



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO.

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL PSIQUIATRICO "FRAY BERNARDINO ALVAREZ"

---

---

Medición de la cuenta leucocitaria y plaquetaria en  
pacientes con trastorno bipolar en fase aguda y en  
remisión atendidos en el Hospital Psiquiátrico "Fray  
Bernardino Álvarez"

TESIS:

Para obtener el diploma de Especialidad en Psiquiatría.

PRESENTA:

Dr. Oscar Raymundo Orozco Hernández 

ASESOR TEÓRICO:

Dra. María de los Ángeles Castelán Campos 

ASESOR METODOLÓGICO:

Dr. Héctor Cabello Rangel 

Ciudad Universitaria, CD. MX. Julio de 2023





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.

## Agradecimientos

*Madre, por ser mi mayor apoyo, el primer impulso a la medicina. Por enseñarme de fortaleza, a ser agradecido y empático. Tu amor incondicional y esfuerzo incesante por verme triunfar me han llevado hasta aquí.*

*Hermana, por amarme desde niño, por tu paciencia y tolerancia a mis malas bromas y ser la primer persona a la que acudo. Gracias por compartirme tus conocimientos, los que me orientaron a la psiquiatría y por esa conversación antes del examen nacional que me dio la serenidad para aprobar.*

*Padre, por el sentido de humor que me transmitiste, los consejos que llevo conmigo a diario y me recuerdan tu cariño; por ser mi claro ejemplo de como hacer y no hacer las cosas.*

*Diana, tu compañía y escucharme estos años me han ayudado a aclarar mis pensamientos cuando mas turbios se han vuelto, gracias por proporcionarme una perspectiva nueva y diferente para ver el mundo. Por darme esperanza, aliento y motivación. Por querernos y por el futuro juntos.*

*A mis asesores, por su orientación y apoyo en todo momento, motivarme a seguir y la rapidez con que su ayuda llego.*

*A mi amigos que han hecho de la residencia y de la vida algo alegre, colmándola de buenas experiencias y recuerdos. Por su ayuda y hacerme sentir querido.*

## Índice

<b>Lista de abreviaturas.....</b>	<b>4</b>
<b>Resumen.....</b>	<b>5</b>
<b>Antecedentes.....</b>	<b>6</b>
Historia.....	6
Epidemiología.....	6
Diagnóstico.....	7
Riesgo suicida.....	9
Etiopatogenia del trastorno bipolar.....	9
Genética.....	11
Tratamiento.....	12
<b>Marco teórico.....</b>	<b>14</b>
Marcadores inflamatorios propuestos para el Trastorno Bipolar.....	14
Estudios que involucran marcadores inflamatorios y correlación con Trastorno Bipolar.....	16
<b>Justificación.....</b>	<b>18</b>
<b>Planteamiento del problema.....</b>	<b>19</b>
<b>Pregunta de investigación.....</b>	<b>19</b>
<b>Objetivo general.....</b>	<b>20</b>
<b>Objetivos específicos.....</b>	<b>20</b>
<b>Método.....</b>	<b>20</b>
Hipótesis.....	20

Hipótesis nula.....	20
Tipo y diseño general del estudio.....	21
Población.....	21
Muestreo y tamaño de muestra.....	21
Criterios de inclusión.....	21
Criterios de exclusión.....	21
Criterios de eliminación.....	21
Variables.....	22
Plan de análisis de datos.....	23
Instrumentos.....	24
<b>Aspectos éticos.....</b>	<b>25</b>
<b>Procedimiento.....</b>	<b>25</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>26</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>29</b>
<b>Limitaciones.....</b>	<b>30</b>
<b>Recomendaciones.....</b>	<b>30</b>
<b>Financiamiento.....</b>	<b>30</b>
<b>Referencias bibliográficas.....</b>	<b>30</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>37</b>

### Lista de abreviaturas.

<b>Abreviatura</b>	<b>Significado</b>
MLR	Proporción monocitos a linfocitos
NLR	Proporción neutrófilos a linfocitos
PLR	Proporción plaquetas a linfocitos
mmHg	Milímetros de Mercurio
mg/dL	Miligramos sobre decilitro
MINI	Entrevista neuropsiquiátrica internacional
GWAS	Estudios de asociación del genoma
IMC	Índice de masa corporal
VGCC	Canales de calcio dependientes de voltaje
BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro
PCR	Proteína C reactiva
IL-6	Interleucina 6
IL-18	Interleucina 18
HAMD	Escala de Hamilton para depresión
YMRS	Escala de manía de Young
kg/m <sup>2</sup>	Kilogramo sobre metro al cuadrado

## Resumen.

**Introducción:** En el trastorno bipolar se presentan mecanismos etiológicos de índole inflamatoria, se han propuesto diversos marcadores, sin embargo, las conclusiones obtenidas de estos estudios aún son inciertas. **Objetivo:** Caracterizar los marcadores inflamatorios leucocitarios en pacientes con trastorno bipolar en fase aguda y en remisión por medio de estudios de laboratorio y su correlación con el cuadro clínico evaluado a través de escalas clinimétricas. **Método:** Estudio descriptivo analítico. Muestra no probabilística por conveniencia de pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar que ingresaron a hospitalización en fase aguda. Se aplicaron las escalas de depresión de Hamilton o de manía de Young según corresponda y entrevista MINI (entrevista neuropsiquiátrica internacional) para corroborar el diagnóstico; se realizó biometría hemática en ayuno al ingreso y egreso hospitalario. Se midieron y caracterizaron los índices leucocitarios y se correlacionaron los niveles respecto a la severidad de los síntomas. Se usó el programa SPSS versión 26. **Resultados:** Se incluyeron seis participantes, cinco mujeres y un hombre. Se encontró disminución de los niveles leucocitarios y plaquetarios en las fases de remisión del trastorno, sin significancia estadística. Se establecieron valores de referencia de la proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR), monocitos a linfocitos (MLR) y plaquetas a linfocitos (PLR); durante la remisión de los síntomas hubo una discreta disminución de los índices NLR y MLR, y aumento de PLR ( $p > 0.05$ ) **Conclusión:** Todos los pacientes mostraron mejoría y remisión de los síntomas afectivos con tratamiento dual con antipsicóticos y estabilizadores del ánimo. Se establecieron valores de referencia de los índices leucocitarios, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los niveles e índices leucocitarios y la severidad de los síntomas afectivos.

**Palabras clave:** Trastorno bipolar; leucocitos; marcadores inflamatorios leucocitarios; manía; hipomanía.

## **Antecedentes.**

### **Historia**

Los trastornos afectivos están clasificados a lo largo de un espectro desde la depresión unipolar al trastorno bipolar tipo I y II. El trastorno bipolar como una entidad distinta fue descrita en la década de 1850 por Falret (Carvalho et al., 2020). Una de las características distintivas del trastorno bipolar es el curso cíclico del padecimiento, con episodios de elevación y depresión del afecto y comportamiento, separados por períodos relativos o completos de eutimia (Gordovez y McMahon, 2020).

El trastorno bipolar es una enfermedad común y compleja, en la cual, a pesar de los tratamientos efectivos, quienes la padecen experimentan discapacidad a largo plazo y una calidad de vida reducida. La causa de la discapacidad en este trastorno es multifactorial y suele extenderse más allá de los episodios maníacos y depresivos (Strawbridge et al., 2021).

### **Epidemiología**

Mundialmente, el trastorno bipolar es la decimoséptima causa de discapacidad entre todas las enfermedades (Rantala et al., 2021). La Organización Mundial de la Salud ha reportado una prevalencia a lo largo de la vida de 2.4% y a los 12 meses de 1.5 %. La prevalencia de trastorno bipolar tipo I es similar entre masculinos y femeninos, mientras que el trastorno bipolar tipo II ocurre con mayor frecuencia en mujeres (Carvalho et al., 2020).

El primer episodio de depresión mayor o manía usualmente comienza entre los 18 y 24 años, pero un comienzo más temprano o tardío no es raro (Gordovez & McMahon, 2020). El comienzo más temprano suele asociarse con un peor pronóstico, tratamientos más prolongados, más episodios depresivos severos y mayor comorbilidad con ansiedad y uso de sustancias (Carvalho et al., 2020).

Las personas con trastorno bipolar tienen tasas elevadas de comorbilidades psiquiátricas, incluidas la ansiedad (estimando que está presente en 71% de las personas con trastorno bipolar), uso de sustancias (en 56%), trastornos de personalidad (36%) y trastorno por déficit de atención e hiperactividad (10 a 20 %) (Carvalho et al., 2020).



También en personas con trastorno bipolar hay mayor prevalencia que en la población general de enfermedades médicas crónicas como síndrome metabólico (37% en pacientes con trastorno bipolar), migraña (35%), obesidad (21%) y diabetes mellitus tipo 2 (14%) (Carvalho et al., 2020).

El trastorno bipolar conlleva el mayor riesgo de suicidio comparado con otras enfermedades psiquiátricas. Se estima el riesgo anual de intentos suicidas en 400-1,400/100,000 personas, aproximadamente 0.9%, lo que equivale a 30 a 60 veces mayor riesgo que en la población general (Miller et al., 2020). Aproximadamente el 6 a 7% de personas con trastorno bipolar comenten suicidio (Carvalho et al., 2020), aunque se ha reportado que cerca del 15% de las personas con diagnóstico de trastorno bipolar mueren por suicidio (Gordovez & McMahon, 2020).

La esperanza de vida de las personas con trastorno bipolar se acorta entre 10 y 15 años, no solo por la mayor tasa de suicidio, sino también por una prevalencia elevada de comorbilidades médicas (Rantala et al., 2021).

## **Diagnóstico**

Como padecimiento, el trastorno bipolar tiene un curso crónico que se observa con mayor frecuencia con episodios depresivos, de hipomanía o manía (Bulut et al., 2019). Acorde a la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) el trastorno bipolar se divide en tres tipos principales: trastorno bipolar tipo 1, trastorno bipolar tipo 2 y trastorno ciclotímico. Los pacientes con trastorno bipolar tipo 1 han presentado a lo largo de la vida al menos un episodio maníaco (definido como un período de estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, y un aumento anormal y persistente de la actividad y energía, o síntomas psicóticos que dura como mínimo 7 días, estando presente la mayor parte del día y que se acompaña de deterioro funcional grave), con o sin episodios depresivos mayores. Los pacientes con trastorno bipolar tipo 2 han experimentado al menos un episodio hipomaníaco (definido como un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, y un aumento anormal y persistente de la actividad y energía, con alteración funcional no grave por al menos 4 días), y un episodio depresivo mayor actual o pasado (DSM-5, 2013).

En nuestro hospital el diagnóstico se realiza con base en la Décima Revisión de la Clasificación Internacional de las enfermedades, en la cual el trastorno bipolar no presenta divisiones por subtipos, únicamente por la presencia de síntomas depresivos, maníacos, de hipomanía o mixtos, o la ausencia de los mismos, contando con definiciones similares respecto a los signos y duración de los episodios de hipomanía y manía reflejados en el DSM-5; respecto a los episodios depresivos, se utilizan los mismos criterios que para la depresión unipolar, en los cuales debe cumplir dos de tres síntomas cardinales (humor depresivo, pérdida del interés o anhedonia y disminución de la energía o aumento de la fatigabilidad) con duración de al menos dos semanas (CIE-10; Livingstone, 2001). A pesar de esta clasificación se cuenta con propuestas para establecer mayor flexibilidad en la duración y umbrales de síntomas necesarios para el diagnóstico de hipomanía, ya que los resultados clínicos de pacientes con hipomanía subumbral e hipomanía bien definida no difieren de manera significativa. Igualmente se ha propuesto que los episodios de depresión mayor con altas recurrencias son manifestaciones de un estado de ánimo cíclico relacionado con el trastorno bipolar y, junto a este, el inicio a edades tempranas y antecedentes familiares se ha sugerido como marcadores de bipolaridad que podrían incluirse en los criterios diagnósticos (Chakrabarty & Yatham, 2019).

El primer episodio en el trastorno bipolar usualmente es depresivo y, para la mayoría de las personas con trastorno bipolar, independientemente del subtipo, los episodios depresivos son más prolongados que los episodios de manía o hipomanía (Carvalho et al., 2020).

Si bien el trastorno bipolar puede ser diagnosticado inicialmente como un trastorno de depresión unipolar, en algunas circunstancias existe sobrediagnóstico, particularmente cuando se utilizan instrumentos auto aplicados de tamizaje, ya que estas herramientas presentan una alta tasa de falsos positivos. No obstante, hasta en un tercio de las personas afectadas el diagnóstico de trastorno bipolar se establece después de 10 años del inicio de los síntomas (Carvalho et al., 2020).

El diagnóstico diferencial se realiza con múltiples patologías médicas y psiquiátricas. Los trastornos por uso de sustancias y los trastornos psicóticos como el trastorno esquizoafectivo forman parte de estos diagnósticos diferenciales porque pueden manifestar episodios de alteraciones psicóticas. Así mismo, las fases tempranas de la demencia frontotemporal, neuro

sífilis, hipotiroidismo, falla cardíaca congestiva y los síndromes por anticuerpos anti neuronales pueden ser parte de estos diagnósticos diferenciales, principalmente en el primer episodio (Carvalho et al., 2020).

### **Riesgo suicida**

El riesgo suicida en el trastorno bipolar depende de las características y fase de la enfermedad. Los intentos suicidas son más comunes al inicio de la enfermedad, durante el primer episodio depresivo y más al inicio en el curso del trastorno que posteriormente. El comportamiento suicida está asociado con las fases depresiva y mixta del padecimiento y los episodios de depresión mayor son lo que presentan el mayor riesgo de suicidio, seguidos de los episodios mixtos y en menor grado los de manía. Aquellos pacientes cicladores rápidos también presentan alto riesgo suicida. El riesgo se incrementa cuando la duración de los episodios se prolonga y si el tratamiento se retrasa (Miller et al., 2020).

Debido al infra diagnóstico, más de la mitad de los pacientes con trastorno bipolar que consuman el suicidio no habían recibido tratamiento al momento de su muerte. Igualmente, los intentos suicidas de pacientes con trastorno bipolar tienen mayor letalidad que en cualquier otro trastorno psiquiátrico (Miller et al., 2020). Por estos motivos, la ideación suicida debe ser interrogada dirigidamente, evaluando sus características, así como los factores de riesgo y protectores asociados.

### **Etiopatogenia del trastorno bipolar**

Hay evidencia de la existencia de alteraciones estructurales y funcionales en la conectividad cerebral, cambios en marcadores de estrés oxidativo, función mitocondrial, inflamación (Sayana et al., 2017), ritmos circadianos, cronobiología y neurotransmisores en la patogenia del trastorno bipolar (Harrison et al., 2018). La explicación neurobiológica propone que la enfermedad presenta neuro progresión, fenómeno que consiste en algunos cambios progresivos en la estructura cerebral y la función celular en pacientes con episodios afectivos recurrentes (Carvalho et al., 2020), lo que puede indicar mal pronóstico, aumento en las recaídas y posibles cambios neuroanatómicos, funcionales y bioquímicos. Diversos hallazgos de neuroimagen, marcadores inflamatorias y genéticos han sido propuestos hasta la actualidad como marcadores de fase en el trastorno bipolar (Castaño-Ramírez et al., 2018).

La prevalencia del trastorno bipolar tiene grandes variaciones entre diversas ciudades y esto parece no estar asociado con factores étnicos sino con factores ambientales. El estilo de vida occidental representa un factor de riesgo para el trastorno bipolar. Estos hallazgos parecen guardar relación con la baja actividad física y con la dieta, que inducen desregulación inflamatoria, con incremento de citocinas proinflamatorias en la sangre. Así mismo, los factores vitales estresantes inducen neuro inflamación y alteran la calidad y cantidad de sueño. Eventos traumáticos en la infancia, el crecimiento en entornos estresantes y experiencias de adversidad social pueden inducir inflamación, explicando porque estas circunstancias incrementan el riesgo de trastorno bipolar, y a su vez, pueden funcionar como gatillos para el inicio de un episodio de manía, o empeorar los síntomas de esta fase (Rantala et al., 2021).

El trastorno bipolar también está relacionado con el mal funcionamiento del “reloj interno” y con trastornos del sueño. En general, los pacientes con trastorno bipolar tienen un ciclo de sueño-vigilia irregular, cronotipo vespertino, anormalidad en la secreción de melatonina y tienen alteraciones en el ritmo circadiano incluso cuando no tienen síntomas. Se ha descrito que el desfase horario causado por volar a través de múltiples zonas horarias induce episodios de trastorno bipolar en personas susceptibles. Así mismo, los desvelos sociales que interrumpen los ritmos circadianos también pueden inducir la manía y medicamentos como el litio y ácido valproico, tienen efectos estabilizadores en la función del reloj interno. La posible explicación de estas alteraciones se sustenta en estudios animales en los que se ha encontrado que la activación del sistema inmune altera los ritmos circadianos, y la disminución del sueño a su vez, incrementa los niveles de dopamina (Rantala et al., 2021).

La actividad inflamatoria en el trastorno bipolar también se ha correlacionado con el deterioro cognitivo en pacientes con trastorno bipolar en fases de remisión (eutimia) de la enfermedad. Los efectos nocivos de la disfunción cognitiva impactan de manera extendida en la calidad de vida, desde la funcionalidad psicosocial (ocupacional, social), resultados de la enfermedad (número y gravedad de episodios afectivos) e ideación suicida (Strawbridge et al., 2021).

Otra teoría que asocia el estrés crónico al trastorno bipolar se relaciona con la microbiota intestinal. La disbiosis genera inflamación intestinal, que puede incrementar la producción de

citocinas proinflamatorias las cuales son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y causar neuro inflamación (Rantala et al., 2021).

De esta manera, podemos sintetizar que los procesos proinflamatorios de diverso origen ejercen un papel importante en los procesos neuro inflamatorios presentes en la etiología del trastorno bipolar y son un determinante del curso de la enfermedad, así, los marcadores del sistema inmune pueden influir en la toma de decisiones de tratamiento clínico al correlacionarse con las respuestas al tratamiento en el trastorno bipolar (Bulut et al., 2019).

## **Genética**

El factor de riesgo más consistente para el trastorno bipolar es tener antecedentes familiares de trastorno bipolar e incrementa con el grado de parentesco (Miller et al., 2020). Se estima que la heredabilidad del trastorno bipolar ronda del 70 al 90% (Carvalho et al., 2020). La heredabilidad para hijos de un progenitor con trastorno bipolar presenta un riesgo de desarrollo del trastorno incrementado hasta 10 veces (Harrison et al., 2018). Estudios en gemelos muestran que el riesgo puede explicarse por genes compartidos, con tasas de heredabilidad también estimadas entre 70 a 90%. Otros estudios en entornos de adopción han encontrado que el trastorno bipolar se encuentra incrementado únicamente en los padres biológicos de adultos adoptados que presentan el trastorno (Gordovez & McMahon, 2020).

Los estudios de asociación del genoma (GWAS), en los que se prueba la asociación con un rasgo de un gran número de marcadores genéticos que abarcan todo el genoma, generalmente en muestras grandes de casos y controles, han sido hasta ahora la estrategia más exitosa para identificar variantes genéticas asociadas con el trastorno bipolar (Gordovez & McMahon, 2020).

Numerosos marcadores genéticos han sido encontrados a través de GWAS, pero ninguno de ellos confiere un riesgo mayor para la enfermedad ya que cada hallazgo individual en el GWAS tiene solo un pequeño efecto sobre el riesgo, y las puntuaciones de riesgo genético (PRS) que combinan los efectos aditivos de muchos alelos de riesgo (cientos o miles) pueden proveer un riesgo genético mayor al incluir variantes que hasta ahora no han sido detectadas. Estudios que utilizan la estrategia PRS han demostrado que la variación común representa aproximadamente el 25 % del riesgo genético total de trastorno bipolar y que se superponen entre esquizofrenia,

depresión (Gordovez & McMahon, 2020), así como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, el neuroticismo y el trastorno límite de la personalidad (Gordovez & McMahon, 2020). Una distinción entre la esquizofrenia y el trastorno bipolar es que la variación del número de copias es mucho menor en el trastorno bipolar (Harrison et al., 2018).

El estudio genómico del trastorno bipolar se ha centrado en tres genes (CACNA1C, ANK3 y TRANK1). El gen ANK3 ubicado en el cromosoma 10q21.2 codifica la anquirina G, que acopla los canales de sodio dependientes de voltaje axonales al citoesqueleto (Harrison et al., 2018), y que está involucrada en la mielinización axonal, con expresión especialmente en el cerebro (Gordovez & McMahon, 2020).

El gen TRANK1 localizado en el cromosoma 3p22, se ha implicado en estudios de trastorno bipolar y esquizofrenia. TRANK1 codifica la proteína ankirina (Harrison et al., 2018), expresada especialmente en el cerebro, y puede desempeñar un papel en el mantenimiento de la barrera hematoencefálica. La expresión de este gen aumenta con el tratamiento con ácido valproico, lo cual podría asociarse a su efecto estabilizador del ánimo (Gordovez & McMahon, 2020).

El gen CACNA1C, ubicado en el cromosoma 12p13, codifica un canal iónico dependiente de voltaje de tipo L (Gordovez & McMahon, 2020), estos canales, conocidos como canales de calcio dependientes de voltaje (VGCC) se han implicado durante mucho tiempo en el trastorno bipolar, además de la depresión y esquizofrenia, probándose fármacos antiepilépticos como la pregabalina, que actúa a través de las subunidades alfa 2 delta del VGCC y la lamotrigina, otro fármaco antiepiléptico que puede bloquear los canales de calcio y que es un tratamiento eficaz para depresión bipolar (Harrison et al., 2018). Hasta la actualidad, la señalización de calcio es la vía más respaldada en trastorno bipolar (Gordovez & McMahon, 2020), lo que sugiere que el trastorno bipolar es en parte una canalopatía iónica.

## **Tratamiento**

Muchos factores influyen en la selección del tratamiento inicial, como son las preferencias del paciente, comorbilidades médicas y psiquiátricas, antecedentes de respuestas al tratamiento y el perfil de efectos secundarios (Carvalho et al., 2020).

Tratamiento en manía aguda: Está indicado el uso de antipsicóticos o estabilizadores del estado de ánimo. La combinación de fármacos antipsicóticos con estabilizadores el ánimo, sobre todo en casos de manía severa, es una intervención más eficaz que cualquier tratamiento en monoterapia (Carvalho et al., 2020). Respecto a los estabilizadores del ánimo, como el litio y valproato, se les atribuyen propiedades antiinflamatorias, ya que producen inactivación de la microglía y reducen la sobreexpresión de citocinas proinflamatorias como la Ciclooxygenasa-2. El efecto estabilizador del estado de ánimo de estos fármacos requiere de la regulación de diversas vías inflamatorias que se elevan en episodios agudos del estado de ánimo (Kirlioglu et al., 2019).

Tratamiento en depresión aguda: Existen pocos estudios que se hayan enfocado en el tratamiento de los episodios depresivos en esta población, por lo que hay un número limitado de fármacos aprobados para estos episodios (cariprazina, lurasidona, quetiapina, olanzapina-fluoxetina) (Carvalho et al., 2020).

Debido a la limitación de medicamentos aprobados para estos episodios suelen usarse algunas combinaciones de antipsicóticos y estabilizadores del ánimo que están sustentados en ensayos clínicos, como las combinaciones de olanzapina-fluoxetina, litio-lamotrigina y quetiapina-lamotrigina, y el tratamiento con antidepresivos conlleva un riesgo de conversión a manía o hipomanía durante el tratamiento, siendo mayor el riesgo en pacientes con trastorno bipolar tipo I (Carvalho et al., 2020).

Tratamiento de mantenimiento: El litio permanece como uno de los fármacos más efectivos para la prevención de las recurrencias de episodios depresivos o maniacos. Reduce significativamente el riesgo suicida en la depresión unipolar y bipolar y a largo plazo, logra reducir el riesgo de muerte entre 60 a 80% (Miller et al., 2020). Aproximadamente un tercio de las personas con trastorno bipolar experimentan una mejoría dramática en la frecuencia y severidad de los episodios afectivos mientras reciben litio, otro tercio experimentan al menos algo de mejoría (Gordovez y McMahon, 2020). Otros fármacos usados tanto en combinación como monoterapia incluyen el ácido valproico, quetiapina, carbamazepina, lamotrigina, aripiprazol, olanzapina y risperidona (Carvalho et al., 2020), de los cuales el valproato,

lamotrigina y carbamazepina han mostrado posibles efectos anti suicidas, pero en menor medida que el litio (Miller et al., 2020).

La terapia electroconvulsiva bifrontal, tanto como monoterapia o como tratamiento adyuvante ha sido reportada como efectiva en pacientes con manía refractaria, comportamiento agresivo y síntomas psicóticos (Carvalho et al., 2020), siendo efectiva para disminuir el riesgo suicida agudo en pacientes con depresión grave ya que presenta efectos anti-suicidas superiores comparado con fármacos, en pacientes con depresión unipolar y bipolar (Miller et al., 2020). Algunos agentes antiinflamatorios adyuvantes pueden mejorar los síntomas del trastorno bipolar en diferentes episodios del estado de ánimo, por ejemplo, la N-acetilcisteína y minociclina con efectos antidepresivos y el celecoxib puede ejercer un efecto anti maníaco (Fusar-Poli et al., 2021).

Otras medidas como la psicoeducación, terapia cognitivo conductual, terapia dialéctico conductual e interpersonal, contribuyen a restaurar el ciclo circadiano y mejoran el ánimo, aunque con efectos pequeños (Carvalho et al., 2020).

### **Marco teórico**

#### **Marcadores inflamatorios propuestos para el Trastorno Bipolar.**

Los estudios que han evaluado marcadores inflamatorios han descrito el importante rol que juegan las interleucinas, el factor de necrosis tumoral y otros factores inflamatorios en la fisiopatología del trastorno bipolar (Castaño-Ramírez et al., 2018). La actividad del factor de necrosis tumoral se relaciona con la duración de la enfermedad, el número de episodios y cambios cognitivos en adultos con trastorno bipolar durante la eutimia, aunque se ha descrito normalización de sus valores durante la eutimia (Van den Ameele et al., 2017). Los niveles elevados de interleucina 6 (IL-6) y Factor de necrosis tumoral también han sido relacionados en adolescentes con trastorno bipolar en comparación con controles sanos (Karthikeyan et al., 2022).

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) es una proteína asociada en la regulación de la neurogénesis, plasticidad sináptica y el crecimiento de las dendritas. Se han encontrado niveles significativamente reducidos de BDFN en pacientes adultos con trastorno bipolar



durante los episodios de manía y depresión, pero no durante la eutimia; los niveles más altos de BDNF se han asociado a menor severidad de los síntomas. Además, el tratamiento de los episodios de manía y depresión se asocia con aumento de los niveles de BDNF (Karthikeyan et al., 2022).

La proteína C reactiva (PCR) ejerce un rol central en la respuesta inflamatoria sistémica. Los niveles elevados en pacientes de edad avanzada y con cambios de las funciones cognitivas sugieren que puede ser un marcador de neuroprogresión (Castaño-Ramírez et al., 2018). El receptor antagonista de la interleucina 1 se relaciona con la severidad del deterioro cognitivo y el número de episodios y la actividad del receptor soluble de interleucina 2 con la duración de la enfermedad. Ambos receptores se encuentran elevados en episodios de manía, pero no en las fases de eutimia. (Castaño-Ramírez et al., 2018). Tanto la PCR como las IL-6 e IL-18 han sido reportadas con mayor elevación en episodios de manía, comparados con los episodios depresivos o de eutimia, incluso en población adolescente, asociándose a dificultades para que estos pacientes logren una remisión completa de los síntomas, y los niveles elevados de PCR predicen un tiempo de recuperación más prolongado, independientemente de la severidad de los síntomas afectivos (Karthikeyan et al., 2022).

La proporción NLR, PLR y MLR son marcadores inflamatorios que se han asociado a trastornos del estado de ánimo, acorde a la hipótesis de la etiología inflamatoria del trastorno bipolar. Además, se trata de pruebas reproducibles y de bajo costo para su realización (Fusar-Poli et al., 2021), (Mazza et al., 2018). Estos índices (NLR y PLR) se han investigado en trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia y el trastorno bipolar, mientras que el MLR se describe como un marcador nuevo (Kirlioglu et al., 2019). Así mismo, el recuento de leucocitos es un indicador de la respuesta inflamatoria y se utiliza como marcador de la activación del sistema inmune (Bulut et al., 2019).

El NLR se ha mostrado como un parámetro reflejo de la severidad del estrés e inflamación sistémica en pacientes graves, de igual manera se encuentra elevado en pacientes con trastorno bipolar en comparación con controles, lo cual se correlaciona con el perfil inflamatorio del trastorno bipolar, no obstante, no se logró correlacionar con la gravedad ni duración de la enfermedad (Cakir et al., 2015).

Se ha mostrado que tanto la actividad aumentada o disminuida del sistema inmune, incluso con valores leucocitarios dentro de rangos normales puede afectar la severidad de los síntomas del trastorno bipolar, con relación entre las desviaciones de la media de leucocitos con la severidad de síntomas, aunque únicamente en hombres (Köhler et al., 2017).

### **Estudios que involucran marcadores inflamatorios y correlación con Trastorno Bipolar.**

La relación que guardan los marcadores inflamatorios se ha estudiado en diversos trastornos psiquiátricos. En un estudio prospectivo de marcadores inflamatorios (niveles de PCR y leucocitos) realizado en 5104 pacientes con diagnósticos de esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno depresivo, se encontró que los niveles de leucocitos no difirieron de manera significativa entre las tres patologías ni tuvieron correlación con aumento de mortalidad, en cambio, los niveles mayores de PCR se encontraron en el grupo con trastorno bipolar (principalmente en episodios de manía) (Horsdal et al., 2017). Otro estudio encontró leucocitosis y mayores niveles de neutrófilos y monocitos en episodios mixtos de pacientes con trastorno bipolar en comparación de aquellos con episodios maníacos, sin diferencias en los niveles de linfocitos (Cassidy et al., 2002; Grewal et al., 2022).

Tsai et al., en 2022 correlacionaron la disminución de volumen en regiones cerebrales relevantes de la fisiopatología del trastorno bipolar (cíngulo anterior izquierdo, lóbulo frontal izquierdo, giro temporal superior derecho y giro supramarginal) con niveles elevados de marcadores inflamatorios periféricos, así como mayor cantidad de episodios del estado de ánimo, aunque sin establecer controles con los tratamientos farmacológicos.

La resistencia y respuesta al tratamiento se abordó en un estudio en el que se evaluaron 60 pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar, diferenciando aquellos con respuesta y resistentes al tratamiento farmacológico; se encontraron recuentos leucocitarios mayores en el grupo resistente comparado con los respondedores y controles sanos, independientemente del tratamiento recibido; de igual manera se encontró asociación entre el mayor recuento de leucocitos y la severidad de los síntomas en pacientes con manía (Bulut et al., 2019).

Inanli et al., en 2019 encontraron niveles elevados de los índices MPR, NLR y MLR en pacientes con episodios de manía, y niveles mayores de MPR en los estados depresivos respecto a

controles sanos, concluyendo que el MPR puede ser útil como biomarcador de trastorno bipolar mientras que NLR y MLR pueden servir como biomarcadores de estados maníacos.

Otro estudio realizado exclusivamente en mujeres encontró que los marcadores de inflamación periférica NLR y MLR se elevan en mayor proporción en los episodios de manía respecto a los episodios mixtos, concluyendo que los componentes depresivos de los estados mixtos se asocian a una inflamación de menor grado en pacientes con trastorno bipolar (Kirlioglu et al., 2019).

El impacto de NLR y PLR ha sido estudiado de manera prospectiva para evaluar su impacto en futuros episodios agudos del estado de ánimo y hospitalizaciones psiquiátricas, encontrando que los índices NLR y PRL más elevados se asocian con más episodios agudos y hospitalizaciones (Melo et al., 2019), en cambio Horsdal et al., en 2017, no encontró relación entre el recuento leucocitario y el curso de la enfermedad.

Fusar-Poli et al., en 2021 realizaron un estudio en 294 pacientes con trastorno bipolar en episodios de manía e hipomanía y episodios de depresión mayor, midiendo diversos índices leucocitarios, encontrando un aumento significativo de neutrófilos, plaquetas, PLR, NLR y MLR, los cuales fueron más altos en los pacientes con un episodio de manía que aquellas con un episodio depresivo, aunque concluyeron que el PLR es el único predictor independiente de un episodio maníaco.

Özdin y Usta, 2021, incluyeron a 113 pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar que fueron ingresados a hospitalización por cursar con un episodio de manía y de manera retrospectiva obtuvieron los resultados de las biometrías hemáticas realizadas a su ingreso y en el seguimiento después de un año en periodos de remisión de enfermedad y eutimia, así como con controles sanos, comparando los valores de neutrófilos, linfocitos, plaquetas, monocitos e hicieron el cálculo de NLR, PLR y MLR. Encontraron un aumento global en los valores totales y en los índices medidos en los episodios maníacos comparados con control. Igualmente, hubo disminución en los niveles de neutrófilos y linfocitos e índices en los períodos de remisión; el MLR fue mayor en pacientes en fase de eutimia en comparación con controles. Concluyeron que tanto el NLR y PLR pueden ser usados como marcadores de fase y el MLR como marcador de trastorno bipolar.

Dionisie et al., en 2021 realizaron un estudio de corte transversal y retrospectivo incluyendo a 182 pacientes con diagnósticos de trastorno bipolar (manía y depresión) y trastorno depresivo unipolar realizado acorde a la décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades, contabilizando niveles de leucocitos, monocitos, neutrófilos, linfocitos y plaquetas, así como los índices NLR, MLR y PLR. Encontraron aumento significativo del NLR y PLR en pacientes con manía y concluyeron que el NLR es un predictor independiente de depresión bipolar en pacientes con depresión.

Dentro de las limitaciones en los estudios descritos destacan que no se realizaron correlaciones acordes al tratamiento psiquiátrico (antipsicóticos y estabilizadores del ánimo) o simplemente se excluyeron a pacientes con tratamiento farmacológico. Si bien, Mucci et al., en 2021 no demostró relación entre la presencia de obesidad y los índices NLR, PLR y MPL, esto contrasta con hallazgos en otros estudios en los que estados inflamatorios como obesidad eleva estos índices (Fusar-Poli et al., 2021), estableciendo estos estados como posibles variables confusoras en este tipo de estudios, aunque en todos los estudios se excluyeron a sujetos con obesidad.

### **Justificación**

Actualmente se han publicado diversos artículos encaminados a identificar biomarcadores en pacientes con trastornos mentales, entre ellos están los índices de inflamación como son la NLR, MLR y PLR, así como el volumen plaquetario y la cuenta de plaquetas; se ha observado alteraciones en la fase aguda de los síntomas y cambio con el tratamiento (Dionisie et al., 2021; Özdin & Usta, 2021; Cabello, 2023).

La identificación y potencial uso de dichos marcadores estaría enfocada aún por definirse hacia la mayor presencia o predisposición de los pacientes con trastornos mentales a alteraciones cardiovasculares o como indicadores diagnósticos del trastorno, por ello es muy importante continuar recabando evidencia para abonar a la existente.

El estudio se justifica por el potencial uso en los pacientes ya sea para su diagnóstico o pronóstico, además se realizarán estudios que se realizan de manera rutinaria en nuestro hospital. La caracterización de estos marcadores inflamatorios servirá para establecer el perfil

inflamatorio leucocitario en nuestra población con trastorno bipolar, buscando las diferencias entre los episodios de remisión (eutimia) y actividad de la enfermedad, que podrán utilizarse como una herramienta auxiliar paraclínica para la toma de decisiones del tratamiento médico y para emitir pronósticos adecuados para estos usuarios.

De igual manera, se continua la línea de investigación que ya se viene desarrollando en el hospital por el tutor del proyecto.

### **Planteamiento del problema**

El trastorno bipolar es uno de los principales trastornos psiquiátricos a nivel mundial y nacional, con un curso fluctuante, caracterizado por recaídas y pérdida de funcionalidad psicosocial, así como disminución de la calidad de vida. Si bien se cuenta con diversas teorías sobre su etiopatogenia, los factores neuro inflamatorios guardan una relación estrecha tanto en el origen como evolución del padecimiento, no obstante, existen diferencias entre la relación de los diferentes marcadores inflamatorios y los episodios afectivos agudos, quedando aún muchas dudas respecto a la variabilidad en un mismo paciente de los parámetros celulares durante los diferentes episodios de humor, sin contar con puntos de corte que auxilien en la distinción de los episodios de manía y depresivos de las fases de eutimia, generando incertidumbre sobre su utilidad real.

Los estudios que abordan estos temas son recientes, por lo cual varios carecen de ensayos que repliquen sus resultados, además de otros estudios que controlen las variables confusoras que limitan la extrapolación de los resultados.

Debido a estos factores se trata de un área de trabajo relevante, que no ha sido abordada de manera sistemática en nuestro entorno y que representa un nuevo abordaje auxiliar, de fácil acceso y costo bajo, en busca de índices sugestivos de trastorno bipolar, evaluación de respuesta o resistencia al tratamiento y, posiblemente, un factor pronóstico.

### **Pregunta de investigación**

¿Cómo se comporta la cuenta leucocitaria en pacientes con trastorno bipolar en fase aguda y remisión atendidos en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez?

## **Objetivo general**

Medición de la cuenta leucocitaria en pacientes con trastorno bipolar en fase aguda y en remisión por medio de estudios de laboratorio.

## **Objetivos específicos**

1. Identificar los valores del recuento leucocitario en fase aguda y en remisión por medio de estudios de laboratorio.
2. Identificar los valores de la proporción de neutrófilos a linfocitos en fase aguda y en remisión del trastorno bipolar por medio de estudios de laboratorio.
3. Identificar los valores de la proporción de plaquetas a linfocitos en fase aguda y en remisión del trastorno bipolar por medio de estudios de laboratorio.
4. Identificar los valores de la proporción de monocitos a linfocitos en fase aguda y en remisión del trastorno bipolar por medio de estudios de laboratorio.
5. Identificar si el tratamiento antipsicótico modifica los valores leucocitarios
6. Correlacionar la intensidad de los síntomas con los índices leucocitarios.

## **Método**

### **Hipótesis**

Los marcadores inflamatorios leucocitarios se encuentran significativamente más elevados en pacientes en fase aguda (manía y depresivos) respecto de aquellos en remisión.

### **Hipótesis nula**

Los marcadores inflamatorios leucocitarios no se encuentran significativamente más elevados en pacientes en fase aguda (manía y depresivos) respecto de aquellos en remisión.

### **Tipo y diseño general del estudio.**

Se trata de estudio clínico obtenido de datos primarios, prospectivo y observacional, con fin descriptivo.

### **Población.**

Pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar hospitalizados en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez en el período de junio a julio del 2023.

### **Muestreo y tamaño de muestra.**

No probabilístico por conveniencia, se estima que se incluirá un total de entre 30 a 50 pacientes.

### **Criterios de inclusión.**

- 1) Pacientes de ambos sexos,
- 2) Mayores de 18 años y menores de 37 años.
- 3) Con diagnóstico de trastorno bipolar hospitalizados en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez
- 4) Que se les haya realizado biometría hemática al ingreso en ayuno mínimo de 8 a 12 horas durante la rutina del laboratorio.
- 5) Que firmen consentimiento informado el paciente y/o su familiar.

### **Criterios de exclusión.**

- 1) Pacientes con síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, Índice de Masa Corporal mayor a 28 kg/m<sup>2</sup>, enfermedades reumáticas, enfermedades infecciosas crónicas, estados de inmunosupresión, comorbilidad con consumo de sustancias, embarazo y enfermedades infecciosas agudas diagnosticadas durante el último mes previo a la toma de biometría hemática.
- 2) Pacientes con resultados de laboratorio anormales y cuenta leucocitaria mayor a 11,000c/ml.

### **Criterios de eliminación.**

- 1) Pacientes que egresen antes de que se realice la toma de biometría hemática de egreso.
- 2) Que cursen con alguna infección aguda durante la hospitalización.

3) Usuarios que desistan de participar en el protocolo o que egresen previo a la conclusión de este.

### Variables.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Nivel de medición	Unidades
Sexo	Características del paciente.	Dato respondido por el participante y corroborado por los registros clínicos.	Cualitativa nominal	Hombre Mujer.
Edad.	Tiempo que ha vivido el paciente	Registros clínicos.	Cuantitativa discreta.	18 a 35 años.
Masa.	Magnitud que expresa la cantidad de materia de un cuerpo y su unidad es el kilogramo.	Peso corporal obtenido y registrado en condiciones basales.	Cuantitativa continua.	Kilogramos.
Talla	Altura de una persona, medida en bipedestación.	Altura del paciente.	Cuantitativa continua.	Metros.
Índice de masa corporal	peso de una persona en kilogramos dividido por el cuadrado de la estatura en metros.	Puntaje obtenido al dividir el peso corporal entre el cuadrado de la talla.	Cuantitativa continua.	Kilogramo/metro <sup>2</sup> .
Circunferencia abdominal.	Medición de la distancia alrededor del abdomen a nivel del ombligo expresada en centímetros.	Medida del abdomen a nivel del ombligo.	Cuantitativa discreta	Centímetros.
Glucemia sérica en ayuno.	Concentración sanguínea de glucosa obtenida después de un ayuno de 6 horas.	Nivel de glucosa sérica en ayuno.	Cuantitativa continua	mg/dL.
Tensión arterial.	Presión o fuerza que ejerce contra la pared la sangre que circula por el sistema arterial.	Registro de tensión arterial.	Cuantitativa discreta	mm/Hg
Severidad de manía	Síntomas de manía que cumplen criterios para un episodio de manía.	Puntaje obtenido en la escala de manía de Young.	Cuantitativa discreta.	Puntaje >20
Severidad de hipomanía	Síntomas de hipomanía que cumplen criterios para un episodio de hipomanía.	Puntaje obtenido en la escala de manía de Young	Cuantitativa discreta.	Puntaje. >12 y <19



Severidad de episodio depresivo	Síntomas de depresión que cumplen criterios para un episodio depresivo.	Puntaje obtenido en la escala Hamilton de depresión	Cuantitativa discreta.	Puntaje >20..
Niveles de Leucocitos	Estudio de laboratorio tomado en sangre que mide los niveles séricos de Leucocitos.	Niveles de leucocitos en sangre.	Cuantitativa continua.	Cel x 10 <sup>3</sup> /μl
Niveles de Linfocitos	Estudio de laboratorio tomado en sangre que mide los niveles séricos de Linfocitos.	Niveles de linfocitos en sangre.	Cuantitativa continua.	Cel x 10 <sup>3</sup> /μl
Niveles de Neutrófilos	Estudio de laboratorio tomado en sangre que mide los niveles séricos de Neutrófilos.	Niveles de neutrófilos en sangre.	Cuantitativa continua.	Cel x 10 <sup>3</sup> /μl
Niveles de Monocitos	Estudio de laboratorio tomado en sangre que mide los niveles séricos de Monocitos.	Niveles de monocitos en sangre.	Cuantitativa continua.	Cel x 10 <sup>3</sup> /μl
Niveles de Plaquetas	Estudio de laboratorio tomado en sangre que mide los niveles séricos de Plaquetas.	Niveles de plaquetas en sangre.	Cuantitativa continua.	Cel x 10 <sup>3</sup> /μl
Proporción neutrófilos a linfocitos	Índice obtenido al dividir la cantidad de neutrófilos entre la cantidad de linfocitos séricos.	Resultado de la división de neutrófilos entre linfocitos totales.	Cuantitativa continua.	Cociente
Proporción monocitos a linfocitos	Índice obtenido al dividir la cantidad de monocitos entre la cantidad de linfocitos séricos.	Resultado de la división de monocitos entre linfocitos totales.	Cuantitativa continua.	Cociente
Proporción plaquetas a linfocitos	Índice obtenido al dividir la cantidad de plaquetas entre la cantidad de linfocitos séricos.	Resultado de la división de plaquetas entre linfocitos totales.	Cuantitativa continua.	Cociente

### Plan de análisis de datos.

Se utilizará estadística descriptiva con determinación de proporciones para las variables cualitativas de interés principal y medidas de tendencia central. Se calcularán los índices hemáticos:

Índice	Fórmula
NLR: Neutrófilos / linfocitos	$NLR = \text{neutrófilos } (10^3/\mu\text{l}) / \text{linfocitos } (10^3/\mu\text{l})$
MLR: Monocitos / linfocitos	$MLR = \text{monocitos } (10^3/\mu\text{l}) / \text{linfocitos } (10^3/\mu\text{l})$
PLR: Plaquetas / linfocitos	$NLR = \text{plaquetas } (10^3/\mu\text{l}) / \text{linfocitos } (10^3/\mu\text{l})$

Se calculará la distribución normal de datos de acuerdo con el tamaño de muestra; dependiendo de la distribución se calcularán diferencias de medias, se aceptará como nivel de significancia  $p < 0.05$ . De acuerdo con los datos obtenidos, se establecerá la correlación entre los índices hemáticos y los síntomas. Todos los cálculos se realizarán en el programa SPSS versión 26.

### **Instrumentos.**

#### *Escala de Hamilton para depresión (HAMD)*

La HAMD consiste en un cuestionario heteroaplicado y es uno de los principales instrumentos para medir la gravedad de la depresión en pacientes con diagnóstico de depresión (Ramos et al., 1988). En este estudio utilizamos la versión en español de 17 ítems, misma que cuenta con buena consistencia interna (Cronbach de 0.7), fiabilidad test-retest (ICC de 0.9) y fiabilidad interevaluador (ICC de 0.9) (Bobes et al., 2013)

Los puntos de corte utilizados fueron de 0-7 para ausencia o remisión de síntomas depresivos, 8-16 para depresión leve, 17-23 para depresión moderada y  $>24$  para depresión severa (Zimmerman et al., 2013).

#### *Escala de manía de Young (YMRS)*

La YMRS es un instrumento ampliamente utilizado en la investigación de trastornos bipolares. Esta escala se compone de 11 apartados que se califican de 0 a 4, con 15 a 30 minutos de duración para su aplicación y se califican con el informe subjetivo del paciente. El punto de corte recomendado para mí es arriba de 20 (Colom et al., 2002). Cuatro de los apartados reciben doble puntuación para compensar la falta de cooperación del paciente. La versión en castellano de la Escala para la Evaluación de la Manía de Young validada en México demostró una alta consistencia interna y confiabilidad test-retest (0.93). En el punto de corte de 28 puntos la sensibilidad fue del 96% y la especificidad del 100% (Apiquian et al., 1997).

## **Aspectos éticos.**

Este protocolo se realizará conforme a lo dispuesto en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación capítulo 1, artículo 17 respecto a investigación en humanos, además de los lineamientos establecidos en la Declaración mundial de Helsinki. Se solicitará consentimiento informado al paciente y familiar responsable.

Se considera un riesgo mayor al mínimo ya que se tomará una muestra de sangre adicional al egreso, con la misma técnica de la toma de sangre de rutina, es decir, se tomarán aproximadamente 5 mililitros de sangre venosa periférica la cual posterior a la determinación será desechada conforme los procedimientos del laboratorio clínico del hospital. A todo paciente se le solicitará consentimiento informado previa inclusión al proyecto.

La participación en el proyecto no ocasionará ningún costo adicional al paciente o familiar, actualmente el hospital está dentro del programa de gratuidad de servicios de salud del Gobierno Federal. La participación en el proyecto beneficiará a los participantes ya que se les informará de posibles alteraciones metabólicas que se identifiquen en los resultados de laboratorio y se le proporcionará orientación cardio metabólica sobre hábitos de higiene del sueño, dieta y ejercicio.

## **Procedimiento.**

- Presentar protocolo al comité de ética e investigación.
- Obtener la carta de aprobación del comité de ética e investigación.
- Notificar a jefatura de hospitalización.
- Acudir todos los días al servicio urgencias para verificar ingresos de urgencias.
- Verificar que se hayan solicitado los estudios de interés y se haya tomado la muestra de sangre con ayuno mínimo de 8 a 12 horas. Los estudios de laboratorio se realizan en el turno matutino por personal adscrito al servicio de laboratorio del hospital, realizando venopunción con recolección de alrededor de 3 a 5 mililitros de sangre. Los niveles plaquetarios y leucocitarios se determinan por el método de impedancia en equipo hematológico Coulter ac-T 5diff (Beckman, USA). *Este paso es de rutina en el hospital a todos los pacientes que ingresan a hospitalización continúa.*
- Aplicar entrevista diagnóstica MINI para confirmar el diagnóstico.

- Solicitar firma de consentimiento informado al paciente y/o familiar.
- Aplicar escalas clinimétricas de Hamilton o de manía según corresponda
- Aplicar escalas clinimétricas de Hamilton o de manía según corresponda al egreso.
- Programar para toma muestra sanguínea al egreso.
- Capturar información en hoja de datos.
- Realizar análisis estadístico conforme al plan de análisis.
- Elaboración y redacción de resultados y conclusiones.
- Presentación de tesis para evaluación y entrega de tesis final.

### **Resultados.**

Se incluyeron 6 participantes 5 (83.3%) son mujeres en contraposición a un hombre (16.6%). Para descartar comorbilidades como obesidad, hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus se recabó somatometría, encontrando rangos de IMC entre 23.7 a 27.3 kg/m<sup>2</sup>; las cifras máximas de tensión arterial sistólica y diastólica fueron de 120 y 80 mmHg respectivamente. A los usuarios se les realizó medición de glicemia en ayuno a su ingreso, con cifra máxima de 108 mg/dL y mínima de 76 mg/dL, no siendo en ningún caso concordante con sospecha ni diagnóstico de estas enfermedades. Igualmente, ningún paciente cursaba con un trastorno actual por consumo de sustancias psicoactivas y todos los pacientes egresaron con remisión de los síntomas de manía y una paciente con mejoría de los síntomas depresivos.

La severidad de manía tuvo una media de 25.14 al ingreso, con valores máximos de 37 y mínimo de 22, contrastando con la media al egreso de 5.17, con rangos máximos de 8 y mínimo de 0. Así mismo, la puntuación media de severidad de episodios depresivos fue de 3.71 al ingreso a expensas de un puntaje de 26 en la única paciente que contó con estos síntomas, al egreso la media fue de 2.33 por puntaje de 14 en escala de depresión. La prueba U de Mann-Whitney para comparar la diferencia de medias al ingreso y egreso de la severidad de manía se observó diferencias estadísticamente significativas ( $p=.022$ ).

En la *tabla 1* se muestran los valores al ingreso y egreso del recuento de leucocitos y plaquetas. En todas las poblaciones celulares y de plaquetas se encontraron valores de media menores al egreso; de igual manera, los resultados máximos en todos los parámetros se presentaron al ingreso, no se observó diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 1. Estadísticos de la cuenta leucocitaria y plaquetas (n=7)**

	Leucocitos (ingreso)	Linfocitos (ingreso)	Neutrófilos (ingreso)	Monocitos (ingreso)	Plaquetas (ingreso)	Leucocitos (egreso)	Linfocitos (egreso)	Neutrófilos (egreso)	Monocitos (egreso)	Plaquetas (egreso)
Media	7.89	2.23	4.86	0.57	295.41	7.01	1.99	4.33	0.50	275.79
Mediana	6.79	1.91	4.16	0.58	311.00	6.95	1.82	4.20	0.50	285.26
Moda	5.78	1.78	3.20	0.36	180.80	6.00	1.82	3.45	0.53	207.80
Desviación	2.22	0.88	1.74	0.17	68.54	0.97	0.39	0.90	0.13	37.54
Mínimo	5.78	1.78	3.20	0.36	180.80	6.00	1.76	3.45	0.36	207.80
Máximo	11.16	4.22	8.26	0.80	363.20	8.10	2.77	5.80	0.73	313.90

**Tabla 2. Estadísticos de los índices de inflamación (n=7)**

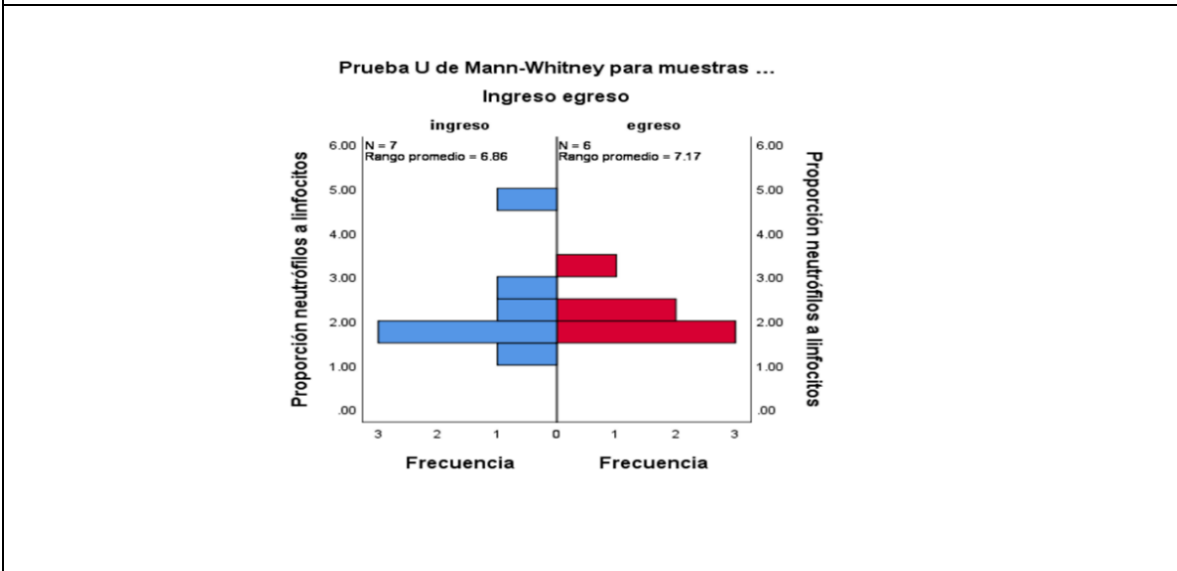
	Proporción neutrófilos a linfocitos (ingreso)	Proporción monocitos a linfocitos (ingreso)	Proporción plaquetas a linfocitos (ingreso)	Proporción neutrófilos a linfocitos (egreso)	Proporción monocitos a linfocitos (egreso)	Proporción plaquetas a linfocitos (egreso)
Media	2.36	0.27	140.17	2.23	0.26	141.81
Mediana	1.92	0.25	145.76	2.10	0.23	155.03
Moda	1.27	0.18	86.07	1.58	0.20	92.50
Desviación	1.10	0.10	38.15	0.59	0.08	31.20
Mínimo	1.27	0.18	86.07	1.58	0.19	92.50
Máximo	4.59	0.44	192.82	3.24	0.40	168.75

En la *tabla 2* se presentan los valores de índices leucocitarios de manera comparativa al ingreso y egreso. Respecto al NLR y MLR, ambos mostraron pequeñas diferencias en las medias, siendo menores al egreso, con rangos mínimos de 1.58 y 0.19 respectivamente, y con resultados máximos de 3.24 para la NLR y 0.40 para MLR. La PLR difiere de estos resultados ya que la media fue ligeramente mayor al egresar, con valores máximos de 168.75 y mínimos de 92.50.

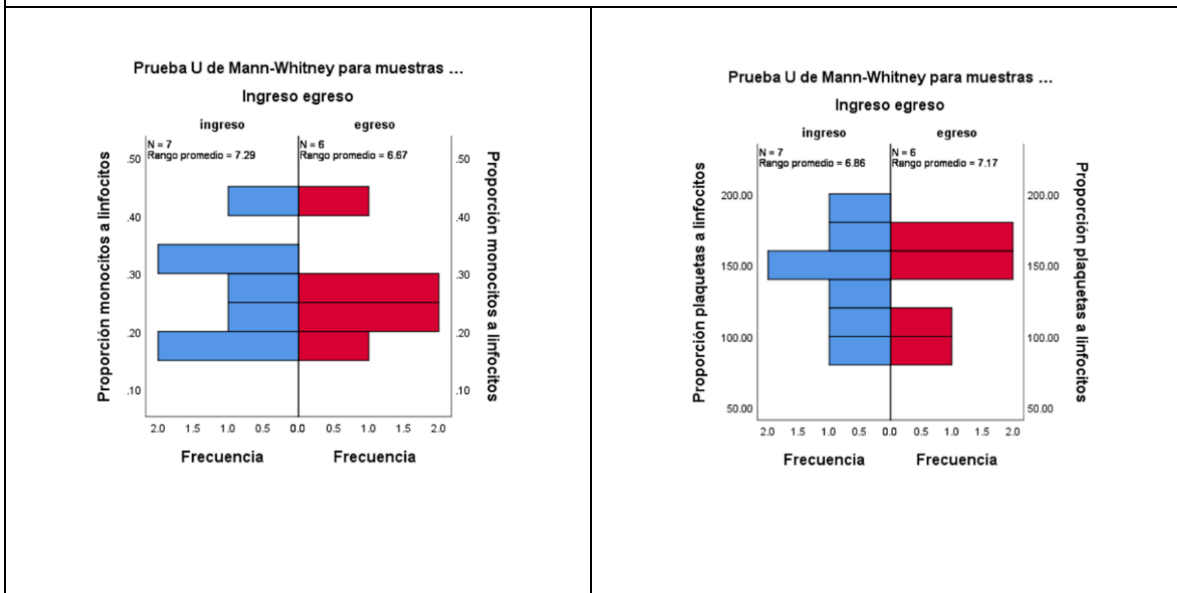
En la diferencia de medias al ingreso y egreso de la NLR calculado con la prueba U de Mann-Whitney (*figura 1*), con rangos promedios similares en ambos grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p>0.05$ ).

En la MLR las medias al ingreso y egreso fueron de 7.29 y 6.67 respectivamente ( $p=0.836$ ). Para la PLR, la media al ingreso fue 6.86 y 7.17 al egreso. En ambos casos sin diferencias estadísticamente significativas (*figura 2*).

**Figura 1.** Comparación de medias al ingreso y egreso de la proporción de neutrófilos a linfocitos calculada con prueba U de Mann-Whitney.



**Figura 2.** Comparación de medias al ingreso y egreso de la proporción de monocitos a linfocitos (izquierda) y plaquetas a linfocitos (derecha) calculada con prueba U de Mann-Whitney.



## Discusión

El objetivo de este trabajo fue medir la cuenta leucocitaria en la fase aguda y en remisión de pacientes con trastorno bipolar, encontrando una discreta disminución de estos valores al egreso de los pacientes, sin embargo, sin que estos cambios sean significativos. Esto coincide con los resultados de Horsdal (2017), que no encontraron relación del recuento de leucocitos y el curso de la enfermedad. Igualmente objetivamos un incremento del recuento de plaquetas al egreso, similar a lo reportado por Fusar-Poli en 2021, aunque sin que este hallazgo sea estadísticamente significativo.

A través de nuestro trabajo establecimos valores de referencia en nuestra población de los índices leucocitarios (NLR, MLR y PLR) que han sido propuestos como marcadores de inflamación en el trastorno bipolar, proporcionando rangos máximos y mínimos de estos, tanto en fase aguda del trastorno como en remisión.

Así mismo, se buscó correlacionar la intensidad de los síntomas con los índices leucocitarios ya descritos y, aunque encontramos disminución de las proporciones NLR y MLR en la fase de remisión (al egreso), estos cambios no fueron estadísticamente significativos, lo cual contrasta con resultados de diversos estudios (Dionisie et al., 2021; Özdin y Usta, 2021; Melo et al., 2019) que correlacionan la NLR con más episodios de agudización, como marcador de fase y predictor de depresión bipolar, y con el estudio de Inanli (2019) establecieron a la MLR como biomarcador de manía, mientras que Özdin y Usta (2021), hicieron lo propio al indicar a MLR como marcador de trastorno bipolar.

Respecto a la proporción PLR, se observó un leve aumento de la media al egreso de los usuarios, no obstante, sin tener significancia estadística, impidiendo la replicación de resultados de Özdin y Usta (2021) y Fusar-Poli (2021), que establecieron esta proporción como marcador de fase aguda y predictor de episodios de manía respectivamente.

Todos los pacientes que egresaron del hospital lo hicieron con mejoría clínica notoria, con remisión de los síntomas manía, haciendo uso de esquemas de tratamiento con antipsicóticos tanto típicos como atípicos, en combinación con estabilizadores del ánimo (valproato de

magnesio y carbonato de litio), sin embargo, no fue posible establecer una relación entre estos fármacos y los marcadores inflamatorios ya que estos últimos no tuvieron cambios significativos.

### **Limitaciones**

El tamaño de muestra pequeño de nuestro estudio generó múltiples limitaciones al tener baja potencia y significancia, así como resultados con alta dispersión de las variables medidas, no siendo extrapolables ni concluyentes. La falta de correlación entre los marcadores leucocitarios y la severidad de los síntomas afectivos parece guardar relación con el tamaño de muestra limitado que impide replicar los resultados de otros estudios en los que las muestras son mayores. La investigación se vio limitada por la falta de algunos reactivos de laboratorio.

### **Recomendaciones**

Se requieren estudios adicionales en nuestra institución en los que se logró reclutar un mayor número de participantes, lo que permitiría correlacionar los cambios de marcadores inflamatorios con el tratamiento farmacológico específico. Además, otros estudios podrían incluir grupos controles sanos para comparar estos parámetros.

### **Financiamiento.**

Ninguno.

### **Referencias bibliográficas.**

American Psychiatric Publishing (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (dsm-5(r)) (5a ed.).

Apiquian, R., Pérez, F., Tapia, R. O., Fresáan, A., Vallejo, G., y Nicolini, H. (1997). Validez y confiabilidad de la Escala para la Evaluación de la Manía. In Salud Mental (Vol. 20, Issue 3, pp. 23–29).



- Bobes, J., Bulbena, A., Luque, A., Dal-Ré, R., Ballesteros, J., e Ibarra, N. (2003). Evaluación psicométrica comparativa de las versiones en español de 6, 17 y 21 ítems de la Escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión. *Medicina clinica*, 120(18), 693–700. [https://doi.org/10.1016/s0025-7753\(03\)73814-7](https://doi.org/10.1016/s0025-7753(03)73814-7)
- Bulut, M., Çatı, S., Güneş, M., Kaya, M. C., Kaplan, İ., & Özkan, M. (2019). Evaluation of serum inflammatory markers in treatment-resistant manic patients and adequate responder manic patients. *Psychiatry Research*, 272, 73–79. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.12.073>
- Cabello-Rangel H., Basurto-Morales M., Botello-Aceves E., & Pazarán-Galicia O. (2023). Mean platelet volume, platelet count, and neutrophil/lymphocyte ratio in drug-naïve patients with schizophrenia: a cross-sectional study. *Front in Psychiatry*, 14:1150235.
- Cakir, U., Tuman, T. C., & Yıldırım, O. (2015). Increased neutrophil/lymphocyte ratio in patients with bipolar disorder: a preliminary study. *Psychiatria Danubina*, 27(2), 180–184.
- Carvalho, A. F., Firth, J., & Vieta, E. (2020). Bipolar disorder. *The New England Journal of Medicine*, 383(1), 58–66. <https://doi.org/10.1056/nejmra1906193>
- Cassidy, F., Wilson, W. H., & Carroll, B. J. (2002). Leukocytosis and hypoalbuminemia in mixed bipolar states: evidence for immune activation: Leukocytosis and hypoalbuminemia in mixed bipolar states. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 105(1), 60–64. [https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2002.0\\_435.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2002.0_435.x)
- Castaño-Ramírez, O. M., Sepúlveda-Arias, J. C., Duica, K., Díaz-Zuluaga, A. M., Vargas, C., & López-Jaramillo, C. (2018). Inflammatory markers in the staging of Bipolar Disorder: A

systematic review of the literature. *Revista Colombiana de Psiquiatría (English Ed )*, 47(2), 119–128. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2017.01.004>

Chakrabarty, T., & Yatham, L. N. (2019). Objective and biological markers in bipolar spectrum presentations. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 19(3), 195–209. <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1580145>

Colom, F., Vieta, E., Martínez-Arán, A., Garcia-Garcia, M., Reinares, M., Torrent, C., Goikolea, J. M., Banús, S., y Salamero, M. (2002). Versión española de una escala de evaluación de la manía: validez y fiabilidad de la Escala de Young. *Medicina clinica*, 119(10), 366–371. [https://doi.org/10.1016/s0025-7753\(02\)73419](https://doi.org/10.1016/s0025-7753(02)73419)

Dionisie, V., Filip, G. A., Manea, M. C., Movileanu, R. C., Moisa, E., Manea, M., Riga, S., & Ciobanu, A. M. (2021). Neutrophil-to-lymphocyte ratio, a novel inflammatory marker, as a predictor of bipolar type in depressed patients: A quest for biological markers. *Journal of Clinical Medicine*, 10(9), 1924. <https://doi.org/10.3390/jcm10091924>

Fusar-Poli, L., Natale, A., Amerio, A., Cimpoesu, P., Grimaldi Filioli, P., Aguglia, E., Amore, M., Serafini, G., & Aguglia, A. (2021). Neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte, and monocyte-to-lymphocyte ratio in bipolar disorder. *Brain Sciences*, 11(1), 58. <https://doi.org/10.3390/brainsci11010058>

Gordovez, F. J. A., & McMahon, F. J. (2020). The genetics of bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, 25(3), 544–559. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0634-7>.

Grewal, S., McKinlay, S., Kapczinski, F., Pfaffenseller, B., & Wollenhaupt-Aguilar, B. (2022). Biomarkers of neuroprogression and late staging in bipolar disorder: A systematic review.

The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 000486742210917.  
<https://doi.org/10.1177/00048674221091731>

Harrison, P. J., Geddes, J. R., & Tunbridge, E. M. (2018). The emerging neurobiology of bipolar disorder. *Trends in neurosciences*, 41(1), 18–30.  
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.10.006>

Horsdal, H. T., Köhler-Forsberg, O., Benros, M. E., & Gasse, C. (2017). C-reactive protein and white blood cell levels in schizophrenia, bipolar disorders and depression - associations with mortality and psychiatric outcomes: a population-based study. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 44, 164–172.  
<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.04.012>

Inanli, I., Aydin, M., Çaliskan, A. M., & Eren, I. (2019). Neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as systemic inflammatory markers in different states of bipolar disorder. *Nordic Journal of Psychiatry*, 73(6), 372–379.  
<https://doi.org/10.1080/08039488.2019.1640789>

Karthikeyan, S., Dimick, M. K., Fiksenbaum, L., Jeong, H., Birmaher, B., Kennedy, J. L., Lanctôt, K., Levitt, A. J., Miller, G. E., Schaffer, A., Young, L. T., Youngstrom, E. A., Andreazza, A. C., & Goldstein, B. I. (2022). Inflammatory markers, brain-derived neurotrophic factor, and the symptomatic course of adolescent bipolar disorder: A prospective repeated-measures study. *Brain, Behavior, and Immunity*, 100, 278–286.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.11.020>

- Kirlioglu, S. S., Balcioglu, Y. H., Kalelioglu, T., Erten, E., & Karamustafalioglu, N. (2019). Comparison of the complete blood count-derived inflammatory markers in bipolar patients with manic and mixed episodes. *Bratislavske lekarske listy*, 120(03), 195–199. [https://doi.org/10.4149/bll\\_2019\\_051](https://doi.org/10.4149/bll_2019_051)
- Köhler, O., Sylvia, L. G., Bowden, C. L., Calabrese, J. R., Thase, M., Shelton, R. C., McInnis, M., Tohen, M., Kocsis, J. H., Ketter, T. A., Friedman, E. S., Deckersbach, T., Ostacher, M. J., Iosifescu, D. V., McElroy, S., & Nierenberg, A. A. (2017). White blood cell count correlates with mood symptom severity and specific mood symptoms in bipolar disorder. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 51(4), 355–365. <https://doi.org/10.1177/0004867416644508>
- Livingstone, C. (2001). *Guia de bolsillo de la clasificacion Cie-10*. Editorial Medica Panamericana.
- Mazza, M. G., Lucchi, S., Tringali, A. G. M., Rossetti, A., Botti, E. R., & Clerici, M. (2018). Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: A meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 84, 229–236. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.03.012>
- Melo, M. C. A., Garcia, R. F., de Araújo, C. F. C., Abreu, R. L. C., de Bruin, P. F. C., & de Bruin, V. M. S. (2019). Clinical significance of neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in bipolar patients: An 18-month prospective study. *Psychiatry Research*, 271, 8–14. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.10.077>

- Miller, J. N., & Black, D. W. (2020). Bipolar disorder and suicide: A review. *Current Psychiatry Reports*, 22(2), 6. <https://doi.org/10.1007/s11920-020-1130-0>
- Mucci, F., Marazziti, D., Della Vecchia, A., Baroni, S., Massimetti, G., Morana, P., Mangiapane, P., Morana, F., Carpita, B., Morana, B., & Dell'Osso, L. (2021). Inflammatory and metabolic markers in patients with mood disorders. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 22(3), 228–235. <https://doi.org/10.1080/15622975.2020.1775891>
- Organización Panamericana de la Salud (Publicación Científica; 554) (2003). CIE-10: clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud: 10a revisión.
- Özdin, S., & Usta, M. B. (2021). A comparison of inflammatory markers in manic and euthymic states of bipolar disorder. *Nordic Journal of Psychiatry*, 75(2), 124–129. <https://doi.org/10.1080/08039488.2020.1807048>
- Ramos-Brieva, J. A., & Cordero-Villafafila, A. (1988). A new validation of the Hamilton Rating Scale for Depression. *Journal of Psychiatric Research*, 22(1), 21–28. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(88\)90024-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(88)90024-6)
- Rantala, M. J., Luoto, S., Borráz-León, J. I., & Krams, I. (2021). Bipolar disorder: An evolutionary psychoneuroimmunological approach. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 122, 28–37. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.12.031>
- Sayana, P., Colpo, G. D., Simões, L. R., Giridharan, V. V., Teixeira, A. L., Quevedo, J., & Barichello, T. (2017). A systematic review of evidence for the role of inflammatory

biomarkers in bipolar patients. *Journal of Psychiatric Research*, 92, 160–182.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.03.018>

Strawbridge, R., Carter, R., Saldarini, F., Tsapekos, D., & Young, A. H. (2021). Inflammatory biomarkers and cognitive functioning in individuals with euthymic bipolar disorder: exploratory study. *BJPsych Open*, 7(4). <https://doi.org/10.1192/bjo.2021.966>

Tsai, S.-Y., Sajatovic, M., Hsu, J.-L., Chung, K.-H., Chen, P.-H., & Huang, Y.-J. (2022). Peripheral inflammatory markers associated with brain volume reduction in patients with bipolar I disorder. *Acta Neuropsychiatrica*, 34(4), 191–200.  
<https://doi.org/10.1017/neu.2021.39>

Van den Ameele, S., Coppens, V., Schuermans, J., De Boer, P., Timmers, M., Fransen, E., Sabbe, B., & Morrens, M. (2017). Neurotrophic and inflammatory markers in bipolar disorder: A prospective study. *Psychoneuroendocrinology*, 84, 143–150.  
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.07.003>

Zimmerman, M., Martinez, J. H., Young, D., Chelminski, I., & Dalrymple, K. (2013). Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *Journal of affective disorders*, 150(2), 384–388. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.jad.2013.04.028>

## **Anexos.**

### **Cartas de aceptación de tutoría.**

*Ciudad de México a 07 de enero del 20223*

*Dr. Ricardo Mora Durán  
Presidente del Comité de Investigación.  
Presente*

*Con el presente me dirijo a usted para informarle que **acepto** fungir como **Asesor metodológico de Tesis** de la **Dr. Oscar Raymundo Orozco Hernández**, Médico Residente de tercer año, de la Especialidad en Psiquiatría, comprometiéndome a:*

- a. **Orientar al residente para la estructura el protocolo que desarrollará y la elección del tema de este.***
- b. **Informar avance y seguimiento de la investigación***
- c. **Dar asesoramiento y supervisar la tesis hasta que este haga su titulación***

*Sin más por el momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo*

**ATENTAMENTE**



**Dr. Héctor Cabello Rangel  
Jefe de Servicio de Investigación  
Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez"**

Ciudad de México a 07 de enero del 2023

Dr. Ricardo Mora Durán  
Presidente del Comité de Investigación.  
Presente

Con el presente me dirijo a usted para informarle que **acepto** fungir como **Asesor metodológico de Tesis** de la **Dr. Oscar Raymundo Orozco Hernández**, Médico Residente de tercer año, de la Especialidad en Psiquiatría, comprometiéndome a:

- a. **Orientar al residente para la estructura el protocolo que desarrollará y la elección del tema de este.**
- b. **Informar avance y seguimiento de la investigación**
- c. **Dar asesoramiento y supervisar la tesis hasta que este haga su titulación**

Sin más por el momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo

**ATENTAMENTE**



**Dra. María de los Ángeles Castelán Campos**  
**Médica adscrita al Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez"**



## Carta de aprobación del comité de investigación



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



**BENEFICENCIA  
PÚBLICA**  
ADMINISTRACIÓN DEL PATRIMONIO  
DE LA BENEFICENCIA PÚBLICA

SERVICIOS DE ATENCIÓN PSIQUIÁTRICA  
HOSPITAL PSIQUIÁTRICO FRAY BERNARDINO ÁLVAREZ  
UNIDAD DE ENSEÑANZA, INVESTIGACIÓN Y CAPACITACIÓN  
**COMITÉ DE INVESTIGACIÓN**

Asunto: **Dictamen de Protocolo**

Ciudad de México a 06 de junio del 2023.

**DR. OSCAR RAYMUNDO OROZCO HERNÁNDEZ**  
PRESENTE

Con el presente le informo a usted que el protocolo de investigación titulado: **"MEDICIÓN DE LA CUENTA LEUCOCITARIA Y PLAQUETARIA EN PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR EN FASE AGUDA Y EN REMISIÓN ATENDIDOS EN EL HOSPITAL PSIQUIÁTRICO "FRAY BERNARDINO ÁLVAREZ",** (No. de registro 982) del cual es el investigador principal; ha sido revisado por el Comité de Investigación de este Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez", quien ha dado el dictamen de **APROBADO**.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo

**ATENTAMENTE  
SUFRAGIO EFECTIVO. NO REELECCIÓN**

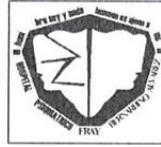
**DR. RICARDO MORA DURÁN**  
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN DEL  
HOSPITAL PSIQUIÁTRICO "FRAY BERNARDINO ÁLVAREZ"

c.c.p.- Comité de Ética en Investigación  
c.c.p.- Archivo del Comité de Investigación

RMD / HCR / vme.



# Carta de aprobación del comité de ética en investigación.



SECRETARIA DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INSTITUTOS NACIONALES DE SALUD Y HOSPITALES DE ALTA ESPECIALIDAD  
SERVICIOS DE ATENCIÓN PSIQUIÁTRICA  
HOSPITAL PSIQUIÁTRICO  
"FRAY BERNARDINO ÁLVAREZ"

Ciudad de México a 16 junio 2023

Dr. Ricardo Mora Duran  
Jefa de Unidad de Investigación, Enseñanza y Capacitación  
Del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez  
P R E S E N T E:

Informó a usted que el Comité de Ética en investigación ha revisado el Protocolo de Investigación titulado "**Medición de la cuenta leucocitaria en pacientes con trastorno o Bipolar en fase aguda y en remisión atendidos en el hospital psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez**". referido por el investigador **Dr. Oscar Raymundo Orozco Hernández** y al ser valorado exponemos las siguientes observaciones:

- Explicar adecuada y detenidamente el procedimiento para la extracción de sangre para la muestra y donde se llevará a cabo.
- Falta firma de permisos de jefes de servicio y hospitalización continua.

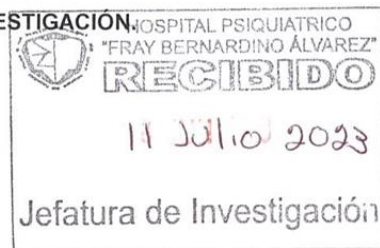
Conclusión: **Aprobado** con las anteriores observaciones

ATENTAMENTE

"HOMBRE SOY Y NADA HUMANO ES AJENO A MI"

~~DRA. RAQUEL ADRIANA ZENTENO AGUAYO  
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN~~



C.c.p. Dr. Héctor Cabello Rangel, Jefe de Investigación.  
C.c.p. Archivo



**Carta de autorización para aplicación del proyecto en servicios de hospitalización.**

**SALUD**

HOSPITAL PSICIATRICO  
"FRAY BERNARDINO DE HARO"  
DIVISION DE ATENCION MEDICA  
HOSPITALARIA



2023  
Francisco  
VIIA

Ciudad de México a 08 de Junio de 2023

MEMO No. HPFBA-DAMH-140-2023

DR. OSCAR RAYMUNDO OROZCO HERNANDEZ  
PRESENTE

Por medio de la presente hago de su conocimiento la autorización para realizar el protocolo de investigación **"MEDICION DE LA CUENTA LEUCOCITARIA Y PLAQUETARIA EN PACIENTES CON TRANSTORNO BIPOLAR EN FACE AGUDA"**, para su conocimiento de los jefes de servicio de: (UREGNCIAS-OBSERVACION, 2ºPISO, CLINPAD, 4º PISO, 5º PISO Y 7º PISO).

A si mismo le solicito a usted me haga llegar una retroalimentación de los hallazgos encontrados.

Anexo oficio petitorio.

Sin otro particular, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

Recabi  
Dr. Luis de Jesus  
Lopez Hoz  
~~Lopez Hoz~~

Recabi copia  
Dr. Miguel  
Martel

Recibi copia.

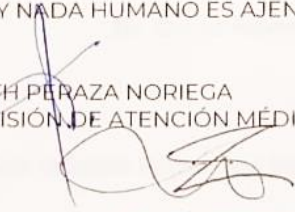
09-06-23

Dr. Oscar Raymundo Orozco Hernandez

ULP PAVAZA

ATENTAMENTE  
"HOMBRE SOY Y NADA HUMANO ES AJENO A MI"

DRA. ANA LIZETH PERAZA NORIEGA  
JEFA DE LA DIVISION DE ATENCION MEDICA.



Sección/Serie: BC.16

Dra. María Teresa Cruz Romero  
PSIQUIATRA  
Céd. Prof. 5755908 Céd. Esp. 840464  
U.N.A.M.

## Escala de Hamilton para depresión (HAMD)

<p><b>Humor depresivo (tristeza, desesperanza, desamparo, sentimiento de inutilidad)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausente 0</li> <li>- Estas sensaciones las expresa solamente si le preguntan cómo se siente 1</li> <li>- Estas sensaciones las relata espontáneamente 2</li> <li>- Sensaciones no comunicadas verbalmente (expresión facial, postura, voz, tendencia al llanto) 3</li> <li>- Manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal en forma espontánea a 4</li> </ul>	
<p><b>Sentimientos de culpa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausente 0</li> <li>- Se culpa a sí mismo, cree haber decepcionado a la gente 1</li> <li>- Tiene ideas de culpabilidad o medita sobre errores pasados o malas acciones 2</li> <li>- Siente que la enfermedad actual es un castigo 3</li> <li>- Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales de amenaza 4</li> </ul>	
<p><b>Suicidio</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausente 0</li> <li>- Le parece que la vida no vale la pena ser vivida 1</li> <li>- Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse 2</li> <li>- Ideas de suicidio o amenazas 3</li> <li>- Intentos de suicidio (cualquier intento serio) 4</li> </ul>	
<p><b>Insomnio precoz</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No tiene dificultad 0</li> <li>- Dificultad ocasional para dormir, por ej. más de media hora el conciliar el sueño 1</li> <li>- Dificultad para dormir cada noche 2</li> </ul>	
<p><b>Insomnio intermedio</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No hay dificultad 0</li> <li>- Esta desvelado e inquieto o se despierta varias veces durante la noche 1</li> <li>- Esta despierto durante la noche, cualquier ocasión de levantarse de la cama se clasifica en 2 (excepto por motivos de evacuar) 2</li> </ul>	
<p><b>Insomnio tardío</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No hay dificultad 0</li> <li>- Se despierta a primeras horas de la madrugada, pero se vuelve a dormir 1</li> <li>- No puede volver a dormirse si se levanta de la cama 2</li> </ul>	
<p><b>Trabajo y actividades</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No hay dificultad 0</li> <li>- Ideas y sentimientos de incapacidad, fatiga o debilidad (trabajos, pasatiempos) 1</li> <li>- Pérdida de interés en su actividad (disminución de la atención, indecisión y vacilación) 2</li> <li>- Disminución del tiempo actual dedicado a actividades o disminución de la productividad 3</li> <li>- Dejó de trabajar por la presente enfermedad. Solo se compromete en las pequeñas tareas, o no puede realizar estas sin ayuda. 4</li> </ul>	
<p><b>Inhibición psicomotora (lentitud de pensamiento y lenguaje, facultad de</b></p>	

<b>concentración disminuida, disminución de la actividad motora)</b>	
- Palabra y pensamiento normales	0
- Ligero retraso en el habla	1
- Evidente retraso en el habla	2
- Dificultad para expresarse	3
- Incapacidad para expresarse	4
<b>Agitación psicomotora</b>	
- Ninguna	0
- Juega con sus dedos	1
- Juega con sus manos, cabello, etc.	2
- No puede quedarse quieto ni permanecer sentado	3
- Retuerce las manos, se muerde las uñas, se tira de los cabellos, se muerde los labios	4
<b>Ansiedad psíquica</b>	
- No hay dificultad	0
- Tensión subjetiva e irritabilidad	1
- Preocupación por pequeñas cosas	2
- Actitud aprensiva en la expresión o en el habla	3
- Expresa sus temores sin que le pregunten	4
<b>Ansiedad somática (signos físicos de ansiedad: gastrointestinales: sequedad de boca, diarrea, eructos, indigestión, etc.; cardiovasculares: palpitaciones, cefaleas; respiratorios: hiperventilación, suspiros; frecuencia de micción incrementada; transpiración)</b>	
- Ausente	0
- Ligera	1
- Moderada	2
- Severa	3
- Incapacitante	4
<b>Síntomas somáticos gastrointestinales</b>	
- Ninguno	0
- Pérdida del apetito, pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadezen el abdomen	1
- Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita laxantes o medicación intestinal para sussíntomas gastrointestinales	2
	3
	4
<b>Síntomas somáticos generales</b>	
- Ninguno	0
- Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias. Cefaleas, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad. Cualquier síntoma bien definido se clasifica en 2	1
	2
<b>Síntomas genitales (tales como: disminución de la libido y trastornos menstruales)</b>	
- Ausente	0
- Débil	1
- Grave	2
<b>Hipocondría</b>	
- Ausente	0
- Preocupado de sí mismo (corporalmente)	1
- Preocupado por su salud	2
- Se lamenta constantemente, solicita ayuda	3

<b>Pérdida de peso</b>	
- Pérdida de peso inferior a 500 gr. en una semana	0
- Pérdida de más de 500 gr. en una semana	1
- Pérdida de más de 1 Kg. en una semana	2
<b>Introspección (insight)</b>	
- Se da cuenta que está deprimido y enfermo	0
- Se da cuenta de su enfermedad, pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, necesidad de descanso, etc.	1
- No se da cuenta que está enfermo	2
	3

## Escala de manía de Young

(Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Myer DA. A Rating Scale for Mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatr* 133:429-35, 1978.

Seleccionar de cada reactivo el número de código que represente mejor al paciente

Reactivo	Codificación	Reactivo	Codificación
1. Elevación del ánimo	0 = Ausente 1 = Ligeramente o posiblemente aumentado durante el interrogatorio 2 = Definitiva elevación subjetiva: Optimista, confiado, alegre, apropiado al contenido del pensamiento. 3 = Elevado, inapropiado al contenido, cómico. 4 = Eufórico, risa inapropiada y tendencia a cantar.	5. Irritabilidad	0 = Ausente 1 = Subjetivamente aumentada. 2 = Irritable a veces durante la entrevista, episodios recientes de enojo molestia en el hospital. 3 = Frecuentemente irritado durante la entrevista. 4 = Hostil poco cooperador, fue imposible entrevistarlos.
	[ ]		[ ]
2. Aumento de la actividad motora/energía	0 = Ausente. 1 = Subjetivamente aumentada. 2 = Animado, aumento de ademanes. 3 = Excesiva energía, hiperactivo en momentos, inquieto (puede estar calmado). 4 = Excitación motora, hiperactividad continua (no puede estar calmado)	6. Lenguaje (cantidad y velocidad)	0 = No aumentado 1 = Se siente platicador. 2 = Aumentado en velocidad y cantidad en momentos, verboso a veces. 3 = Pujante, aumentada la velocidad y cantidad consistentemente, difícil de interrumpir. 4 = Apresurado, ininterrumpible, lenguaje continuo.
	[ ]		[ ]
3. Interés sexual	0 = Normal, sin aumento. 1 = Ligeramente o posiblemente aumentado. 2 = Definitivo aumento subjetivo cuando se le interrogó. 3 = Habla de cuestiones sexuales y el contenido es sexual y espontáneo; en el auto-reporte se define como hipersexual. 4 = Sexualidad excesiva hacia los demás pacientes, el personal y el entrevistador.	7. Trastorno del lenguaje y del pensamiento	0 = Ausente 1 = Circunstancial, poca tendencia a la distracción e ideas rápidas. 2 = Distráido, pérdida de la meta del pensamiento, cambio de temas frecuente, ideas aceleradas. 3 = Fuga de ideas, tangencialidad, dificultad para continuar, asociación por consonancia y ecolalia. 4 = Incoherente, comunicación imposible.
	[ ]		[ ]
4. Sueño	0 = Reportes sin disminución del sueño 1 = Duerme menos de la cantidad normal, disminución menor de 1 hr. 2 = Duerme menos de lo normal, disminución de más de 1hr. 3 = Reporta disminución en la necesidad de dormir. 4 = Niega la necesidad de dormir.	8. Contenido del pensamiento	0 = Normal. 1 = Planes cuestionables, nuevos intereses. 2 = Proyectos especiales, hiperreligiosidad. 3 = Ideas de grandeza, paranoias o de referencia. 4 = Delirios, alucinaciones.
	[ ]		[ ]

9. Conducta agresiva disruptiva

- 0 = Ausente, cooperador.
- 1 = Sarcástico, aumento del volumen de la voz, cauto.
- 2 = Demandante, amenazante en el hospital.
- 3 = Amenazante con el entrevistador, demandante y en entrevista difícil.
- 4 = Agresivo, destructivo, imposible entrevistarlos.

[\_\_\_\_\_]

10. Apariencia

- 0 = Vestido y aliño apropiados.
- 1 = Un poco descuidado.
- 2 = Mal arreglado, moderadamente desaliñado, vestimenta exagerada.
- 3 = Desaliñado, mal vestido y exagerado, tiende a ser ostentoso.
- 4 = Completamente descuidado, viste con exceso de accesorios y tiende a ser excéntrico.

[\_\_\_\_\_]

11. Conciencia de enfermedad

- 0 = Presente, admite su enfermedad; está de acuerdo con la necesidad de someterse a un tratamiento.
- 1 = Sabe que posiblemente esté enfermo.
- 2 = Admite sus cambios conductuales, pero niega su enfermedad.
- 3 = Admite que posiblemente cambió su conducta, niega estar enfermo.
- 4 = Niega cualquier cambio conductual.

[\_\_\_\_\_]

Reactivos 1,2,3,4,7,10,11 se multiplican por 1 \_\_\_\_\_ Total [\_\_\_\_\_]  
Reactivos 5,6,8,9 se multiplican por 2 \_\_\_\_\_

Tomado de: Apiquian, R., Pérez, F., Tapia, R. O., Fresáan, A., Vallejo, G., y Nicolini, H. (1997). Validez y confiabilidad de la Escala para la Evaluación de la Manía En Salud Mental (Vol. 20, Issue 3, pp. 23–29).