y de la expresión de coestimuladores y de moléculas del CPH de la clase II
IL-12	Macrófagos y células dendríticas	Linfocitos T: diferenciación de TH1 Linfocitos NK y linfocitos T: síntesis de INF gamma y aumento de la actividad citotóxica Microorganismos-respuesta de macrófagos y células dendríticas –IL12-INF gamma- activación de macrófagos-muerte de microorganismos.

II.14 Citocinas que median y regulan la inmunidad adaptativa

Las citocinas median la proliferación y la diferenciación de los linfocitos después del reconocimiento del antígeno en la fase de activación de la respuesta inmunitaria adaptativa y median la activación de células efectoras especializadas en la fase efectora de la inmunidad adaptativa.

TABLA 2. FUNCIÓN DE LAS CITOCINAS QUE REGULAN LA INMUNIDAD ADAPTATIVA

Citocina	Principal Célula de Origen y Síntesis	Principales Dianas Celulares y Efectos
IL-2	Linfocitos T	Linfocitos T: proliferación, aumento de síntesis de citocinas, potencia la apoptosis mediada por FAS; favorece el desarrollo de linfocitos T reguladores NK, proliferación y activación Linfocito B: proliferación, síntesis de anticuerpos
IL-4	Linfocitos T-CD4 mastocitos	Linfocito B: cambio de isotipo a IgE Linfocitos T: diferenciación TH2, proliferación Macrófagos: inhibición de la activación mediada por INF gama Mastocitos: proliferación
INF gama	Linfocitos TH1 , linfocitos T y NK	Macrófagos: activación Linfocitos B: cambio de isotipo a subclases de IgG opsonizantes y fijadoras de complemento Linfocitos T: diferenciación Th1 Diversas células: aumento de la expresión de las moléculas CPH de clase I y II aumento del procesamiento del antígeno y de su presentación a los linfocitos T
Factor de Crecimiento Transformador B	Linfocitos T, macrófagos y otros tipos celulares	Linfocitos T : inhibición de la proliferación en las funciones efectoras Linfocitos B: inhibición de la proliferación , síntesis de IgA Macrófagos: inhibición de la activación estimulación de factores angiogénicos Fibroblastos: aumento en la síntesis de colágeno

II.15 Cinco formas en que las citocinas entran en el sistema nervioso central

Una de las principales razones por las cuales el cerebro durante mucho tiempo ha sido definido como un órgano inmunológicamente privilegiado por la presencia de la barrera hematoencefálica. Para nuestro conocimiento actual, hay cinco vías a través de la cual las señales de citoquinas pueden cruzar la barrera hematoencefálica.

1) Transporte a través de la barrera

Hay evidencia de un sistema de transporte activo, saturable, y específico para ciertas citocinas a través de la barrera hematoencefálica. Mediante el uso de radiomarcadores en experimentos con animales, citocinas como IL-1, TNF- α , e IL-2 demostraron ser transportados a través de la BBB.

Una limitación importante es que las citocinas radiomarcadas pueden no reflejar el transporte a través de la barrera hematoencefálica. Algunos datos muestran que la mayoría de citocinas infundidas por vía intravenosa se puede encontrar en las células endoteliales cerebrales.

2) Paso a través de órganos circunventriculares

La segunda vía a través de la cuál las citocinas pueden afectar el sistema nervioso central son los órganos circunventriculares (CVO). Los CVO son estructuras de la línea media que rodean la 3ª y 4ª ventrículos y son las únicas áreas del cerebro que están fuera del BBB. CVO se caracterizan por su pequeño tamaño, alta permeabilidad, y capilares fenestrados. Estas áreas deficientes de barrera son reconocidas como sitios importantes para la comunicación con el líquido cefalorraquídeo y entre el cerebro y los órganos periféricos a través de los productos transportados por la sangre. CVO incluyen las siguientes estructuras: glándula pineal, eminencia media del hipotálamo, órgano subfornical, área postrema, órgano subcomisural y neurohipofisis.

3) Transmisión a través del nervio vago

La tercera vía para citoquinas para comprometer el sistema nervioso central es el nervio vago. Numerosos estudios han sido publicados que demuestran la participación de nervio vago en las respuestas periférico inducida por citoquinas SNC. Una de las primeras observaciones fue que la hiperalgesia inducida por LPS puede ser bloqueada por la vagotomía, lo que indica que hay vías aferentes vágales que inervan regiones específicas del cerebro como una conexión clave entre citoquinas periféricos y el CNS. Otros estudios informan acerca de la función del nervio vago en la inducción de fiebre, la activación del eje HPA, la prolongación del sueño de ondas lentas, y la supresión del apetito.

4) Síntesis de novo por células de la barrera hematoencefálica

Los estímulos inmunes periféricos pueden inducir la producción de citoquinas por células de la BBB, luego dichas citoquinas son secretadas al parénquima cerebral. En estudios de hibridación in situ mostraron que las células de la BBB responden a la estimulación periférica inmunológico mediante la producción de IL-1, IL-6 y TNF- α .

La acción local de las citocinas en muchos sitios del cerebro puede ser mediada a través de los receptores de las células endoteliales. Esta unión induce otro efecto en las células de la BBB: la inducción de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), una enzima limitante de la velocidad de la síntesis de prostaglandinas. La IL-1 y TNF- α induce la expresión de COX-2 en las células endoteliales de la BBB. Muchas de los efectos inducidos por las citocinas en el SNC pueden ser bloqueados por inhibidores de COX.

5) Leucocitos infiltrados

Finalmente, tiene que considerarse que las citoquinas pueden entrar en el cerebro a través de la infiltración de leucocitos. Durante mucho tiempo se ha sabido que los leucocitos pueden entrar en el cerebro tanto bajo condiciones normal como patológicas. En condiciones patológicas tales como la meningitis bacteriana, los leucocitos activados que

expresan citoquinas inflamatorias pueden infiltrarse en el cerebro. Además, la acción de las citocinas en el SNC de citoquinas pueden debilitar la barrera hematoencefálica, aumentando la infiltración de citocinas que producen leucocitos

Una vez que las señales de citoquinas llegan al cerebro, se encuentran con una extensa red de apoyo, incluyendo elementos gliales (astrocitos y microglia) y neuronas, que producen citoquinas y expresan receptores de las mismas (Miller et al, 2009). Los productores de citoquinas más activos en el cerebro son la microglia.

La microglía puede ser activada por estrés y se ha encontrado que dichas células son un sustrato importante de las respuestas inflamatorias inducidas por el estrés en el cerebro de animales de laboratorio (Frank et al, 2007) . Además, en varias regiones del cerebro se ha encontrado aumento de la densidad microglia, incluyendo la corteza prefrontal dorsolateral (PFC), la corteza del cíngulo anterior, y el núcleo talámico medio dorsal de víctimas de suicidio con trastornos afectivos (depresión mayor y trastorno bipolar,), así como la esquizofrenia (Steiner et al, 2008).

II.16 ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS EN TAB

Las citocinas inflamatorias activan la microglia en el cerebro, causando su transformación fenotípica. La microglia activa amplifica las señales inflamatorias mediante la liberación de especies reactivas del oxígeno, especies reactivas del nitrógeno, citocinas y quimiocinas. Este cóctel químico de estrés oxidativo y señales inflamatorias precipita un cambio en la función de la astrogliosis.

- La indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) glial (enzima que metaboliza el triptófano) se encuentra regulado hacia arriba, lo que resulta en una mayor producción de metabolitos neurotóxicos de la kineurina (KA) y ácido quinolínico (QA).
- La astróglia alterada disminuye la producción de factor neurotrófico derivado del cerebro BDNF y factor neurotrófico glial (GDNF)

- El glutamato liberado de la astroglia se une al receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), provocando la supresión de la síntesis de BDNF y la activación de la cascada de proapoptótica.
- QA es un potente agonista de NMDA que pueden potenciar aún más la excitotoxicidad.

Además, las citocinas proinflamatorias aumentan la expresión de los transportadores de dopamina y serotonina, alterando la señalización de las monoaminas. El aumento del estrés oxidativo puede comprometer aún más la síntesis de las monoaminas por depleción de (tetrahidrobiopterina) BH4, una coenzima clave en la síntesis de la monoaminas.

FIGURA 1. INTERACCIÓN NORMAL ENTRE LA GLÍA Y LAS NEURONAS

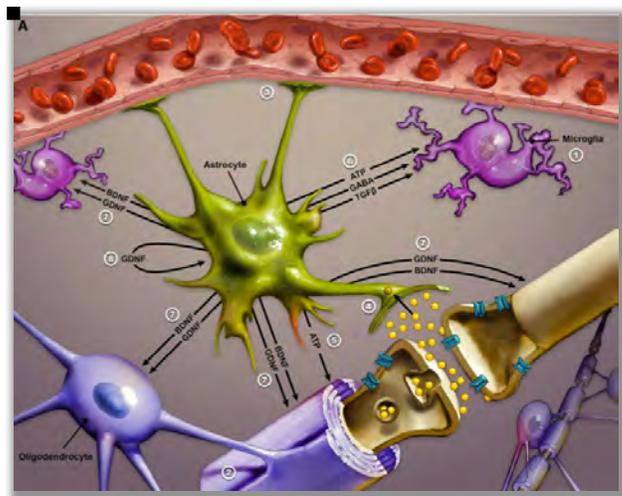


FIGURA 1. Esta imagen ilustra la relación entre las células gliales y una típica neurona glutamatergica. Los números en el texto se relacionan a los números en la imagen. El funcionamiento de la célula glial es fundamental para mantener y optimizar el funcionamiento neuronal en el SNC. Los tres tipos de células gliales son la microglia, oligodendrocitos y astroglia. La microglia actúan como monitor de las señales inflamatorias periféricas (1), Los oligodendrocitos optimizan la señalización neuronal por la mielinización de las neuronas (2). Los astrocitos realizan diversas funciones como: mantenimiento de la barrera hematoencefálica (3), protección de la sinapsis (4) removiendo el exceso de iones y eliminando el exceso de glutamato para que no se difunda fuera de la sinápsis y se una a receptores NMDA extrasinápticos., liberación de ATP para reducir la liberación de glutamato neuronal (5), y estabiliza a la microglia través de la liberación de ATP, GABA, y TGF; proporcionando soporte trófico medio de BDNF y GDNF para neuronas, oligodendrocitos y microglia, (6,7) GDNF liberado por el astrocito también ayuda al funcionamiento de los propios astrocitos a través de una vía de señalización autocrina (8).

Maletic and Raison, 2014. Integrated Neurobiology of Bipolar Disorder.

FIGURA 2. RESPUESTA A LA DESREGULACIÓN PERIFÉRICA DE LAS SEÑALES INFLAMATORIAS.

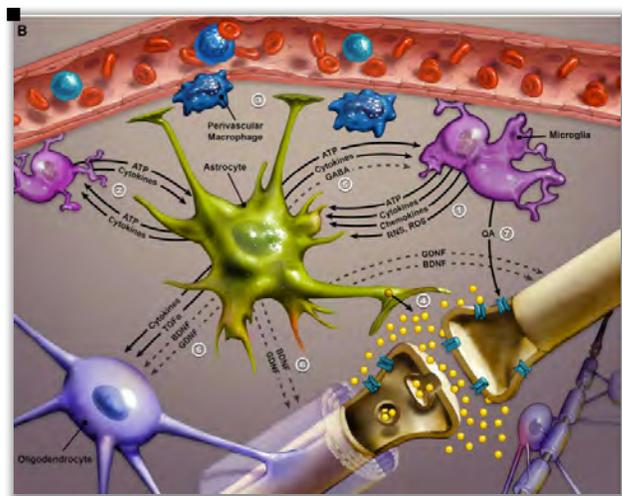


Figura 2. La microglía detecta derivadas las señales inflamatorias periféricas principalmente las transmitidas por los macrófagos perivascularmente, transduce y propaga estas señales al sistema nervioso central, mediante la liberación de ATP, citocinas, quimiocinas, RNS, y ROS(1). Los mediadores inflamatorios liberados por la microglía inician un bucle de retroalimentación positiva en la que los astrocitos también comienzan a liberar ATP y citocinas, perpetuando así el ciclo inflamatorio (2). El aumento de los niveles de ATP y mediadores inflamatorios conduce a una cascada de eventos que dan lugar a la desestabilización y alteración del funcionamiento normal de las células gliales y de las neuronas.

Los astrocitos se vuelven incapaces de mantener la integridad de la barrera hematoencefálica y de la homeostasis neurovascular (3). En lugar de eliminar el exceso de glutamato de las sinapsis excitadoras, los astrocitos activados liberan cantidades adicionales de este neurotransmisor, produciendo un exceso de glutamato que pueda perjudicar la sinapsis (4). y conducir a la excitotoxicidad mediante la estimulación de los receptores NMDA extrasinápticos. Los astrocitos activados disminuyen la liberación de

GABA (indicado por líneas discontinuas) (5) que da lugar a la desestabilización de la microglia de tal manera que se convierten en forma ameboidea y son capaces de moverse por todo el cerebro mientras que continúa liberando citoquinas inflamatorias y ATP. La astroglia activa también reduce la liberación de factores neurotróficos, tales como BDNF y GDNF (6). La disminución de BDNF y GDNF perpetúa aún más la activación microglia, precipitando deterioro en la función de los oligodendrocitos y desmielinización, así como apoptosis neuronal. La microglia activada aumenta la actividad de la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa, que finalmente convierte el triptófano en ácido quinolínico (QA). El aumento del metabolismo del triptófano en ácido quinolínico puede interferir con la señalización de serotonina debido al agotamiento de triptófano, mientras que el ácido quinolínico liberado contribuye a la neurotoxicidad a través de la estimulación de los receptores NMDA extrasinápticos (7). (*Maletic and Raison, 2014. Integrated Neurobiology of Bipolar Disorder*)

II.III Efecto de las citocinas en el metabolismo de los neurotransmisores

II.17 Efectos de las citoquinas sobre el metabolismo de las monoaminas

Diversos mecanismos han recibido especial atención sobre el impacto de las citocinas en el metabolismo de las monoaminas que puede servir como objetivos para la intervención farmacológica. (*Ebrahim Haroon, et al, Neuropsychopharmacology Reviews (2012) 37, 137–162) (3)*

II.17.1 Indoleamina 2,3 dioxigenasa

La indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO) es una enzima expresada en múltiples tipos de células, incluyendo macrófagos, células dendríticas, microglia, astrocitos y neuronas. IDO se activa por citoquinas solas o en combinación, incluyendo IFN-g, TNF-a, IL-1 e IL-6, a través de la estimulación de las vías de señalización tales como transductor de señal y activador de la transcripción (STAT), IFN-normativo, -p38 proteína quinasa activadora de mitogeno (MAPK), y NF-KB. IDO cataboliza el triptófano, que es el precursor primario de la serotonina, en quinurenina. La depleción del triptófano inhibe la respuesta de las células T efectoras, de ese modo contribuye a la tolerancia inmunológica.

Numerosos estudios han demostrado evidencia del papel de IDO en la depresión inducida por citoquinas, se han demostrado correlaciones entre la depresión inducida por IFN-a, la disminución del triptófano, aumento en la quinurenina y en la relación de triptófano-quinurenina.

En el SNC, la quinurenina se puede catabolizar adicionalmente en 2 metabolitos neuroactivos: ácido quinurénico (KA) y ácido quinolínico, ambos se encuentran incrementados en el CSF de los pacientes tratados con IFN-a.

El ácido quinolínico, que se produce principalmente en la microglía y en los macrófagos infiltrantes, se puede unir al receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), que conduce a la liberación de glutamato.

El aumento de las concentraciones de ácido quinolínico CSF se correlaciono significativamente con los síntomas depresivos en los pacientes tratados con IFN.

En contraste con el ácido quinolínico, KA, que se produce principalmente en los astrocitos, reduce la liberación de glutamato y por lo tanto tiene efecto a la baja sobre la liberación de dopamina.

Figura 3. Inducción de la inflamación a través de la vía ácido quinolínico.

(Maletic and Raison, 2014. *Integrated Neurobiology of Bipolar Disorder*)

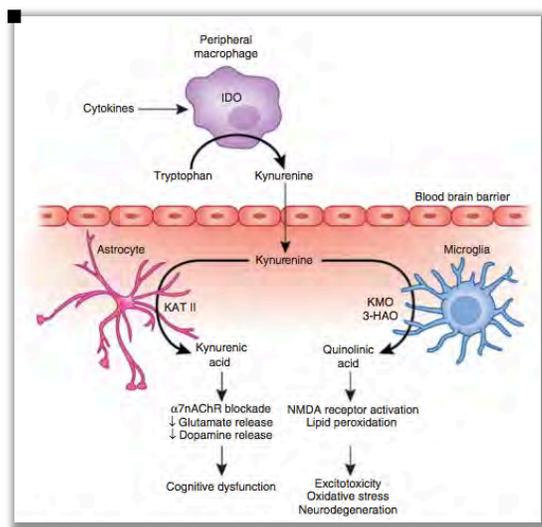


FIGURA.3 Las citocinas inducen la activación del ácido quinolínico en las células periféricas del sistema inmune (ej. macrófagos y células dendríticas) y en células del SNC (ej. microglía, astrocitos o neuronas) la kineurina es convertida mediante la enzima KAT II en ácido kineurínico (KA) en los astrocitos y en ácido quinolínico mediante las enzimas kineurina α -monooxigenasa (KMO) y la ácido 3-hidroxigenasa (3-HAO) en la microglía. KA puede reducir la liberación de glutamato, así como la liberación de dopamina, los cuales pueden contribuir a la disfunción cognitiva. Por el contrario, el ácido quinolínico a través de la activación del receptor de NMDA puede aumentar la liberación de glutamato, así como llevar a la peroxidación lipídica, contribuyendo así a la excitotoxicidad, estrés oxidativo, y en última instancia la neurodegeneración.

II.17.2 Tetrahidrobiopterina.

Tetrahidrobiopterina (BH4) es un cofactor de la enzima triptófano hidroxilasa y la tirosina hidroxilasa, que son las enzimas limitantes de la velocidad en la síntesis de serotonina y dopamina/norepinefrina, respectivamente. BH4 es también un cofactor de la sintasa de óxido nítrico (NO), que convierte la arginina en NO. BH4 es muy lábil y altamente sensible a la oxidación no enzimática, que conduce a una degradación irreversible de BH4 a dihydroxanthopterinina (XPH2)

La inyección intramuscular de IFN-a en ratas ha demostrado que disminuye las concentraciones de BH4 a través de la estimulación de NO en el SNC. La activación de la microglia y una respuesta inflamatoria se asocia a un aumento en la producción de NO, lo que sugiere la influencia de las citoquinas en BH4 a través de NO. El estrés oxidativo y la inflamación pueden ser un mecanismo común para reducir la disponibilidad de monoamina en regiones cerebrales relevantes. IL-6 también ha demostrado que reduce el contenido BH4 en neuronas simpáticas.

La activación de la respuesta inflamatoria y de la microglia en el SNC se asocia a un aumento en la producción de NO y disminución en BH4.

BH4 también es un cofactor de fenilalanina hidroxilasa (PAH), enzima que cataliza la conversión del aminoácido fenilalanina en tirosina. Para tener una medida indirecta de la actividad de dicha enzima y de la biodisponibilidad de BH4, se ha cuantificado en sangre periférica la cantidad de fenilalanina, tirosina así como la relación fenilalanina/tirosina. Se ha demostrado que la inflamación aumenta los niveles de fenilalanina lo que se ha asociado a anhedonia y alteraciones en el sueño. (3)

Figura 4. Tetrahidrobiopterina.

(Ebrahim Haroon, et al, Neuropsychopharmacology Reviews 2012)

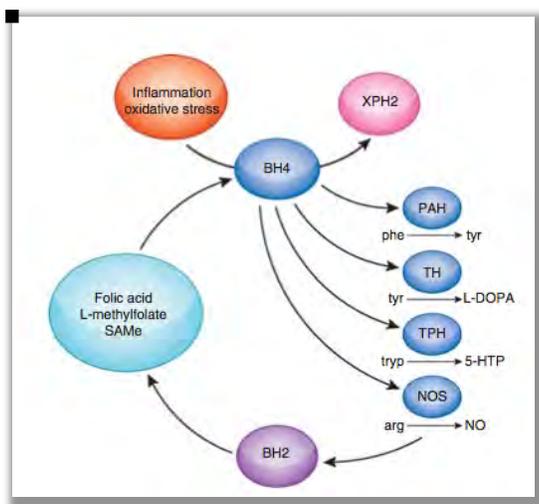


FIGURA 4. La tetrahidrobiopterina es un blanco para efectos inflamatorios sobre el metabolismo del neurotransmisor. La tetrahidrobiopterina (BH4) es un cofactor esencial de las enzimas limitantes para la síntesis de de los neurotransmisores incluyendo:

- La síntesis de la tirosina (Tyr) a partir de fenilalanina (Phe) mediante fenilalanina 4 hidroxilasa (HAP).
- La síntesis de L-3,4 dihidroxifenilalanina (L-DOPA) a partir de tirosina (Tyr) por la tirosina hidroxilasa (TH) que conduce a la producción de dopamina y norepinefrina.
- La síntesis de 5-hidroxi-L-triptófano (5-HTP) a partir de triptófano (tryp), que conduce a la producción de serotonina.

BH4 es un cofactor para la enzima oxido nítrico sintasa que convierte arginina (arg) en ON. Durante estas reacciones enzimáticas, BH4 se degrada a BH2, que puede ser regenerado a BH4 a través de vías soportadas por el ácido fólico, L-metilfolato, y SAMe. BH4 se comporta inestable y en el contexto de la inflamación y el estrés oxidativo por lo que pueden sufrir oxidación no enzimática que conduce a la degradación irreversible de BH4 para XPH2.

II.17.3 Efecto de las citocinas en el metabolismo del glutamato

Las citocinas se han demostrado tener efectos profundos sobre el metabolismo del glutamato disminuye la expresión de los transportadores de glutamato en elementos gliales pertinentes y aumenta la liberación de glutamato a partir de astrocitos.

(Bezzi et al, 2001; Pitt et al, 2003; Volterra and Meldolesi, 2005; Tilleux and Hermans, 2007; Ida et al, 2008).

El glutamato liberado por los astrocitos tiene acceso preferencial a los receptores de NMDA extrasinápticos , que pueden mediar la excitotoxicidad y conducir a la disminución en la producción de factores tróficos , incluyendo el factor neurotrófico derivado de cerebro. (BDNF) (Haydon and Camignoto 2006). Se ha encontrado aumento de glutamato en la corteza frontal de pacientes con trastornos del estado de ánimo.

El ácido quinolinico puede conducir a la liberación de glutamato a través de la activación directa de los receptores NMDA , contribuyendo al estrés oxidativo. El TNF -a y IL-1 pueden inducir la liberación en astrocitos y microglia de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno que amplifica el estrés oxidativo dañando a los oligodendrocitos que son muy sensibles al estrés oxidativo. (Matute, 2011).

II.18 Estudios de citocinas en pacientes con trastorno bipolar

Hasta la fecha, la evaluación y el seguimiento de los síntomas del TAB se ha basado exclusivamente en la evaluación de las variables clínicas subjetivas, ya que todavía no hay ningún biomarcador aplicable.

Previas revisiones ofrecen una perspectiva amplia y detallada sobre el estado actual de los biomarcadores en TAB. Sin embargo la mayoría de los estudios concluyen en que es necesario realizar mayor investigación en este tema. Algunos de los resultados más importantes son los siguientes:

TABLA 3. ESTUDIOS DE CITOCINAS EN PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR (META-ANALISIS Y REVISION SISTEMÁTICA)

AUTORES Y AÑO	POBLACIÓN Y MUESTRA	TITULO HALLAZGOS PRINCIPALES
Modabbernia A. et al, 2013 BIOL PSYCHIATRY 2013;74:15–25 (5)	30 estudios con 2599 pacientes 1351 Trastorno Bipolar 1248 Controles	Cytokine Alterations in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis of 30 Studies. Se demostraron niveles mayores en pacientes de IL-1, IL-4 (p=.008), IL-6 (p= .073), IL-10 (p=.013), TNF-a (p=.010), sIL-2R(p =.001), sIL-6R(p= .021), sTNFR1. (p=.001) En pacientes con TAB en comparación con controles sanos, dicha diferencia fue estadísticamente significativa.IL-2 (p = .156), (INF)-γ (p = .741), e IL-8 (p = .952) No alcanzaron niveles estadísticamente significativos.
Munkholm K. et al, 2013 Journal of Affective Disorders 144 (2013) 16–27 (6)	13 estudios 556 pacientes con Trastrono Bipolar 767 controles sanos	Cytokines in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis Aumento en la concentración de citocinas (TNF-a, p=0.01 sTNF-R1, p=0.04 sIL-2R p<0.01) en pacientes con episodio maniaco en relación a controles sanos.
Munkholm K.et al. Journal of Psychiatric Research 47 (2013)	18 estudios 761 pacientes con Trastrono Bipolar 919 controles sanos	Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: A systematic review and meta-analysis Aumento en la concentración de citocinas (IL-2, sIL-2R, TNF-a, sTNFR1, IL- 4) en pacientes con TAB en relación a controles sanos.Sin diferencias estadísticamente significativas para IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-1β , IL-1RA, IFN-γ, TGF-β1 y sTNFR2.
Ya-Mei Bai et al. Journal of Affective Disorders 166 (2014) 187–192 (8)	130 pacientes con Trastrono Bipolar 130 controles sanos	Comparison of inflammatory cytokine levels among type I/type II and manic/hypomanic/euthymic/depressive states of bipolar disorder. Los pacientes con trastorno bipolar II tienen niveles significativamente más bajos de sTNF-R1 que los pacientes con trastorno bipolar I. Los pacientes en episodio depresivo tienen niveles significativamente más bajos de sTNF-R1 que los pacientes en estados de manía / hipomanía y eutímicos.
Guimarães I et al. Neural Plasticity Volume 2014 (2014), Article ID 360481, 9 pages (9)	Articulo de Revision Bases de Datos: MEDLINE Y SCOPUS (1990 a Mayo 2014)	Realizaron un analisis en sangre de citocinas y en contraron que TNF-α, sTNFR1, and sIL-2R se encontraron elevadas en pacientes con trastorno bipolar en relación a controles sanos. TNF-alfa actúa en TNFR1 induciendo muerte neuronal a través de la activación de caspasas y apoptosis, este proceso podrían contribuir a la reducción volumétrica, e hipoactivación de lóbulos frontales en BD que se asocian con la desinhibición de las estructuras límbicas [84]. Esta disfunción corticolímbica puede ser la base de la desregulación emocional y el deterioro cognitivo asociado con BD.

TABLA 4. ESTUDIOS DE CITOCINAS EN PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR EPISODIO MANIACO (CASOS Y CONTROLES)

AUTORES, REVISTA Y AÑO	MUESTRA (N)	DISEÑO	RESULTADOS
Fiedorowicz et al. (2015) (15)	(37) pacientes (15) mania (09) depresión (13) eutímia (29) controles	Estudio observacional de casos y controles 1) Concentración de citocinas (objetivo primario FNT-a) 2) Correlacionar citocinas con T1p (marcador en neuroimagen de inflamación) en amígdala, hipocampo, hipotálamo y cíngulo anterior.	No diferencia significativa entre pacientes y controles. Entre pacientes con TAB , al comparar episodio afectivo y eutímia si encontraron diferencias:TNF-a (p= 0.003), sTNF-R1 (p =0.002), sTNF-R2 (p = 0.0007), IL-1 α (p =0.006), IL-6 (p = 0.003), IL-10 (p=0.008), and IL-18 (p=0.0006) No encontraron correlación con T1p No hay subanálisis pacientes con mania
Brietzke et al. (2009) (14)	(61) pacientes con tratamiento (14) eutímia (23) mania (24) depresión (25) controles	Estudio observacional de casos y controles 1) Observar patrón de respuesta Th1/Th2. Midieron TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ	Aumento de IL-4 (p = 0.007) en pacientes con TAB eutímico comparados con controles . Pacientes con mania presentaron aumento de IL2 (p=0.001), IL4 (p=0.011), IL6 (p= 0.002) Pacientes con depresión únicamente IL6 (p=0.017) presento diferencia. No se observaron diferencias en IL-10, INF-g y FNT-a en pacientes vs. controles. Pacientes con tratamiento
Yong-Ku Kim et al. (2007) (13)	(27) pacientes con episodio maniaco con tratamiento	Estudio observacional de casos y controles 1) Medición de TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IFN- γ	IL-6 (p= 0.000) and TNF-a (p= 0.000) elevados en pacientes con manía. IL-4 (p= 0.000) disminuida en pacientes IL-2, IFN- γ sin diferencia. (No especifican momento de toma de la muestra y los resultados con incongruentes con la siguiente tabla)

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe diferencia en la cantidad de citocinas séricas proinflamatorias en pacientes ingresados al del INNN del 2014 al 2016 con trastorno bipolar tipo I y controles?

IV.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo con la revisión de la literatura mencionada anteriormente el dilucidar si existe diferencia cuantitativa en las citocinas séricas de pacientes con trastorno bipolar y controles, nos ayudaría a descubrir parte de la fisiopatología para implementar un nuevo manejo farmacológico.

V. HIPÓTESIS.

Alternativa. Existe diferencia entre concentraciones de citocinas pro inflamatorias (IL-6, TNF-alfa) en pacientes con trastorno bipolar y controles

Nula. No existe diferencia entre concentraciones de citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF-alfa) en pacientes con trastorno bipolar I y controles.

VI. OBJETIVOS

Primario

- Determinar si existe diferencia en las citocinas séricas (IL-6 y FNT-a) en pacientes con trastorno bipolar y controles.

Secundario

- Determinar si existe diferencia cuantitativa en las citocinas séricas de pacientes con trastorno bipolar sin tratamiento y controles.

VII. JUSTIFICACIÓN

La evidencia actualmente disponible indica que el trastorno bipolar y la inflamación están vinculados a través de la expresión de niveles de citocinas alterados durante los episodios (manía y depresión), sin embargo la evidencia actual es contradictoria e insuficiente

VIII.METODOLOGÍA

VIII.1 Diseño

Realizaremos un estudio descriptivo transversal, en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) de México, tras obtener la aprobación institucional del Comité de Investigación Clínica, y en estricto apego a la Declaración de Helsinki.

VIII.2 Población y muestra

Población objetivo: pacientes con trastorno bipolar

Tipo de muestreo: no probabilístico de casos consecutivos.

VIII.3 Criterios de selección del estudio

VIII.3.1 Criterios de Inclusión: Diagnóstico de trastorno bipolar episodio maniaco o depresivo atendidos en la unidad de neuropsiquiatría del INNN que cumplan con criterios de la Clasificación Internacional de las Enfermedades en su décima versión (CIE-10) para trastorno bipolar episodio maníaco sin síntomas psicóticos (codificado como F31.1), trastorno bipolar episodio maníaco con síntomas psicóticos (codificado como F31.2), trastorno bipolar episodio actual depresivo leve o moderado (codificado como F31.3), trastorno bipolar episodio actual depresivo grave sin síntomas psicóticos (codificado como F31.4) y trastorno bipolar episodio actual depresivo grave con síntomas psicóticos (codificado como F31.5) o del DSM 5 de la Asociación Psiquiátrica Americana (APA, 2013), episodio maniaco o episodio de depresión mayor.

VIII.3.2 Criterios de Exclusión: Antecedente de diagnóstico neurológico, Pacientes con trastorno bipolar y otra enfermedad médica.

VIII.4 Variables

VIII.4.1 Evaluación diagnóstica: Todos los pacientes y los controles serán evaluados por un equipo clínico de diagnóstico conformado por dos psiquiatras. Durante la etapa de reclutamiento, se emplearan los criterios de trastorno bipolar episodio maniaco o depresivo mayor según el DSM-5 (APA, 2013) o de la CIE-10 (WHO, 1992), la escala de manía de Young (Young RC et al, 1978) en episodio maniaco .

VIII.4.2 Evaluaciones clinimétricas. Para evaluar la severidad y el perfil sintomático del estado maniaco, se empleara la escala de Manía de Young (Apikian R et al, 1997). Cuenta con una versión en español validada en 1997, mostrando un punto de corte de 28, con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 98%

VIII.4.3 Evaluación inmunológica. Obtención de muestra: de cada paciente y control se extrajeron 3ml sangre por venopunción tomada por un enfermero/a, se colocará en un tubo de vacío sin anticoagulante. La sangre se centrifugó a 3000 a 5000 revoluciones por minuto durante 10 minutos, se fraccionó en alícuotas y se suero se mantuvo congelado a -80°C hasta la realización del ensayo. El análisis de la muestra se realizara mediante el equipo Bio-Plex Pro™ Human Cytokine, Chemokine, and Growth Factor Magnetic Bead-Based Assays. The Bio-Plex Pro Human Cytokine 8-Plex Immunoassay es un kit 1 x 96 que incluye perlas magnéticas acopladas, detección de anticuerpos, parametros, buffer de ensayo , buffer de lavado , diluyente de la muestra , diluyente estandar, diluyente de detección de anticuerpos , estreptavidina -PE , una placa de fondo plano , y la cinta de sellado, se mediaran las siguientes citocinas: GM-CSF, IFN- γ , IL-2,4,6,8,10, TNF- α . La base de perlas magnéticas de 6,5 micras, es compatible tanto con la estación de vacío como con la de lavado magnético. El lavado magnético simplifica el procesamiento de placa, proporciona mayor rendimiento y resultados con mínima variabilidad y mayor reproducibilidad.

VIII.5 Análisis Estadístico

Herramienta informática: Programa SPSS

VIII.5.1 Estadística descriptiva:

- Variables Cualitativas Nominales: sexo
- Variables Cuantitativas Continuas: concentración de citocinas, edad y escolaridad.

VIII.5.2 Estadística Analítica

Prueba Mann-Whitney : Es una prueba no paramétrica aplicada a dos muestras independientes . Se utilizo para determinar si había evidencia estadísticamente significativa entre la mediana de concentración de citocinas para pacientes y controles, debido a que la distribución de la población no era normal.

IX. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los pacientes fueron informados sobre el presente estudio, implicaciones y objetivos. Cada paciente autorizó su participación verbalmente y por escrito. Se garantizó la seguridad y confidencialidad de la persona que proporcionó los datos. La información obtenida se utilizará únicamente para los fines que autorizó el sujeto de estudio. Se asegurará la calidad de los datos, tanto de aquéllos obtenidos a través de entrevistas o cuestionarios como de los correspondientes a mediciones. Una vez recolectados los datos, su manejo, análisis e interpretación se realizará de acuerdo con el protocolo de estudio.

X. CONSIDERACIONES FINANCIERAS

Aporte Financiero: fue proporcionado por el laboratorio de neuroinmunología (Dra. Araceli Díaz y Dr. Camilo Ríos) del INNN

Recursos con los que se contó: recursos humanos, Bio-Plex Pro™ Human Cytokine, Chemokine, and Growth Factor Magnetic Bead–Based Assays, tubos de vacío

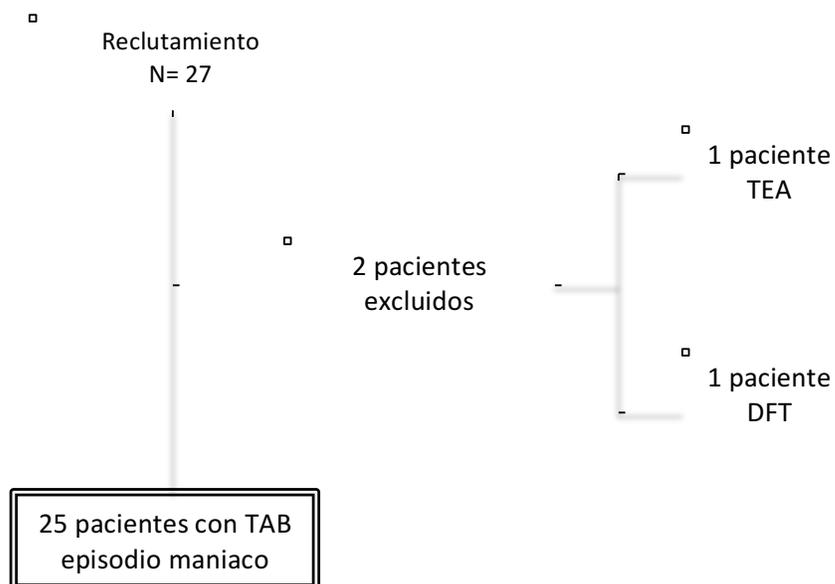
Recursos a solicitar ninguno

Análisis del costo por paciente: económico \$ 0.00

XI RESULTADOS

X.1. Reclutamiento y tamaño de muestra. El reclutamiento se llevó a cabo dentro del plazo: Enero 2014-Junio 2016, incluyendo un total de 27 pacientes con episodio maniaco y 27 sujetos control pareados por edad, sexo y escolaridad. Se excluyeron 2 pacientes y dos controles debido a diferente diagnóstico: Probable trastorno esquizo-afectivo y demencia fronto-temporal.

Figura 5 . Diagrama de flujo selección de pacientes



* Trastorno Esquizoafectivo

** Demencia Frontotemporal

X.2. Análisis comparativo de pacientes con TAB I y controles datos sociodemográficos e interleucinas. En la tabla 5 se puede observar que no se encontraron diferencias significativas en cuanto a edad, sexo y años de escolaridad, ni tampoco en IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, GM-CSG, INF-g y FNT-a.

Se encontró evidencia estadísticamente significativa entre pacientes con TAB episodio maniaco y controles sanos en IL-6.

TABLA 5 . ANÁLISIS COMPARATIVO DE DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS E INTERLEUCINAS ENTRE PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR (N= 25) Y CONTROLES SANOS (N= 25).

VARIABLE	PACIENTES CON TAB EPISODIO MANIACO (N= 25)	SUJETOS CONTROL (N= 25)	P=
Edad en años, mediana (rango)	36 (20-78)	38(20-78)	0.831*
Sexo femenino n (%)	14 (56%)	14(56%)	1.000**
Escolaridad en años, mediana (rango)	16 (6-16)	16 (6-16)	0.862*
IL-2 mediana (rango)	0 (0-3.59)	0 (0-4.60)	0.947*
IL-4 mediana (rango)	0 (0-0.26)	0(0-0.26)	0.373*
IL-6 mediana (rango)	2.55 (0.13-16.07)	0.86 (0-6.87)	0.003*
IL-8 mediana (rango)	1.85 (0.65-42.21)	1.19(0.48-4.29)	0.317*
IL-10 mediana (rango)	0.81 (286.71)	0.15 (0-1524.10)	0.207*
GM-CSF mediana (rango)	0 (0-1.28)	0 (0-3.88)	0.588*
INF-g mediana (rango)	0 (0-74.76)	0 (0-34.90)	0.946*
FNT-a mediana (rango)	0 (0-55.86)	0.26 (0-14.76)	0.441*

*U-Mann Whitney

**Chi-cuadrada de Pearson

X.2. Análisis de correlación. En la tabla se presenta el análisis de correlación en pacientes con TAB episodio maniaco entre las citocinas y puntuación en la escala de Young, años con el diagnóstico y número de episodios., en ninguna variable se observó correlación.

TABLA 6. ANALISIS DE CORRELACIÓN ENTRE INTERLEUCINAS Y ESCALA DE YOUNG, AÑOS CON EL DIAGNÓSTICO Y NÚMERO DE EPISODIOS

CITOCINA	ESCALA DE YOUNG PARA MANIA	AÑOS DE DIAGNÓSTICO	NÚMERO DE EPISODIOS
IL-2	R = 0.281 P= 0.193	R= 0.146 P= 0.495	R= 0.023 P= 0.916
IL-4	R= 0.023 P=0.916	R= 0.233 P= 0.274	R= 0.377 P= 0.069
IL-6	R=0.056 P=0.800	R= 0.098 P= 0.349	R= 0.047 P= 0.828
IL-8	R= 0.150 P= 0.495	R= 0.136 P= 0.527	R= 0.330 P= 0.116
IL-10	R= 0.216 P= 0.322	R=-0.116 P= 0.590	R=-0.282 P= 0.182
GM-CSF	R= 0.070 P=0.751	R= -0.164 P= 0.445	R= 0.084 P= 0.696
INF-g	R= 0.098 P=0.655	R=-0.050 P= 0.816	R=-0.148 P= 0.491
FNT-a	R=-0.028 P=0.898	R=-0.119 P= 0.579	R= -0.258 P= 0.224

X.2. Análisis comparativo de pacientes sin tratamiento y controles de datos sociodemográficos e interleucinas En la tabla 7 se puede observar que no se encontraron diferencias significativas en cuanto a edad, sexo y años de escolaridad, ni tampoco en IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, GM-CSG, INF-g y FNT-a.

También se observa que encontró que se preserva la diferencia entre medianas estadísticamente significativa entre pacientes con TAB episodio maniaco y controles sanos en IL-6 a pesar de haber excluido a los pacientes con tratamiento.

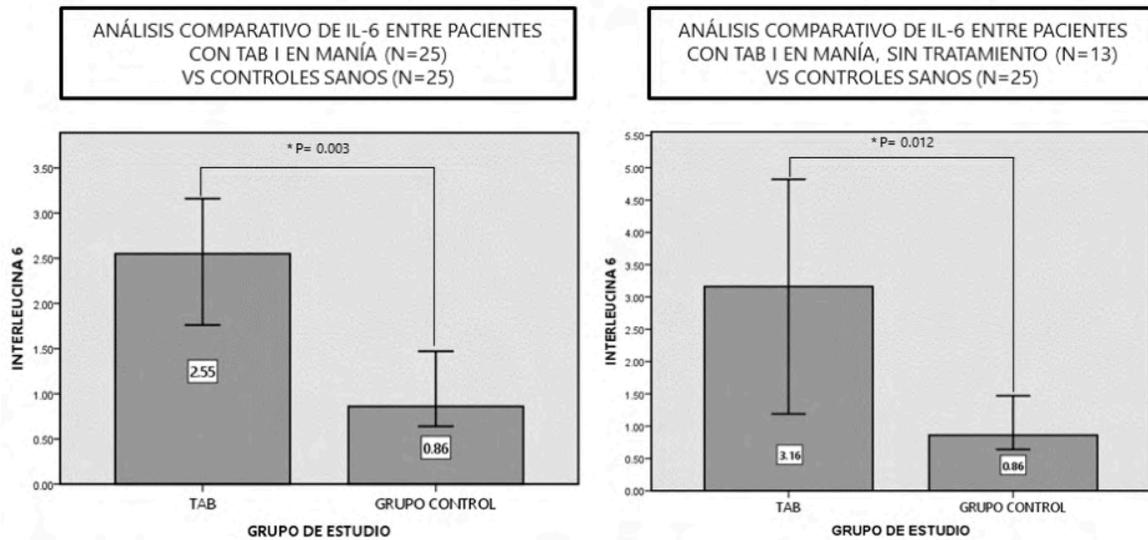
TABLA 7 . ANÁLISIS COMPARATIVO DE DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS E INTERLEUCINAS ENTRE PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR (N= 25) Y CONTROLES SANOS (N= 25).

VARIABLE	PACIENTES CON TAB EPISODIO MANIACO SIN TRATAMIENTO (N= 13)	SUJETOS CONTROL (N= 25)	P=
Edad en años, mediana (rango)	36 (21-71)	38(20-78)	0.903
Sexo femenino n (%)	7 (53.8%)	14(56%)	0.832**
Escolaridad en años, mediana (rango)	16 (6-16)	16 (6-16)	0.899*
IL-2 mediana (rango)	0 (0-3.59)	0 (0-4.60)	0.808*
IL-4 mediana (rango)	0 (0-0.26)	0(0-0.26)	0.429*
IL-6 mediana (rango)	3.1 (0.13-13.80)	0.86 (0-6.87)	0.012*
IL-8 mediana (rango)	1.89 (0.65-3.35)	1.19(0.48-4.29)	0.716*
IL-10 mediana (rango)	0.32 (0-100.61)	0.15 (0-1524.10)	0.523*
GM-CSF mediana (rango)	0 (0-0.27)	0 (0-3.88)	0.879*
INF-g mediana (rango)	0 (0-44.3)	0 (0-34.90)	0.903*
FNT-a mediana (rango)	0 (0-50.45)	0.26 (0-14.76)	0.976*

*U-Mann Whitney

**Chi-cuadrada de Pearson

FIGURA 5 . ANÁLISIS COMPARATIVO DE IL-6 EN PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR EPISODIO MANIACO Y CONTROLES B. ANALISIS COMPARATIVO DE IL-6 EN PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR EPISODIO MANIACO SIN TRATAMIENTO Y CONTROLES



XI DISCUSIÓN

Los pacientes con trastorno bipolar episodio maníco incluidos en este estudio presentaron diferencia estadísticamente significativa de la IL-6, $p=.003$ (Tabla 5). Posteriormente se realizó un análisis comparativo en donde se excluyeron a los pacientes con tratamiento, por ser una posible variable confusora, observando que dicha diferencia estadísticamente significativa se conserva $p=.012$. (Tabla 7) Con dichos resultados se rechaza la hipótesis nula con respecto a la IL-6. FNT- α que es la otra citocina de estudio, no alcanzó diferencia estadísticamente significativa $p= .441$ (Tabla 5) pero se observa una tendencia al aumento de dicha citocina en pacientes, por lo que la falta de significancia puede ser atribuida al tamaño de la muestra .

Nuestros resultados concuerdan con estudios reportados previamente (Brietzke et al. 2009) (14), (Yong-Ku Kim et al. (2007) (13) a diferencia de dichos en el nuestro, 13 pacientes no tenían tratamiento, por lo que se realizó un subanálisis de dicha población, observando que se preserva la diferencia entre pacientes y controles en IL6, dicha diferencia no es atribuible al efecto farmacológico, además de considerar que el efecto farmacológico es anti inflamatorio.

XI.1. Limitaciones del estudio y prospectiva. La principal limitación corresponde al diseño transversal, que reduce el margen de interpretación para la atribución de la causalidad. Otra limitación es el tamaño de la muestra que posiblemente limitó la significancia estadística en otras citocinas.

XII CONCLUSIONES

Nuestro estudio apoya a la hipótesis pro-inflamatoria específicamente la acción de IL-6 y con ello abre la probabilidad del uso de nuevos tratamiento farmacológicos cuyo mecanismo de acción sea completamente diferente al actual.

XIII REFERENCIAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed). Washington DC.
2. Marion Leboyer and David J. Kupfer, Bipolar disorder: new perspectives in health care and prevention *J Clin Psychiatry* 2009;70(8):1078–1090
3. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013, *Bipolar Disorders* (2013)
4. M. Lynn Crismon, PharmD, Tami R. Argo, PharmD, TEXAS MEDICATION ALGORITHM PROJECT PROCEDURAL MANUAL, BIPOLAR DISORDER ALGORITHMS, *Texas Department of State Health Services, (2007)*
5. Abbas K. Abul, *Inmunología Celular y Molecular*, 8ª, 2015
6. Ebrahim Haroon¹, Charles L Raison¹ and Andrew H Miller, Psychoneuroimmunology Meets Neuropsychopharmacology: Translational Implications of the Impact of Inflammation on Behavior, *Neuropsychopharmacology Reviews* (2012) **37**, 137–162.
7. Goldstein, Benjamin I., and L. Trevor Young. "Toward Clinically Applicable Biomarkers in Bipolar Disorder: Focus on BDNF, Inflammatory Markers, and Endothelial Function." *Current psychiatry reports* 15.12 (2013): 425. *PMC*. Web. 2 Aug. 2016.
8. Modabbernia A, et al: Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies *Biol Psychiatry* 2013;74:15–25
9. Munkholm K. et al, Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: A systematic review and meta-analysis, *Journal of Affective Disorders* 144 (2013)
10. Izabela Guimarães Barbosa, Moisés Evandro Bauer, Rodrigo Machado-Vieira, and Antonio Lucio Teixeira, Cytokines in Bipolar Disorder: Paving the Way for Neuroprogression, *Neural Plasticity* Volume 2014 (2014)
11. Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, McIntyre RS., Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature., *J Clin Psychiatry*. 2009 Aug;70(8):1078-90

12. Marion Leboyera, Isabella Sorecab, Jan Scotta,c, Mark Fryed, Chantal Henrya,b, Ryad Tamouzae, and David J. Kupferb, Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *J Affect Disord.* 2012
13. Yong-Ku Kim, Hyun-Gang Jung, Aye-Mu Myint, Hyun Kim, Sun-Hwa Park, Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder, *Journal of Affective Disorders* 104 (2007)
14. Elisa Brietzkea, Laura Stertza, Brisa Simões Fernandes, Marcia Kauer-Sant'Anna, Marcello Mascarenhas Andréia Escosteguy Vargas ' José Artur Chies ' Flávio Kapczinski, Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder, *Journal of Affective Disorders* 116 (2009) 214–217
15. Jess G. Fiedorowicz Alan R. Prossin Casey P. Johnson, Gary E. Christensen, Vincent A. Magnotta, John A. Wemmie, Peripheral inflammation during abnormal mood states in bipolar I disorder, *Journal of Affective Disorders* 187 (2015)
16. Sinead M. O'Brien, Paul Scully, Lucinda V. Scott, Timothy G. Dinan, Cytokine profiles in bipolar affective disorder: Focus on acutely ill patients, *Journal of Affective Disorders* 90 (2006)
17. Mauricio Kunz, Keila Maria Ceresér, Pedro Domingues Goi, Gabriel Rodrigo Fries, Antonio L. Teixeira,6 Brisa Simões Fernandes, Paulo Silva Belmonte-de-Abreu, Márcia Kauer-Sant'Anna, Flavio Kapczinski,, Clarissa Severino Gama, Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF- α in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences in pro- and anti-inflammatory balance, *Revista Brasileira de Psiquiatria* (2011)
18. Philip Chapman, Candice Reyes, and Vinita Gupta, Normal Physiological Levels of Human Cytokines Using Bio-Plex Pro™ Cytokine Assays, Bio-Plex® suspension array system
19. Andrea H Marques, Giovanni Cizza, Esther Sternberg, Brain-immune interactions and implications in psychiatric disorders , *Rev Bras Psiquiatr.* 2007
20. Bruna M Ascoli , Luiza P Géa1, Rafael Colombo, Florência M Barbé-Tuana, Flávio Kapczinski1, and Adriane Ribeiro Rosa. The role of macrophage polarization on bipolar disorder: Identifying new therapeutic targets, *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* (2016)
21. John R Geddes and David J Miklowitz, Treatment of bipolar disorder, *Lancet.* 2013.
22. Ahmad Nassar and Abed N. Azab, Effects of Lithium on Inflammation, *ACS Chem. Neurosci.* (2014)

