

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Estrés oxidativo e inflamación en trastorno bipolar de inicio temprano**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Fabián Hernández Álvarez**

**Directores**

**Carmen Moreno Ruíz**  
**Juan Carlos Leza Cerro**

**Madrid**

**© Fabián Hernández Álvarez, 2023**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Estrés oxidativo e inflamación en trastorno bipolar  
de inicio temprano**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Fabián Hernández Álvarez**

DIRECTORES

**Dra. Carmen Moreno Ruíz**

**Dr. Juan Carlos Leza Cerro**

Madrid, 2022

© Fabián Hernández Álvarez 2022





UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID

TESIS DOCTORAL

**“Estrés oxidativo e inflamación en trastorno  
bipolar de inicio temprano”**

**FABIÁN HERNÁNDEZ ÁLVAREZ**

Directores:

**Dra. Carmen Moreno Ruiz**

**Dr. Juan Carlos Leza**

Programa de Doctorado en  
Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas  
Facultad de Medicina

**Madrid, 2022**







Para mis queridos padres y hermanos,  
a quienes debo todo lo que soy

Para mi mejor amigo y compañero de viaje,  
con quien comparto mis sueños y la experiencia de vivir

D            N  
          a    m    i    Á    n  
          c                    l  
          h                    f  
          o                    o  
                              N    e    l    l    y  
                              s  
                              o



## **AGRADECIMIENTOS**

Esta Tesis Doctoral tiene como idea fundamental profundizar en el conocimiento del Trastorno Bipolar que comienza durante la infancia y adolescencia, para poder ayudar a mejorar el pronóstico de aquellos que la padecen, y, por ende, limitar el impacto que la enfermedad podría tener sobre su desarrollo personal, académico y profesional. Sin los niños y adolescentes y sus familias que han colaborado durante la realización del estudio de forma activa, desinteresada y continuada, este trabajo no hubiera sido posible.

Quiero agradecer especialmente su ayuda a la Dra. Carmen Moreno, verdadera impulsora, guía y estrategia de este trabajo. Gracias a su disponibilidad, apoyo, confianza y ánimo constantes, sobre todo durante aquellos momentos en que he tenido que atravesar y superar circunstancias vitales difíciles. Ha sido un privilegio tener como mentora a una profesional de tanta calidad humana y profesionalidad. Este trabajo se ha nutrido de su dominio y experiencia en el estudio y abordaje del Trastorno Bipolar.

Gracias al Dr. Juan Carlos Leza quien igualmente siempre ha estado disponible, brindando su apoyo y asesoría de forma continua. Sin sus recomendaciones el contenido de este trabajo no tendría la calidad y rigor científico necesarios.

Gracias al Dr. Celso Arango, quién como tutor, me ha brindado su apoyo cada vez que ha sido requerido, brindándome su confianza y haciendo las recomendaciones pertinentes para mejorar este trabajo, compartiendo sus conocimientos y la amplia experiencia que tiene en el campo de la salud mental.

Quiero agradecer también a la Dra. Karina Mac-Dowell Mata, cuya colaboración y apoyo ha sido indispensable para el procesamiento y análisis de las muestras en el Laboratorio de Neuropsicofarmacología Molecular del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

Agradezco también a los compañeros y amigos de la Unidad de Adolescentes del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, su apoyo constante y desinteresado. Su trabajo cotidiano y esfuerzo, es lo que ha determinado que en la actualidad esta Unidad, sea una de las más prestigiosas y con atención médica de mayor calidad en España.

Gracias a mis amigos, que han sido una referencia constante durante todos estos años, escuchándome y aconsejándome, compartiendo conmigo momentos inolvidables y que me han permitido mantener el optimismo y reírme cuando más falta me hacía.

Nada de esto hubiera sido posible sin mis padres. Juntos me proporcionaron la mejor educación posible, fomentaron el valor del esfuerzo y el sentido crítico, me animaron siempre a seguir adelante y conseguir el éxito en mis proyectos. Gracias a mi madre, luchadora incansable, cuya trayectoria vital para mi es un ejemplo de perseverancia y generosidad. Gracias a mi padre, aunque ya no está con nosotros, lo tengo presente siempre en mis pensamientos y cuyo legado está implícito en mis valores y actos. Gracias a mi hermano y amigo Damián, compañero de aventuras e infortunios, su apoyo y sentido crítico siempre ha sido fundamental en las decisiones de mayor envergadura que he tomado.

Por último, gracias a mi nueva familia, a Nacho, a quien conocí en mi país de acogida y segundo hogar, y sin el que no hubiera logrado sentirme en casa estando tan lejos de los míos, y construirme un presente y un porvenir del que me siento afortunado. Con él, he aprendido el significado real de la solidaridad. Desde el inmenso cariño y admiración que siento por su persona, le doy las gracias por haberme acompañado y apoyado en este viaje. Seguiremos juntos caminando y superando los obstáculos que se puedan presentar, en el sinuoso pero fascinante trecho delineado por la experiencia única que es vivir.

## FINANCIACIÓN

Este trabajo de Tesis Doctoral se realiza en el contexto de los siguientes proyectos de investigación:

1. **Código:** SG-BIP.

**Nombre del proyecto:** Evolución de las alteraciones neuroanatómicas en trastorno bipolar de inicio temprano y mecanismos etiofisiopatológicos implicados.

**Convocatoria/Expediente:** PI10/01920.

**Participantes:** Pacientes con Trastorno Bipolar.

**Agencia financiadora:** F. I. S. Carlos III, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades.

2. **Código:** BIP/MDD.

**Nombre del proyecto:** Mecanismos etiofisiopatológicos comunes y diferenciales implicados en el trastorno bipolar y la depresión mayor de inicio temprano.

**Convocatoria/Expediente:** PI14/02069.

**Participantes:** Pacientes con Trastorno Bipolar y Trastorno Depresivo Mayor.

**Agencia financiadora:** F. I. S. Carlos III, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades.

3. **Código:** TAIT-GM.

**Nombre del proyecto:** Estudio de seguimiento "TAiT" de casos con trastornos afectivos de inicio temprano y controles.

**Convocatoria/Expediente:** N/A.

**Participantes:** Pacientes con Trastorno Bipolar y Trastorno Depresivo Mayor.

**Agencia financiadora:** N/A.



# INDICE



# ÍNDICE

<b>Índice</b>	<b>15</b>
<b>Índice de tablas</b>	<b>23</b>
<b>Índice de figuras</b>	<b>25</b>
<b>Abreviaturas</b>	<b>27</b>
<b>Resumen</b>	<b>29</b>
<b>Summary</b>	<b>33</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>37</b>
<b>1. Características del trastorno bipolar en niños y adolescentes</b>	<b>39</b>
1.1. Epidemiología	39
1.2. Historia natural	40
1.2.1. Factores de riesgo familiares	40
1.2.2. Factores de riesgo ambientales	42
1.2.3. Pródromos	44
1.2.4. Presentación clínica	47
1.2.5. Estabilidad diagnóstica	48
1.2.6. Pronóstico	50
1.3. Evaluación y criterios diagnósticos	51
1.4. Diagnóstico diferencial y comorbilidad	55
1.5. Tratamiento	59
<b>2. Inflamación</b>	<b>62</b>
2.1. La inflamación y los tipos de respuesta inmune	62
2.2. Mediadores de inflamación	64
2.2.1. Citoquinas	66
2.2.2. Metabolitos del ácido araquidónico	72
2.3. Vías de señalización: NF-κB	75
<b>3. Neuroinflamación y neuroplasticidad</b>	<b>77</b>
3.1. Neuroinflamación	77
3.2. Inflamación y neuroplasticidad.	80
<b>4. Estrés oxidativo</b>	<b>85</b>
4.1. Formación de ROS y RNS	88
4.2. Estrés oxidativo y daño oxidativo	90
4.3. ROS y RNS como moduladores de la respuesta inflamatoria	92
4.4. Estrés oxidativo y neuroinflamación	95

<b>5. Inflamación en el trastorno bipolar</b>	<b>99</b>
5.1. Inflamación y patofisiología	99
5.2. Marcadores de inflamación en el trastorno bipolar y diferencias respecto a controles sanos y pacientes con otros trastornos psiquiátricos	102
5.3. Marcadores de Inflamación, fases afectivas y manifestaciones clínicas	107
5.4. Psicosis e inflamación	111
5.5. Neurotrofinas y factores relacionados con la neuroinflamación en el trastorno bipolar	114
5.6. Efectos en la inflamación de estabilizadores del estado de ánimo y otros fármacos usados en el trastorno bipolar	116
<b>6. Estrés oxidativo en el trastorno bipolar</b>	<b>118</b>
6.1. Estrés oxidativo y fisiopatología	118
6.2. Marcadores de estrés oxidativo en el trastorno bipolar y diferencias respecto a controles sanos y pacientes con otros trastornos psiquiátricos	120
6.3. Marcadores de estrés oxidativo, fases afectivas y manifestaciones clínicas	123
6.4. Psicosis y estrés oxidativo	126
6.5. Neurotrofinas y estrés oxidativo en el trastorno bipolar	127
6.6. Efectos en el estrés oxidativo de estabilizadores de ánimo y otros fármacos usados en el trastorno bipolar	129
<b>II. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>131</b>
<b>III. HIPÓTESIS</b>	<b>137</b>
<b>IV. OBJETIVOS</b>	<b>141</b>
<b>V. MÉTODO</b>	<b>145</b>
<b>1. Diseño y ámbito del estudio</b>	<b>147</b>
<b>2. Sujetos</b>	<b>147</b>
2.1. Criterios de inclusión y exclusión para pacientes con trastorno bipolar	147
2.2. Criterios de inclusión y exclusión para controles sanos	148
<b>3. Aspectos éticos</b>	<b>149</b>
<b>4. Método</b>	<b>149</b>
4.1. Entrevista clínica	150
4.2. Instrumentos de evaluación clínica	154
4.3. Evaluación de cociente intelectual	158
4.4. Obtención de muestras biológicas y determinación de marcadores bioquímicos	158
<b>5. Análisis estadísticos</b>	<b>161</b>

<b>VI. RESULTADOS</b>	<b>163</b>
<b>1. Descripción de la muestra</b>	<b>165</b>
1.1. Características sociodemográficas de la muestra	165
1.2. Diferencias entre pacientes con TB y controles	165
1.2.1. Antecedentes psiquiátricos familiares	165
1.2.2. Alteraciones en desarrollo psicomotor y del lenguaje	167
1.2.3. Fracaso escolar	167
1.2.4. Consumo de sustancias	168
1.2.5. Antropométricos	169
1.2.6. Perfil metabólico	170
1.2.7. Hormonas	171
1.2.8. Serie blanca	171
1.3. Características clínicas de pacientes con TB	172
1.3.1. Tipo de trastorno bipolar	172
1.3.2. Comorbilidad psiquiátrica	172
1.3.3. Historia previa de síntomas	173
1.3.4. Curso previo de la enfermedad	174
1.3.5. Ajuste premórbido	175
1.3.6. Funcionamiento	175
1.3.7. Síntomas afectivos	176
1.3.8. Síntomas psicóticos	177
1.3.9. Gravedad de la enfermedad	178
1.3.10. Tratamiento psicofarmacológico previo	178
1.3.11. Tratamiento psicofarmacológico actual	179
1.3.12. Comorbilidad no psiquiátrica y tratamiento no farmacológico	180
1.4. Diferencias clínicas entre pacientes con TB y TB-1/TB-2	181
1.4.1. Características sociodemográficas	181
1.4.2. Antecedentes psiquiátricos familiares	181
1.4.3. Alteraciones en desarrollo psicomotor y del lenguaje	182
1.4.4. Consumo de sustancias	182
1.4.5. Perfil metabólico	182
1.4.6. Comorbilidad psiquiátrica	182
1.4.7. Historia previa de síntomas	182
1.4.8. Ajuste premórbido	184
1.4.9. Curso previo de enfermedad	185
1.4.10. Funcionamiento	186
1.4.11. Gravedad de la enfermedad	186
<b>2. Marcadores de inflamación, estrés oxidativo y neuronales</b>	<b>187</b>
2.1. Diferencias entre pacientes con TB y controles	187
2.1.1. Diferencias en marcadores de inflamación entre pacientes con TB y controles	187

2.1.2. Diferencias en marcadores de estrés oxidativo entre pacientes con TB y controles	190
2.1.3. Diferencias en marcadores neuronales entre pacientes con TB y controles	194
2.1.4. Marcadores de inflamación, estrés oxidativo y marcadores neuronales controlados por confusores	195
2.2. Marcadores de inflamación y estrés oxidativo en TB y TB-NOS	196
2.2.1. Diferencias en marcadores de inflamación entre pacientes con TB-NOS y TB-1/TB-2	196
2.2.2. Diferencias en marcadores de estrés oxidativo entre pacientes con TB-NOS y TB-1/TB-2	197
2.2.3. Diferencias en neurotrofinas entre pacientes con TB-NOS y TB-1/TB-2	198
2.3. Marcadores de inflamación y estrés oxidativo y su relación con variables clínicas en pacientes con TB	198
2.3.1. Antecedentes psiquiátricos familiares	198
2.3.2. Comorbilidad psiquiátrica	199
2.3.3. Historia previa de síntomas	200
2.3.4. Número de episodios afectivos desde el diagnóstico de TB	204
2.3.5. Número de ingresos hospitalarios desde el diagnóstico de TB	207
2.3.6. Episodios depresivos	207
2.3.7. Episodios hipomaniacos y maniacos	208
2.3.8. Síntomas psicóticos	210
2.3.9. Ajuste premórbido	211
2.3.10. Funcionamiento	214
2.3.11. Gravedad de la enfermedad	215
2.3.12. Tratamiento antipsicótico previo y actual	216
2.4. Neurotrofinas y su relación con variables clínicas en pacientes con TB	218
2.4.1. Antecedentes psiquiátricos familiares	218
2.4.2. Comorbilidad psiquiátrica	218
2.4.3. Historia previa de síntomas	218
2.4.4. Número de episodios afectivos desde el diagnóstico de TB	220
2.4.5. Número de ingresos hospitalarios desde el diagnóstico de TB	220
2.4.6. Episodios depresivos	221
2.4.7. Episodios hipomaniacos y maniacos	221
2.4.8. Síntomas psicóticos	222
2.4.9. Ajuste premórbido	222
2.4.10. Funcionamiento	223
2.4.11. Gravedad de la enfermedad	223
2.4.12. Tratamiento antipsicótico previo y actual	223

<b>VII. DISCUSIÓN</b>	<b>225</b>
<b>1. Características de la muestra</b>	<b>227</b>
1.1. Diferencias entre pacientes con TB y controles	227
1.2. Características clínicas de los pacientes con TB	230
1.3. Diferencias clínicas entre pacientes con TB-NOS y TB-1/TB-2	232
<b>2. Marcadores de inflamación, estrés oxidativo y neuronales en pacientes con TB y controles</b>	<b>234</b>
2.1. Marcadores pro-inflamatorios	234
2.2. Marcadores anti-inflamatorios	236
2.3. Marcadores oxidantes	237
2.4. Marcadores antioxidantes	238
2.5. Marcadores neuronales	239
<b>3. Marcadores de inflamación, estrés oxidativo y neuronales en pacientes con TB-NOS y TB-1/TB-2</b>	<b>242</b>
<b>4. Marcadores de inflamación, estrés oxidativo y neuronales y su relación con variables clínicas en pacientes con TB</b>	<b>244</b>
4.1. Antecedentes psiquiátricos y comorbilidad	244
4.2. Curso previo de la enfermedad	245
4.3. Episodios afectivos y síntomas psicóticos	246
4.4. Funcionamiento y gravedad de la enfermedad	249
4.5. Tratamiento farmacológico previo y actual	250
4.6. Limitaciones	252
4.7. Fortalezas	253
4.8. Conclusión general e implicaciones para el futuro	254
<b>VIII. CONCLUSIONES</b>	<b>257</b>
<b>IX. REFERENCIAS</b>	<b>261</b>



## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> <i>Tasas de prevalencia de síntomas prodrómicos en el TB</i>	45
<b>Tabla 2.</b> <i>Criterios diagnósticos para episodio maniaco, hipomaniaco y mixto según DSM-IV-TR</i>	53
<b>Tabla 3.</b> <i>Criterios diagnósticos para episodio depresivo según DSM-IV-TR</i>	54
<b>Tabla 4.</b> <i>Efectos de la comorbilidad en el tratamiento del TB</i>	55
<b>Tabla 5.</b> <i>Prevalencia de comorbilidad psiquiátrica en el TB de inicio temprano estratificada por edad de inicio</i>	56
<b>Tabla 6.</b> <i>Fármacos de elección para manía, depresión y de mantenimiento en el TB de inicio temprano</i>	60
<b>Tabla 7.</b> <i>Mediadores celulares de la inflamación</i>	65
<b>Tabla 8.</b> <i>Mediadores moleculares de la inflamación</i>	66
<b>Tabla 9.</b> <i>Funciones y perfil inflamatorio de citoquinas</i>	68
<b>Tabla 10.</b> <i>Funciones y perfil inflamatorio de prostaglandinas</i>	73
<b>Tabla 11.</b> <i>Función y perfil inflamatoria de NF-kB y mediadores relacionados</i>	76
<b>Tabla 12.</b> <i>Vías de acceso al Sistema Nervioso Central de mediadores inflamadores periféricos</i>	78
<b>Tabla 13.</b> <i>Funciones de neurotrofinas</i>	80
<b>Tabla 14.</b> <i>Efectos de NGF en células inmunes purificadas</i>	82
<b>Tabla 15.</b> <i>Especies reactivas del oxígeno (ROS) y del nitrógeno (RNS)</i>	85
<b>Tabla 16.</b> <i>Mediadores de estrés oxidativo y nitrosativo según perfil oxidante o antioxidante</i>	92
<b>Tabla 17.</b> <i>Marcadores de inflamación en el TB.</i>	105
<b>Tabla 18.</b> <i>Principales hallazgos de estudios seleccionados en relación a marcadores de inflamación y las fases afectivas y manifestaciones clínicas del TB</i>	110
<b>Tabla 19.</b> <i>Marcadores de estrés oxidativo en el TB.</i>	122
<b>Tabla 20.</b> <i>Principales hallazgos de estudios seleccionados en relación a marcadores de estrés oxidativo y las fases afectivas y manifestaciones clínicas del TB</i>	125
<b>Tabla 21.</b> <i>Valores percentil 90 de presión arterial por grupos de edad y sexo en niños y adolescentes españoles</i>	152
<b>Tabla 22.</b> <i>Criterios diagnósticos para síndrome metabólico en adolescentes (ATP-III)</i>	152
<b>Tabla 23.</b> <i>Datos sociodemográficos de pacientes con TB y controles</i>	165
<b>Tabla 24.</b> <i>Antecedentes psiquiátricos familiares en pacientes con TB y controles</i>	165
<b>Tabla 25.</b> <i>Alteraciones en el desarrollo en pacientes con TB y controles</i>	167
<b>Tabla 26.</b> <i>Edad de inicio y prevalencia en el consumo de sustancias tóxicas</i>	169
<b>Tabla 27.</b> <i>Datos antropométricos en pacientes con TB y controles</i>	169
<b>Tabla 28.</b> <i>Valor medio de componentes de perfil metabólico en pacientes con TB y controles</i>	170
<b>Tabla 29.</b> <i>Síndrome metabólico en pacientes con TB y controles</i>	171

<b>Tabla 30.</b> <i>Niveles hormonales en pacientes con TB y controles</i>	171
<b>Tabla 31.</b> <i>Componentes de serie blanca en pacientes con TB y controles</i>	171
<b>Tabla 32.</b> <i>Edad media de inicio por tipo de síntoma y categoría diagnóstica de TB</i>	173
<b>Tabla 33.</b> <i>Diferencias en ajuste premórbido entre pacientes con TB y controles</i>	175
<b>Tabla 34.</b> <i>Diferencias en puntuación de PANSS entre pacientes con TB y controles</i>	178
<b>Tabla 35.</b> <i>Tratamiento psicofarmacológico previo: Edad de inicio y duración media</i>	179
<b>Tabla 36.</b> <i>Tratamiento antipsicótico: Duración y dosis en mEq de clorpromazina</i>	179
<b>Tabla 37.</b> <i>Datos sociodemográficos de pacientes con TB-NOS y TB</i>	181
<b>Tabla 38.</b> <i>Antecedentes psiquiátricos familiares en pacientes con TB-NOS y TB</i>	181
<b>Tabla 39.</b> <i>Diferencias en síntomas previos entre TB-NOS y TB</i>	183
<b>Tabla 40.</b> <i>Diferencias en ajuste premórbido según PAS entre pacientes con TB-NOS y TB</i>	184
<b>Tabla 41.</b> <i>Marcadores de inflamación en pacientes con TB y controles</i>	187
<b>Tabla 42.</b> <i>Marcadores de inflamación en pacientes con TB y controles. Excluidos outliers</i>	190
<b>Tabla 43.</b> <i>Marcadores de estrés oxidativo en pacientes con TB y controles</i>	191
<b>Tabla 44.</b> <i>Marcadores de inflamación en pacientes con TB y controles. Excluidos outliers</i>	191
<b>Tabla 45.</b> <i>Marcadores neuronales en pacientes con TB y controles</i>	195
<b>Tabla 46.</b> <i>Asociación entre marcadores de inflamación y estrés oxidativo y TB</i>	196
<b>Tabla 47.</b> <i>Marcadores de inflamación en pacientes con TB-NOS y TB (1 y 2)</i>	197
<b>Tabla 48.</b> <i>Marcadores de estrés oxidativo en pacientes con TB-NOS y TB (1 y 2)</i>	197
<b>Tabla 49.</b> <i>Marcadores neuronales en pacientes con TB-NOS y TB (1 y 2)</i>	198
<b>Tabla 50.</b> <i>Antecedentes psiquiátricos familiares y marcadores de inflamación y estrés oxidativo en pacientes con TB</i>	199
<b>Tabla 51.</b> <i>Comorbilidad y marcadores de inflamación y estrés oxidativo en pacientes con TB</i>	200
<b>Tabla 52.</b> <i>Marcadores de inflamación y estrés oxidativo en pacientes con TB en relación a síntomas previos al diagnóstico</i>	201
<b>Tabla 53.</b> <i>Marcadores de inflamación y estrés oxidativo en relación a número de episodios afectivos.</i>	206
<b>Tabla 54.</b> <i>Marcadores de inflamación y estrés oxidativo en relación a episodio depresivo (HDRS)</i>	208
<b>Tabla 55.</b> <i>Marcadores de inflamación y estrés oxidativo en relación a episodios hipomaniaco y maniaco (YRMS)</i>	209
<b>Tabla 56.</b> <i>Marcadores de inflamación y estrés oxidativo en pacientes con TB según la presencia de síntomas psicóticos</i>	211
<b>Tabla 57.</b> <i>Marcadores de inflamación y estrés oxidativo en relación a ajuste premórbido en adolescencia (PAS tardía) en pacientes con TB</i>	213
<b>Tabla 58.</b> <i>Marcadores de inflamación y estrés oxidativo en pacientes con TB entre pacientes con y sin tratamiento antipsicótico</i>	216
<b>Tabla 59.</b> <i>Marcadores de inflamación y estrés oxidativo en pacientes con TB según la dosis de tratamiento antipsicótico (mEq de clorpromazina)</i>	217

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> <i>Activación de respuesta inflamatoria</i>	64
<b>Figura 2.</b> <i>Cascada inflamatoria</i>	72
<b>Figura 3.</b> <i>Vía de NF-kB</i>	75
<b>Figura 4.</b> <i>Diferencias en respuesta inmune central y periférica</i>	77
<b>Figura 5.</b> <i>Activación de microglía y muerte neuronal</i>	79
<b>Figura 6.</b> <i>BDNF y neuroplasticidad</i>	81
<b>Figura 7.</b> <i>Activación de vías anti-inflamatorias por NGF y TrKA</i>	83
<b>Figura 8.</b> <i>Efectos neurotróficos e inflamatorios de NSE</i>	84
<b>Figura 9.</b> <i>Estrés oxidativo. Desequilibrio entre producción y eliminación de especies reactivas</i>	85
<b>Figura 10.</b> <i>Efectos de ROS y RNS en homeostasis celular</i>	86
<b>Figura 11.</b> <i>Fuentes y respuestas celulares a ROS</i>	87
<b>Figura 12.</b> <i>Formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactivas de nitrógeno (RNS)</i>	89
<b>Figura 13.</b> <i>Estrés oxidativo, señalización REDOX y autofagia, muerte celular vs supervivencia</i>	91
<b>Figura 14.</b> <i>Mecanismo de regulación indirecta para tirosina quinasas mediado por ROS</i>	94
<b>Figura 15.</b> <i>Estrés oxidativo y neuroinflamación</i>	96
<b>Figura 16.</b> <i>Control de la activación microglial por NFkB y MAPKs</i>	97
<b>Figura 17.</b> <i>La inflamación y su relación con los trastornos afectivos y ansiosos</i>	99
<b>Figura 18.</b> <i>Antecedentes psiquiátricos familiares en pacientes con TB y controles</i>	166
<b>Figura 19.</b> <i>Alteraciones en el desarrollo en pacientes con TB y controles</i>	167
<b>Figura 20.</b> <i>Fracaso escolar en pacientes con TB y controles</i>	167
<b>Figura 21.</b> <i>Numero de sustancias consumidas en pacientes con TB y controles</i>	168
<b>Figura 22.</b> <i>Consumo por sustancia y grupo</i>	168
<b>Figura 23.</b> <i>Sobrepeso y obesidad en pacientes y controles</i>	169
<b>Figura 24.</b> <i>Cumplimiento de criterios para síndrome metabólico en pacientes y controles</i>	170
<b>Figura 25.</b> <i>Distribución de pacientes según tipo de TB y episodio afectivo</i>	172
<b>Figura 26.</b> <i>Número y diagnósticos comórbidos en pacientes con TB</i>	172
<b>Figura 27.</b> <i>Síntomas previos más frecuentes en pacientes con TB</i>	173
<b>Figura 28.</b> <i>Número de episodios y hospitalizaciones previas en pacientes con TB</i>	174
<b>Figura 29.</b> <i>Duración de episodios y hospitalizaciones previas en pacientes con TB</i>	174
<b>Figura 30.</b> <i>Nivel de ajuste premórbido en pacientes durante infancia, adolescencia temprana y tardía</i>	175
<b>Figura 31.</b> <i>Nivel de funcionamiento en pacientes según c-GAS</i>	176
<b>Figura 32.</b> <i>Grado de depresión en pacientes según HDRS</i>	176
<b>Figura 33.</b> <i>Tipo de episodio en pacientes según YMRS</i>	177

<b>Figura 34.</b> <i>Distribución de subescalas de PANSS en pacientes</i>	177
<b>Figura 35.</b> <i>Gravedad de la enfermedad e intentos de suicidio en pacientes</i>	178
<b>Figura 36.</b> <i>Tratamiento psicofarmacológico previo: Prevalencia por tipo de fármaco</i>	179
<b>Figura 37.</b> <i>Tratamiento antipsicótico: Prevalencia por fármaco</i>	179
<b>Figura 38.</b> <i>Tratamiento estabilizador: Prevalencia por fármaco</i>	179
<b>Figura 39.</b> <i>Síntomas específicos previos al diagnóstico en pacientes con TB-NOS y TB</i>	183
<b>Figura 40.</b> <i>Nivel de ajuste premórbido según PAS en pacientes con TB-NOS y TB durante infancia y adolescencia temprana</i>	184
<b>Figura 41.</b> <i>Número de episodios y hospitalizaciones previas en pacientes con TB-NOS y TB</i>	185
<b>Figura 42.</b> <i>Duración de episodios y hospitalizaciones previas en pacientes con TB-NOS y TB</i>	185
<b>Figura 43.</b> <i>Nivel de funcionamiento según c-GAS en pacientes con TB-NOS y TB</i>	186
<b>Figura 44.</b> <i>Gravedad de la enfermedad según CGI en pacientes con TB-NOS y TB</i>	186
<b>Figura 45.</b> <i>Marcadores de inflamación en pacientes con TB y controles</i>	188
<b>Figura 46.</b> <i>Marcadores de estrés oxidativo en pacientes con TB y controles</i>	192
<b>Figura 47.</b> <i>Marcadores neuronales en pacientes con TB y controles</i>	194
<b>Figura 48.</b> <i>Niveles de TNF<math>\alpha</math>, GSGG y GSH total en relación al número de síntomas maníacos en pacientes con TB</i>	202
<b>Figura 49.</b> <i>Niveles de marcadores de inflamación y estrés oxidativo en relación a número de episodios afectivos desde el diagnóstico del TB</i>	204
<b>Figura 50.</b> <i>Niveles de IL-5 en relación a nivel de ajuste premórbido en la infancia (PAS)</i>	212
<b>Figura 51.</b> <i>Niveles de marcadores de inflamación y estrés oxidativo en relación a nivel de ajuste premórbido tardío (PAS)</i>	213
<b>Figura 52.</b> <i>Niveles de GSH en relación a nivel de funcionamiento (c-GAS)</i>	214
<b>Figura 53.</b> <i>Niveles de IL-1<math>\beta</math> en relación a gravedad de la enfermedad en pacientes con TB</i>	215
<b>Figura 54.</b> <i>Niveles de TNF-<math>\alpha</math> R1e IL-6 en relación a intentos de suicidio en pacientes con TB</i>	216
<b>Figura 55.</b> <i>Niveles de NSE en relación al número de síntomas depresivos previos al diagnóstico de TB</i>	219
<b>Figura 56.</b> <i>Niveles de NSE en relación a número de episodios afectivos desde el diagnóstico de TB</i>	220
<b>Figura 57.</b> <i>Niveles de NSE en relación a número de ingresos hospitalarios desde el diagnóstico de TB</i>	221
<b>Figura 58.</b> <i>Niveles de NSE en relación a nivel de ajuste premórbido en la infancia (PAS infancia)</i>	223

## ABREVIATURAS

<b>ANOVA</b>	Análisis de la varianza
<b>AOPP</b>	Productos de oxidación avanzada de proteínas
<b>BDNF</b>	Factor de crecimiento neurotrófico derivado del cerebro
<b>C-GAS</b>	<i>Children's Global Assessment Scale</i> (Escala de Evaluación Global para Niños)
<b>CAT</b>	Catalasa
<b>CI</b>	Coeficiente Intelectual
<b>COX-2</b>	Ciclo-oxigenasa
<b>CS</b>	Controles Sanos
<b>CTLs</b>	Linfocitos T citotóxicos CD8 <sup>+</sup>
<b>DAMP</b>	Patrón molecular asociado a daño
<b>DSM</b>	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales)
<b>ESEP</b>	Estatus Socio-Económico Parental
<b>FEP</b>	Primer Episodio Psicótico
<b>GPx</b>	Glutación peroxidasa
<b>GSGG</b>	Glutación oxidado
<b>GSH-To</b>	Glutación total
<b>GSH-L</b>	Glutación libre
<b>GST</b>	Glutación transferasa
<b>HDRS</b>	<i>Hamilton Depression Rating Scale</i> (Escala de Hamilton para la evaluación de la depresión)
<b>IC</b>	Intervalo de Confianza
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Interferón gamma
<b>IKB-<math>\alpha</math></b>	Factor inhibidor alfa del NF-kB
<b>ILCs</b>	Células linfoides innatas
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	Interleucina 1 beta
<b>IL-6</b>	Interleucina 6
<b>IL-6R</b>	Receptor soluble de IL-6
<b>IL-12</b>	Interleucina 12
<b>IL-18</b>	Interleucina 18
<b>iNOS</b>	Óxido nítrico sintasa (inducible)
<b>IMC</b>	Índice de Masa Corporal
<b>K-SADS-PL</b>	<i>Schedule for Affective Disorder and Schizophrenia for School Age Children – Present and Lifetime Version</i> (Entrevista de Diagnóstico Psiquiátrico para Niños y Adolescentes, versión de diagnóstico presente y a lo largo de la vida)
<b>LOOH</b>	Metabolitos de peroxidación lipídica
<b>MCP-1</b>	Proteína quimioatrayente de monocitos 1
<b>MDA</b>	Malondialdehído
<b>NF-kB</b>	Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas

<b>NK</b>	Células asesinas naturales
<b>NO</b>	Óxido nítrico
<b>NSE</b>	Enolasa neuronal específica
<b>OR</b>	<i>Odds Ratio</i>
<b>OSI</b>	Índice de estrés oxidativo
<b>PAS</b>	<i>Premorbid Adjustment Scale</i> (Escala de Ajuste Premórbido)
<b>PAMPS</b>	Patrones moleculares asociados a patógenos
<b>PCC</b>	Proteínas con grupos carbonilo
<b>PGE<sub>2</sub></b>	Prostaglandina E <sub>2</sub>
<b>PMBC</b>	Células de sangre mononuclear periférica
<b>PPR</b>	Receptores de reconocimiento de patrones moleculares
<b>PPAR-<math>\gamma</math></b>	Receptor activado por proliferadores de peroxisoma gamma
<b>Ratio TrKB</b>	Ratio TrKB-FL/TrKB-T1
<b>RR</b>	Riesgo Relativo
<b>RNS</b>	Especies Reactivas de Nitrógeno
<b>ROS</b>	Especies Reactivas de Oxígeno
<b>SOD</b>	Superóxido dismutasa
<b>SNC</b>	Sistema Nervioso Central
<b>S100-B</b>	Proteína ligante de calcio S100-B
<b>TAC</b>	Capacidad total antioxidante
<b>TACE</b>	Enzima convertidora de TNF- $\alpha$
<b>TAS</b>	Estatus total antioxidante
<b>TOS</b>	Estatus total oxidante
<b>TB</b>	Trastorno Bipolar
<b>TB-1</b>	Trastorno Bipolar Tipo 1
<b>TB-2</b>	Trastorno Bipolar Tipo 2
<b>TB-NOS</b>	Trastorno Bipolar No Especificado
<b>TBARS</b>	Sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico
<b>TDAH</b>	Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad
<b>TDM</b>	Trastorno Depresivo Mayor
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Factor de necrosis tumoral alfa
<b>TNF-<math>\alpha</math>-R1</b>	Receptor 1 de factor de necrosis tumoral alfa
<b>TNF-<math>\alpha</math>-R2</b>	Receptor 2 de factor de necrosis tumoral alfa
<b>TOC</b>	Trastorno Obsesivo Compulsivo
<b>TOD</b>	Trastorno Oposicionista Desafiante
<b>TRAP</b>	Concentraciones de la capacidad antioxidante
<b>TrKA</b>	Receptor de tirosina quinasa A
<b>TUS</b>	Trastorno por Uso de Sustancias
<b>YMRS</b>	<i>Young Mania Rating Scale</i> (Escala de Young para la Evaluación de la Manía)
<b>15-d-PGJ<sub>2</sub></b>	15-deoxi-delta-12, 14-Prostaglandina J <sub>2</sub>

## **RESUMEN**

### **Estrés oxidativo e inflamación en el trastorno bipolar de inicio temprano**

#### **Introducción**

El trastorno bipolar (TB) es un trastorno afectivo crónico que afecta a más del 1% de la población y representa una de las mayores causas de discapacidad entre los jóvenes (Alonso et al. 2011). Entre el 40 y el 60% de los individuos lo desarrollan antes de los 21 años de edad (Perlis et al. 2009; Coryell et al. 2013).

Hay creciente evidencia que señala que la inflamación y el estrés oxidativo desempeñan un papel fundamental en la patofisiología del TB y que pueden estar involucrados en el desarrollo de la enfermedad y de los síntomas (Tu et al. 2017; Akarsu et al. 2018; Tang et al. 2021). Ambas vías convergen, ya que la activación del sistema inmune y la liberación de mediadores inflamatorios se asocia con un aumento del estrés oxidativo y la generación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ROS y RNS). Por otra parte, las ROS y RNS son capaces de inducir la respuesta inflamatoria porque actúan como reguladores de vías de señalización (Felger and Miller 2012; Felger 2018).

La mayor parte de los estudios existentes para evaluar marcadores de estrés oxidativo e inflamación en TB han sido realizados en adultos, mientras que el presente estudio se ha realizado en población infanto-juvenil. Por ello, los pacientes incluidos están en fases iniciales de la enfermedad.

A través de este estudio se profundiza en el conocimiento del papel de la inflamación y el estrés oxidativo en relación a las manifestaciones y curso clínico del TB. Eventualmente, el conocimiento adquirido por este y otros estudios podría favorecer el establecimiento de marcadores en el TB y el diseño de nuevas dianas terapéuticas.

#### **Objetivos:**

Este trabajo se realiza para explorar las diferencias en los niveles de marcadores de inflamación y estrés oxidativo entre pacientes con TB de inicio temprano y controles sanos, así como entre pacientes con TB-1, TB-2 y TB no especificado. Por otra parte, en este estudio también se explora la relación entre dichos marcadores y las manifestaciones clínicas, el curso clínico previo, el funcionamiento y la gravedad de los pacientes con TB.

## **Metodología:**

Este estudio es observacional y transversal, y se ha realizado en el área sanitaria correspondiente a la Unidad de Psiquiatría de Adolescentes del Servicio de Psiquiatría del Niño y el Adolescente del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM).

Como criterios de inclusión tanto para pacientes como controles se consideraron una edad igual o menor a 18 años y el consentimiento informado. En el caso de pacientes se requirió el diagnóstico de TB con un inicio anterior a los 18 años de edad.

A cada uno de los participantes se le realizó por médicos psiquiatras una evaluación clínica que incluyó la aplicación de instrumentos y escalas, así como una obtención de una muestra sanguínea y de orina.

Las muestras se procesaron y se obtuvieron niveles de IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TNF $\alpha$ R1, TNF $\alpha$ R2, TACE, MCP1, PGE2, 15-d-PGJ2, NF-kB, I $\kappa$ B- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$ , S100-B, iNOS, COX-2, NO, GSGG, MDA, GSH-total, GSH-libre, TAS, GPx, SOD, CAT, BDNF, TrKA, Ratio TrKB y NSE.

La distribución de las variables de la muestra se analizó mediante estadística descriptiva. Para el análisis de las variables continuas se utilizaron pruebas paramétricas o no paramétricas. Para contrastar la asociación existente entre variables categóricas se utilizó la prueba de  $\chi^2$  de Pearson o la prueba exacta de Fisher. Las variables continuas se compararon mediante la prueba t de Student o el análisis de la varianza (ANOVA). Para las comparaciones de variables paramétricas entre más de dos grupos, se realizaron pruebas post-hoc. Para comparar variables no paramétricas se utilizaron las pruebas de Kruskal-Wallis y el test de Mann – Whitney. La asociación entre variables continuas se determinó mediante los análisis de correlación de Pearson o de Spearman.

## **Resultados:**

En este estudio se ha encontrado que en el TB de inicio temprano hay incremento (1L1- $\beta$  y TNF- $\alpha$ ) y reducción (IL-6 y TACE) de mediadores pro-inflamatorios.

Por otro lado, se ha encontrado que en el TB de inicio temprano hay una reducción de la respuesta anti-inflamatoria (disminución de 15-d-PGJ<sub>2</sub> y del receptor TNF- $\alpha$  R2) y de la actividad antioxidante (disminución de TAS, GSH libre, GPx y SOD), así como un incremento de la actividad oxidante (aumento de NO, MDA y GSGG). Además, los pacientes con TB de inicio temprano presentan una menor expresión del receptor TrKB.

Respecto a la relación entre los marcadores evaluados y las manifestaciones clínicas, los síntomas psicóticos se relacionaron con una reducción de la actividad antioxidante (TAS, GSH) e incremento de la actividad oxidante (MDA). Además, la gravedad de los síntomas psicóticos se relacionó con el incremento de la citoquina pro-inflamatoria  $IFN\gamma$ , y se encontró una correlación negativa entre síntomas psicóticos positivos y la actividad antioxidante (TAS y GSH) y una correlación positiva entre síntomas psicóticos negativos y  $15\text{-d-PGJ}_2$ .

Por otro lado, en nuestro estudio en el TB de inicio temprano hay una correlación negativa entre mejor funcionamiento y los niveles de la citoquina pro-inflamatoria  $IFN\text{-}\gamma$ , y una correlación positiva entre mejor funcionamiento y los niveles de la enzima antioxidante SOD. Además, la gravedad de la enfermedad se relaciona con los niveles de la citoquina pro-inflamatoria  $1L1\text{-}\beta$ , mientras que  $TNF\text{-}\alpha$ ,  $R1$  e  $IL\text{-}6$  que también tienen actividad pro-inflamatoria, están relacionadas con los intentos de suicidio.

Respecto a las diferencias entre pacientes con TB-NOS y pacientes con TB-1 y TB-2 solo se encontró reducción de TAS.

### **Conclusiones:**

Este estudio identifica diferencias en marcadores de inflamación y estrés oxidativo entre pacientes con TB de inicio temprano y controles sanos. Por otra parte, en pacientes con TB se identifica la relación de dichos marcadores con la presencia y gravedad de algunas manifestaciones clínicas, la gravedad de la enfermedad y el funcionamiento, entre otros parámetros.

Las principales limitaciones de este estudio son su diseño transversal y el tamaño muestral, lo que pudo haber limitado la capacidad para detectar más diferencias entre grupos e identificar otras posibles relaciones entre marcadores y manifestaciones clínicas.



## **SUMMARY**

### **Oxidative stress and inflammation in early onset bipolar disorder**

#### **Introduction:**

Bipolar disorder (BD) is a chronic affective disorder that affects more than 1% of the population and represents one of the leading causes of disability among young people (Alonso et al. 2011). Between 40 and 60% of individuals develop the disorder before the age of 21 (Perlis et al. 2009; Coryell et al. 2013).

There is growing evidence that inflammation and oxidative stress play a fundamental role in the pathophysiology of BD and that they may be involved in the development of the disease and its symptoms (Tu et al. 2017; Akarsu et al. 2018; Tang et al. 2021). Both pathways converge, since the activation of the immune system and the release of inflammatory mediators is associated with an increase in oxidative stress and the generation of reactive oxygen and nitrogen species (ROS and RNS). On the other hand, ROS and RNS are capable of inducing the inflammatory response because they act as regulators of signaling pathways (Felger and Miller 2012; Felger 2018).

Most of the existing studies to evaluate markers of oxidative stress and inflammation in bipolar disorder have been carried out in adults, while the present study has been carried out in a child and adolescent population. Therefore, the patients included are in the early stages of the disease.

Through this study, the knowledge of the role of inflammation and oxidative stress in relation to the manifestations and clinical course of BD is deepened. Eventually, the knowledge BD and the design of new therapeutic targets.

#### **Objectives:**

This work is carried out to explore the differences in the levels of markers of inflammation and oxidative stress between patients with early-onset TB and healthy controls, as well as between patients with TB-1, TB-2 and TB not otherwise specified. On the other hand, this study also explores the relationship between these markers and clinical manifestations, previous clinical course, functioning and severity of TB patients.

## **Method:**

This study is observational and cross-sectional, and has been carried out in the health area corresponding to the Adolescent Psychiatry Unit of the Child and Adolescent Psychiatry Service of the Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM).

As inclusion criteria for both patients and controls were considered an age equal to or less than 18 years and informed consent. In the case of patients, a diagnosis of TB with an onset prior to 18 years of age was required.

A complete clinical evaluation was carried out on each of the participants by psychiatrists, that included the application of instruments and scales according to the group to which they belonged, as well as obtaining a blood and urine sample.

The samples were processed and levels of the following markers were obtained: IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TNF $\alpha$ R1, TNF $\alpha$ R2, TACE, MCP1, PGE2, 15-d-PGJ2, NF-kB, I $\kappa$ B- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$ , S100-B, iNOS, COX-2, NO, GSGG, MDA, GSH-total, GSH-free, TAS, GPx, SOD, CAT, BDNF, TrKA, Ratio TrKB and NSE.

The distribution of the sample variables was analyzed using descriptive statistics. For the analysis of continuous variables, parametric or non-parametric tests were used. To contrast the existing association between categorical variables, Pearson's  $\chi^2$  test or Fisher's exact test were used. Continuous variables were compared using Student t-test or analysis of variance (ANOVA). For comparisons of parametric variables between more than two groups, pairwise comparisons were made using post-hoc tests. To compare non-parametric variables, the Kruskal-Wallis and the Mann-Whitney tests were used. The association between continuous variables was determined by Pearson's or Spearman's correlation analysis.

## **Results:**

In this study, it has been found that in early-onset BD there is an increase (IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ ) and a reduction (IL-6 and TACE) of pro-inflammatory mediators.

On the other hand, it has been found that in early-onset BD there is a reduction in the anti-inflammatory response (decrease in 15-d-PGJ2 and the TNF- $\alpha$  R2 receptor) and in antioxidant activity (decrease in TAS, GSH free, GPx and SOD), as well as an increase in oxidant activity (increase in NO, MDA and GSGG). In addition, patients with early-onset BD have a lower expression of the TrKB receptor.

Regarding the relationship between the markers evaluated and the clinical manifestations, the psychotic symptoms were related to reduced antioxidant activity (TAS, GSH) and increased oxidative activity (MDA). In addition, the severity of psychotic symptoms was related to the increase in the pro-inflammatory cytokine IFN- $\gamma$ , and a negative correlation was found between positive psychotic symptoms and antioxidant activity (TAS and GSH) and a positive correlation between negative psychotic symptoms and 15-d-PGJ2.

On the other hand, in our study in early-onset BD there is a negative correlation between better functioning and levels of the pro-inflammatory cytokine IFN- $\gamma$ , and a positive correlation between better functioning and levels of the antioxidant enzyme SOD. Besides, the severity of the disease is related to the levels of the pro-inflammatory cytokine 1L1- $\beta$ , while TNF- $\alpha$  R1 and IL-6, which also have pro-inflammatory activity, are related to suicide attempts.

Regarding the differences between patients with TB-NOS and patients with TB-1 and TB-2, only a reduction in TAS was found.

## **Conclusions:**

This study highlights the differences in markers of inflammation and oxidative stress between patients with early-onset TB and healthy controls. Besides, in patients with TB is identified the relationship of these markers with the presence and severity of some clinical manifestations, the severity of the disease and functioning of patients, among other parameters.

The main limitations of this study are its cross-sectional design and sample size, which may have limited the ability to detect more differences between groups and identify other possible relationships between markers and clinical manifestations.



# I. INTRODUCCIÓN



# 1. CARACTERÍSTICAS DEL TRASTORNO BIPOLAR EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

## 1.1. *Epidemiología*

El trastorno bipolar (TB) es un trastorno afectivo crónico que se caracteriza por exacerbaciones afectivas recurrentes, en forma de episodios depresivos, maníacos o mixtos. Se ha estimado que afecta a más del 1% de la población mundial independientemente de su localización geográfica, origen étnico o estatus socioeconómico y representa una de las mayores causas de discapacidad entre los jóvenes (Alonso et al. 2011). En un estudio epidemiológico llevado a cabo a nivel global por la Organización Mundial de la Salud se ha determinado una prevalencia del 0,6% para el trastorno bipolar tipo 1 (TB-1), 0,4% para el trastorno bipolar tipo 2 (TB-2), 1,4% para síndromes subumbrales y hasta el 2,4% si consideramos la prevalencia del espectro bipolar a lo largo de la vida, incluyendo el TB no especificado (TB-NOS) (Merikangas et al. 2011). Otros estudios establecen cifras de prevalencia-vida del TB entre 1,6 y 3,5% (Kessler et al. 2005), que aumentan hasta el 6,4% si se incluyen los casos de TB sub-sindrómico (Judd and Akiskal 2003). Un meta-análisis reciente incluyó 85 estudios epidemiológicos publicados en inglés, provenientes de 44 países diferentes, estimándose una prevalencia para TB en niños y adolescentes de 1,02% (Van Meter, Moreira, and Youngstrom 2019).

Si bien históricamente se había considerado que el TB era una condición rara en niños y adolescentes, desde hace más de dos décadas ha habido una tendencia clara hacia un mayor diagnóstico en esta población, al menos en EEUU (Moreno et al. 2007). En adolescentes, la prevalencia del TB-1 y 2 se sitúa en torno al 2% (Johnson, Cohen, and Brook 2000), con prevalencia del trastorno subsindrómico de hasta 1,8% (Brotman et al. 2006). Un meta-análisis incluyó todos los estudios en población infanto-juvenil publicados en los que se reportaba la prevalencia para manía e hipomanía en muestras comunitarias. Se incluyeron en total 12 estudios, con una muestra total de 16.222 jóvenes de entre 7 y 21 años de edad. La prevalencia para TB se estimó en 1,8% (95% IC. 1,1-3%) No se encontraron diferencias significativas en la prevalencia, entre los estudios realizados en Estados Unidos de América (EEUU) y aquellos provenientes de otros países. No se encontró tampoco evidencia de un incremento en la prevalencia del TB en la comunidad a lo largo del tiempo (Van Meter, Moreira, and Youngstrom 2011). Van Meter et al. ha publicado recientemente una actualización del meta-análisis de estudios epidemiológicos de 2011 incluyendo en total 19 estudios con una muestra total de 56.103 jóvenes, 1.383 de ellos con TB. La prevalencia ponderada de trastornos del espectro bipolar fue de 3,9% (95% IC, 2,6-5,8%). Existía una

importante heterogeneidad entre los estudios ( $Q=759,82$ ,  $df = 32$ ,  $p<0,0005$ ). La prevalencia combinada para TB-1 fue de 0,6% (95% IC, 0,3%-1,2%), también con elevada heterogeneidad entre estudios ( $Q=154,27$ ,  $df = 13$ ,  $p<0,0001$ ). Los predictores de mayores tasas de prevalencia para trastornos del espectro bipolar fueron la amplitud de criterios usados ( $p<0,0001$ ), una edad mínima mayor ( $p=0,005$ ) y la prevalencia a lo largo de la vida ( $p=0,002$ ). Nuevamente se concluyó que la tasa de prevalencia del TB no es diferente entre EEUU y otros países occidentales, y que no hay un incremento de la prevalencia a lo largo del tiempo (Van Meter, Moreira, and Youngstrom 2019).

La identificación temprana del trastorno bipolar es crucial, debido a que algunos estudios muestran que entre el 40 y el 60% de los individuos desarrollarán el trastorno antes de los 21 años de edad (Duffy 2009; Perlis et al. 2009; Coryell et al. 2013). Perlis et al, realizaron durante dos años seguimiento a 3.750 pacientes con TB-1 y TB-2, en quienes además se identificó la edad de inicio de la enfermedad retrospectivamente a través de una evaluación clínica al inicio del estudio. Los pacientes estaban participando en el estudio STEP-BD (*Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder*), un estudio clínico de tratamiento diseñado para determinar que fármaco o combinación de fármacos, es más efectiva para tratar episodios de depresión y manía, así como para prevenir recaídas en pacientes con TB. De los 3.750 pacientes, se reportó la edad de inicio para 3.658, identificándose la edad de inicio durante la infancia o etapa prepuberal ( $8,7 \pm 2,59$  años) en el 29,2%, en la adolescencia ( $15,4 \pm 1,6$  años) en el 38,4% y en la edad adulta ( $26,6 \pm 8,3$  años) en el 32,5% (Perlis et al. 2009). Coryell et al. en una muestra de 427 individuos, identificaron que más del 40% de los pacientes iniciaron los síntomas antes de los 20 años (Coryell et al. 2013). En un meta-análisis reciente se incluyeron 11 estudios, con una muestra total de 1.078 pacientes con TB y una edad media de  $34,1 \pm 8,9$  años, estimando una edad media de inicio de los síntomas en  $17,8 \pm 8,6$  años (Van Meter, Burke, Kowatch, et al. 2016). En conclusión, en una importante proporción de los pacientes el inicio de la enfermedad es durante la infancia y adolescencia, lo que implica que un diagnóstico y un tratamiento precoz adecuados son fundamentales en el TB.

## **1.2. Historia natural**

### **1.2.1. Factores de riesgo familiares**

El trastorno bipolar tiene una alta heredabilidad, aproximadamente del 80%, y la enfermedad representa una compleja interacción entre genes y medio ambiente (Uher 2014). De acuerdo con la teoría de genética poblacional existen alelos de susceptibilidad con

distintos tamaños del efecto (de pequeño a grande) y distinta frecuencia (de rara a común), que pueden estar implicados en el TB (McCarroll 2008). Además de variaciones individuales de los nucleótidos en las secuencias de ADN, podrían existir otros mecanismos implicados en el riesgo a heredar la enfermedad, como son variaciones genómicas estructurales (variación en el número de copias), mutaciones dinámicas (expansión por repetición de trinucleótidos), variaciones en el ADN mitocondrial o variaciones epigenéticas. Entre los hallazgos específicos recientes más significativos se encuentra la identificación de cuatro *loci*: el CACNA1C, el ODZ4 (Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Disorder Workgroup 2011), una región intergénica en el 9p21.3 y el ERBB2 (Hou et al. 2016). Por otra parte, el alelo de susceptibilidad que se ha identificado como más consistentemente implicado entre el TB y otros trastornos psiquiátricos es el CACNAC1C, frecuente en población general y de forma significativa en personas con TB, si bien la mayoría de personas portadoras no desarrollarán la enfermedad (Craddock and Sklar 2013). Se ha postulado que el CACNAC1C junto con el SYNE1 podrían conferir un mayor riesgo a aquellos sujetos con historia familiar de esquizofrenia o TB (Gassó et al. 2016).

El TB ha sido uno de los trastornos psiquiátricos más estudiados desde el punto de vista genético-familiar. Una historia familiar de trastornos afectivos y psicóticos es común en pacientes diagnosticados de TB. Es más, por sí misma, la historia familiar positiva es posiblemente el mayor predictor de riesgo disponible a nivel clínico en la evolución de un paciente que presente uno o más episodios depresivos incluso antes del primer episodio maniaco o hipomaniaco (Craddock and Sklar 2013). Algunos estudios han encontrado que los hijos de padres con TB tienen un riesgo 10 veces mayor de desarrollar la enfermedad respecto a hijos de controles sanos (Smoller and Finn 2003). Por otra parte, el riesgo de TB disminuye según el grado de parentesco, habiéndose determinado que el riesgo de TB en ausencia de historia familiar sería del 0,5%-1,5%, de un 5-10% en familiares de primer grado, y entre un 40-70% en gemelos monocigóticos (Craddock and Sklar 2009).

Se han identificado diversos factores que podrían afectar al patrón de heredabilidad del TB, tales como la presencia de síntomas psicóticos (O'Mahony et al. 2002) o la comorbilidad con el trastorno de pánico (MacKinnon et al. 2002). El TB de inicio temprano parece tener una especial relevancia, ya que podría representar un subtipo de mayor gravedad con una carga de heredabilidad mayor, y que podría estar asociado con otros trastornos de la infancia y adolescencia como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) o el trastorno oposicionista desafiante (TOD) (Spencer et al. 2001).

En relación a la asociación entre trastornos psicóticos y afectivos, un meta-análisis realizado en base a estudios de hijos de padres con esquizofrenia, TB o trastorno depresivo

mayor (TDM), confirma que el riesgo familiar va más allá de las fronteras diagnósticas y que la transmisión familiar, si bien lo más frecuente es que sea homotípica (mismo diagnóstico que los padres), también puede ser heterotípica (distinto diagnóstico al de los padres) y también diagnóstico específica, habiendo encontrado que los hijos de padres con TB tienen un riesgo aumentado de sufrir trastornos de ansiedad, por ejemplo, pero no así los hijos de padres con esquizofrenia (Rasic et al. 2014). Otros estudios han mostrado mayor susceptibilidad compartida entre TB y esquizofrenia que entre el TB y la depresión recurrente unipolar (Manley 2013).

### **1.2.2. Factores de riesgo ambientales**

Además de los factores genéticos, en la etiología del TB están implicados factores no genéticos ambientales. Según el modelo gen-ambiente, la predisposición genética brindaría una vulnerabilidad mientras que harían falta factores ambientales para que la enfermedad se desarrollara, es decir, que no existe un efecto directo gen-enfermedad sino que tienen que mediar factores ambientales (Moffitt, Caspi, and Rutter 2005). Por ejemplo, una exposición temprana a eventos traumáticos, como el abuso o la negligencia, o factores vinculares, pueden tener un papel predominante en cuanto al riesgo de desarrollar TB en sujetos de alto riesgo genético (Duffy et al. 2015). Por otra parte, algunos estudios de gemelos han demostrado que existe un efecto independiente de los factores ambientales de riesgo temprano sobre la susceptibilidad de sufrir un cuadro afectivo (Silberg, Maes, and Eaves 2010). En este sentido, por ejemplo, se han sugerido diversas trayectorias epigenéticas que resultarían en el desarrollo de depresión en la adolescencia: 1) vía ansiedad en la etapa prepuberal, que podría conducir a la depresión en la adolescencia; 2) vía correlaciones gen-ambiente que influirían sobre la sensibilidad individual de respuesta a eventos traumáticos; y 3) vía interacción gen-ambiente que moderarían la susceptibilidad ante factores de riesgo ambientales (Eaves, Silberg, and Erkanli 2003). Se han descrito múltiples factores de riesgo involucrados en el TB, tanto prenatales y perinatales, como posnatales (Arango et al. 2021).

Entre los factores de riesgo prenatales y perinatales se ha descrito la asociación entre infecciones virales y múltiples enfermedades mentales, entre ellas el TB. Se han llegado a asociar hasta 10 agentes infecciosos, entre ellos el citomegalovirus y el virus de la influenza. Sin embargo, la evidencia es incierta y aún son necesarios más estudios, especialmente de carácter longitudinal, para determinar el papel de la exposición previa a agentes infecciosos como un potencial factor de riesgo para el TB (Barichello et al. 2016). Solo en el caso de la infección prenatal por *Toxoplasma gondii*, parece existir evidencia más contundente como lo señalan recientes meta-análisis (de Barros et al. 2017).

Respecto a otros factores prenatales y perinatales, como la exposición a tabaquismo materno, los estresores graves psicológicos durante el embarazo y las complicaciones obstétricas, no hay evidencia sólida para establecer su asociación (Marangoni, Hernandez, and Faedda 2016; Arango et al. 2021).

El maltrato infantil es un factor ambiental bien estudiado con evidencia de alta calidad que lo ha asociado al posterior desarrollo de TB. Un reciente meta-análisis, al comparar pacientes con TB y controles sanos, encontró asociaciones significativas entre el desarrollo del TB y el abuso físico, emocional y sexual previo, así como con la negligencia física y emocional (Palmier-Claus et al. 2016).

Se ha estudiado también el papel de estresores psicológicos como factor de riesgo para TB. Un meta-análisis identificó que los pacientes presentaban más eventos adversos previamente a las recaídas tanto maníacas como depresivas, respecto a periodos de eutimia (Lex, Bätzner, and Meyer 2017). Sin embargo, los eventos adversos son relativamente inespecíficos en relación a la enfermedad mental, ya que parecen estar asociados no solo con el inicio del trastorno bipolar y la depresión unipolar, sino también con trastornos de ansiedad y otras entidades psiquiátricas (Marangoni, Hernandez, and Faedda 2016).

En relación al consumo de sustancias, hay evidencia creciente que identifica al cannabis como un factor de riesgo para el TB y los trastornos psicóticos. En un estudio de cohortes prospectivo que incluyó 705 adolescentes, se analizó la interacción entre factores de riesgo y síntomas basales respecto a los síntomas presentes tras 8 años de seguimiento. El inicio de síntomas maníacos se asoció con el uso de cannabis y la búsqueda de novedad (Tijssen et al. 2010). En otra cohorte prospectiva, se encontró que el uso de cannabis después de controlar por factores de confusión, incrementaba el riesgo de desarrollar TB (OR 4.98, IC 95% 1.8-13.8). El riesgo de desarrollar cualquier trastorno afectivo es más elevado para quienes usaban cannabis semanalmente o casi a diario, pero no para patrones de uso menos frecuentes (van Laar et al. 2007). En un meta-análisis reciente se encontró que el uso de cannabis incrementaba el riesgo (OR 2,97, IC 95% 1,8-4,9) de desarrollar síntomas maníacos (Gibbs et al. 2015). En una cohorte en el Reino Unido, se evaluó la relación entre el uso de cannabis a los 17 años e hipomanía a los 22-23 años usando un análisis de regresión, ajustándose por género, factores de riesgo ambientales tempranos y uso de alcohol y otras drogas. Se disponía de datos para 3.370 participantes. El uso de cannabis de 2 a 3 veces por semana se asoció con posterior hipomanía (OR 2,21, IC 95% 1,4-3,2). También se encontró que el riesgo de hipomanía aumentaba con la dosis de cannabis (Marwaha et al. 2018).

El uso de otras sustancias de abuso también se ha identificado como factor de riesgo. Algunos estudios prospectivos han relacionado el uso de opioides con un riesgo incrementado de desarrollar TB, que es mayor que para otros trastornos afectivos (Marangoni, Hernandez, and Faedda 2016). Un estudio reciente encontró que el abuso o dependencia a alcohol y otras sustancias tóxicas antes de los 25 años incrementa el riesgo de desarrollar TB, aunque la diferencia de riesgo entre drogas específicas no fue examinada (Kenneson, Funderburk, and Maisto 2013).

### 1.2.3. Pródromos

En el trastorno bipolar, el término pródromos hace referencia a los síntomas que preceden al episodio afectivo inicial. Algunos estudios han identificado síntomas prodrómicos incluso más de 10 años antes del primer cuadro afectivo mayor (Skjelstad, Malt, and Holte 2010; Faedda et al. 2014). En la infancia, se presentan a menudo en forma de ansiedad o trastornos del sueño, mientras que en la adolescencia se suelen manifestar como síntomas afectivos, describiéndose además desde fases tempranas un patrón episódico en algunos sujetos (Duffy et al. 2010).

En un reciente meta-análisis (Van Meter, Burke, Youngstrom, et al. 2016), que incluyó 11 estudios y 1078 pacientes con TB, se analizaron los síntomas prodrómicos. La duración media del período prodrómico precedente a un episodio afectivo inicial (maniaco o depresivo) fue de  $107,9 \pm 18,8$  meses (rango 3.1-147.6 meses). Los síntomas más comunes durante dicho periodo (**Tabla 1**) fueron incremento de energía (68%), disminución en la capacidad de pensar (63%), indecisión (62%), presión del habla (60%), incremento del habla (60%), ánimo exaltado (58%), insomnio (54%) y ánimo depresivo (53%). Respecto a los síntomas que precedieron a un episodio maniaco inicial (estudios que reportaban dichos datos por separado), se encontró que los síntomas más comunes fueron incremento de energía (87%), incremento del habla (60%), pensamientos acelerados (59%), ánimo exaltado (59%), disminución en la necesidad del sueño (57%), irritabilidad (54%), hiperactividad (40%) e incremento de actividad productiva o dirigida a metas (50%).

En el estudio de Van Meter, es notorio que los síntomas reportados durante el período prodrómico son ampliamente consistentes con los síntomas del TB según han sido definidos por los criterios diagnósticos vigentes. Además, los síntomas reportados por más de la mitad de los participantes se asocian más con depresión que con manía y, de hecho, los resultados indicaron que más del 52% de los participantes experimentaron depresión como episodio afectivo inicial. Por otra parte, la mayor parte de los pacientes experimentaron más de un síntoma durante el período prodrómico. Un hallazgo interesante fue que la duración media

del período prodrómico precediendo a un episodio afectivo (maniaco o depresivo) fue larga, de  $107,9 \pm 91,5$  meses (rango 3,1-147,6 meses), lo que podría sugerir la posibilidad de intervenir si los síntomas y pacientes fueran identificados tempranamente.

**Tabla 1.** Tasas de prevalencia de Síntomas Prodrómicos en el TB. Modificado de Van Meter 2016.

	Síntomas	Prevalencia (%)	IC 95 (%)
Común >50%	Incremento de energía	68	26-98
	Capacidad de pensamiento disminuida	63	47-78
	Indecisión	62	47-76
	Presión del habla	60	40-78
	Incremento del habla	60	26-89
	Ánimo exaltado	58	45-71
	Dificultades laborales o académicas	56	40-72
	Insomnio	54	35-72
	Ánimo depresivo	53	39-66
	Incremento actividad productiva o dirigida a metas	50	36-64
Bastante común <50%	Agitación	46	10-84
	Ataques de rabia	45	22-69
	Grandiosidad	45	22-69
	Pensamientos acelerados	45	18-72
	Ansiedad	43	29-58
	Disminución necesidad de sueño	42	27-59
	Irritabilidad	42	26-58
	Fatiga	41	14-71
	Distraibilidad	37	1-84
	Sueño perturbado	36	15-60
	Desinhibición	36	27-46
	Pérdida de apetito/peso	36	21-52
	Hiperactividad	35	28-41
	Pensamientos suicidas	34	20-50
Sentimientos de minusvalía	34	25-43	
Poco común <25%	Labilidad emocional	32	20-45
	Delirios	23	9-41
	Apariencia desaliñada	23	6-45
	Culpa	22	13-32
	Alucinaciones auditivas	22	14-31
	Pérdida de interés	19	0-62
	Quejas somáticas	18	11-28
	Incremento sensibilidad	18	1-47
	Hipersexualidad	17	6-33
	Fuga de ideas	17	3-38
	Hipersomnia	17	0-51
	Incremento de peso	16	9-25
Autolesiones	12	0-47	
Raro <10%	Intentos de suicidio	6	2-12

Es importante tener en cuenta que ciertos síntomas inespecíficos que pueden darse en la fase prodrómica del trastorno, tales como la ansiedad o síntomas afectivos menores, podrían seguir un curso homotípico o heterotípico, resultando en un diagnóstico de TB u otros trastornos respectivamente (Wolitzky-Taylor et al. 2014). La conclusión extraída de estudios prospectivos, y que es consistente con estudios retrospectivos y de alto riesgo familiar, es

que durante los pródromos del TB existen unos factores de riesgo clínico típicamente heterotípicos, como son los diagnósticos de trastornos de ansiedad, trastornos de conducta y TDAH, que preceden a la aparición de precursores afectivos homotípicos (Faedda et al. 2014).

Los precursores afectivos que más consistentemente se han identificado en los estudios son la labilidad emocional, depresión mayor o subclínica, síntomas subumbrales de hipomanía, ciclotimia y TB no especificado, y rasgos psicóticos (Faedda et al. 2015). Por otra parte, algunos aspectos complican el estudio de los síntomas prodrómicos, como son el hecho de que la irritabilidad en los niños puede ser criterio tanto de depresión como de manía, la frecuencia de episodios mixtos o la determinación de los episodios a nivel longitudinal (Faedda et al. 2014).

Algunos autores han señalado que, si bien la mayoría de los sujetos que son diagnosticados de TB han experimentado síntomas previos al inicio del trastorno, no existe ningún síntoma que pueda considerarse un marcador de riesgo universal que identifique aquellos sujetos que desarrollarán un TB. Para aumentar la especificidad e incrementar el valor predictivo, se recomienda identificar constelaciones sintomáticas compuestas por varios síntomas subclínicos (tales como ansiedad, distraibilidad, impulsividad o agresividad) o formas atenuadas de episodios afectivos, junto con un deterioro en el rendimiento cognitivo y el funcionamiento psicosocial (Faedda et al. 2015; Van Meter, Burke, Youngstrom, et al. 2016).

Por último, el ‘modelo alostático’ propuesto por Kupfer et al. (Kupfer, Frank, and Ritchey 2015), a partir del concepto de “carga alostática” (carga acumulativa sobre los mecanismos de regulación fisiológicos a consecuencia de un mayor requerimiento de los mismos), sugiere que en el estudio de los pródromos debería tenerse en cuenta:

- 1) El estadio de desarrollo.
- 2) Factores de riesgo biológicos (funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, marcadores de inflamación, metabolismo o funcionamiento cardiovascular).
- 3) Factores ambientales (historia de abuso/ trauma, estresores ambientales como vecindario o la vivienda, etc.).
- 4) Factores sociodemográficos (sexo, origen étnico y estatus socioeconómico).

En conclusión, si bien se han identificado de forma consistente precursores y síntomas previos al debut de un TB que podrían ayudar a identificar individuos con riesgo incrementado de desarrollarlo (Bechdolf et al. 2014), de momento no se ha determinado si estos síntomas constituyen de forma específica un pródromo del trastorno que facilite la identificación de

niños y adolescentes en fases tempranas, por lo que se requieren más estudios específicamente diseñados a tal efecto.

#### **1.2.4. Presentación clínica**

En los niños y adolescentes la presentación clínica del TB tiene algunas peculiaridades. Los episodios mixtos y la ciclación rápida, así como los síntomas subumbrales, son más frecuentes que en adultos (Birmaher et al. 2009), y los episodios de manía o hipomanía a menudo son más breves (Axelson et al. 2011). Por otra parte, es más frecuente la presencia de hiperactividad, distraibilidad, irritabilidad, labilidad afectiva, síntomas psicóticos e intentos suicidas (Jerrell and Shugart 2004; Van Meter, Burke, Kowatch, et al. 2016; Findling et al. 2018).

En un meta-análisis que incluyó datos provenientes de 20 estudios y más de 2.226 jóvenes que presentaron manía e hipomanía, los síntomas más comunes entre los subtipos de TB fueron incremento de la energía (79%), irritabilidad (77%), labilidad emocional (76%), distraibilidad (74%), incremento de actividad dirigida a metas (72%), ánimo eufórico o exaltado (64%), presión al hablar (63%), hiperactividad (62%), pensamiento acelerado (61%), empobrecimiento del juicio (61%), grandiosidad (57%), risas inadecuadas (57%), disminución de la necesidad del sueño (56%) y fuga de ideas (54%). Los síntomas fueron heterogéneos entre las muestras consideradas, con variación importante entre individuos (Van Meter, Burke, Kowatch, et al. 2016).

En cuanto a los síntomas depresivos, en niños y adolescentes pueden presentarse más fluctuaciones a lo largo del día, y los síntomas suelen ser más reactivos y menos frecuentemente vegetativos o melancólicos. Otra forma de manifestación frecuente es la irritabilidad o desafío de la autoridad, siendo posible la confusión diagnóstica con trastornos conductuales (Birmaher 2013).

Los síntomas psicóticos no son raros en la presentación clínica del TB de inicio temprano, estimándose una frecuencia de hasta el 40% ya sea durante un episodio de manía o depresión, si bien pueden predominar más las alucinaciones y los delirios cuanto más proximidad a la edad adulta exista (Youngstrom, Birmaher, and Findling 2008). Es importante evaluar cuidadosamente, debido a que dichos síntomas son comunes a otras entidades como la psicosis de inicio temprano, cuadros disociativos o trastorno por estrés post-traumático, entre otras (Carlson and Meyer 2006).

Respecto a los síntomas subumbrales, definidos como aquellos que se manifiestan de forma anterior a un episodio afectivo recurrente, suelen tener un curso insidioso, siendo

la duración de los síntomas mayor en el caso de los síntomas depresivos subumbrales que en los de hipomanía (Zeschel et al. 2013). Numerosos estudios han detectado síntomas atenuados previos a la manifestación sindrómica del TB, entre ellos labilidad emocional, irritabilidad, síntomas depresivos o hipomaniacos subumbrales, trastornos del sueño, distraibilidad, hiperactividad, impulsividad, ansiedad y agresividad (Skjelstad, Malt, and Holte 2010; Faedda et al. 2014).

En un reciente meta-análisis al analizar los síntomas subumbrales que precedieron a un episodio afectivo recurrente, sólo un síntoma, el incremento de energía, ocurrió en más de la mitad de los participantes (51%). En el mismo estudio se calcularon las prevalencias ponderadas para síntomas precedentes a un episodio depresivo o maníaco recurrente por separado, con el objetivo de determinar qué síntomas era más frecuente que precedieran una polaridad o la otra. A pesar de que había una superposición de los síntomas reportados para episodios maniacos o depresivos (ej. ansiedad, irritabilidad, etcétera), para la mayor parte había consistencia entre los síntomas presentados en el período subumbral y el subsecuente episodio afectivo (Van Meter, Burke, Youngstrom, et al. 2016).

En relación a los diferentes subtipos de TB en niños y adolescentes, el TB-1 tiene mayores tasas de episodios previos, de tratamiento con medicación psicotrópica (comparado con TB-2) y de hospitalización (comparado con TB-NOS y TB-2). El TB-2 tiene tasas menores de trastornos depresivos y ansiosos, menor duración de enfermedad y menos episodios previos. El TB-NOS tiene una edad de inicio más temprana, curso crónico, irritabilidad y presentación mixta (Hirneth et al. 2015).

#### **1.2.5. Estabilidad diagnóstica**

En la adolescencia, típicamente el primer episodio es depresivo (Axelson et al. 2011). Por otro lado, se ha estimado que las tasas de conversión a TB de los episodios depresivos mayores podrían estar entre un 20 y un 49% (Luby and Navsaria 2010).

En el estudio COBY (*Course and Outcome of Bipolar Illness in Youth*), que incluyó 140 niños y adolescentes que cumplían criterios para TB-NOS con duración media del seguimiento de 5 años y con intervalo medio entre dos evaluaciones de 8,2 meses, el 45% de los pacientes presentó conversión diagnóstica, 32% a TB-1 y 22% a TB-2. El período medio desde el reclutamiento hasta la conversión fue de 58 semanas. El predictor más fuerte de conversión diagnóstica fue la historia familiar de primer o segundo grado de manía o hipomanía ( $p=0,006$ ). Durante el seguimiento, el cambio de diagnóstico se asoció con mayor intensidad de síntomas hipomaniacos y con mayor exposición a tratamientos psicosociales

ambulatorios intensivos y especializados (Axelson et al. 2011). Se encontró que un 23% de los niños y adolescentes diagnosticados de TB-NOS desarrollarían TB-1 y un 22% TB-2 a los 5 años de seguimiento, y que estos sujetos se caracterizaban por mayores tasas de síntomas mixtos, mayor intensidad de los síntomas y menor tiempo libre de síntomas (Birmaher et al. 2009).

En un estudio posterior utilizando la muestra COBY, se identificaron como factores de riesgo de conversión de TB-NOS a TB-1 y TB-2 un diagnóstico más temprano de TB-NOS, historia familiar de manía o hipomanía, manía grave, ansiedad y labilidad emocional. El empleo de dichos factores de forma conjunta como un estimador de riesgo mostró excelente consistencia entre las predicciones que realizaba y los casos observados (área bajo la curva 0,71, IC 0,67-0,74), y un incremento de la tasa de conversión según se incluían de forma sucesiva los factores de riesgo identificados (Birmaher et al. 2018).

En una muestra española de 72 pacientes se realizó seguimiento por un período medio de 3,86 años. En el momento del diagnóstico, 37,5% tenían TB-1, 8,3% TB-2 y 54,2% TB-NOS. Tras una media de 3,86 (1,8-5,9) años de seguimiento, 62,5% tenían TB-1, 8,3% TB-2 y 23,6% TB-NOS. La mitad de los pacientes con TB-NOS presentó conversión a TB-1 durante el seguimiento (Ribeiro-Fernández, Díez-Suárez, and Soutullo 2019).

Respecto a la conversión a TB desde depresión unipolar, se han realizado múltiples estudios. James et al. en una cohorte nacional en el Reino Unido, estimaron la tasa de conversión en 5,65% en un período mínimo de 4 años. Dicha tasa se incrementó en un 2,2% en aquellos pacientes con una edad al realizarse el diagnóstico de entre 10 y 14 años ( $p=0,001$ ,  $R=0,77$ ). La tasa de conversión fue más elevada en mujeres que en hombres, y en aquellos que presentaron depresión psicótica respecto a aquellos que no lo hicieron (James et al. 2015). En un estudio de cohorte que incluyó 91.857 pacientes diagnosticados con depresión unipolar, se identificaron como predictores de conversión más potentes a TB, la historia familiar de TB, la depresión psicótica, los episodios psicóticos no afectivos previos o concomitantes y la hospitalización en el episodio inicial (Musliner and Østergaard 2018).

La comorbilidad parece tener un papel importante en la conversión desde la depresión hacia el TB. En un estudio se encontró que los adolescentes y jóvenes adultos que habían tenido depresión con TDAH comórbido tenían un incremento en la incidencia de un subsecuente TB (18,9% vs 11,2%,  $p<0,001$ ) comparados con aquellos sin TDAH. Un análisis de regresión identificó la comorbilidad por TDAH como un factor de riesgo independiente ajustando por datos demográficos y otras comorbilidades psiquiátricas (Chen et al. 2015).

### 1.2.6. Pronóstico

El trastorno bipolar se caracteriza en muchos pacientes por un curso clínico con alto riesgo de recurrencia de episodios maníacos o depresivos, recuperación inter-episódica incompleta, síntomas afectivos subumbrales y refractariedad al tratamiento. A pesar de que el riesgo de recaída en la depresión y manía es elevado, en la mayoría de los pacientes es imposible predecirlo (Kessing et al. 2017). A menudo se presenta una reducción en los intervalos inter-episódicos con cada recurrencia y un incremento en la disfunción cognitiva en un tipo de pacientes. El TB puede ser una enfermedad muy incapacitante y con elevado riesgo de suicidio (Kessing and Andersen 2017).

Entre los factores de riesgo que se han asociado con un peor pronóstico funcional se encuentran el sexo masculino, un coeficiente intelectual (CI) premórbido más bajo, síntomas depresivos subumbrales, un mayor número de episodios maníacos y un desempeño menor en memoria verbal y de trabajo, fluencia verbal y velocidad de procesamiento (Sanchez-Moreno et al. 2018).

La gravedad del TB de inicio temprano, con mayores índices de refractariedad, comorbilidad e incapacidad funcional que el de inicio en edad adulta, así como el retraso entre el inicio de la enfermedad y el diagnóstico, que en ocasiones puede ser hasta de 5-15 años, hacen que la identificación e intervención temprana sean de crucial importancia (Howes and Falkenberg 2011). La identificación y el inicio tardío del tratamiento podrían además conllevar una mayor gravedad de los episodios afectivos, síntomas interepisódicos persistentes, mayores tasas de comorbilidad, así como una peor evolución del trastorno que genere un mayor deterioro cognitivo y funcional (Conus, Macneil, and McGorry 2014).

El suicidio es la segunda causa más frecuente de muerte en adolescentes en países occidentales, a menudo asociado a un trastorno psiquiátrico y en su mayoría a un trastorno afectivo (Windfuhr et al. 2008). Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), en 2020 un total de 3,941 personas fallecieron por esta causa en España. Actualmente en nuestro país es la principal causa de muerte no natural entre los jóvenes de 19 y 25 años (Instituto Nacional de Estadística 2021). En un estudio que incluyó 413 pacientes con TB y una edad media de 12,6 años, 76 (18%) tuvieron al menos un intento de suicidio durante los primeros 5 años de seguimiento y 31 (8% de la muestra total y 41% de los que lo intentaron en una ocasión) realizaron múltiples intentos. Los predictores más potentes de la conducta suicida fueron la gravedad del episodio depresivo al inicio y la historia familiar de depresión. Otros predictores fueron mayor número de semanas con síntomas depresivos sub-umbral, trastorno por uso de sustancias y síntomas afectivos mixtos. El número de síntomas

psicóticos, así como de las alucinaciones y delirios de culpa, está asociado con un incremento de riesgo de aparición de ideación suicida en niños y adolescentes con TB-1 (Goldstein et al. 2012).

Además, la expectativa de vida de los pacientes con TB se reduce de 10 a 15 años no solo por una tasa de suicidio elevada, también por las comorbilidades médicas como la enfermedad cardiovascular, diabetes y otras condiciones metabólicas (Laursen 2011). Un meta-análisis que incluyó una muestra de 3.211.768 pacientes con trastorno mental grave (esquizofrenia, TB y TDM) y 113.383.368 controles, encontró que los pacientes respecto a los controles tenían mayor probabilidad de presentar enfermedad cardiovascular (OR=1,53, 95% CI 1,27-1,83), enfermedad coronaria (OR=1,51, 95% CI 1,47-1,55) y enfermedad cerebrovascular (OR=1,42, 95% CI 1,21-1,66) (Corell et al. 2017). Prieto et al. realizaron un meta-análisis que incluyó 5 estudios de cohorte con una muestra de 13.511.911 participantes, de los cuales 27.092 eran pacientes con TB. Se encontró que el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con TB era mayor respecto a controles (RR 1,74, 95% CI 1,29-2,35) (Prieto et al. 2014). Otro meta-análisis que incluyó 19 estudios encontró que los pacientes con TB (n=6.595) en comparación con controles sanos (n=783.049) pareados por edad y sexo, tenían el doble de riesgo de presentar diabetes mellitus tipo 2 (RR=1,98, 95% CI 1,6-2,4) (Vancampfort et al. 2015). En una cohorte que incluyó 17.884 adolescentes con esquizofrenia o TB y 188.059 controles, encontró que tasa de incidencia por 100.000 personas-año de diabetes mellitus fue mayor en la cohorte de esquizofrenia o TB (424,3, 95% CI 344,5-517,3) respecto a los controles (90,0, 95% CI 79,6-101,3). También la tasa de incidencia por 100.000 personas-año de dislipidemia fue mayor en la cohorte de esquizofrenia o TB (346,4, 95% CI 264,9-431,0) respecto a los controles (86,6, 95% CI 76,4-97,7) (Enger et al. 2013).

El TB de inicio temprano presenta peor pronóstico, con mayor afectación a nivel sociofamiliar. Por subtipos diagnósticos, los pacientes con TB-NOS tienen peor pronóstico que TB-1 o 2 (Birmaher et al. 2009). Esta población responde peor al tratamiento, por lo que es frecuente tener que utilizar regímenes medicamentosos en polifarmacia, lo que supone un incremento potencial de los efectos adversos asociados al tratamiento en una población más sensible hacia éstos (Moreno et al. 2007).

### **1.3. Evaluación y criterios diagnósticos**

El diagnóstico de TB en niños y adolescentes se realiza en base al seguimiento clínico del paciente y las entrevistas clínicas a éste y sus familiares. Se deben considerar los

síntomas actuales y previos, historia del desarrollo, antecedentes familiares y curso longitudinal (Carlson and Meyer 2006). El diagnóstico erróneo es frecuente y el tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y el establecimiento del mismo es de 5 a 10 años (Kessing et al. 2017). Para establecer el diagnóstico en niños y adolescentes, algunos aspectos que se deben de tomar en cuenta son:

- 1) Los síntomas deben exceder lo esperado en base al desarrollo normal del niño y ser inapropiados al contexto.
- 2) Deben ser episódicos.
- 3) Algunos síntomas (aumento de energía, irritabilidad, distraibilidad, hiperactividad o discurso acelerado) no deben darse únicamente en el curso de un TDAH o un trastorno de conducta y, en caso de existir comorbilidad, los síntomas deben empeorar de forma clara durante un episodio de manía o hipomanía.
- 4) Los síntomas no deben poder explicarse únicamente por el contexto del niño ni por alguna enfermedad médica, tratamiento farmacológico o abuso de sustancias.
- 5) Se debe ver afectado el funcionamiento psicosocial del niño en diversas áreas (académica, social y familiar).

A pesar de las peculiaridades del TB de inicio en la infancia y la adolescencia, no existe diferenciación alguna con respecto a los criterios utilizados en adultos en ninguno de los sistemas de clasificación internacional actuales. En la presente tesis se utilizan los criterios DSM-IV-TR (American Psychiatric Association 2002).

Según estos criterios, la clasificación del TB se hará en base a un espectro teniendo en cuenta el curso longitudinal, características clínicas y gravedad de los episodios afectivos. Se definen tres presentaciones: 1) TB-1 (que requiere la presencia de al menos un episodio maniaco o mixto), 2) TB-2 (al menos un episodio depresivo mayor y al menos un episodio hipomaniaco), y 3) TB-NOS (trastornos con características bipolares que no cumplen los criterios previos). Los criterios DSM-IV-TR para el diagnóstico de episodio maniaco, hipomaniaco o mixto se resumen en la **Tabla 2**. Los criterios para episodio depresivo mayor se señalan en la **Tabla 3**.

Con respecto al DSM-5 (American Psychiatric Association 2018), no se encuentran diferencias sustanciales con el DSM-IV-TR. Entre las principales, mencionar que el carácter mixto de los episodios afectivos pasa a ser un especificador de curso y que además de la euforia o la irritabilidad se incluye el aumento de actividad o energía para el diagnóstico de manía o hipomanía (de Dios et al. 2014).

**Tabla 2.** Criterios diagnósticos para episodio maniaco, hipomaniaco y mixto según DSM-IV-TR (American Psychiatric Association 2002).

Episodio maniaco	Episodio mixto	Episodio hipomaniaco
<b>A.</b> Período diferenciado de un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable de duración $\geq 1$ semana (o cualquier duración si precisa hospitalización).	<b>A.</b> Se cumplen los criterios tanto para un episodio maniaco como para un episodio depresivo mayor (excepto en la duración) casi cada día durante $\geq 1$ semana.	<b>A.</b> Período diferenciado de un estado de ánimo persistentemente elevado, expansivo e irritable durante $\geq 4$ días, claramente diferente del estado de ánimo habitual.
<b>B.</b> $\geq 3$ (ó $\geq 4$ si solo irritabilidad) de los siguientes síntomas: 1. Autoestima exagerada o grandiosidad. 2. Disminución de la necesidad de dormir. 3. Más hablador de lo habitual o verborreico. 4. Fuga de ideas o sensación subjetiva de aceleración del pensamiento. 5. Distraibilidad. 6. Aumento de la actividad intencionada o agitación psicomotora. 7. Implicación excesiva en actividades placenteras con consecuencias potencialmente graves.	<b>B.</b> La alteración es suficientemente grave para provocar deterioro sociolaboral o interpersonal, o para necesitar hospitalización, o hay síntomas psicóticos.	<b>B.</b> $\geq 3$ (ó $\geq 4$ si solo irritabilidad) de los siguientes síntomas: 1. Autoestima exagerada o grandiosidad. 2. Disminución de la necesidad de dormir. 3. Más hablador de lo habitual o verborreico. 4. Fuga de ideas o sensación subjetiva de aceleración del pensamiento. 5. Distraibilidad. 6. Aumento de la actividad intencionada o agitación psicomotora. 7. Implicación excesiva en actividades placenteras con consecuencias potencialmente graves.
<b>C.</b> Los síntomas no cumplen criterios para el episodio mixto.	<b>C.</b> Los síntomas no se deben a los efectos fisiológicos de una sustancia ni a una enfermedad médica.	<b>C.</b> El episodio está asociado a un cambio inequívoco de la actividad que no es característico del sujeto cuando está asintomático.
<b>D.</b> La alteración es lo suficientemente grave para provocar deterioro sociolaboral o inter-personal, o para necesitar hospitalización, o hay síntomas psicóticos.		<b>D.</b> La alteración del estado de ánimo y el aumento de actividad son observables por los demás.
<b>E.</b> Los síntomas no se deben a los efectos fisiológicos de una sustancia ni a una enfermedad médica.		<b>E.</b> No es suficientemente grave para provocar un deterioro sociolaboral importante o precisar hospitalización, ni hay síntomas psicóticos.
		<b>F.</b> Los síntomas no se deben a los efectos fisiológicos de una sustancia ni a una enfermedad médica.

**Tabla 3.** *Criterios diagnósticos para episodio depresivo según DSM-IV-TR* (American Psychiatric Association 2002).

Criterios diagnósticos para episodio depresivo según DSM-IV-TR	
<b>A</b>	Cinco (o más) de los síntomas siguientes durante el mismo período de 2 semanas y representan un cambio respecto del desempeño previo; por lo menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o placer. <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi todos los días, indicado por el relato subjetivo o por observación de otros.</li> <li>2. Marcada disminución del interés o del placer en todas, o casi todas, las actividades durante la mayor parte del día, casi todos los días.</li> <li>3. Pérdida significativa de peso sin estar a dieta o aumento significativo, o disminución o aumento del apetito casi todos los días.</li> <li>4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.</li> <li>5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días.</li> <li>6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.</li> <li>7. Sentimientos de desvalorización o de culpa excesiva o inapropiada (que pueden ser delirantes) casi todos los días (no simplemente autorreproches o culpa por estar enfermo).</li> <li>8. Menor capacidad de pensar o concentrarse, o indecisión casi todos los días (indicada por el relato subjetivo o por observación de otros).</li> <li>9. Pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor de morir), ideación suicida recurrente sin plan específico o un intento de suicidio o un plan de suicidio específico.</li> </ol>
<b>B</b>	Los síntomas no cumplen los criterios de un episodio mixto
<b>C</b>	Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro del funcionamiento social, laboral o en otras esferas importantes.
<b>D</b>	Los síntomas no obedecen a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo, una droga de abuso, una medicación), ni a una enfermedad médica general (por ejemplo, hipotiroidismo).
<b>E</b>	Los síntomas no son mejor explicados por duelo, es decir que, tras la pérdida de un ser querido, los síntomas persisten por más de 2 meses o se caracterizan por visible deterioro funcional, preocupación mórbida con desvalorización, ideación suicida, síntomas psicóticos o retraso psicomotor.

Algunos de los principales problemas que se presentan para aplicar los criterios DSM IV-TR al TB de inicio en la infancia y la adolescencia son las características de ciclación o el funcionamiento interepisódico, que pueden manifestarse de forma diferente respecto a los adultos, así como el hecho de que la expresión de los síntomas puede variar dependiendo del desarrollo cognitivo y emocional del niño (Birmaher 2013). En torno al 80% de los pacientes no cumplirán los criterios de duración recogidos en el DSM (Birmaher and Axelson 2006), describiéndose una mayor frecuencia de estados mixtos o ciclación rápida (McClellan, Kowatch, and Findling 2007). En una muestra española, en el momento del diagnóstico el 54,2% de los pacientes tenían un TB-NOS (Ribeiro-Fernández, Díez-Suárez, and Soutullo 2019). Por otro lado, uno de los principales motivos de controversia tiene que ver con la

consideración de la irritabilidad como criterio suficiente, en ausencia de euforia o grandiosidad, para el diagnóstico de un episodio maniaco o hipomaniaco. Si bien la irritabilidad puede ser la presentación más frecuente de manía en los niños, siendo de hecho uno de los síntomas más incapacitantes, no se considera específico del TB, ya que se presenta en muchos otros trastornos de la infancia y la adolescencia (Kowatch et al. 2005).

Con el fin de unificar los criterios en cuanto al diagnóstico de TB-NOS, frecuentemente asignado a niños y adolescentes, algunos autores (Birmaher and Axelson 2006) definen cuatro criterios fundamentales:

- 1) Ánimo elevado más dos síntomas del criterio B (**Tabla 2**) o 3 en el caso de que uno sea irritabilidad.
- 2) Cambio en el nivel de funcionamiento debido a las alteraciones del ánimo.
- 3) Duración de al menos 4 horas a lo largo del día.
- 4) Al menos 4 días a lo largo de la vida.

#### **1.4. Diagnóstico diferencial y comorbilidad**

La comorbilidad en el TB de inicio temprano es frecuente y se ha estimado en 20 a 80%, según la metodología de los estudios (Birmaher and Axelson 2006). La comorbilidad se relaciona con mayor discapacidad y tiene un impacto negativo sobre el diagnóstico, tratamiento y pronóstico. Si la comorbilidad no es identificada apropiadamente, se pueden atribuir de forma errónea síntomas a otras condiciones clínicas, y, por ende, establecer intervenciones terapéuticas inapropiadas, empeorar los síntomas, retrasar el diagnóstico definitivo y utilizar inadecuadamente los recursos de la red de salud mental. Además, el reconocimiento de la comorbilidad es importante para el tratamiento (**Tabla 4**) (Joshi and Wilens 2009).

**Tabla 4.** Efectos de la comorbilidad en el tratamiento del TB. Modificado de Joshi & Willens, 2009.

Efectos de la comorbilidad en el tratamiento del TB
1. Riesgo incrementado de desestabilización anímica, inherente a las opciones terapéuticas para la condición comórbida (p. e. Antidepresivos, fármacos para TDAH, etc.).
2. Respuesta atípica (eficacia y tolerabilidad) asociada a determinados trastornos (p. e. Trastornos del desarrollo).
3. Respuestas menores a la esperada de fármacos anti-maniacos (p. e. TDAH, TOC, etc.).

Los trastornos comórbidos pueden ser difíciles de diagnosticar debido a la superposición de síntomas. La evaluación de pacientes a través de entrevistas diagnósticas

estructuradas (p.e., K-SADS-PL) es de utilidad para descartar condiciones comórbidas, debido a que evalúan adecuadamente el espectro de trastornos descritos en DSM incluyendo la gravedad de los síntomas previos y actuales. El diagnóstico se establece sólo si se cumplen criterios bien definidos y en grado que se considere clínicamente significativo.

Los trastornos más frecuentemente asociados a TB de inicio temprano incluyen TDAH, trastornos de la conducta, trastornos de ansiedad, trastornos por abuso de sustancias tóxicas, trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y trastornos del desarrollo (Birmaher and Axelson 2006; Moreno et al. 2007; Joshi and Wilens 2009). Frías et al. revisaron los datos de 167 estudios realizados entre 1990 y 2014 en pacientes con TB de entre 4 y 18 años, identificando las prevalencias reportadas de trastornos comórbidos en el TB de inicio temprano (**Tabla 5**) (Frías, Palma, and Farriols 2015).

**Tabla 5.** Prevalencia de comorbilidad psiquiátrica en el TB de inicio temprano. Frías, Palma and Farriols 2015.

Prevalencia de comorbilidad psiquiátrica en TB de inicio temprano		
Trastorno	Prevalencia	Prevalencia media ponderada
Trastornos del desarrollo	11-30%	19%
TDAH	4-94%	48%
Trastorno de la conducta	7-75%	31%
Trastornos de ansiedad	41-80%	54%
Trastorno por uso de sustancias	16-48%	31%

Frías et. al (Frías, Palma, and Farriols 2015) encontraron tasas de trastornos del desarrollo comórbido en pacientes con TB de inicio temprano de entre el 11 y 30%. De forma similar, las tasas de TB comórbido en muestras de pacientes con trastornos del desarrollo oscilan entre el 21 y 27% (J Wozniak et al. 1997; Munesue et al. 2008).

Respecto al TDAH, la prevalencia en la comorbilidad es muy heterogénea entre estudios y las diferencias metodológicas entre las muestras podrían explicar esas divergencias. Por otro lado, la proporción de pacientes con TDAH ha sido usualmente más alta entre pacientes con TB de inicio en la infancia respecto a inicio en la adolescencia (OR=2,81) (Frías, Palma, and Farriols 2015). Además, los estudios comparativos han mostrado mayor comorbilidad de TDAH en pacientes jóvenes con TB respecto a TDM (Biederman et al. 2009). Las muestras de pacientes con TDAH han mostrado tasas de prevalencia de TB comórbido de entre 2 y 23% (Frías, Palma, and Farriols 2015). Los mecanismos que median la asociación entre TB y TDAH no están aún claros, pero crecientes

datos sugieren que variantes de estos trastornos podrían compartir genes en común (Faraone, Glatt, and Tsuang 2003).

En pacientes con TB y TDAH que están estables afectivamente, los síntomas relacionados con TDAH frecuentemente constituyen un motivo de queja frecuente. Si síntomas como la inatención, distraibilidad e impulsividad no son reconocidos como relacionados con TDAH, pueden ser tratados como síntomas residuales de manía (Janet Wozniak et al. 2005).

En relación al efecto del TDAH comórbido sobre el curso clínico del TB de inicio temprano, algunos estudios lo relacionan con mayor severidad de síntomas maníacos (Arnold et al. 2011) y manifestación más frecuente de ánimo irritable y menos de exaltado (Masi et al. 2012). Estudios prospectivos y retrospectivos han mostrado también mayor número de episodios maníacos, mayor discapacidad psicosocial y menor respuesta al tratamiento de sintomatología maníaca en monoterapia con ácido valproico, antipsicóticos de segunda generación o litio (Steinbuechel et al. 2009; Arnold et al. 2011; Masi et al. 2012; Vitiello et al. 2012; Yatham et al. 2018). Los estimulantes se han encontrado eficaces para tratar TDAH comórbido sin precipitar síntomas de (hipo) manía en pacientes estables con TB (Yatham et al. 2018).

Frías et al. (Frías, Palma, and Farriols 2015) reportaron prevalencias de trastornos de la conducta comórbidos de entre 7 y 75%, nuevamente la heterogeneidad puede deberse a las diferencias en las metodologías empleadas en los diferentes estudios incluidos. De forma específica algunos estudios reportan tasas de comorbilidad entre el TB y el trastorno oposicionista desafiante (TOD) de entre 47 y 88%, aunque su diferenciación diagnóstica en ocasiones es complicada debido a que muchos síntomas se superponen con los de manía. Otros trastornos de conducta (TC) son frecuentes en el TB y pueden generar confusión en la presentación clínica, algunos estudios han reportado que hasta un tercio de los adolescentes diagnosticados de un TC cumplen criterios para TB (Joshi and Wilens 2009). La irritabilidad y los accesos de rabia son también manifestaciones comunes en diversos trastornos de inicio en la infancia y la adolescencia, como los trastornos de conducta y el TOD, pero para poder encuadrarlos dentro del TB será necesaria la presencia de otros síntomas de hipomanía o manía además de un patrón episódico a nivel longitudinal (Janet Wozniak et al. 2005).

Los trastornos comórbidos de conducta en el TB de inicio temprano se relacionan en estudios prospectivos con menor recuperación sintomática tras la primera hospitalización por un episodio maníaco o mixto, así como un mayor número de episodios afectivos durante el seguimiento (DelBello et al. 2017). En relación a la respuesta al tratamiento, la comorbilidad

con TC es un predictor de peor respuesta al tratamiento para sintomatología maníaca tanto en monoterapia con ácido valproico como litio (Masi et al. 2010).

Respecto a los trastornos de ansiedad comórbidos, Frías et al. encontraron tasas de prevalencia entre 41 y 80% (Frías, Palma, and Farriols 2015). Las tasas de prevalencia en estudios prospectivos tienden a ser más altas que en estudios transversales. Sala et. al encontraron una prevalencia de 80,6% de trastornos de ansiedad en cualquier momento del seguimiento de 5 años, con mayores tasas de prevalencia para trastorno de ansiedad generalizada (49,6%) y trastorno por ansiedad de separación (44,5%). La prevalencia fue menor para fobia social (34,3%), TOC (27,7%), trastorno de pánico (21,2%), TEPT (15,3%), trastorno de ansiedad no especificado (15,3%) y agorafobia (11%). 53% de los pacientes presentaban más de un trastorno de ansiedad (Sala et al. 2012).

Respecto a la sintomatología, los pacientes con TB de inicio temprano y trastornos de ansiedad comórbidos presentaban síntomas depresivos más graves, mayor número y/o duración de episodios afectivos, mayor deterioro funcional y pasaban menos tiempo asintomáticos y más tiempo con síntomas subsindrómicos y síndromicos depresivos o mixtos durante el seguimiento (Jolin, Weller, and Weller 2008; Sala et al. 2010, 2014). En relación al tratamiento, algunos estudios han mostrado que la comorbilidad con trastornos de ansiedad no afecta negativamente a la eficacia de la monoterapia con ácido valproico o litio en la sintomatología maníaca (Masi et al. 2010), aunque un ensayo clínico abierto mostró que la respuesta antimaníaca de olanzapina era significativamente peor en presencia de un TOC comórbido (Joshi et al. 2010).

En relación a los trastornos por uso de sustancias (TUS), Frías et al. encontraron una prevalencia en pacientes con TB de inicio temprano de entre 16 y 48%, siendo mayor en estudios prospectivos de más de un año y medio de duración. Por otra parte, la proporción de pacientes diagnosticados con TUS fue significativamente mayor en el grupo de inicio en la adolescencia respecto al inicio en la infancia (OR=8,8) (Frías, Palma, and Farriols 2015). En una muestra española de niños y adolescentes con TB que incluyó un grupo con trastorno por abuso de sustancias, se encontró que los pacientes con dicha comorbilidad presentaban mayores tasas de suicidio, más historia de síntomas psicóticos, más hospitalizaciones y mayor deterioro funcional (Cardoso et al. 2017). La mayor gravedad tanto en abuso de sustancias como en trastornos de ansiedad comórbidos en el TB de inicio temprano se relacionan con mayor tiempo de recuperación y menor tiempo para recurrencia de episodios depresivos y maníacos (Yen et al. 2016).

Es importante considerar el diagnóstico diferencial del trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo (DMDD, por sus siglas en inglés) respecto al TB-NOS. Los estudios muestran que longitudinalmente el comportamiento de ambas categorías diagnósticas es distinto, con evolución hacia depresión en el caso de DMDD y hacia TB-1 en el caso del TB-NOS (Fristad et al. 2016).

## **1.5. Tratamiento**

Los menores con TB usualmente acuden a tratamiento durante un episodio agudo (manía, depresión o estado mixto). El objetivo del tratamiento durante las fases agudas es la reducción de la gravedad y duración del episodio, así como la remisión de los síntomas. Debido al alto riesgo de recaídas y la progresión relacionada con episodios más frecuentes, se aconseja iniciar el tratamiento de mantenimiento tan pronto como sea posible, siendo su objetivo prevenir nuevos episodios y conseguir un control inter-episódico adecuado de los síntomas afectivos crónicos o residuales. Los períodos inter-episódicos representan la mayor parte de la vida del paciente y pueden estar caracterizados por un nivel subsindrómico variable de síntomas afectivos. Los síntomas crónicos más comunes son depresivos y niveles significativos de síntomas residuales son predictivos de recaída (Godwin et al. 2016).

Los principios generales para el tratamiento del TB son válidos también para niños y adolescentes. Sin embargo, en la población infanto-juvenil la importancia de la comorbilidad y la tolerabilidad está acentuada. El TDAH es más común en niños y adolescentes en comparación con los adultos con TB, y los síntomas de este trastorno a menudo no mejoran con fármacos estabilizadores y pueden requerir tratamiento coadyuvante. Además, debido al elevado riesgo de aterosclerosis acelerada y enfermedad cardiovascular temprana en los pacientes con TB (Lala and Sajatovic 2012; Enger et al. 2013; Corell et al. 2017), los factores de riesgo cardiovascular deben ser valorados regularmente e implementar intervenciones dirigidas a modificar el estilo de vida incluida la dieta, uso de sustancias tóxicas, tabaquismo y actividad física (Yatham et al. 2018). Es importante tomar en cuenta que la población infanto-juvenil es más susceptible que los adultos a los efectos adversos metabólicos de los psicofármacos, particularmente a aquellos de los antipsicóticos atípicos considerados como tratamientos de primera línea (Correll, Sheridan, and DeBello 2010). El tratamiento de TB en niños y adolescentes debe seleccionarse procurando el balance entre la carga sintomática, el funcionamiento global y el estado de salud físico (Godwin et al. 2016; Yatham et al. 2018).

De acuerdo con diversas guías clínicas y según la evidencia científica disponible, en la **Tabla 6** se indican los fármacos de 1ª y 2ª línea para el tratamiento de las diferentes fases en el tratamiento del TB de inicio temprano (Godwin et al. 2016; Yatham et al. 2018).

**Tabla 6.** *Fármacos de elección para manía, depresión y de mantenimiento en el TB de inicio temprano. Godwin et al. 2016, Yatham et al. 2018.*

<b>Fármacos de elección para manía, depresión y de mantenimiento en el TB de inicio temprano</b>			
	<b>Manía aguda</b>	<b>Depresión bipolar</b>	<b>Mantenimiento</b>
1 <sup>a</sup> línea	Litio Risperidona Aripiprazol Asenapina Quetiapina	Lurasidona	Aripiprazol Litio Ácido valproico
2 <sup>a</sup> línea	Olanzapina Ziprasidona 1 <sup>a</sup> línea + Quetiapina	Litio Lamotrigina	ND
3 <sup>a</sup> línea	Ácido valproico	Olanzapina Fluoxetina	ND

En el tratamiento de la manía aguda (Godwin et al. 2016; Yatham et al. 2018), la risperidona puede preferirse al litio en jóvenes sin obesidad o con TDAH. La quetiapina como adyuvante se recomienda también como segunda línea de tratamiento. El ácido valproico se recomienda para pacientes que no responden o toleran fármacos de primera y segunda línea (Godwin et al. 2016; Yatham et al. 2018).

Respecto a la depresión bipolar los estudios disponibles son limitados. Pese a que hay poca experiencia clínica en población infanto-juvenil, tomando en cuenta su eficacia y experiencia clínica en adultos, la lurasidona solía ser recomendada como primera línea de tratamiento. Más recientemente, un ensayo clínico aleatorizado ha encontrado que la monoterapia con lurasidona disminuye de forma significativa los síntomas depresivos en niños y adolescentes con depresión bipolar (DelBello et al. 2017). Aunque hay pocos datos de ensayos clínicos, hay bastante experiencia clínica para el uso de litio y lamotrigina como tratamiento de segunda línea. La asociación de olanzapina y fluoxetina ha mostrado resultados positivos, sin embargo, los aspectos metabólicos relacionados con olanzapina y la experiencia clínica limitada de su combinación en población infanto-juvenil, lo hace considerar tratamiento de tercera línea (Godwin et al. 2016; Yatham et al. 2018).

Para el tratamiento de mantenimiento del TB en niños y adolescentes se consideran de primera línea al aripiprazol, litio y ácido valproico. Se puede considerar la lamotrigina como tratamiento adyuvante para aquellos pacientes con 13 años de edad o más en los que lo prioritario es evitar las recaídas depresivas. El nivel de evidencia existente no ha definido tratamientos de segunda o tercera línea (Godwin et al. 2016; Yatham et al. 2018).

Mientras que la farmacoterapia es esencial y constituye la base de un tratamiento exitoso en el TB, las intervenciones psicosociales son también útiles para los episodios depresivos, así como en el tratamiento de mantenimiento para prevenir recaídas y restaurar la calidad de vida del paciente y la familia. Hay evidencia positiva para psicoeducación, terapia cognitivo conductual (CBT), terapia familiar, terapia interpersonal y de ritmo social, así como de apoyo a familiares (Godwin et al. 2016; Yatham et al. 2018).

## 2. INFLAMACIÓN

### 2.1. *La inflamación y los tipos de respuesta inmune*

La inflamación es la respuesta del sistema inmune a estímulos nocivos, como patógenos, células dañadas, compuestos tóxicos o radiación ionizante, entre otros. Actúa eliminando dichos estímulos e iniciando el proceso de curación, por lo que es un mecanismo de defensa vital para la salud. Usualmente, durante la respuesta inflamatoria aguda, los eventos e interacciones celulares y moleculares mitigan las lesiones o infecciones, lo que contribuye a la restauración de la homeostasis tisular y la resolución de la inflamación aguda. Sin embargo, una respuesta inflamatoria aguda puede llegar a ser crónica, contribuyendo a una amplia variedad de enfermedades inflamatorias crónicas. De esta forma, cuando es excesiva en intensidad (incremento en la expresión o actividad de sus mediadores) y/o en tiempo (resolución ineficaz), produce por sí misma daño tisular [rev. en (Chenn et al. 2018)].

La respuesta inflamatoria e inmune está determinada por una compleja red de mecanismos coordinados y regulados por la interacción de múltiples mediadores específicos liberados por diferentes tipos de células inmunes y no inmunes. Aunque la respuesta inflamatoria depende de la naturaleza precisa del estímulo inicial y la localización en el cuerpo, todas comparten un mismo mecanismo que puede ser resumido en:

- 1) Reconocimiento del estímulo nocivo por receptores de la superficie celular.
- 2) Activación de las vías inflamatorias.
- 3) Liberación de marcadores inflamatorios.
- 4) Reclutamiento de las células inflamatorias.

En general, se distinguen dos tipos de respuesta inmune, la innata y la adaptativa. Aunque distinta, ambos tipos de respuesta actúan de forma coordinada e integrada.

La inmunidad innata se caracteriza por ser inespecífica, actúa con carácter general contra agentes patógenos, no aumenta con la exposición y su eficacia no mejora por sucesivos contactos con el patógeno. Está constituida por:

- 1) Barreras físicas. Piel, mucosas, epitelio ciliado, moco, etc.
- 2) Barreras químicas. Lípidos, poliaminas, pH de los fluidos, enzimas, proteínas de fase aguda, proteínas del complemento, etc.
- 3) Microambientales. Flora saprofitica intestinal, vaginal, etc.
- 4) Células. Leucocitos, células dendríticas y asesinas naturales (NK) y células T  $\gamma$   $\delta$ .

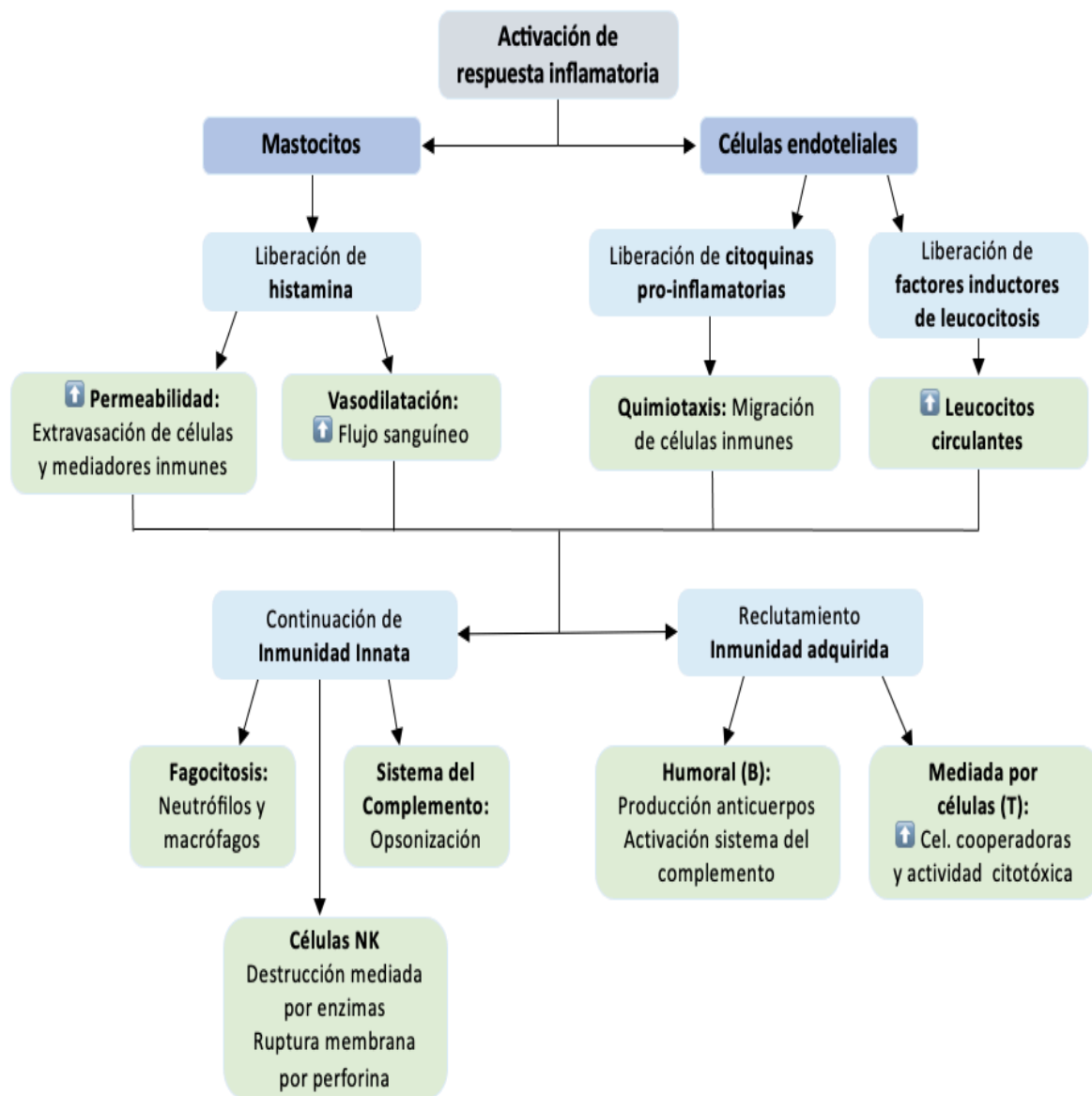
Las funciones principales de la respuesta inmune innata incluyen:

- 1) Reclutamiento de células inmunes hacia los sitios de infección y de inflamación, mediante la producción de factores químicos y citoquinas.
- 2) Activación de la cascada del sistema del complemento para identificar bacterias, activar las células y promover el aclaramiento de las células muertas o de los complejos de anticuerpos.
- 3) Identificación y remoción de sustancias extrañas presentes en órganos, tejidos, sangre y linfa, a cargo de los leucocitos.
- 4) Activación de la respuesta inmune adaptativa mediante presentación de antígenos.

La inmunidad adaptativa se caracteriza por ser específica, posee memoria inmunológica, es diversa al ofrecer una amplia respuesta frente a patógenos y su eficacia mejora notablemente tras una infección repetida. Pueden diferenciarse dos tipos de inmunidad adaptativa, la inmunidad humoral mediada por linfocitos B y la inmunidad celular por linfocitos T. La inmunidad humoral es el principal mecanismo de defensa contra microorganismos extracelulares y sus toxinas, en el cual los componentes del sistema inmunitario que atacan a los antígenos no son las células directamente sino son macromoléculas, como anticuerpos o proteínas del sistema del complemento. La inmunidad celular está principalmente especializada en luchar contra patógenos intracelulares a través de linfocitos T citotóxicos que son estimulados por células presentadoras de antígenos, como macrófagos y células dendríticas. Además, a través de subpoblaciones específicas de linfocitos T que secretan citoquinas y otras moléculas mediadoras, regula la respuesta inmune activando o inhibiendo la acción de otras células inmunes.

La activación de la respuesta inflamatoria e inmune se representa en la **Figura 1**. A modo de ejemplo, ante una lesión tisular, se activa la respuesta inflamatoria a través de la liberación de histamina por los mastocitos y de citoquinas pro-inflamatorias y factores inductores de leucocitosis por las células endoteliales. La histamina promueve la vasodilatación incrementando el flujo sanguíneo al sitio donde se ha producido la lesión, y además, incrementa la permeabilidad de vasos sanguíneos favoreciendo la extravasación de células inmunes y mediadores inmunes. Los factores inductores de leucocitosis incrementan los leucocitos circulantes en el flujo sanguíneo, mientras que las citoquinas promueven la quimiotaxis, es decir, la migración de células inmunes [rev. en (Branco et al. 2018)].

**Figura 1.** Activación de respuesta inflamatoria.



## 2.2. Mediadores de la inflamación

En la respuesta inflamatoria, tanto con la activación del sistema inmune innato como adaptativo, participan múltiples mediadores liberados por diferentes tipos de células inmunes y no inmunes. En la **tabla 7** se indican las principales células involucradas en la respuesta inflamatoria, sus funciones, las moléculas que liberan y las que las estimulan, así como su ubicación. Por otra parte, en la **tabla 8** se indican los mediadores moleculares involucrados en la respuesta inflamatoria, sus funciones y fuentes. Sin embargo, debido a que no son objeto de estudio todos los mediadores de inflamación en esta tesis, sólo se amplía información en secciones posteriores sobre las citoquinas y los metabolitos del ácido araquidónico (Regueiro González et al. 2022).

**Tabla 7. Mediadores celulares de la inflamación.** Adaptado de Regueiro et al. 2022.

Mediadores celulares de la inflamación		
Mediador	Funciones y moléculas relacionadas	Ubicación
<b>Leucocitos</b>		
<i>Monocito</i>	<b>Funciones:</b> Fagocitosis. Presentación de antígenos a Linfocitos T. <b>Liberación:</b> IL1, IL-6 y TNF- $\alpha$ . <b>Estimulación:</b> MCP-1. Se transforman en macrófagos cuando desde el torrente sanguíneo entran a tejidos.	Médula ósea y sangre
<i>Macrófagos</i>	<b>Funciones:</b> Fagocitosis. Presentación de antígenos a Linfocitos T. Reparación tisular. Hemostasia. Regulación respuesta inmune. <b>Liberación:</b> IL1, IL-6 y TNF- $\alpha$ . ROS. <b>Estimulación:</b> PAMPs (receptores tipo Toll). IFN- $\gamma$ .	Tejidos
<i>Neutrófilos</i>	<b>Funciones:</b> Fagocitosis. Regulación respuesta inmune. <b>Liberación:</b> IL-1. ROS. <b>Estimulación:</b> PAMPs o patógenos opsonizados (anticuerpos/complemento). IL-8.	Médula ósea, sangre y tejidos
<i>Basófilos</i>	<b>Funciones:</b> Respuesta alérgica. Regulación de la respuesta inmune. <b>Liberación:</b> IL4, IL-13 y MIP-1 $\alpha$ . Histamina y serotonina. Leucotrienos (LCT4). <b>Estimulación:</b> PAMPs. IgE. Complemento (C5a y C3a). Quimioquinas (MCP-1). Prostaglandinas. IL-3 e IL-8.	Médula ósea, sangre y tejidos.
<i>Eosinófilos</i>	<b>Funciones:</b> Respuesta alérgica e inmune a parásitos. Regulación respuesta inmune. <b>Liberación:</b> IL-2, IL-4, IL-5, IL-6 y TNF- $\alpha$ . Quimioquinas (CCL5). Leucotrienos y prostaglandinas. ROS. Proteínas citotóxicas únicas (MBP, ECP, EDN, y EPO). <b>Estimulación:</b> Patógenos. SCF y GM-CSF. CCL11. IL-3, IL-4 e IL-5.	Médula ósea y sangre y tejidos.
<i>Mastocitos</i>	<b>Funciones:</b> Fagocitosis. Reparación tisular. Procesamiento de antígenos. Respuesta alérgica e inmune a parásitos. Regulación respuesta inmune. <b>Liberación:</b> IL-4, IL-13, TNF- $\alpha$ . Heparina/histamina. Leucotrienos y prostaglandinas. <b>Estimulación:</b> Receptores de antígeno. IgE. SCF.	Médula ósea, tejidos conectivos y mucosas
<i>Linfocitos B</i> Respuesta inmune adaptativa humoral	<b>Tipos y funciones:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Plasmablasto.</b> Secreción de anticuerpos de baja afinidad.</li> <li>● <b>Células B plasmáticas.</b> Producción de anticuerpos de alta afinidad.</li> <li>● <b>Células B de memoria.</b> Memoria molecular ante patógenos conocidos.</li> <li>● <b>Células B reguladora.</b> Tiene acción inmunosupresora a través de la secreción de IL-10, IL-35 y TGF-<math>\beta</math>. Promueven la generación de células T reguladoras.</li> </ul> <b>Liberación:</b> Inmunoglobulinas G, M, A, D y E. IL-10, IL-35 y TGF- $\beta$ . <b>Estimulación:</b> Unión antígeno-anticuerpo. IFN- $\gamma$ .	Médula ósea, sangre, órganos linfoides (bazo, nódulos linfáticos, apéndice, amígdalas y placas Peyer).
<i>Linfocitos T</i> Respuesta inmune adaptativa celular	<b>Tipos y funciones de Linfocitos T:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>T cooperadores CD4 (T<sub>H</sub>).</b> Producción de citoquinas. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ T<sub>H</sub>1: IFN-<math>\gamma</math> e iNOS.</li> <li>○ T<sub>H</sub>2: IL-4, IL-5 e IL-13.</li> </ul> </li> <li>● <b>T cooperadores foliculares.</b> Activación de linfocitos B y estimulación de producción de anticuerpos.</li> <li>● <b>T reguladores.</b> Regulación de respuesta inmune: Moléculas de superficie, factores de crecimiento (TGF-<math>\beta</math>) y citoquinas (IL-10).</li> <li>● <b>T citotóxicos.</b> Destrucción de patógenos y células tumorales.</li> <li>● <b>T de memoria.</b> Memoria molecular ante patógenos conocidos.</li> </ul> <b>Liberación:</b> IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ , IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13. <b>Estimulación:</b> CD40 y CD40L. IL-2, IL-4, IL-12.	Médula ósea, timo, sangre y tejidos.
<b>Células dendríticas</b>	<b>Funciones:</b> Presentación de antígenos a linfocitos T cooperadores. Activación de Linfocitos T citotóxicos. Fagocitosis. <b>Liberación:</b> IL-12 y TNF- $\alpha$ . Quimioquinas (CD80 y CD86). <b>Estimulación:</b> Receptores de antígeno. GMC-SF. Quimioquinas (CCL19 y CCL21).	Regiones más expuestas (piel, boca, genitales femeninos, etc)
<b>Células NK</b>	<b>Funciones:</b> Destrucción de patógenos intracelulares y tumorales. <b>Liberación:</b> IFN- $\gamma$ y TNF- $\alpha$ . <b>Estimulación:</b> IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IL-2, IL-12, IL-15 e IL-18.	Sangre y tejidos
<b>Células endoteliales</b>	<b>Funciones:</b> Reclutamiento de leucocitos por incremento de permeabilidad vascular y liberación de citoquinas y otras moléculas quimio-atrayentes. <b>Liberación:</b> Vasodilatadores (NO, prostaglandinas) y citoquinas (IL-1, IL-4, IL-8, MCP-1, TNF- $\alpha$ e IFN- $\gamma$ ). <b>Estimulación:</b> Endotoxina, TNF- $\alpha$ e IL6.	Vasos sanguíneos
<b>Microglía</b>	<b>Funciones:</b> Fagocitosis. Presentación de antígeno. Regulación respuesta inmune. <b>Liberación:</b> TNF- $\alpha$ . ROS. <b>Estimulación:</b> PAMPs y DAMPs (receptores tipo Toll). Citoquinas pro-inflamatorias (IL-2, IL-6, IL-15, IFN- $\gamma$ y TNF- $\alpha$ ) y anti-inflamatorias (IL-4, IL-10, IL-13).	SNC

**Tabla 8. Mediadores moleculares de la inflamación. Adaptado de Regueiro et al. 2022.**

Mediadores moleculares de la inflamación		
Mediador	Funciones	Fuente
<b>Sistemas de coagulación</b>	Retención de patógenos invasivos en coágulos sanguíneos. Incremento de permeabilidad vascular. Quimiotaxis de células fagocíticas. Acción de antimicrobiana.	Células hígado
<b>Complemento</b>	<p>Conjunto de más de 20 proteínas que circulan por la sangre y fluidos tisulares. En respuesta a patógenos pueden activarse a través de una cascada enzimática.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Lisis celular.</b> Lisis de patógenos a través del complejo de ataque a la membrana.</li> <li>• <b>Anafilotoxinas.</b> Degranulación de mastocitos y basófilos (C3a, C4a y C5a) e inducción de adhesión de monocitos/neutrófilos al endotelio (C3a, C5a y C5b67).</li> <li>• <b>Opsonización.</b> Promoción de la fagocitosis a través de antígenos recubiertos con C3b que se unen a receptores en células fagocíticas.</li> <li>• <b>Neutralización de virus.</b> Agregación de virus formando una capa que bloquea su fijación a la célula huésped y posterior fagocitosis del agregado.</li> <li>• <b>Eliminación de complejos inmunes.</b> Eliminación de complejos antígeno-anticuerpo de la circulación al unirse a C3b y ser llevados a hígado o bazo para su destrucción por los eritrocitos.</li> </ul>	Hepatocitos Células del Bazo Células del epitelio intestinal Macrófagos Fibroblastos
<b>Metabolitos del ácido araquidónico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Prostaglandinas</b> (PGD<sub>2</sub> y PGE<sub>2</sub>): Vasodilatación, dolor y fiebre.</li> <li>• <b>Prostacilinas</b> (PGI<sub>2</sub>): Vasodilatación e inhibición de agregación plaquetaria.</li> <li>• <b>Tromboxanos</b> (TXA<sub>2</sub>): Vasoconstricción y activación de agregación plaquetaria.</li> <li>• <b>Leucotrienos:</b> Quimiotaxis y activación de neutrófilos, bronco-constricción e incremento de permeabilidad vascular.</li> <li>• <b>Lipoxinas:</b> Vasodilatación e inhibición de la adhesión de neutrófilos.</li> </ul>	Mastocitos Macrófagos Células endoteliales
<b>Histamina</b>	Incrementa la permeabilidad vascular. Estimula la contracción del músculo liso.	Basófilo
<b>Serotonina</b>	<p><b>Estimulación:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liberación de IL-1<math>\beta</math>, IL-6, IL-8 e IL-12 e IL-16.</li> <li>• Expresión de iNOS y liberación de superóxido</li> <li>• Fagocitosis inducida por IFN-<math>\gamma</math>.</li> <li>• Proliferación de linfocitos T.</li> <li>• Secreción de basófilos y mastocitos.</li> <li>• Síntesis IL-6 (células endoteliales).</li> </ul> <p><b>Inhibición:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liberación de TNF-<math>\alpha</math>.</li> <li>• Capacidad de presentación de antígeno inducida por IFN-<math>\gamma</math>.</li> <li>• Fagocitosis de células tumorales.</li> <li>• Expresión inducida por TNF-<math>\alpha</math> de ICAM-1, VCAM1, NO, IL-6.</li> </ul>	Células enterocromafines del intestino Plaquetas
<b>Citoquinas</b>	Proliferación celular (factores de crecimiento), diferenciación celular, migración (quimioquinas), apoptosis (familia TNF) y acción pro-inflamatoria y anti-inflamatoria.	Células del sistema inmune
<b>Inmunoglobulinas</b>	<p>Están compuestas por dos cadenas polipeptídicas pesadas y dos livianas. Existen varios tipos de inmunoglobulinas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>G.</b> Son monoméricas y las más comunes. Neutralizan bacterias y virus. Regulan la citotoxicidad dependiente de anticuerpos.</li> <li>• <b>M.</b> Conformada como un pentámero. Neutralizan toxinas de origen bacteriano. Opsonización de microorganismos.</li> <li>• <b>A.</b> Son monoméricas y diméricas. Neutralizan antígenos bacterianos. Tienen actividad antiviral.</li> <li>• <b>D.</b> Son monoméricas. Se ubican en la superficie de Linfocitos B maduros. Participa en la activación y supresión de linfocitos.</li> <li>• <b>E.</b> Son monoméricas. Se unen a mastocitos y basófilos. Regulan la respuesta alérgica e inmune frente a parásitos.</li> </ul>	Linfocitos B
<b>ROS y RNS</b>	Regulación de la proliferación, diferenciación celular y apoptosis. Estrés oxidativo y daño oxidativo.	Endógena y exógena (Fig. 10)

### 2.2.1. Citoquinas

Las citoquinas son un grupo de proteínas de bajo peso molecular (por lo general menos de 30 kDa) que son predominantemente liberadas por células inmunes, tanto del sistema inmune innato como adaptativo, pero también por células no inmunes como las células endoteliales (**Tabla 7**). Se unen a receptores específicos de membrana de las células

donde van a ejercer su función, iniciando una cascada de transducción intracelular de señal que altera el patrón de expresión génica, de modo que estas células diana producen una determinada respuesta biológica. La producción de las citoquinas suele ser transitoria, limitada al lapso de tiempo que dura el estímulo. En general, las citoquinas tienen las siguientes cualidades:

1. **Pleiotropía.** Múltiples efectos al actuar sobre diferentes células.
2. **Redundancia.** Varias citoquinas pueden ejercer el mismo efecto.
3. **Sinergismo.** Dos o más citoquinas producen un efecto que se potencia mutuamente. Por ejemplo, la acción de IL-4 e IL-5 induce en células B el cambio de clase para que produzcan IgE.
4. **Antagonismo.** Inhibición o bloqueo mutuo de sus efectos. Por ejemplo, el IFN- $\gamma$  bloquea el cambio de clase promovido por IL-4.

Al igual que con las hormonas la acción de las citoquinas puede ser:

1. **Autocrina.** Secreción química que afecta a la misma célula que secreta la sustancia. Por ello, los receptores para la sustancia secretada están sobre la misma célula que la sintetiza.
2. **Paracrina.** Se produce entre células vecinas, sin que para ello exista una estructura especializada como una sinapsis, siendo una comunicación local.
3. **Endocrina.** La célula receptora y la secretora se encuentran distantes la una de la otra, por lo que el ligando viaja por el torrente sanguíneo para llegar a la célula receptora.

Las citoquinas generalmente actúan como mensajeros intercelulares produciendo:

1. Activación de los mecanismos de inmunidad innata:
  - a) Activación de los macrófagos y otros fagocitos.
  - b) Activación de las células NK.
  - c) Activación de los eosinófilos.
  - d) Inducción de la síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado.
2. Activación y proliferación de linfocitos B, hasta su diferenciación a células plasmáticas secretoras de anticuerpos.
3. Intervención en la respuesta celular adaptativa.
4. Intervención en la respuesta inflamatoria, tanto aguda como crónica.
5. Control de los procesos hematopoyéticos de la médula ósea.
6. Reparación tisular.

Las citoquinas de acuerdo a su perfil inflamatorio, se pueden clasificar en pro-inflamatorias y anti-inflamatorias. Las citoquinas pro-inflamatorias promueven la inflamación, mientras que las anti-inflamatorias la inhiben. En la **Tabla 9**, se señalan las citoquinas y otras proteínas relacionadas consideradas en esta tesis, resumiéndose sus principales funciones e indicándose su perfil inflamatorio (Regueiro González et al. 2022).

**Tabla 9.** Funciones y perfil inflamatorio de citoquinas y otras proteínas relacionadas. Adaptado de Regueiro et al. 2022.

Funciones y perfil inflamatorio de citoquinas		
Citoquinas	Funciones	Perfil
IL-1 $\beta$	<b>Interleucina 1 beta.</b> $\uparrow$ proteínas de fase aguda. Producción y activación de linfocitos, neutrófilos y plaquetas. $\uparrow$ IL-6. Liberación de histamina y vasodilatación. Quimiotaxis de granulocitos. Liberación de prostaglandinas.	Pro-inflamatorio
IL-6	<b>Interleucina 6.</b> <i>Pro-inflamatoria:</i> Quimiotaxis de neutrófilos, reclutamiento de linfocitos T, diferenciación y maduración linfocitos B y T, producción de inmunoglobulinas (Ig), activación del complemento, $\uparrow$ proteínas de fase aguda. <i>Anti-inflamatoria:</i> Inhibición secreción de IL-1 y TNF- $\alpha$ .	Regulador Pro-inflamatorio y Anti-inflamatorio
IFN- $\gamma$	<b>Interferón gamma.</b> Activación de macrófagos. $\uparrow$ Actividad citotóxica y fagocítica, $\uparrow$ actividad de células presentadoras de antígeno, $\uparrow$ desarrollo y diferenciación de células T cooperadoras, $\uparrow$ producción de inmunoglobulinas, $\uparrow$ producción citoquinas y mediadores pro-inflamatorios (IL-12, IL-15, TNF- $\alpha$ , NF-kB e iNOS).	Pro-inflamatorio
TNF- $\alpha$	<b>Factor de necrosis tumoral alfa.</b> Liberación NO, reclutamiento células inflamatorias, inmunoglobulinas y complemento. Activación de linfocitos B y T.	Pro-inflamatorio
TNF- $\alpha$ -R1	<b>Receptor 1 de Factor de necrosis tumoral alfa.</b> Activación de vías pro-inflamatorias.	Pro-inflamatorio
TNF- $\alpha$ -R2	<b>Receptor 2 de Factor de necrosis tumoral alfa.</b> Modulación de la respuesta inmune y regeneración tisular. Promoción de activación de IL-2	Regulador
TACE	<b>Enzima convertidora de TNF<math>\alpha</math>.</b> Liberación de TNF- $\alpha$ y procesamiento de receptores de citosina (IL6-R y TNF-R). Agregación plaquetaria.	Pro-inflamatorio
MCP-1	<b>Proteína quimioatrayente de monocitos 1.</b> Migración e infiltración de monocitos y macrófagos.	Pro-inflamatorio

La interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ) es una citoquina con una potente acción pro-inflamatoria que es crucial para la respuesta inmune. Es producida y secretada por una amplia variedad de células, aunque la mayor parte de los estudios se han centrado en su producción por células del sistema inmune innato, como monocitos y macrófagos. La IL-1 $\beta$  es producida como un precursor inactivo, pro-IL-1 $\beta$ , en respuesta a patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) reconocidos por receptores de monocitos y macrófagos. La expresión

de pro-IL-1 $\beta$  es generalmente considerada como un paso inicial de activación, siendo necesario un segundo estímulo, ya sea por otro PAMP o DAMP (patrón molecular asociado a daño, moléculas endógenas liberada por células muertas), para inducir el procesamiento y secreción de la forma activa de IL-1 $\beta$ . Cuando se presenta el segundo estímulo, la IL-1 $\beta$  es procesada por la proteasa caspasa-1 a través del reclutamiento de un complejo molecular denominado inflamasoma [rev. en (Lopez-Castejon and Brough 2011)]. La IL-1 $\beta$  secretada: a) estimula la producción y liberación de proteínas de fase aguda desde el hígado por efectos directos en dicho órgano o a través de la estimulación de la producción de IL-6 por células endoteliales, b) actúa en médula ósea para inducir la producción y activación de linfocitos, neutrófilos y plaquetas, c) induce la producción de más IL-1 $\beta$  a través de un mecanismo de retroalimentación positiva mediado por receptor en monocitos y macrófagos o de la activación de vías de señalización mediadas por NF-kB, lo que lleva al incremento en la transcripción de pro-IL-1 $\beta$ , d) actúa en el hipotálamo para inducir fiebre y sensibilización al dolor. La IL-1 $\beta$  también induce la liberación de histamina, la vasodilatación, la quimiotaxis de granulocitos y la liberación de prostaglandinas [rev. en (Lachmann et al. 2011)].

La interleucina 6 (IL-6) es una citoquina que tiene tanto efectos pro-inflamatorios como anti-inflamatorios o regenerativos, mediados cada uno de ellos por dos vías diferentes de señalización:

- a) *Señalización clásica.* La IL-6 estimula células diana vía el receptor de IL-6 (IL-6R) unido a membrana, que tras la unión del ligando se asocia con la proteína receptora de señalización gp130, lo que inicia la activación de quinasas y otras proteínas que modulan la expresión génica. Solo pocas células expresan IL-6R.
- b) *Señalización alternativa.* Aunque la expresión de IL-6R es limitada, la mayoría de las células poseen gp130 en la superficie celular. A través de gp130 aquellas células sin IL-6R pueden responder a IL-6 con la mediación de un complejo asociado a un receptor soluble de IL-6 (sIL-6R) presente de forma natural. Mediante sIL-6R el espectro de células diana de IL-6 se amplía dramáticamente.

De forma general, la actividad regenerativa o anti-inflamatoria de IL-6 está mediada por la vía de señalización clásica, mientras que la respuesta pro-inflamatoria de IL-6 está mediada por la vía de señalización alternativa. Entre los efectos pro-inflamatorios de IL-6 están la quimiotaxis de neutrófilos, el reclutamiento de linfocitos T, la diferenciación y maduración de linfocitos B y T, la producción de inmunoglobulinas, la activación del complemento y el incremento de proteínas de fase aguda. Respecto a los efectos anti-inflamatorios de IL-6, se puede mencionar la inhibición en la secreción de IL-1 y factor de

necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la inhibición de la apoptosis de células epiteliales (Scheller et al. 2011).

El interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) es una citoquina que es producida por diferentes células del sistema inmune, incluyendo poblaciones de linfocitos relacionados con la respuesta inmune innata, como las células NK y las células linfoides innatas (ILCs), y células de la respuesta inmune adaptativa, como los linfocitos T cooperadores tipo 1 (T<sub>1</sub>H) y los linfocitos T citotóxicos CD8<sup>+</sup> (CTLs). La señalización se realiza a través del receptor de IFN- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ R), que se puede expresar en la mayoría de las células. En los linfocitos relacionados con la respuesta inmune innata, la producción de IFN- $\gamma$  puede ser inducida por citoquinas (primariamente IL-12 e IL-18), tras la activación por receptores de reconocimiento de patrones moleculares (PPR) o por receptores de antígeno reactivos durante infecciones microbianas o daño tisular. En todas las células estudiadas la unión de IFN- $\gamma$  con su receptor activa la vía de señalización y transcripción JAK-STAT. El IFN- $\gamma$  se identificó originalmente como “factor activador de macrófagos” y estas células son la principal diana de esta citoquina. La activación de macrófagos por IFN- $\gamma$  induce en dichas células:

- 1) *Hipersensibilidad a estímulos inflamatorios.* Entre los que se incluyen citoquinas como el TNF, otros tipos de interferones, productos microbianos y receptor tipo-Toll de ligando (TLRs). La estimulación de macrófagos activados por IFN- $\gamma$  a través de TLRs induce una producción masiva de citoquinas inflamatorias y genes diana del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-kB).
- 2) *Refractariedad a estímulos anti-inflamatorios.* Entre dichos estímulos se puede mencionar a IL-10 y los glucocorticoides, así como a IL-4 e IL-3, citoquinas que promueven la resolución de la inflamación, reparación tisular y retorno a la homeostasis.
- 3) *Prevención y reversión de tolerancia.* La tolerancia es un estado celular de los macrófagos que han sido estimulados por TNF o ligandos de TLRs, donde existe refractariedad a la inducción de genes diana de NF-kB. La activación por macrófagos por IFN- $\gamma$  revierte el estado de tolerancia y de esta forma contribuye a que nuevamente puedan ser estimulados y a amplificar la respuesta inflamatoria.

Además de la activación de macrófagos, el IFN- $\gamma$  incrementa la actividad citotóxica y fagocítica de linfocitos T, la presentación de antígeno, el desarrollo y diferenciación de células T cooperadoras, la producción de inmunoglobulinas y citoquinas y mediadores pro-inflamatorios [IL-12, IL-15, TNF- $\alpha$ , NF-kB e iNOS (óxido nítrico sintasa)]. Por otro lado, reduce la proliferación celular. Además, el IFN- $\gamma$  tiene efectos a nivel tisular, reduce la angiogénesis

al interactuar con células endoteliales, estimula el remodelamiento tisular y la regulación metabólica al actuar sobre células estromales, incrementa la resistencia a la insulina al estimular a adipocitos y finalmente, al unirse a células neurales, regula la supervivencia e incrementa la conectividad [rev. en (Ivashkiv 2018)].

El factor de necrosis tumoral alfa ( $\text{TNF}\alpha$ ) es una proteína transmembrana. Su forma unida a la membrana ( $\text{mTNF}\alpha$ ) puede ser procesada a su forma soluble ( $\text{sTNF}\alpha$ ) a través de la acción de la enzima convertidora de  $\text{TNF}\alpha$  (TACE). El  $\text{mTNF}\alpha$  tiene la habilidad de procesar señales externas como un receptor, mientras que el  $\text{sTNF}\alpha$  circula a través del torrente sanguíneo y ejerce una función endocrina. El  $\text{TNF}\alpha$  estimula la producción de numerosas citoquinas pro-inflamatorias incluyendo IL-6, IL-8, moléculas adhesivas, quimioquinas y metaloproteinasas. Además, mejora la adhesión y permeabilidad de células endoteliales y promueve el reclutamiento de células inmunes como neutrófilos, monocitos y linfocitos a los sitios de inflamación. Por otro lado, el  $\text{TNF}\alpha$  puede promover la síntesis de factores anti-inflamatorios como IL-10 y corticoesteroides, El  $\text{TNF}\alpha$  es fundamentalmente producido por macrófagos y monocitos. Sin embargo, otras células son productoras de una forma más reducida, como algunas subpoblaciones de células T, células NK, células dendríticas, células B, cardiomiocitos, fibroblastos y astrocitos (S. Yang et al. 2018).

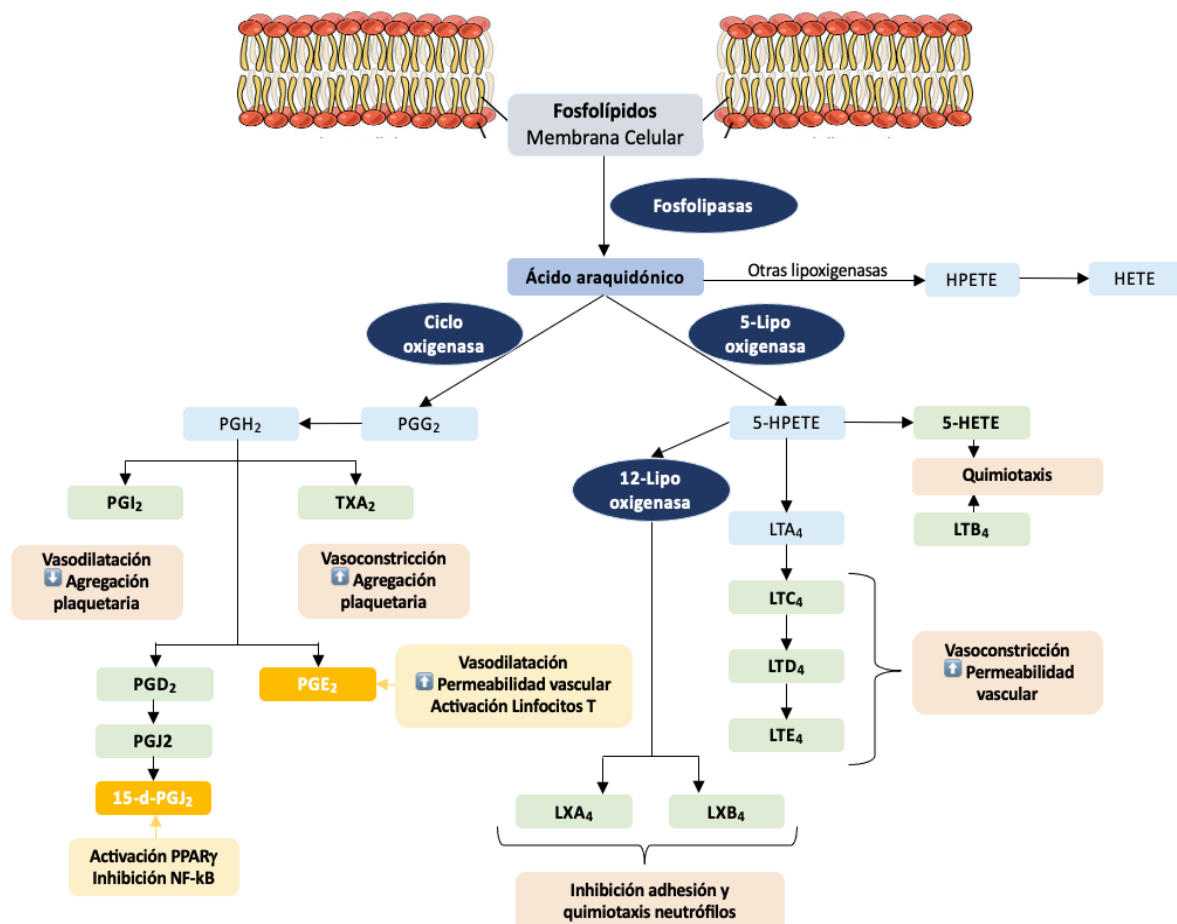
El  $\text{TNF}\alpha$  ejerce su función a través de dos diferentes receptores transmembrana,  $\text{TNF}\alpha\text{R1}$  y  $\text{TNF}\alpha\text{R2}$ . Cada uno tiene un característico dominio extracelular, un segmento transmembrana, y un dominio intracelular. Ambos receptores pueden ser transformados en su forma soluble por la enzima convertidora de  $\text{TNF}\alpha$  (TACE).  $\text{TNF}\alpha\text{R1}$  se expresa ubicuamente en casi todas las células del cuerpo y puede ser activado tanto por  $\text{mTNF}\alpha$  y  $\text{sTNF}\alpha$ .  $\text{TNF}\alpha\text{R2}$ , por el contrario, está restringido a linfocitos T, células endoteliales, microglia, oligodendrocitos y solo puede ser completamente activado por  $\text{mTNF}\alpha$ . La señalización regulada por  $\text{TNF}\alpha\text{R1}$  desencadena una vía principalmente proinflamatoria, mientras que la regulada por  $\text{TNF}\alpha\text{R2}$ , inicia un proceso de modulación de la respuesta inmune y de regeneración tisular (S. Yang et al. 2018).

La proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) es un miembro de la familia de las quimiocinas y es producida de forma constitutiva o tras inducción por estrés oxidativo, citoquinas o factores de crecimiento. Se produce por múltiples tipos celulares, incluyendo endoteliales, epiteliales, mesangiales, músculo liso, fibroblastos, astrocitos, monocitos y microglia. MCP-1 desempeña un papel clave en reclutar selectivamente monocitos, neutrófilos, linfocitos, así como en inducir la quimiotaxis a través de la activación de receptores acoplados a proteína G (Deshmane et al. 2009).

## 2.2.2. Metabolitos del ácido araquidónico

Se denomina cascada inflamatoria al conjunto de complejas interacciones bioquímicas y celulares que promueven la activación de la respuesta inflamatoria a través de la liberación de ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana celular (fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina) por la actividad de las fosfolipasas celulares (C, A2 o ambas). El incremento de las concentraciones citosólicas de calcio promueve la activación de dichas enzimas. Una vez liberado, parte del ácido araquidónico es metabolizado en forma rápida hasta obtener productos oxigenados por acción de diferentes sistemas enzimáticos como la ciclooxigenasa o varias lipooxigenasas o familias de citocromo P-450 (**Figura 2**) (Regueiro González et al. 2022).

**Figura 2.** Cascada inflamatoria. Adaptado de Regueiro et al. 2022.



\*En amarillo, las prostaglandinas cuyos niveles han sido determinados en esta tesis.

### Vía de la ciclooxigenasa

La síntesis de prostaglandinas ocurre en forma gradual por un complejo de enzimas microsómicas de distribución amplia. En esta vía de síntesis, la primera enzima es la

ciclooxigenasa. Existen 2 isoformas que son reconocidas por sus iniciales COX1 y COX2. La primera se expresa en prácticamente todas las células, sin embargo, la COX2 no aparece en forma constitutiva (excepto en cerebro y riñón), pero puede ser inducida por citoquinas, factores de crecimiento y endotoxinas [rev. en (Korbecki et al. 2014)].

Las COX actúan sobre el ácido araquidónico y provocan dos acciones diferentes, una que oxigena y produce una estructura en anillo y forma el endoperóxido cíclico PGG<sub>2</sub>, y una actividad de peroxidasa que transforma PGG<sub>2</sub> en PGH<sub>2</sub>. Los endoperóxidos G y H son químicamente inestables, pero por acción enzimática se transforman en diversos productos que incluyen prostaglandinas (PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub> y PGF<sub>2</sub>), prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) y tromboxano (TXA<sub>2</sub>) (**Figura 2**) [rev. en (Korbecki et al. 2014)]. En esta tesis sólo se determinan valores de prostaglandinas.

Las prostaglandinas desempeñan un papel clave en la respuesta inflamatoria. Su biosíntesis está significativamente incrementada en tejido inflamado y contribuyen al desarrollo de los signos agudos de inflamación. Hay cuatro prostaglandinas principales: PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub> y PGF<sub>2</sub>. Son producidas de forma ubicua (usualmente cada tipo celular genera uno o dos productos dominantes) y actúan como mediadores autocrinos y paracrinos para mantener la homeostasis local en el cuerpo. Durante la respuesta inflamatoria, tanto el nivel como el perfil de las prostaglandinas cambia dramáticamente. Su producción es generalmente muy baja en tejidos no inflamados, pero se incrementa de forma inmediata en la inflamación aguda antes de que se produzca el reclutamiento de leucocitos y la infiltración de células inmunes en los tejidos (Ricciotti and FitzGerald 2011). En la **Tabla 10**, se señalan las prostaglandinas consideradas en esta tesis, sus principales funciones y su perfil inflamatorio.

**Tabla 10.** Funciones y perfil inflamatorio de prostaglandinas.

Funciones y perfil inflamatorio de prostaglandinas		
PG	Funciones	Perfil
PGE <sub>2</sub>	<b>Prostaglandina E<sub>2</sub>.</b> <i>Pro-inflamatoria:</i> Vasodilatación e incremento de permeabilidad. Diferenciación y activación de células T, expresión de moléculas relacionadas con TNF. <i>Anti-inflamatoria:</i> En neutrófilos, monocitos y células NK.	↑ Pro-inflamatorio Anti-inflamatorio
15-d-PGJ <sub>2</sub>	<b>15-deoxi-delta-12,14-Prostaglandina J<sub>2</sub></b> <i>Anti-inflamatoria:</i> Activación PPARγ (ligando endógeno) e inhibición de NF-kB-	Anti-inflamatorio

La prostaglandina E<sub>2</sub> es la más abundante de las prostaglandinas y durante la inflamación está involucrada en los signos clásicos de inflamación: rubor, tumefacción y dolor. El rubor y edema resultan del incremento de flujo sanguíneo en los tejidos inflamados a través

de la vasodilatación y el incremento de permeabilidad microvascular mediada por PGE<sub>2</sub>. El dolor resulta de la acción de PGE<sub>2</sub> en las neuronas sensoriales periféricas y centrales dentro de la médula espinal y el cerebro. Por otra parte, al unirse a sus receptores, la PGE<sub>2</sub> puede regular la función de muchas células inmunes incluyendo los macrófagos, células dendríticas y linfocitos B y T, produciendo efectos tanto pro-inflamatorios como anti-inflamatorios. Como un mediador pro-inflamatorio, la PGE<sub>2</sub> contribuye a la regulación en el perfil de expresión de citoquinas de las células dendríticas, a la diferenciación de linfocitos T hacia T<sub>1</sub>H o T<sub>2</sub>H. Además, es fundamental en la inducción de la migración de células dendríticas hacia los nódulos linfáticos e induce la expresión de moléculas co-estimuladoras de la superfamilia de TNF de estas células, resultando en una activación mejorada de células T. En contraste, la PGE<sub>2</sub> puede suprimir la diferenciación T<sub>1</sub>H, las funciones de linfocitos B y las reacciones alérgicas. También puede ejercer acciones anti-inflamatorias en las células del sistema inmune innato como los neutrófilos, monocitos y células NK (Ricciotti and FitzGerald 2011).

La PGD<sub>2</sub> es producida por células epiteliales, fibroblastos, macrófagos, células del músculo liso y plaquetas. Uno de sus metabolitos, la 15-deoxi-12,14-prostaglandina J<sub>2</sub> (15d-PGJ<sub>2</sub>) posee un efecto anti-inflamatorio que se relaciona con su actividad como ligando endógeno del receptor intranuclear PPAR $\gamma$  (Receptor activado por proliferadores de peroxisoma gamma) e inhibidor de NF-kB (Scher and Pillinger 2009).

### **Vía de la lipooxigenasa**

Las lipooxigenasas (LO) catalizan la oxigenación de ácidos poliédricos hasta originar los hidroxiperóxidos lípidos. El ácido araquidónico (AA) es su sustrato, el cual es metabolizado hasta dar diversos productos con el grupo hidroxiperoxi en distintas posiciones (Mashima and Okuyama 2015). Los metabolitos provenientes del AA reciben el nombre de ácidos de hidroxiperoxieicosatetraenoicos (HPETE). Las lipooxigenasas difieren en su especificidad. Las plaquetas cuentan sólo con 12-LO que sintetiza 12-HPETE, pero los leucocitos contienen también 12-LO y producen 5-HPETE y 12-HPETE. Los HPETE son análogos inestables a PGG<sub>2</sub>/PGH<sub>2</sub>, y son metabolizados por diversas enzimas.

La 5-LO constituye una de las enzimas más importantes de este grupo, pues a partir de ellas se sintetizan los leucotrienos. Cuando se incrementa el Ca<sup>2+</sup> intracelular, la 5-LO se une con su ligando y activa la enzima que aumenta la síntesis de 5-HPETE y leucotrienos.

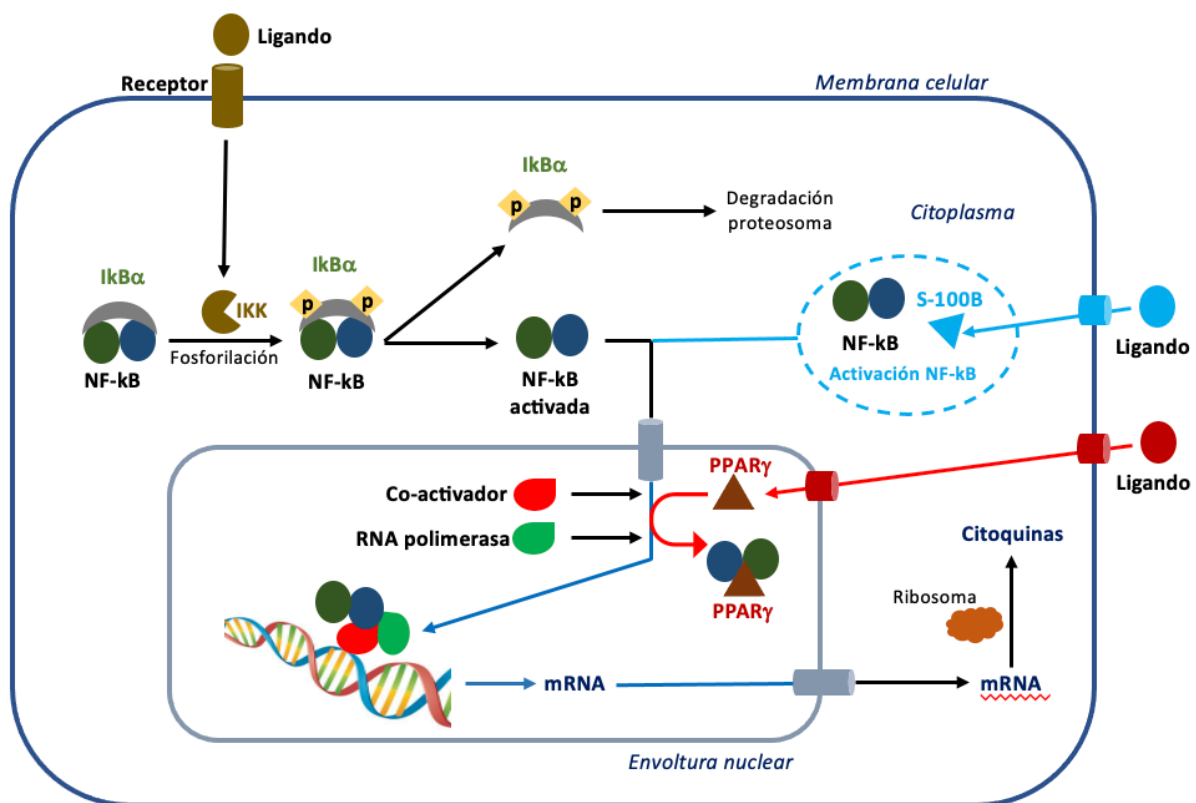
Existen otras vías no enzimáticas que generan derivados del AA denominados isoprostanos, compuestos que presentan estructuras semejantes a las prostaglandinas y que surgen de la peroxidación del AA (Mashima and Okuyama 2015; Scher and Pillinger 2009).

Otros productos derivados del metabolismo de la LO como el hidroxí-eicosatetraenoico HETE, presentan capacidades de quimiotaxis. Los leucotrienos C4, D4 y E4 dan lugar a vasoconstricción, aumento de permeabilidad, así como son potentes broncoconstrictores. El leucotrieno B4 induce la adhesión y agregación leucocitarias en el endotelio y también es un potente agente quimiotáctico (Mashima and Okuyama 2015).

### 2.3. Vías de señalización: NF-κB

La transducción de señal ocurre cuando una molécula de señalización (hormona, citoquina, prostaglandina, etc.) activa un receptor de superficie de la célula. La activación del receptor, a su vez, altera moléculas intracelulares que desencadenan vías de señalización dirigidas a traspasar el núcleo y activar la transcripción de genes relacionados con la síntesis de proteínas específicas. Una de esas vías es la del NF-κB.

Figura 3. Vía de NF-κB. Modificado de Chenn et al. 2018.



En su estado inactivo, **NF-κB** se encuentra en el citoplasma formado un complejo con la proteína inhibidora **IκB-α**. A través de receptores integrales de membrana, una variedad de señales extracelulares activan la **enzima quinasa IκB (IKK)**, que a su vez fosforila a **IκB-α**. Esta acción produce la disociación del complejo **IκB-α-NF-κB** y la posterior degradación de **IκB-α** por el proteosoma. **NF-κB** activada entra en el núcleo donde se une a secuencias específicas en el DNA, lo que lleva a la transcripción de **mRNA** y traducción de **citoquinas**. **PPARγ** inhibe la actividad transcripcional de **NF-κB**, mientras que la **proteína ligante de calcio S-100B** a través de otra vía activa a **NF-κB**.

El factor de transcripción NF-κB desempeña un papel importante en la inflamación, respuesta inmune y apoptosis celular. La familia NF-κB incluye 5 factores relacionados con

la transcripción: p50, p53, RelA, RelB y c-Rel. La actividad de NF- $\kappa$ B es inducida por múltiples estímulos, incluyendo sustancias derivadas de patógenos, citoquinas inflamatorias y diversas enzimas. En condiciones fisiológicas, las proteínas I $\kappa$ B presentes en el citoplasma inhiben NF- $\kappa$ B. La unión de diversos receptores con su ligando produce la activación de I $\kappa$ B quinasa (IKK), que está compuesta por dos subunidades (IKK $\alpha$  e IKK $\beta$ ), y una subunidad reguladora, como IKK $\gamma$ . Por ello, IKK regula la vía de activación de NF- $\kappa$ B a través de la fosforilación de I $\kappa$ B, que conduce a la degradación de I $\kappa$ B por la proteasoma y la consecuente liberación de NF- $\kappa$ B para translocación nuclear y activación de genes de transcripción. Otras moléculas participan en esta vía de señalización, por ejemplo, PPAR $\gamma$  inhibe la actividad transcripcional de NF- $\kappa$ B, mientras que la proteína ligante de calcio S100-B regula su activación. En síntesis, a través de la vía de NF- $\kappa$ B se regula la producción de numerosas citoquinas pro-inflamatorias y el reclutamiento de células inmunes, y, por ende, la respuesta inflamatoria (**Figura 3**). En la **Tabla 11** se sintetizan las funciones y perfil inflamatorio de NF- $\kappa$ B y mediadores relacionados que se evalúan en esta tesis (Chenn et al. 2018).

**Tabla 11.** *Función y perfil inflamatorio de NF- $\kappa$ B y mediadores relacionados.*

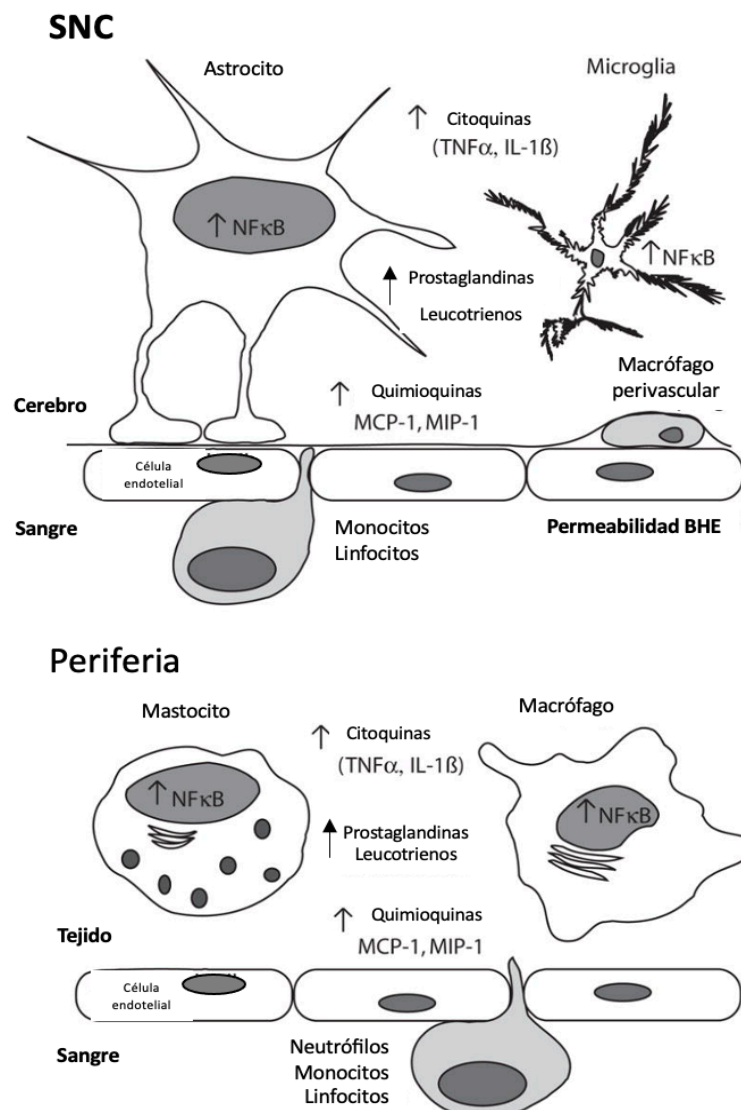
Función y perfil inflamatorio de NF- $\kappa$ B y mediadores relacionados		
	Funciones	Perfil
NF- $\kappa$ B	<b>Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas.</b> Expresión de genes involucrados con síntesis de proteínas relacionadas con maduración de respuesta inmune innata y adaptativa.	Pro-inflamatorio
I $\kappa$ B- $\alpha$	<b>Factor inhibidor alfa del NF<math>\kappa</math>B.</b> Inhibición de NF- $\kappa$ B.	Anti-inflamatorio
PPAR $\gamma$	<b>Receptor activado por proliferadores de peroxisoma gamma.</b> Inhibición vía NF- $\kappa$ B (expresión de citoquinas pro-inflamatorias).	Anti-inflamatorio
S100-B	<b>Proteína ligante de calcio S100-B.</b> Activación de NF- $\kappa$ B.	Pro-inflamatorio

### 3. NEUROINFLAMACIÓN Y NEUROPLASTICIDAD

#### 3.1. Neuroinflamación

La neuroinflamación es una respuesta que involucra a todas las células presentes dentro del SNC, incluyendo las neuronas, macroglia y microglia. Las diferencias más notables entre respuesta inflamatoria periférica y central se encuentran a nivel celular. Mientras que los mastocitos y los macrófagos son las primeras líneas de respuesta en la periferia, en el cerebro los astrocitos y la microglia se dividen entre poblaciones en el parénquima y el espacio perivascular. La barrera hematoencefálica (BHE) representa la mayor diferencia entre la respuesta inmune en el SNC y la periferia, con una capacidad reducida de las moléculas para atravesar desde el plasma a través del endotelio (**Figura 4**) [rev. en (Sorrells and Sapolsky 2007)].

**Figura 4.** Diferencias en respuesta inmune central y periférica. Modificado de Sorrells 2007.



Además, la naturaleza de las células para extravasar desde el plasma depende de la naturaleza del daño tisular, con los neutrófilos participando menos en la respuesta inmune inmediata en el SNC [rev. en (Sorrells and Sapolsky 2007)]. En la **Tabla 12** se indican las vías a través de las cuales los mediadores inflamatorios periféricos pueden acceder al SNC [rev. en (Muneer 2016; Chenn et al. 2018)].

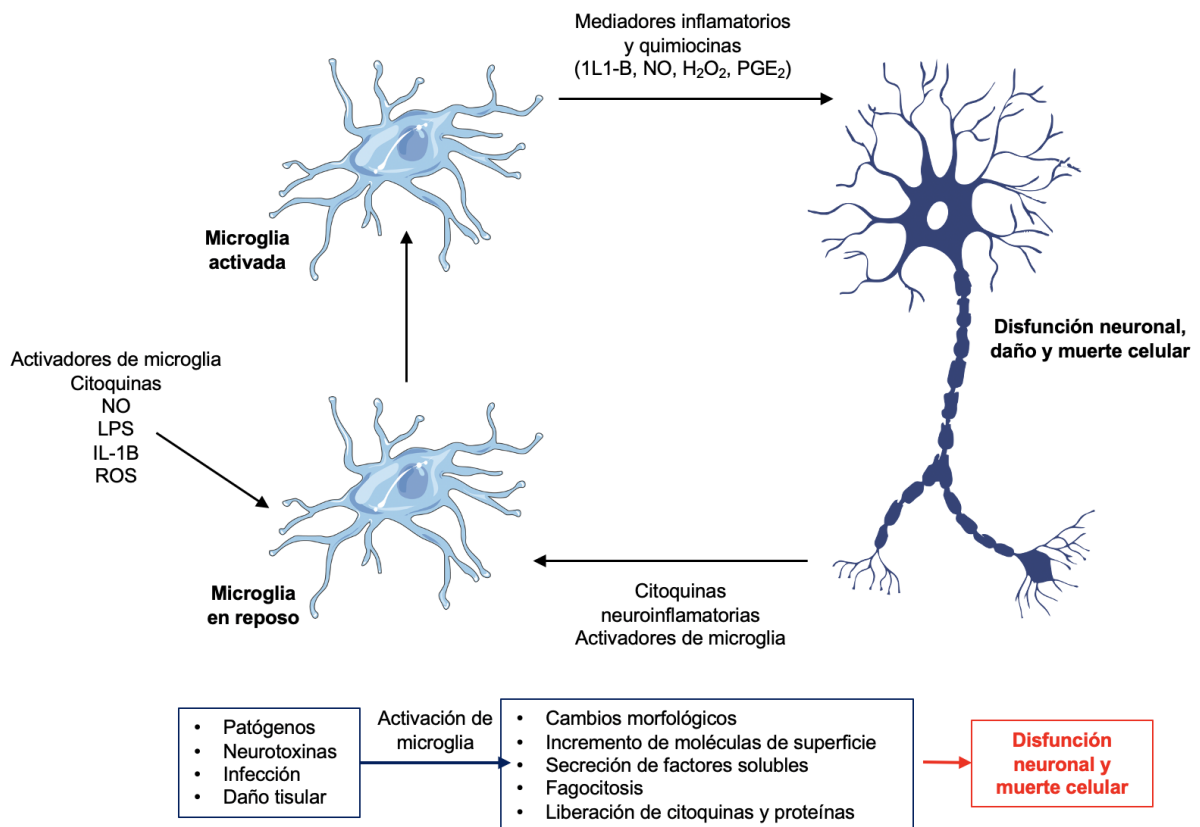
**Tabla 12.** *Vías de acceso al Sistema Nervioso Central de mediadores inflamatorios periféricos. Modificado de Muneer 2016.*

Vías de acceso al SNC de mediadores inflamadores periféricos
1. Áreas del cerebro no cubiertas por la barrera hematoencefálica (ej. Órgano circunventricular).
2. Fibras vagales aferentes que pueden transmitir las citoquinas periféricas y otros mediadores inflamatorios a su núcleo.
3. Células de la barrera hematoencefálica que tienen la habilidad de importar citoquinas vía transporte activo.
4. Células endoteliales y pericitos de la barrera hematoencefálica que pueden inducir la liberación de mediadores inflamatorios.
5. Células inmunes periféricas como los macrófagos, monocitos y linfocitos T que pueden ganar acceso al SNC y liberar mediadores inflamatorios.

A nivel molecular, muchas de las moléculas pro-inflamatorias producidas durante la respuesta inflamatoria son las mismas, como las citoquinas, quimioquinas y prostaglandinas. Sin embargo, las células que las producen son diferentes y puede haber diferencias en su perfil específico. Una parte importante de la respuesta inflamatoria es atribuible en un nivel transcripcional a la actividad del factor de transcripción pro-inflamatorio NF- $\kappa$ B. Mientras está activo, el NF- $\kappa$ B incrementa la respuesta molecular e inflamación, pero también eventualmente puede causar su propia supresión [rev. en (Sorrells and Sapolsky 2007)].

La microglía está constituida por los macrófagos localizados en el cerebro y desempeña un papel crítico en las defensas del organismo y la reparación tisular; por ello es clave en la inflamación cerebral y en las enfermedades neurodegenerativas. La primera indicación de la neuroinflamación es la activación de la microglía ante la presencia de patógenos, daño tisular, estimulación anormal, entre otros [rev. en (Park et al. 2011)]. Tras su activación, la microglía prolifera, migra, fagocita, presenta antígenos a células T, libera una variedad de oxidantes y activa varios genes y proteínas, incluyendo iNOS, IL1- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , COX-1, COX-2, especies reactivas de oxígeno (ROS) y compuestos potencialmente neurotóxicos que causan disfunción neuronal y muerte celular (**Figura 5**) [rev. en (Shabab et al. 2017)].

**Figura 5.** Activación de microglía y muerte neuronal. Modificado de Shabab et al. 2017.



*Infecciones, el estrés oxidativo y las neurotoxinas pueden activar la microglia. La microglia activada secreta proteínas inflamatorias que conducen a la disfunción neuronal y muerte celular.*

Cuando la neuroinflamación es crónica, la microglía puede permanecer activada por periodos prolongados de tiempo, liberando citoquinas y moléculas neurotóxicas que contribuyen a largo plazo a la neurodegeneración [rev. en (Shabab et al. 2017)].

La microglía activada puede matar neuronas (rol neurodegenerativo). Sin embargo, puede eliminar también patógenos (rol neuroprotector). La liberación de componentes intracelulares pro-inflamatorios es prevenida por la fagocitosis microglial de neuronas muertas o que están muriendo. Para mantener el balance homeostático es necesario un proceso activo de fagocitosis y eliminación de proteínas en exceso o aberrantes. Muchas vías pro-apoptóticas están mediadas por la señalización de moléculas que son producidas en exceso durante la neuroinflamación, lo que sugiere que la neuroinflamación puede directamente influir en la apoptosis neuronal y activación de microglia [rev. en (Shabab et al. 2017)]. Por ejemplo, el TNF- $\alpha$  puede activar una cascada apoptótica con la consecuente muerte celular TNF- $\alpha$  se ha relacionado con la patogénesis de la enfermedad de Parkinson y Alzheimer [rev. en (Parck and Bowers 2010)]. Por otra parte, TACE que promueve la liberación de TNF- $\alpha$ , se ha asociado con múltiples enfermedades inflamatorias agudas y crónicas, habiéndose

reportado incremento en la expresión de TACE en pacientes con enfermedad arterial coronaria e infarto agudo al miocardio (Chemaly et al. 2017).

Durante la neuroinflamación la liberación de citoquinas proinflamatorias además de relacionarse con daño tisular, incrementa la expresión de transportadores de serotonina y dopamina, alterando la señalización de monoaminas, neurotransmisores relacionados con múltiples enfermedades y trastornos mentales entre ellos la depresión y el trastorno bipolar (Felger and Miller 2012; Watkins, Sawa, and Pomper 2014)..

### 3.2. *Inflamación y neuroplasticidad*

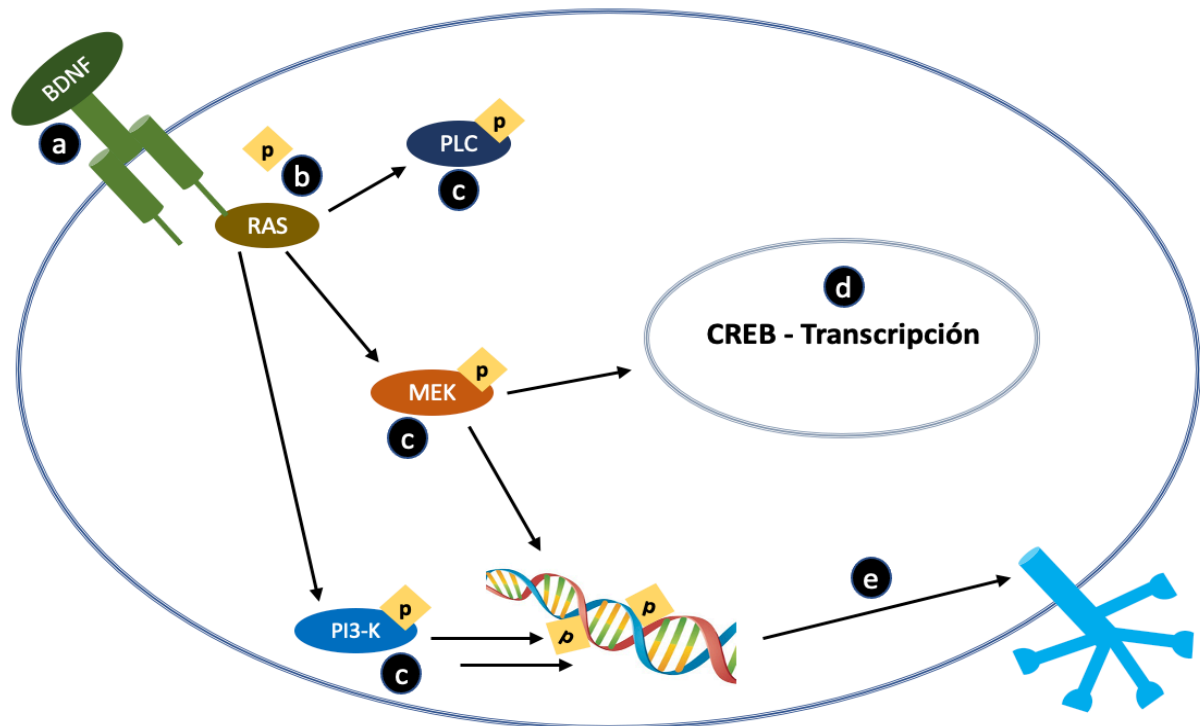
La neuroplasticidad es la capacidad y potencialidad del sistema nervioso de modificarse y adaptarse para generar nuevas conexiones nerviosas en respuesta a la información nueva, estimulación sensorial, desarrollo, disfunción o reparación del daño. Las neurotrofinas, también llamadas factores neurotróficos, son una familia de proteínas que favorecen la supervivencia de las neuronas. Estas sustancias pertenecen a una familia de factores de crecimiento, se vierten al torrente sanguíneo y se unen a receptores específicos. La familia de neurotrofinas está formada por el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor de crecimiento nervioso (NGF), la neurotrofina-1 (NT-1), la neurotrofina-3 (NT-3) y la neurotrofina-4 (NT-4). En esta tesis sólo se evalúan niveles séricos de BDNF y de su receptor, y también del receptor asociado a la actividad de NGF. También se han incluido en esta tesis a la enolasa neuronal específica (NSE) que tiene actividad tanto inflamatoria como neurotrófica y a la proteína ligante de calcio S100-B, un marcador de daño y plasticidad glial y neuronal. En la **Tabla 14** se sintetizan las funciones de BDNF, su receptor (TrkB), NSE, el receptor asociado a NGF y S100-B.

**Tabla 13.** *Funciones de neurotrofinas y otros marcadores neuronales*

<b>Neurotrofinas y otros marcadores neuronales</b>	
<b>Factor</b>	<b>Funciones</b>
BDNF	<b>Factor de crecimiento neutrófico derivado del cerebro.</b> Promoción plasticidad sináptica, diferenciación neuronal, regulación de neurotransmisores (serotonina, glutamato y GABA), modulación de NfκB y AP-1 (modulación respuesta inflamatoria).
Ratio TrkB	<b>Ratio TrkB-FL/TrkB-T1.</b> Expresión del receptor de tirosina quinasa B. Activación BDNF.
TrKA	<b>Receptor de tirosina quinasa A.</b> Disminución en translocación nuclear de NfκB. Regula efectos anti-inflamatorios de NGF.
NSE	<b>Enolasa neuronal específica.</b> Supervivencia, diferenciación, regeneración y neurodegeneración neuronal (liberación de citoquinas pro-inflamatorias).
S100-B	<b>Proteína ligante de calcio S100-B.</b> Regulación del metabolismo, contracción, comunicación, transducción y crecimiento celular. Puede actuar según su concentración, como inductor de apoptosis o factor de crecimiento celular de neuronas y astrocitos.

El BDNF es una neurotrofina trascendental en el neurodesarrollo y plasticidad cerebral, supervivencia y diferenciación de neuronas, y función neuronal. Actúa tras su activación por el receptor de tropomiosina quinasa B (TrkB). A menudo se utiliza la ratio de expresión de TrkB-FL respecto TrkB-T1 (FL/T1 ratio) como la variable índice para describir la expresión del receptor de BDNF, considerando el efecto de contrapeso de TrkB-T1 y TrkB-FL (**Figura 6**) [rev. en (Grande et al. 2010; Martínez-Cengotitabengoa et al. 2015a)].

**Figura 6.** BDNF y neuroplasticidad. Modificado de Deltheil et. al. 2008.



- a) BDNF se une al **Receptor de tirosina quinasa B (TrkB)** e induce la dimerización del receptor.
- b) La unión de BDNF induce la autofosforilación de TrkB en residuos de tirosina específicos y de esta forma crea sitios de unión para proteínas específicas.
- c) Tres cascadas de señalización intracelular principales son activadas por TrkB: Proteína quinasa activada por mitógeno RAS (MAPK-MEK), fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y PLC $\gamma$ -Ca $^{2+}$
- d) La activación de PLC $\gamma$  conduce a la liberación de calcio desde el retículo endoplásmico y para la activación de una calcio-calmodulina dependiente de quinasa II (CAMK.II), lo que finaliza con la fosforilación de CREB y la activación de la transcripción. La activación de la vía de MAPK (MEK) puede regular también la transcripción a través de la fosforilación de CREB.
- e) Las vías de señalización mediadas por BDNF promueven modificaciones de la morfología dendrítica.

Al promover la plasticidad sináptica, BDNF tiene un papel clave en el aprendizaje y memoria (Parkhurst et al. 2014). Los modelos preclínicos demuestran una correlación positiva alta entre los niveles séricos de BDNF y la expresión de BDNF cerebral (Klein et al. 2011).

Respecto a la relación entre BDNF e inflamación, cabe señalar que su actividad modula la transcripción de factores pro-inflamatorios, como NF- $\kappa$ B y por tanto es capaz de limitar la respuesta inflamatoria (Xu et al. 2017). Es más, las citoquinas proinflamatorias regulan a la baja la expresión de BDNF (Guan and Fang 2006), demostrando la comunicación

bidireccional entre BDNF y la señalización inmune, así como resaltando el impacto de la inflamación sobre la homeostasis neuronal. Hay evidencia de que, durante la inflamación, la astrogliosa alterada disminuye su producción neurotrófica (incluyendo BDNF) e inicia la extrusión de citoquinas y glutamato. El glutamato liberado accede a los receptores de NMDA, causando a su vez la supresión de síntesis de BDNF y la activación de la cascada proapoptótica, lo que conduce a muerte celular (Jun et al. 2014).

El factor de crecimiento nervioso (NGF) es una neurotrofina que desempeña un papel crítico en el neurodesarrollo y plasticidad cerebral. NGF actúa tras la activación de su receptor de tirosina quinasa tipo A (TrKA), receptor que modula múltiples efectos de esta neurotrofina, incluyendo la diferenciación neuronal e inhibición de la muerte celular programada (Minnone, Benedetti, and Bracci-laudiero 2017).

**Tabla 14.** Efectos de NGF en células inmunes purificadas. Modificado de Minnone et al. 2017.

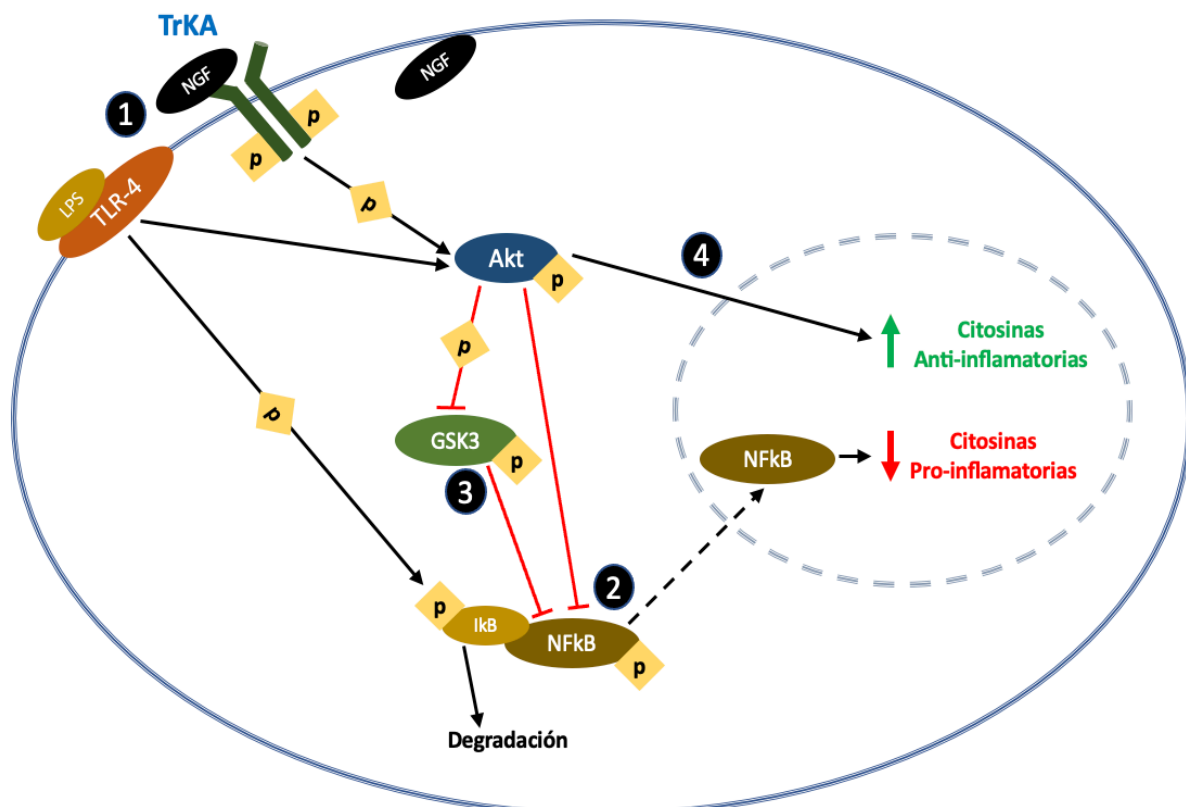
Efectos de NGF en células inmunes purificadas	
Célula	Funciones
Basófilos activados	↑ Leucotrienos y síntesis de citoquinas, ↑ Histamina, ↑ Respuesta a IgE
Mastocitos	1. ↑ Triptasa y receptores de IgE
1. Inmaduras	2. ↑ COX-2 y Prostaglandina D <sub>2</sub> , ↑ inducción de IL-6, ↑ liberación de histamina,
2. Maduras	↑ quimiotaxis, ↑ supervivencia (supresión de apoptosis)
Eosinófilos	↓ Supresión de formación de leucotrieno, ↑ producción de IL-4, ↑ liberación de peroxidasa y actividad citotóxica, ↑ supervivencia (supresión de apoptosis)
Neutrófilos	↑ producción de superóxido y fagocitosis, ↑ supervivencia (supresión de apoptosis)
Células B	↑ respuesta proliferativa, ↑ receptores de IL-2, ↑ supervivencias de células B, ↑ diferenciación de células B en células secretoras de Igs
Células T	↑ respuesta proliferativa, ↑ expresión de citoquinas
Monocitos	Protección de apoptosis (inducción proteínas anti-apoptosis Bcl-2, Bcl-xl y Bfl-1),
Macrófagos	↑ expresión de CXCR4 y respuesta quimiotáctica, ↑ fagocitosis, ↑ TNF-α
Células dendríticas	↑ maduración de células dendríticas y secreción de citoquinas inflamatorias

En relación a la inflamación, NGF afecta la plasticidad neuronal en el tejido inflamado al incrementar la densidad de inervación, el brote axonal y la arborización dendrítica. Por otro lado, afecta la respuesta local inmune al regular la producción de neurotransmisores y neuropéptidos, que tienen a su vez efectos directos en las células inmunes y están involucradas en el desarrollo de muchas enfermedades inflamatorias. Los receptores TrKA para NGF están presentes en la superficie de muchas células inmunes. Los principales efectos de NGF sobre cada una de ellas se resumen en la **Tabla 14** (Minnone, Benedetti, and Bracci-laudiero 2017).

En monocitos, el estímulo inflamatorio, activa la respuesta pro-inflamatoria a través de los receptores tipo Toll (TLR), pero también incrementa la expresión del receptor TrkA. La

unión de NGF a TrkA conduce a la disminución en la translocación nuclear de NF-κB e inhibición de la actividad de GSK3, lo que causa disminución en la producción de citoquinas inflamatorias. De esta la forma, la unión de NGF y TrkA puede activar diferentes vías que influyen en la señalización intracelular activada tras el reconocimiento de un estímulo inflamatorio con una acción principalmente anti-inflamatoria, influenciando la producción de citoquinas que son indispensables en la respuestas inmune y adaptativa (**Figura 7**). Consecuentemente, cambios en la expresión de niveles de TrkA puede afectar el mecanismo anti-inflamatorio mediado por NGF (Minnone, Benedetti, and Bracci-laudiero 2017).

**Figura 7.** Activación de vías anti-inflamatorias por NGF y TrkA. Modificado de Minnone et al. 2017

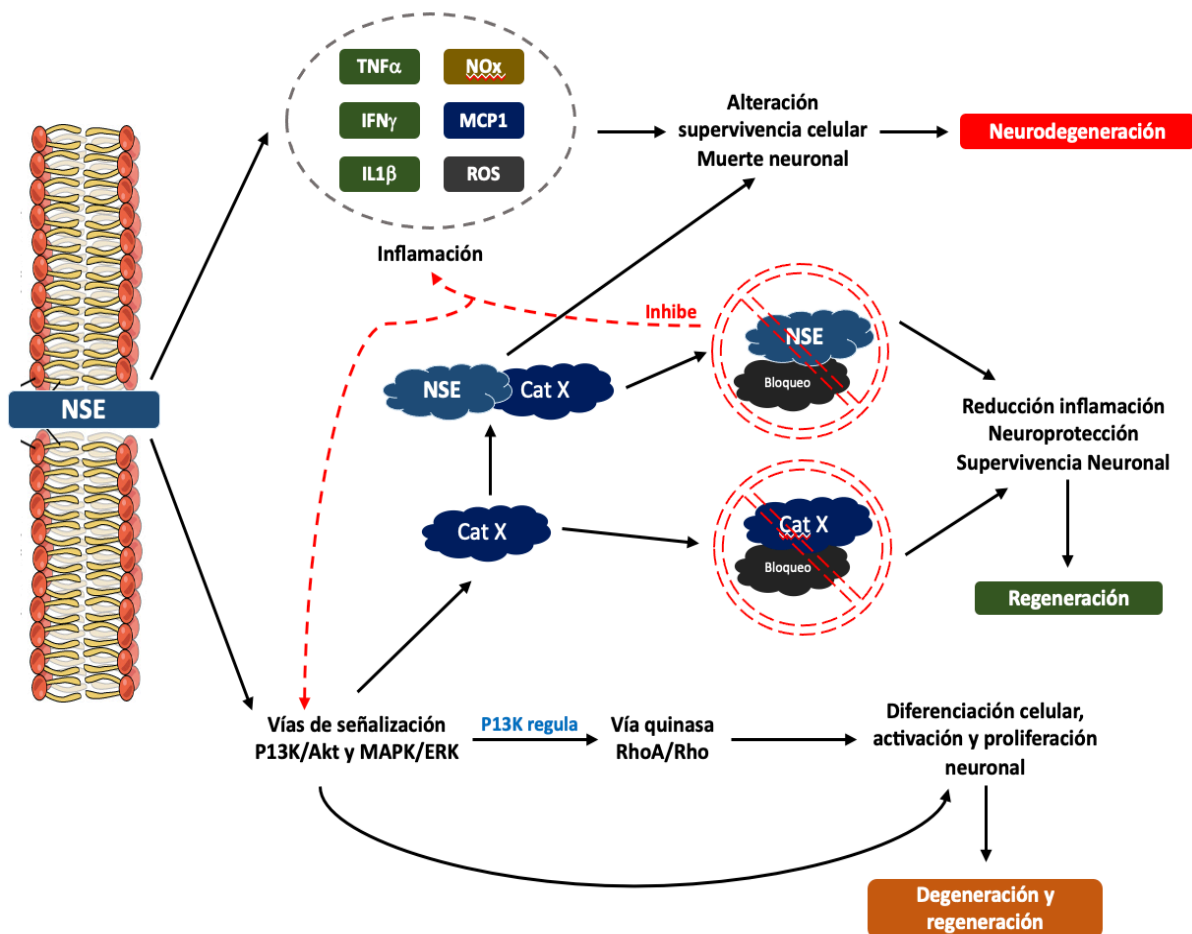


1. La activación del **Receptor de tirosina quinasa A (TrkA)** promueve vías anti-inflamatorias y su expresión es incrementada por la activación de **TLR-4**. Por otra parte, la autofosforilación de **TrkA** inducida por su unión con **NGF** activa vías intracelulares que influyen a la baja la señalización de **TLR-4**.
2. La fosforilación inducida por **NGF** de **Akt** inhibe la translocación de **NFκB** en el núcleo.
3. La fosforilación inhibitoria de **GSK3** inducida por **Akt** evita la activación de **NFκB** y la transcripción de genes de citoquinas pro-inflamatorias.
4. Concomitantemente, la activación por **NFκB** de la vías **PI3K/Akt** induce la expresión de **IL-10** y el receptor antagonista de **IL-1**, promoviendo un efecto neto anti-inflamatorio.

La enolasa es una enzima que cataliza la conversión de 2-fosfoglicerato a fosfoenolpiruvato. Hay tres isoenzimas, α es ubicua, β es músculo-específica y γ neuronal específica. La enolasa neuronal específica (NSE) se encuentra en neuronas y tejidos neuroespecíficos (oligodendrocitos y astrocitos) y tiene actividad tanto inflamatoria como neurotrófica. NSE regula la supervivencia, diferenciación y regeneración neuronal, a través de la activación de

las vías de señalización de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa (PI3K) y proteínas quinasa activadas por mitógenos (MAPKs). Esta actividad neurotrófica está regulada por la catepsina X. La activación de estas vías también promueve la liberación de citoquinas inflamatorias y quimioquinas, lo que facilita la neurodegeneración. Su activación regula a su vez la vía RhoA/Rho que promueve la inflamación y muerte neuronal (**Figura 8**). Actualmente, el papel específico en la inflamación de NSE aún está siendo estudiado, pero se considera un biomarcador de estrés neuronal (Haque et al. 2018).

**Figura 8.** Efectos neurotróficos e inflamatorios de NSE. Modificado de Haque et al. 2018

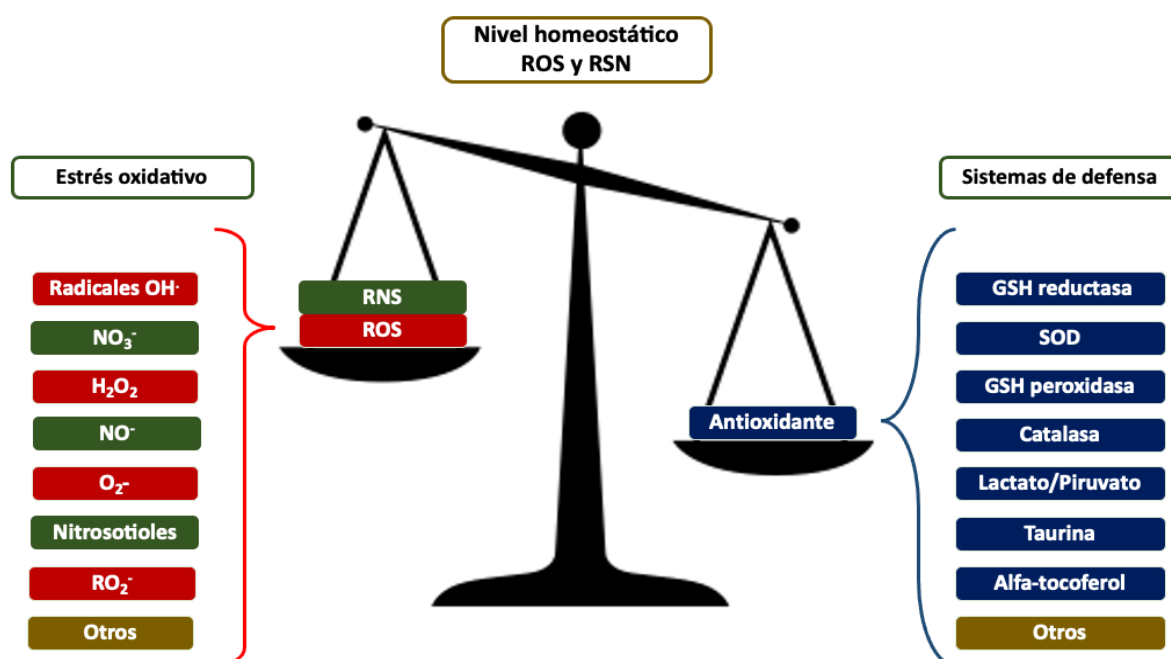


Las proteínas S100 pueden unirse al calcio e influir en múltiples respuestas celulares a lo largo de la vía de transducción de señales de calcio. En el SNC, un miembro de la familia, S100B, regula la forma celular, el metabolismo, la contracción, la comunicación inter-celular, la transducción de señales intracelulares y el crecimiento celular. S100B está localizada en el citoplasma y puede ser liberada activamente por astrocitos y oligodendrocitos. Los efectos de S100B dependen de su concentración, si es micromolar puede inducir la apoptosis, y si es macromolar actúa como un factor de crecimiento y diferenciación de neuronas y astrocitos. Debido a sus características S100B puede ser considerado un útil biomarcador de daño y plasticidad neuronal y glial (M. Schroeter et al. 2013).

## 4. ESTRÉS OXIDATIVO

El estrés oxidativo ocurre cuando la generación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno excede la capacidad del sistema para neutralizarlos y eliminarlos (**Figura 9**). Las especies reactivas del oxígeno (ROS) y las especies reactivas del nitrógeno (RNS) son constantemente producidas bajo condiciones fisiológicas (**Tabla 15**). Tanto ROS como RNS reaccionan con proteínas, carbohidratos y lípidos, alterando la homeostasis intracelular e intercelular y conduciendo a posible muerte celular (**Figura 10**).

**Figura 9.** Estrés oxidativo. Desequilibrio entre producción y eliminación de especies reactivas.

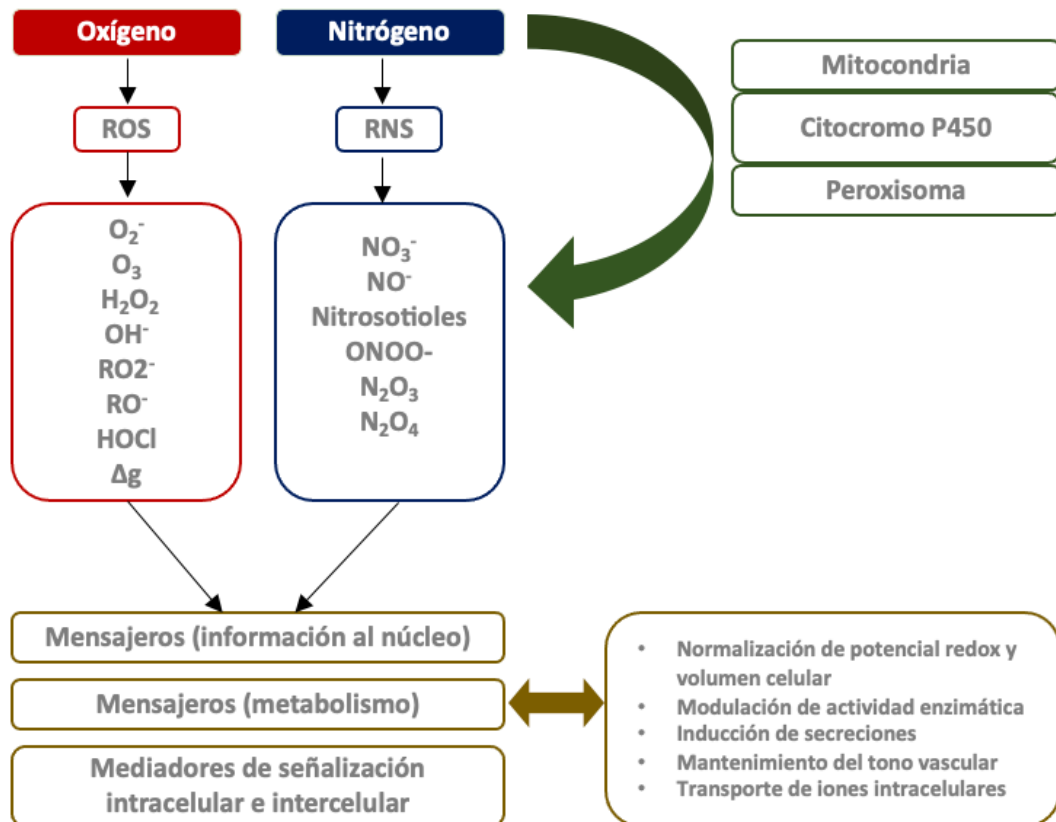


El estrés oxidativo ocurre cuando la generación de ROS y RNS excede la capacidad del sistema antioxidante para neutralizarlos y eliminarlos, por ejemplo, ante un incremento en su producción.

**Tabla 15.** Especies reactivas del oxígeno (ROS) y del nitrógeno (RNS).

	Especies reactivas del oxígeno (ROS)	Especies reactivas del nitrógeno (RNS)
<b>Radicales</b>	Superóxido: $O_2^{\cdot-}$ Hidroxilo: $OH^{\cdot}$ Peroxilo: $RO_2^{\cdot}$ Alcoxilo: $RO^{\cdot}$ Hidroperoxilo: $HO_2^{\cdot}$	Óxido nítrico: $NO^{\cdot}$ Ácido nitroso: $HNO_2$
<b>No radicales</b>	Peróxido de oxígeno: $H_2O_2$ Ácido hipocloroso: $HOCl$ Ácido hipobromoso: $HOBr$ Ozono: $O_3$ Oxígeno singlete: $\Delta g$	Dióxido de nitrógeno: $NO_2$ Cation nitrosilo: $NO$ Anión nitrosilo: $NO^{\cdot-}$ Tetróxido dinitrógeno: $N_2O_4$ Trióxido dinitrógeno: $N_2O_3$ Peroxinitrito: $ONOO^{\cdot-}$ Ácido peroxinitroso: $ONOOH$ Alquilperoxinitritos: $ROONO$

**Figura 10.** Efectos de ROS y RNS en homeostasis celular



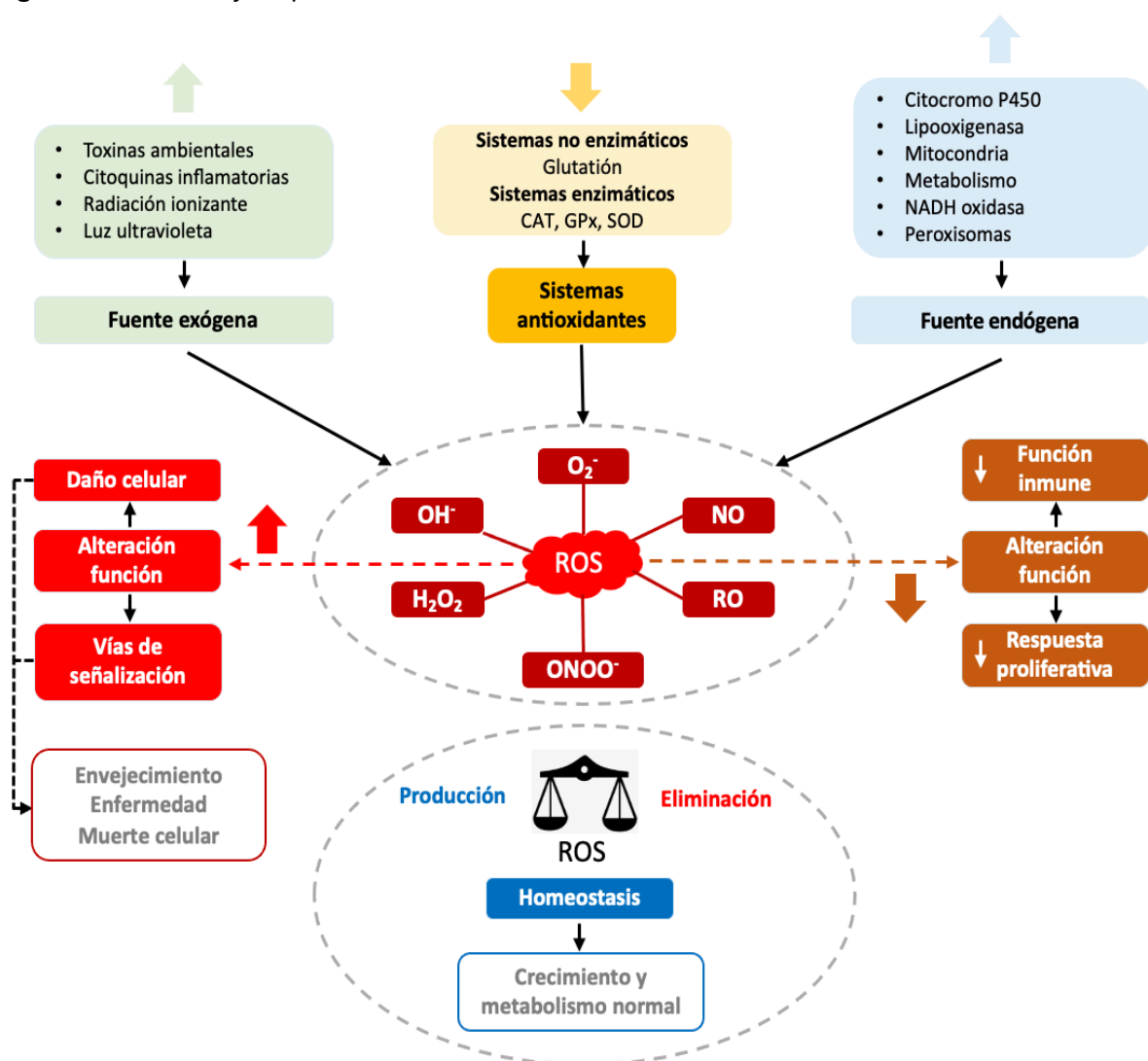
Las reacciones de ROS y RNS con proteínas, carbohidratos y lípidos, con la alteración consecuente de tanto la homeostasis intracelular e intercelular hasta la posible muerte celular y regeneración.

Para hacer frente al estrés oxidativo provocado por el metabolismo aeróbico, las células humanas y animales han desarrollado un sistema de defensa antioxidante que está constituido por algunas enzimas como superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT), glutatión peroxidasa (GPx) y glutatión reductasa. Además de estas enzimas, también hay antioxidantes de bajo peso molecular como ascorbato,  $\alpha$ -tocoferol, glutatión, cisteína, tioredoxina, vitaminas, etc. Sin embargo, este sistema de defensa antioxidante puede ser sobrepasado por varios factores patológicos y ambientales, por lo que una fracción de ROS puede escapar de la destrucción y formar los más reactivos radicales hidroxilos. Un incremento en el daño oxidativo provocado por ROS y otras biomoléculas puede perjudicar funciones normales de las células y llevar al desarrollo de una enfermedad.

Las ROS son generadas como resultado del metabolismo intracelular normal en la mitocondria y los peroxisomas, así como en una variedad de sistemas enzimáticos citosólicos. Además, otros factores externos pueden desencadenar la producción de ROS. El sistema de defensa enzimático y no enzimático antioxidante contrarresta y regula los niveles de ROS para mantener la homeostasis fisiológica. Sin embargo, dicho sistema puede ser superado por varios factores patológicos o ambientales, por lo que una fracción de ROS

puede escapar de la destrucción y formar los más reactivos radicales hidroxilos. El incremento de ROS y el consecuente daño oxidativo a DNA y otras biomoléculas, puede alterar funciones normales tisulares y conducir a envejecimiento y enfermedad. Además, puede constituir una señal de estrés que activa vías de señalización específicas sensibles a la reducción-oxidación. Una vez desencadenada la actividad, estas vías pueden o bien tener un efecto nocivo o potenciar funciones protectoras. Por otro lado, la disminución de los niveles de ROS por acción de los sistemas de defensa debajo del punto homeostático, puede interrumpir el rol fisiológico de los oxidantes en la proliferación celular y en la defensa del huésped (**Figura 11**) (Rahman et al. 2012).

**Figura 11.** Fuentes y respuestas celulares a ROS.



Los ROS son generados como resultado del metabolismo intracelular (fuente endógena), pero además su producción puede ser desencadenada por diversos factores externos (fuente exógena). Los sistemas antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos regulan los niveles de ROS para mantener la homeostasis. Sin embargo, reducir los niveles de ROS por debajo de un punto homeostático puede interrumpir el rol fisiológico que los oxidantes tienen en la proliferación celular y la función inmune. Por otra parte, un incremento desmedido de ROS puede ser nocivo al llevar a la muerte celular o al aceleramiento del envejecimiento y desarrollo de enfermedades. Tradicionalmente, la disfunción causada por el incremento de ROS se ha relacionado con el daño a proteínas, lípidos y DNA. Además, el incremento de ROS puede constituir una señal de estrés que activa vías específicas sensibles a la reducción/oxidación. Una vez activadas, estas vías de señalización pueden tener tanto efectos nocivos como funciones potencialmente protectoras.

#### 4.1. Formación de ROS y RNS

Muchos organelos dentro de la célula tienen la habilidad de producir ROS. Estos incluyen los peroxisomas, el retículo endoplásmico, los lisosomas/autofagosomas, las endosomas y el núcleo. Sin embargo, una de las fuentes principales de ROS son las mitocondrias, donde el superóxido ( $O_2^-$ ) es producido en la matriz por la reducción de un electrón de  $O_2$  a través del complejo I, y tanto en la matriz como en el espacio intermembrana interno por el complejo III de la cadena de transporte de electrones. Una segunda fuente de producción de ROS es la nicotiamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa que cataliza la producción de  $O_2^-$  a partir de  $O_2$  y NADPH. La defensa celular más importante contra el  $O_2^-$  es la superóxido dismutasa (SOD). Esta enzima genera peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) a través de la reacción  $2O_2^- + 2H^+ = H_2O_2 + O_2$  [rev. en (Navarro-Yepes et al. 2014)].

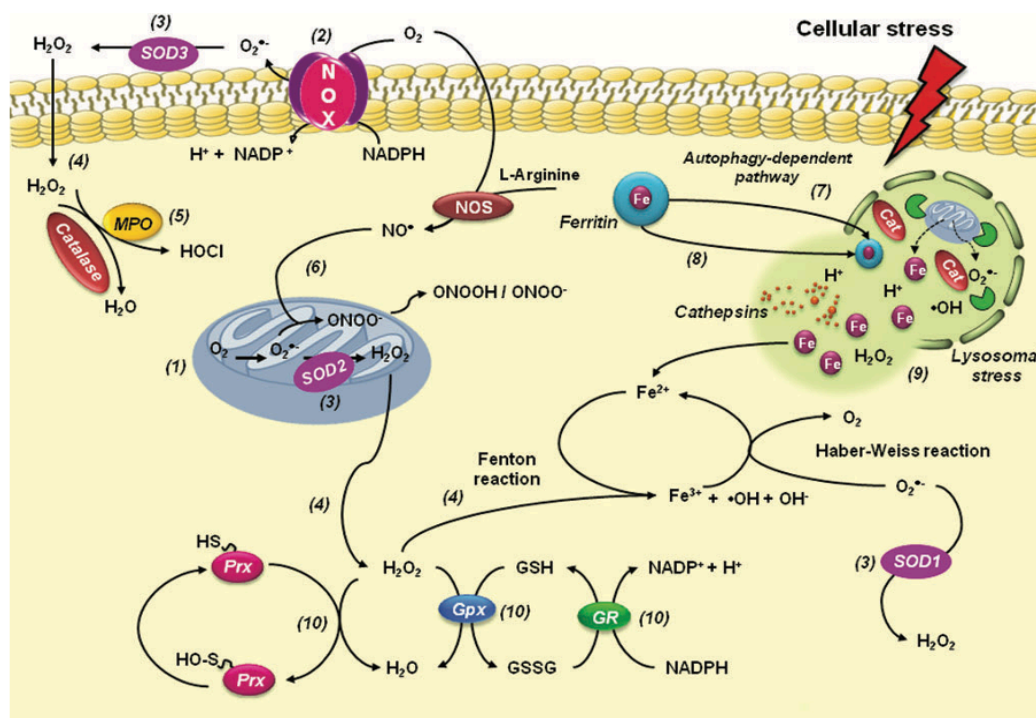
El  $H_2O_2$  puede actuar como un segundo mensajero debido a su baja reactividad, especificidad por residuos de cisteína y habilidad para difundir entre las membranas. Además, el  $H_2O_2$  reacciona con muchas moléculas o iones metálicos y produce el radical hidroxilo ( $OH^\cdot$ ) a través de la reacción de Fenton ( $Fe^{2+} + H_2O_2 = Fe^3 + OH + OH^\cdot$ ). La catalasa, que está primariamente localizada en los peroxisomas neutraliza el  $H_2O_2$ , catalizando la conversión de  $H_2O_2$  a agua y oxígeno a través de la reacción  $H_2O_2 = 2 H_2O + O_2$  [rev. en (Navarro-Yepes et al. 2014)].

El óxido nítrico (NO) es una molécula hidrofóbica que se difunde libremente a través de las membranas y es generada a partir de L-arginina a través de la acción de las óxido nítrico sintasas (NOS). Existen algunas variantes: neuronal (nNOS, NOS1), endotelial (eNOS, NOS3) e inducible (iNOS, NOS2). El NO es un mediador que regula múltiples funciones fisiológicas como el tono vascular, la función neuronal e inmune. Se ha establecido su relación como un importante mensajero en la supervivencia y diferenciación neuronal, así como en la regulación de la liberación de neurotransmisores, plasticidad sináptica, aprendizaje y memoria. Sin embargo, si su producción es excesiva puede directamente producir estrés oxidativo y nitrosativo, induciendo muerte celular a través de apoptosis (Stojanović et al. 2012).

El superóxido ( $O_2^-$ ) reacciona con el NO, lo que conduce a la producción de peroxinitrito ( $ONOO^-$ ), que también es capaz de cruzar las membranas a través de canales anión en su forma aniónica, y por difusión pasiva en su forma protonada, el ácido peroxinitroso ( $ONOOH$ ).

El GSH es el antioxidante más importante en células mamíferas y su función es la destrucción de las ROS y los radicales libres que son constantemente producidos. El GSH intracelular es convertido en glutatión oxidado (GSSG) por la GSH peroxidasa a través de la reacción  $H_2O_2 + GSH = H_2O + GSSG$ . Las glutatión peroxidadas (GPx) son selenoproteínas que reducen peroxidadas. Las GPx son codificadas por diferentes genes y varían en su localización celular y sustrato específico. GPx1 se encuentra primariamente en el citoplasma y preferiblemente elimina  $H_2O_2$ , mientras que GPx4 hidroliza hidroperóxidos lipídicos en compartimentos citosólicos y mitocondriales. GSH peroxidasa está acoplada con la oxidación de glucosa-6-fosfato y 6-fosfogluconato, que provee NADPH, para la reducción de GSSG por la GSSG reductasa a través de la reacción  $GSSG + NAD(P)H = GSH + NAD(P)^+$ . La vía de GSH es importante en la protección de los lípidos de membrana frente a la oxidación [rev. en (Navarro-Yepes et al. 2014)] (Figura 12).

**Figura 12.** Formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactivas de nitrógeno (RNS). Modificado de Navarro-Yepes et. al 2014.



1. Las mitocondrias son la fuente primaria de ROS, en particular de  $O_2^-$ , que se produce fundamentalmente en la matriz.
2. NADPH oxidasa es también una fuente importante de  $O_2^-$ .
3. Las defensas celulares más importantes contra  $O_2^-$  son las SODs, que generan  $H_2O_2$  como un producto intermediario.
4. El  $H_2O_2$  puede difundirse a través de las membranas y reaccionar con múltiples moléculas o metales para producir  $OH^\bullet$  por la reacción de Fenton.
5. Las MPOs producen HOCl a partir de  $H_2O_2$  y  $Cl^-$ .
6. El  $O_2^-$  generado por la NOS también tiene la habilidad de difundirse a través de las membranas y reaccionar con  $O_2$ , llevando a la producción de  $ONOO^-$ .
7. Los lisosomas son una fuente importante de  $Fe^{2+}$  y ROS. El hierro puede ser liberado a partir de la ferritina que es dirigida a los lisosomas a través de una vía que en un ambiente pobre en hierro es dependiente de la autofagia.
8. Sin embargo, el traslado de ferritina al lisosoma en ambientes ricos en hierro no involucra autofagia.
9. En respuesta al estrés celular, la permeabilización de la membrana lisosomal contribuye al estrés oxidativo a través de la liberación de hierro y ROS de los organelos dañados.
10. Existen varias defensas antioxidantes como las SODs, catalasa, GPX, y Prxs, que contribuyen a mantener un control estricto del balance redox dentro de la célula.

Otras reacciones enzimáticas también regulan la formación de especies reactivas. Las mieloperoxidasas (MPO) producen ácido hipocloroso (HOCl) a partir de  $H_2O_2$  y anión cloruro ( $Cl^-$ ) usando HEME como un cofactor. MPO también oxida tirosina a radical tirosilo usando  $H_2O_2$  como un agente oxidante. Las ciclo-oxigenasas (COX) producen ROS como un producto del metabolismo del ácido araquidónico que conduce a la formación de prostaglandina G2 ( $PGG_2$ ), utilizando dos moléculas de  $O_2$  y produciendo radicales peroxilo. Las COXs también poseen un sitio activo que contiene un grupo heme que provee actividad de peroxidasa, convirtiendo  $PGG_2$  a prostaglandina H2 ( $PGH_2$ ) al eliminar  $O_2$  que es una fuente de radicales de oxígeno. En la presencia de  $H_2O_2$  la actividad de peróxido de COX oxida varios co-substratos como NADH y GSH, lo que reduce  $O_2$  a  $O_2^-$ .

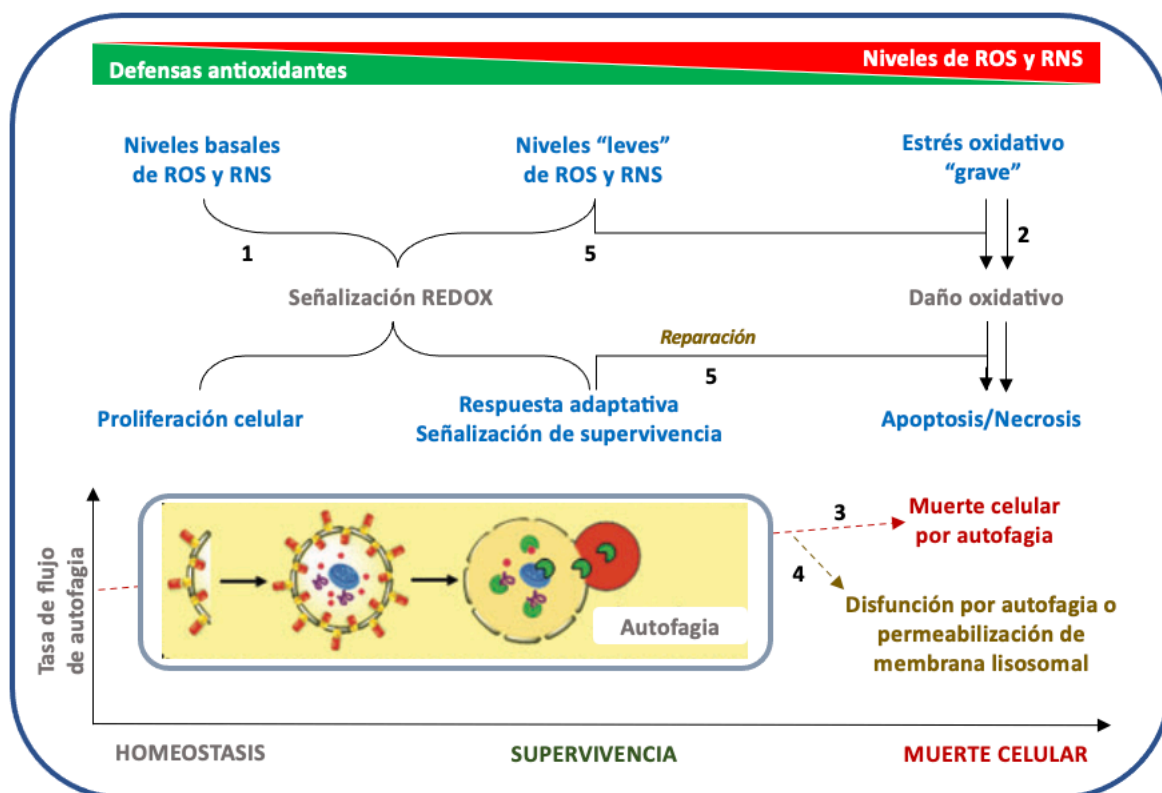
#### **4.2. Estrés oxidativo y daño oxidativo**

La señalización REDOX implica una modificación dirigida por especies reactivas a través de una reacción químicamente reversible. En la señalización REDOX, la reacción de ROS y RNS con la molécula diana actúa como una señal de encendido y apagado. El daño oxidativo en respuesta al estrés oxidativo conduce a la oxidación irreversible de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Sin embargo, dado que los residuos de aminoácidos en las proteínas, los ácidos grasos, en los lípidos y las bases de los ácidos nucleicos, tienen diferente susceptibilidad al estrés oxidativo, el estrés oxidativo "leve" parece ser selectivo para algunas moléculas diana que inducen la proliferación celular y favorecen la supervivencia. El daño oxidativo se puede reparar hasta cierto punto, como es evidente en la diversa gama de sistemas de reparación del ADN. Además, las proteínas oxidadas se pueden degradar y reciclar eficazmente tanto por el sistema proteosoma como por la autofagia. La degradación proteosomal de proteínas modificadas oxidativamente requiere el despliegue de proteínas; por tanto, sólo las proteínas ligeramente oxidadas son sustratos adecuados de proteosoma. Durante el estrés oxidativo, la respuesta celular resultante y el resultado final pueden determinar tanto señalización REDOX como daño oxidativo, y lo que prevalecerá en última instancia dependerá de la concentración y naturaleza de los ROS y RNS involucrados. De esta forma, dado que la homeostasis celular normal depende de la señalización REDOX, el estrés oxidativo podría redefinirse como la alteración de la homeostasis REDOX (**Figura 13**) [rev. en (Navarro-Yepes et al. 2014)].

De manera similar a la autofagia, la formación de ROS y RNS se ha relacionado con la regulación de las vías que favorecen tanto la supervivencia como la muerte celular. En términos generales, los niveles basales de formación de ROS y RNS y los inducidos por la activación del receptor del factor de crecimiento son importantes para mantener una

homeostasis celular adecuada y mediar la proliferación celular mediante la señalización REDOX. Este tipo de señalización, ocurre en ausencia de un desequilibrio general de pro-oxidantes y anti-oxidantes, y también regula las respuestas adaptativas que promueven la supervivencia al estrés celular. Por el contrario, cuando las defensas anti-oxidantes son superadas por la formación de ROS y RNS y el daño oxidativo no se repara mediante mecanismos endógenos, el estrés oxidativo conduce a la muerte celular (**Figura 13**) [rev. en (Navarro-Yepes et al. 2014)].

**Figura 13.** Estrés oxidativo, señalización REDOX y autofagia, muerte celular vs supervivencia Modificado de Navarro-Yepes et. al 2014.



1. Los niveles basales o fisiológicos de ROS y RNS desempeñan un papel importante en la homeostasis al regular la transducción de señales involucradas en la proliferación celular y supervivencia .
2. En contraste, cuando las defensas antioxidantes son superadas por la formación de ROS y RNS y el daño oxidativo no es reparado mediante mecanismos endógenos, el estrés oxidativo puede conducir a la muerte celular.
3. En estas condiciones patológicas, la autofagia excesiva puede promover la muerte celular a través de la degradación de componentes importantes dentro de la célula (líneas de puntos rojos).
4. Además, la permeabilización de la membrana lisosomal inducida por el estrés oxidativo puede también contribuir a la muerte celular (líneas de puntos marrones).
5. Sin embargo, el oxidativo estrés "leve" puede actuar como un mecanismo de señalización que conduce a respuestas adaptativas al estrés. El daño oxidativo puede repararse hasta cierto punto y las biomoléculas oxidadas, como las proteínas, pueden degradarse y reciclarse mediante distintos procesos, incluida la autofagia.

Los lípidos, cuando reaccionan con radicales libres, forman peróxidos lipídicos que se descomponen en numerosos productos incluido el malondialdehido (MDA) [rev. en (Adibhatla and Hatcher 2010; Rahman et al. 2012)]. Los niveles de las sustancias reactivas del ácido

tiobarbitúrico (TBARS) son también un índice directo de la peroxidación lipídica. El estrés oxidativo se relaciona con daño y disfunción mitocondrial, que a su vez puede causar incremento en la producción de ROS (Adam-Vizi y Chinopoulos 2006).

En la **Tabla 16** se enumeran los mediadores de estrés oxidativo que se evalúan en esta tesis, haciendo énfasis en su perfil pro-oxidante o anti-oxidante.

**Tabla 16.** *Mediadores y marcadores de estrés oxidativo y nitrosativo según perfil oxidante o antioxidante.*

Pro-oxidante	Anti-oxidante
<b>NO:</b> Óxido nítrico <b>GSSG:</b> Glutatión oxidado <b>MDA:</b> Malondialdehido	<b>GSH:</b> Glutatión <b>TAS:</b> Estatus total antioxidante
<b>iNOS:</b> Óxido nítrico sintasa (inducible) <b>COX-2:</b> Ciclo-oxigenasa	<b>GPx:</b> Glutatión peroxidasa <b>SOD:</b> Superóxido dismutasa <b>Catalasa</b>

### 4.3. ROS y RNS como moduladores de la respuesta inflamatoria

A concentraciones normales en el organismo tanto ROS como RNS son reguladores de múltiples funciones fisiológicas. Por ejemplo, las especies reactivas pueden mediar la señalización que conduce a la activación de microglia y astrocitos. Sin embargo, en un estado de estrés oxidativo crónico, las especies reactivas pueden ser dañinas, porque oxidan proteínas y lípidos, y pueden dañar el ADN. Además, en diversas poblaciones celulares, las altas concentraciones de especies reactivas son capaces de activar vías de señalización y crear círculos viciosos que mantienen una alta secreción de citoquinas pro-inflamatorias y quimioquinas. Las citoquinas pro-inflamatorias como la IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF e IFNs inducen la generación de ROS en células no fagocíticas como fibroblastos, células de músculo liso, células endoteliales, células mesangiales renales y células tubulares [rev. en (Solleiro-Villavicencio y Rivas-Arancibia 2018)].

La fuente principal de ROS es la mitocondria que resultan de la transferencia de electrones a través de los transportadores de membrana mitocondriales. Particularmente, el O<sub>2</sub><sup>-</sup> generado en la mitocondria reacciona con la manganeso superóxido dismutasa (MnSOD) en la matriz mitocondrial para generar H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Cuando esta molécula cruza la membrana mitocondrial externa para acceder a las dianas citosólicas, pueden activar los factores de transcripción sensibles a REDOX, regular al alza la transcripción de citoquinas pro-inflamatorias y la activación de inflamomas [rev. en (Solleiro-Villavicencio y Rivas-Arancibia 2018)].

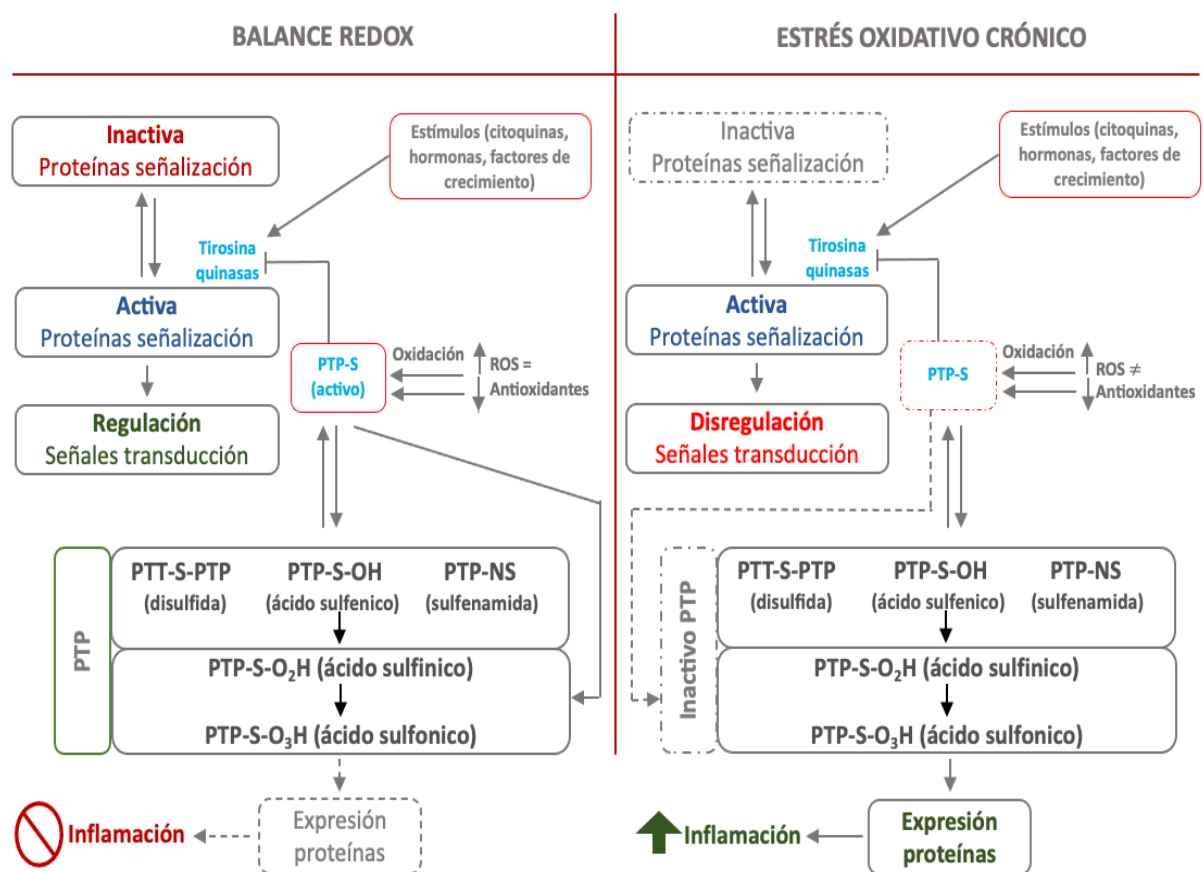
Además, otra fuente importante de especies reactivas son los receptores de factores de crecimiento que cuando se activan estimulan la producción de ROS. Entre estos factores están el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR). Una vez que los receptores son activados, se inician las vías de señalización de proteína-quinasas, lo que incluye las tirosinas quinasas, proteínas quinasas C y la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK). Como una consecuencia de la activación de estas vías de señalización, las células sintetizan y secretan proteínas relacionadas a respuestas como la proliferación, diferenciación y muerte celular programada. La activación de estas vías es trascendental en el desarrollo de múltiples patologías. Por ejemplo, la activación de MAPK vía p38 contribuye a la neuroinflamación mediada por células gliales, incluyendo la microglía y los astrocitos [rev. en (P. Yang et al. 2016)]

La nicotinamida dinucleotido fosfata oxidasa (NADPH) es una enzima fagocítica que produce ROS en respuesta a los patógenos en un mecanismo conocido como estallido respiratorio que se acompaña de inflamación. Sin embargo, esta respuesta inflamatoria es autolimitada y el balance REDOX se recupera después de que el patógeno ha sido eliminado. Por otro lado, las NADPH oxidasas de células no fagocíticas (NOX4 y NOX5) ha sido reconocida como una importante fuente de ROS. Bajo condiciones fisiológicas, la NADPH derivada de células no fagocíticas muestran una actividad constitutiva a un nivel extremadamente bajo. Sin embargo, la actividad enzimática de este tipo de NADPH puede incrementarse en respuesta a estímulos como factores de crecimiento, citoquinas, hiperglucemia e hiperlipidemia, lo que lleva a un incremento en la concentración de ROS. Además, estímulos inflamatorios como LPS, TNF- $\alpha$ , hiperoxia, TGF- $\beta$  e hipoxia, han demostrado aumentar la generación de ROS vía NOX4 (Mittal et al. 2014).

En resumen, las especies reactivas son capaces de inducir la respuesta inflamatoria porque actúan como reguladores de vías de señalización al oxidar o reducir residuos de aminoácidos que son sensibles a cambios REDOX. Las modificaciones oxidantes causan cambios en la estructura y/o función de proteínas. Por ejemplo, las tirosinas quinasas son una de las principales familias de proteínas cuya función está indirectamente afectada por la presencia de ROS. La actividad de esta familia de proteínas está controlada por la acción de las proteínas tirosinas fosfatasas (PTP). Sin embargo, las ROS inactivan PTPs oxidando residuos de cisteína en su sitio catalítico, y así las tirosinas quinasas permanecen activas. Debido a que no hay regulación de la actividad de tirosinas quinasas, la señalización de proteínas dentro de la vía permanece activa (fosforilada). En consecuencia, la señal de transducción continúa, llevando a la expresión de ciertas proteínas que promueven la proliferación celular, apoptosis y respuesta inflamatoria (**Figura 14**).

Por otro lado, las alteraciones en el patrón de expresión génica son causadas por la estimulación de los factores de transcripción reguladores sensibles a ROS y RNS, lo que incluye al factor nuclear relacionado E2 (Nrf2), factor activador de proteína 1 (AP1), NF- $\kappa$ B, HIF-1 $\alpha$ , p53 y Box O Forkhead (FOXO). Muchos de estos factores de transcripción tienen residuos de cisteína sensibles a REDOX en los sitios de unión al ADN. A niveles fisiológicos, ROS y RNS inducen la activación de los factores de transcripción previos, y en este contexto, neutralizan y eliminan efectivamente el exceso de oxidantes para restaurar la homeostasis REDOX. A pesar de todo, en un estado de estrés oxidativo, ROS y RNS sobre-estimulan factores de transcripción resultando en defensas celulares antioxidantes deficientes, generación de altos niveles de mediadores inductores de estrés oxidativo y alteraciones en los procesos de transducción de señal que conducen por ejemplo a neurodegeneración [rev. en (Solleiro-Villavicencio y Rivas-Arancibia 2018)].

**Figura 14.** Mecanismo de regulación indirecta para tirosina quinasas mediado por ROS. Modificado de Solleiro-Villavicencio y Rivas-Arancibia 2018.



**Mecanismo de regulación indirecta para tirosina quinasas mediado por ROS.** En equilibrio REDOX hay un balance entre las especies pro-oxidantes y anti-oxidantes. Por dicha razón, todas las vías de señalización en las que las tirosina quinasas participan están reguladas. La proteína tirosina fosfatasa (PTP) inhibe la actividad de tirosina quinasas, limitando la señal. Sin embargo, en un estado de estrés oxidativo crónico, la pérdida de balance entre especies pro-oxidantes y anti-oxidantes causa un incremento en ROS que inactiva PTP, que no puede inhibir la actividad de tirosina quinasas. Por ello, la vía de señalización permanece activada, perdiendo así su regulación. En consecuencia, se incrementa la expresión de proteínas relacionadas con la inflamación.

#### 4.4. Estrés oxidativo y neuroinflamación

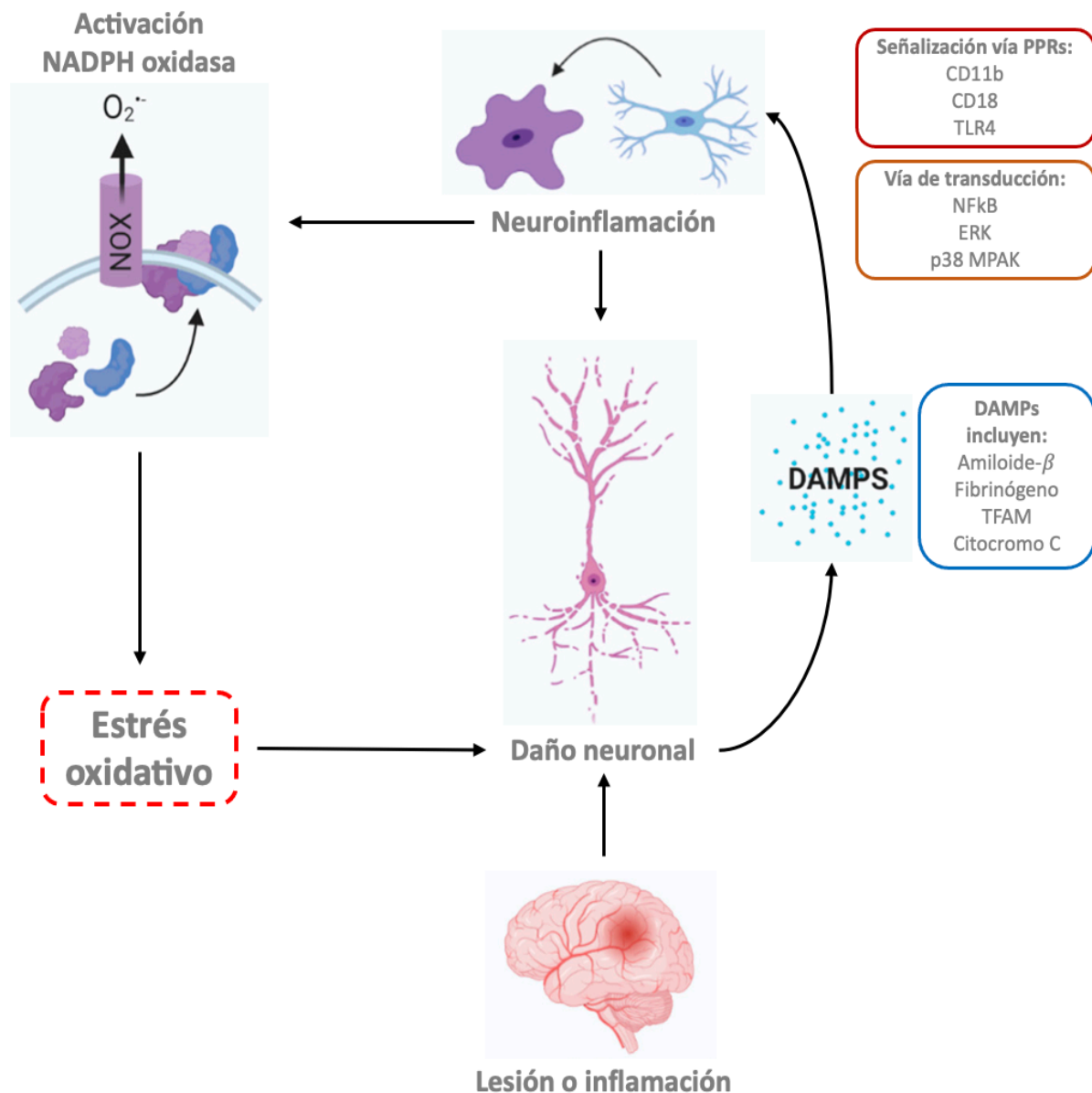
La activación de isoformas de NADPH oxidasa en respuesta al daño agudo neuronal y la inflamación crónica relacionada con el daño oxidativo ha sido ampliamente documentada en tejidos post-mortem y modelos de neurodegeneración. De entre las isoformas, la NADPH oxidasa 2 (NOX2) juega un papel clave en la producción de ROS mediada por inflamación en la microglía. Por ejemplo, los cultivos primarios de mesencéfalo de ratas *knockout* para NOX2 son más resistentes a la neurotoxicidad por el tratamiento sinérgico con lipopolisacáridos (LPS) y  $\alpha$ -sinucleína. Se cree que la resistencia neuronal a la toxicidad se produce a través de la perturbación del NOX2, ya que el LPS y la  $\alpha$ -sinucleína provocan una respuesta mitótica, proinflamatoria y prooxidante, lo que no es evidente en los cultivos *knockout* para NOX2. El *knockout* específico de NOX2 en microglía confirmaría esto. Esto vendría a indicar que la participación de NOX2 en la neuroinflamación puede estar asociada con enfermedades neurodegenerativas (Zhang et al. 2018).

Por otro lado, la inmunofluorescencia ha indicado que el NOX2 es la isoforma que más responde a la lesión mecánica del cerebro y la médula espinal, con una expresión elevada que persiste más allá de los 28 días posteriores a la lesión en consonancia con su expresión robusta (Bermudez et al. 2016). La delección genética o la inhibición farmacológica de NOX2 en un modelo de ratón de lesión cerebral traumática (LCT) demuestra la atenuación del fenotipo microglial proinflamatorio, indicado por una expresión reducida, incluidas IL1 $\beta$ , IL6 y TNF $\alpha$ , un día después de la lesión. Además, se incrementó la expresión de arginina, supresor de la señalización 3 (SOCS3) y antagonista del receptor de IL1 (IL1Ra), lo que implica la resolución de la inflamación y la reparación tisular (Kumar et al. 2016). Esto resalta la importancia de resolver la inflamación en el periodo óptimo, para limitar el daño tisular y promover la reparación.

En general, el daño neuronal es un factor desencadenante importante para la activación de NADPH oxidasa, probablemente mediado por patrones moleculares asociados a daño (DAMP) que se originan en las neuronas tanto en la lesión aguda como en la neuroinflamación crónica. La estimulación DAMP de PRR en microglia, como CR3 y el receptor 4 tipo toll (TLR4), media la activación de transductores de señalización proinflamatorios del inflamasoma NLRP3, NF $\kappa$ B y mitógeno- proteína quinasas activadas (MAPK), como ERK. Teniendo en cuenta que la señalización de CR3 es un componente funcional esencial en la poda sináptica por microglia, la activación de NADPH oxidasa por los PRR es probablemente una respuesta fagocítica funcional relacionada con la inflamación para eliminar las neuronas muertas y moribundas. Por lo tanto, la señalización de DAMP en

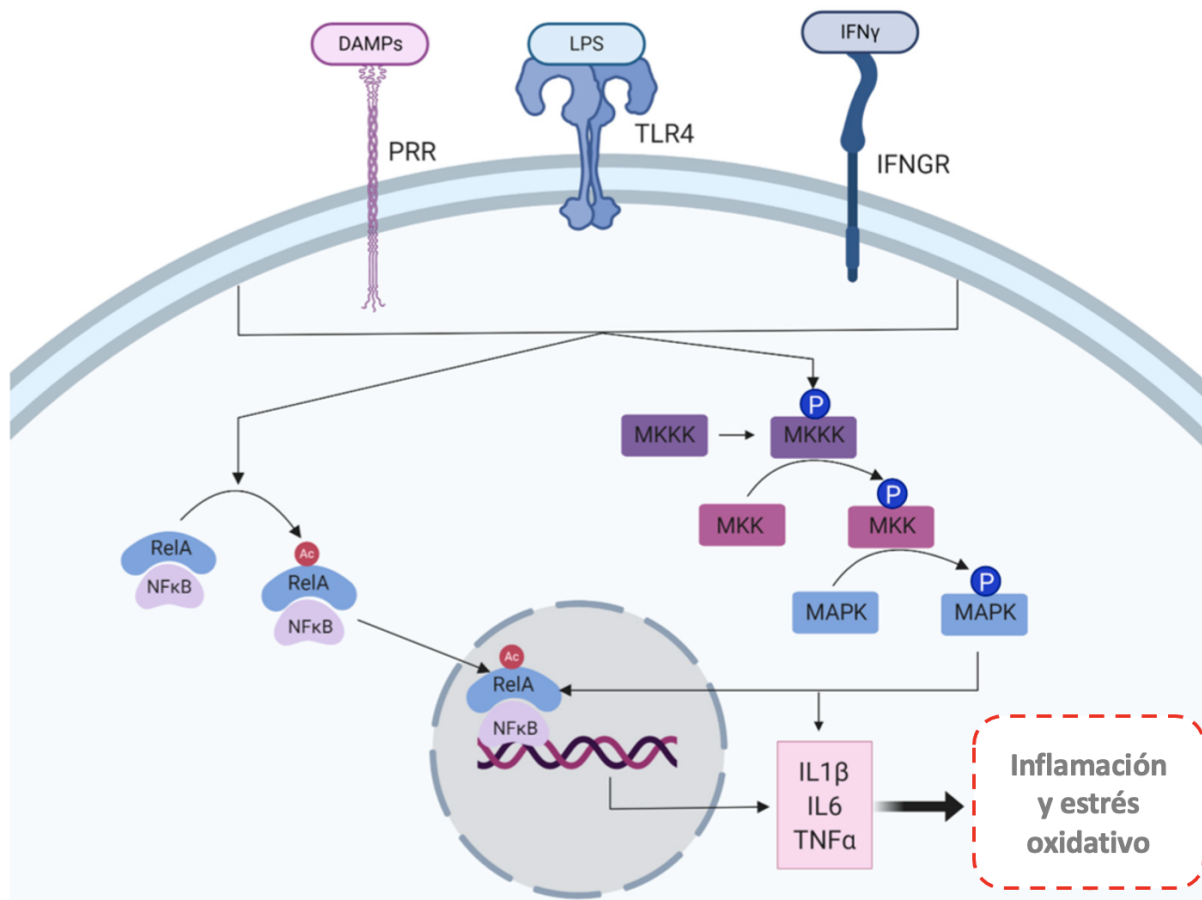
estos receptores puede alentar la producción excesiva de ROS por activación fagocítica relacionada con la inflamación y generar un círculo vicioso de daño neuronal inducido por DAMP por estrés oxidativo [rev. en (Simpson y Oliver 2020)] (**Figura 15**).

**Figura 15.** Estrés oxidativo y neuroinflamación. Modificado de Simpson and Oliver 2020.



Los patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) contribuyen a la neuroinflamación y al estrés oxidativo. Los DAMPs se originan a partir de células dañadas o moribundas como respuesta a la lesión aguda y neuroinflamación. DAMPs como el amiloide-β, fibrinógeno, cuadro de grupo de alta movilidad 1 (HMGB1), el factor de transcripción mitocondrial A (TFAM) y el citocromo C, pueden contribuir a la activación fagocítica impulsada por la microglía mediante la señalización de receptores de reconocimiento de patrones (PRR), como el receptor de complemento 3 (CD11b, CD18) y el receptor tipo toll 4 (TLR4). Estas señales se transducen en la microglía por el factor nuclear kB (NFkB) y las proteínas quinasas activadas por mitógeno (MAPKs), como p38 y la quinasa regulada por señal extracelular (ERK). La activación fagocítica causa la translocación de las subunidades de NADPH oxidasa a la membrana plasmática, lo que activa esta enzima y conduce a la generación de especies de reactivas de oxígeno, contribuyendo de esta forma a su vez, al estrés oxidativo.

**Figura 16.** Control de la activación microglial por NFκB y MAPKs. Modificado de Simpson and Oliver 2020.



La estimulación proinflamatoria de la microglia es mediada por patrones moleculares asociadas a daño (DAMPs), lipopolisacáridos (LPS) y receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), receptor tipo toll 4 (*tlr4*) y receptor de interferón gamma. La transducción de señal por el factor de transcripción nuclear kappa B (NFκB) y las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPKs), conduce a la regulación al alta de citoquinas como IL-1β, IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), lo que contribuye a la inflamación crónica y el estrés oxidativo en el sistema nervioso central.

Como se ha comentado previamente, a concentraciones fisiológicas las ROS son mensajeros secundarios vitales en múltiples procesos celulares, incluida la inflamación, el crecimiento celular y la diferenciación. Sin embargo, la interacción entre ROS e inflamación es bidireccional, ya que por un lado la activación inmune da como resultado la producción de ROS, pero por otro, las ROS también contribuyen a la activación inmune como mensajeros secundarios. En el SNC, varias vías de señalización clave contribuyen a la activación inmune, incluidas NFκB y MAPK. Hay evidencia creciente de que las ROS son moduladores importantes de la respuesta inmune al influir en estas vías de señalización celular en la microglia [rev. en (Simpson y Oliver 2020)] (**Figura 16**).

La activación de NFκB por estímulos inflamatorios está mediada por fosforilación y degradación regulada por ubiquitina de IκB, lo que desinhibe a NFκB, permitiendo la

translocación nuclear a genes diana y la activación de la transcripción. Por ejemplo, la activación microglial por LPS, agonista de TLR4, resulta en la degradación de I $\kappa$ B, translocación de NF $\kappa$ B al núcleo y activación de los elementos de respuesta que contienen  $\kappa$ B en el DNA, incluyendo a TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$  y ciclooxigenasa-2 (COX2). De esta forma, la activación de NF $\kappa$ B por señalización mediada por TLR4 resulta en neuroinflamación (rev. en Simpson y Oliver 2020). Múltiples estudios sugieren que la regulación de NF $\kappa$ B es sensible a reducción y oxidación, por ejemplo, la aplicación exógena de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> o la inducción de su liberación por IL1- $\beta$  o LPS puede activar NF $\kappa$ B en múltiples tipos celulares [rev. en (Dresselhaus and Meffert 2019)].

La familia de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) comprende tres subgrupos de quinasas de serina y treonina activadas en respuesta a una amplia variedad de señales celulares, incluyendo citoquinas pro-inflamatorias, estrés ambiental y factores de crecimiento. La familia incluye las quinasas reguladas por señal extracelular (ERK1/2), quinasa N-terminal c-Jun (JNK) y p38. Los ROS pueden contribuir a la activación microglial vía activación de p38 y JNK. Estudios recientes han encontrado que la microglia tratada con productos proteicos de oxidación avanzada, un sello distintivo del estrés oxidativo, mostró una mayor expresión de NOX-4 y ROS elevados, junto con la activación de p38, MAPK y JNK (Z. Liu et al. 2020). Los ROS mitocondriales, independientes de NADPH, también participan en la respuesta inflamatoria de la microglía mediante la activación de MAPK. La supresión farmacológica específica de mROS por mitoTEMPO en microglia estimulada por LPS resultó en la activación reducida de las tres MAPK y una translocación nuclear limitada de NF $\kappa$ B, junto con la expresión reducida de un conjunto de factores proinflamatorios (TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL6, iNOS y Cox-2) (Parkk et al. 2015).

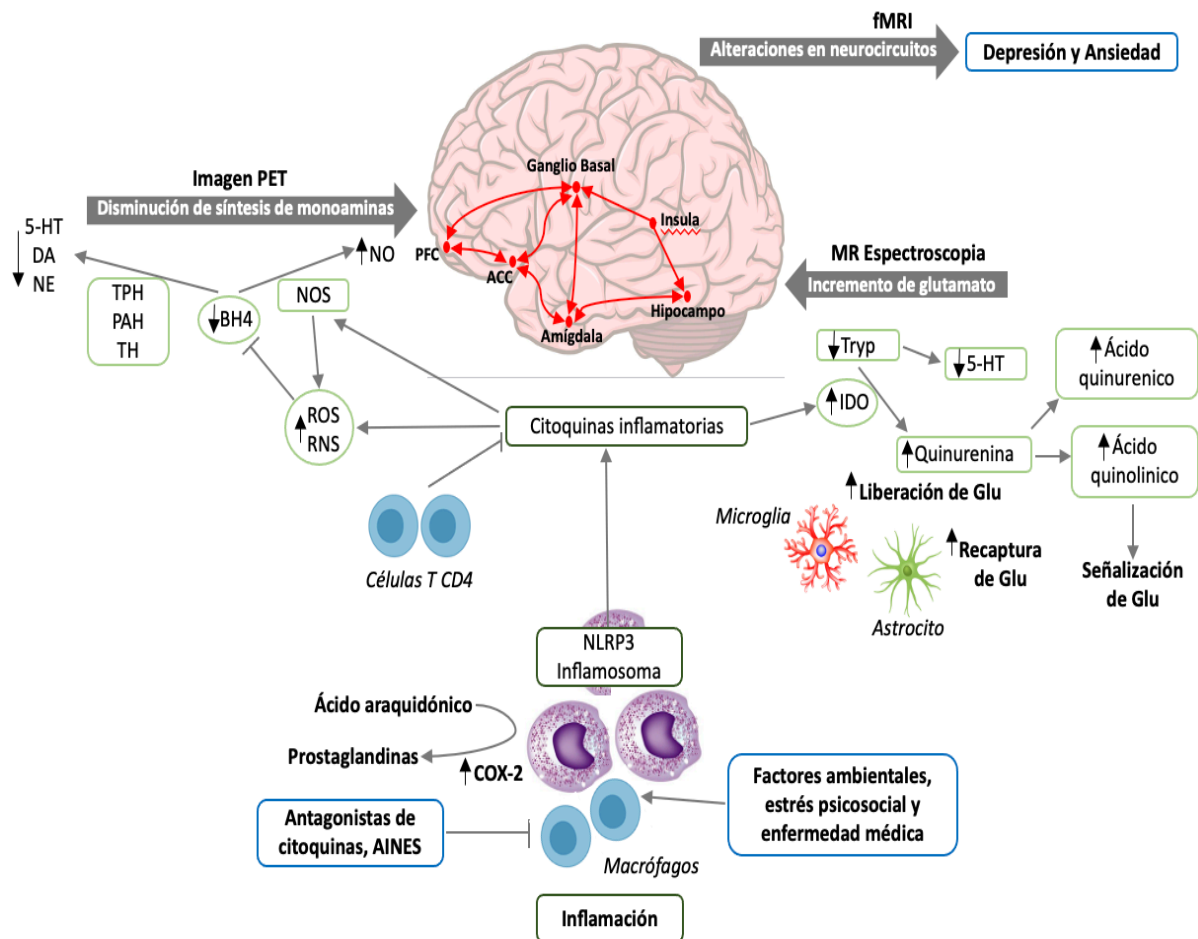
El estrés oxidativo por sí mismo puede conducir a la peroxidación lipídica en membranas, y consecuentemente, a alteraciones en la transducción, plasticidad estructural y flexibilidad celular, procesos que pueden generar más daño neuronal. Además, el estrés oxidativo incrementado inclusive puede comprometer la síntesis de monoamina al disminuir la tetrahydrobiopterina, una co-enzima clave en su producción (Felger and Miller 2012).

## 5. INFLAMACIÓN EN EL TRASTORNO BIPOLAR

### 5.1. Inflamación y patofisiología

Hay creciente evidencia que señala la inflamación desempeña un papel fundamental en la patofisiología del TB, pudiendo estar involucrado en el desarrollo de la enfermedad y de los síntomas. Aunque el origen de la inflamación puede variar según los pacientes, a menudo se debe a una combinación de factores como la dieta, el estilo de vida, el ejercicio, el peso corporal, los trastornos del sueño, el sesgo inflamatorio genético, la enfermedad médica y la exposición al estrés psicosocial y/o trauma (**Figura 17**) (Felger 2018).

**Figura 17.** La inflamación y su relación con los trastornos afectivos y ansiosos. Modificado de Felger 2018.



La inflamación está incrementada en pacientes con trastornos afectivos y ansiosos debido a factores como la dieta, estilo de vida, enfermedad médica y estrés psicosocial. La activación inmune involucra vías de transducción de señal intracelular y al inflammasoma para producir la liberación de citoquinas inflamatorias. El incremento de citoquinas inflamatorias se asocia a su vez con un aumento del estrés oxidativo y la generación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ROS y RNS). El aumento de ROS y RNS contribuye a la oxidación de tetrahidropterina (BH<sub>4</sub>), un co-factor requerido para la síntesis enzimática de monoaminas vía fenilalanina hidroxilasa (PAH), triptófano hidroxilasa (TPH) y tirosina hidroxilasa (TH). A través de este mecanismo sobre la disponibilidad de precursores de monoamina como el triptófano y la tirosina, se interrumpe la síntesis de serotonina (5-HT), dopamina (DA) y noradrenalina (NE). La inflamación y la liberación de citoquinas también estimulan vías enzimáticas como la idolamina 2,3 dioxigenasa (IDO), que pueden conducir a la liberación de metabolitos neurotóxicos de quinurenina que afectan al glutamato (Glu), incluido el ácido quinolinico. En el cerebro, la inflamación crónica provoca la liberación de glutamato de la microglia y la reducción en su recaptura por los astrocitos. En su conjunto, los efectos de las citoquinas inflamatorias alteran los neurocircuitos del cerebro, incluidos los relacionados con los ganglios basales y los circuitos motores y de recompensa prefrontal, así como el miedo y la ansiedad relacionados con la amígdala, los circuitos prefrontales e insulares. Estas alteraciones pueden contribuir al desarrollo de síntomas de depresión y ansiedad. 5-HT - Serotonina; ACC - corteza cingulada anterior; BH<sub>4</sub> - tetrahidropterina; DA - dopamina; Glu - glutamato; NLRP3 - NACHT proteína 3 que contiene un dominio de pirina y un dominio rico en leucina de NACHT; I - imagen; IDO - idolamina 2,3 dioxigenasa; MR - resonancia magnética; NE - norepinefrina; NO - óxido nítrico; NOS - óxido nítrico sintasa; AINES - Antiinflamatorios no esteroideos; PFC - corteza prefrontal; PAH - fenilalanina hidroxilasa; ROS - especies reactivas de oxígeno; TH - tirosina hidroxilasa; Trp - triptófano.

Una proporción significativa de pacientes con trastornos afectivos y ansiosos presenta elevación de marcadores inflamatorios, incluyendo incremento de citoquinas inflamatorias, quimioquinas y reactantes de fase aguda en el líquido cefalorraquídeo y en sangre (Roda, Chendo, and Kunz 2014; Muneer 2016). También se han encontrado cambios en la expresión génica y mayor presencia de fenotipos de células inmunes inflamatorias (Craddock and Sklar 2013). El acceso de las señales inflamatorias periféricas al SNC puede involucrar el tráfico de células inmunes periféricas al SNC, así como la activación inducida por citoquinas de vías de señalización inflamatorias locales y de la microglía. La activación del sistema inmune y la liberación de citoquinas inflamatorias afectan preferentemente a los ganglios basales, a los circuitos motores y de recompensa corticales, así como a estructuras relacionadas con el miedo y la ansiedad incluyendo la amígdala, la ínsula y la corteza cingulada anterior (ACC) (**Figura 17**). Los efectos en el cerebro de la inflamación crónica en las áreas mencionadas pueden causar síntomas propios de los trastornos afectivos y ansiosos, trastornos que además son frecuentemente comórbidos (Felger 2018).

Un estudio que aporta evidencia respecto a la relación entre niveles de citoquinas y cambios estructurales cerebrales es el realizado por Tu et al. Al evaluarse niveles del receptor soluble de IL-6 (sIL-6R) en pacientes con TB-1 y TB-2, se encontró que su elevación estaba asociada a una corteza cerebral más delgada en el giro temporal medio derecho. Además, el incremento de sIL-6R se asociaba con alteraciones en amígdala, núcleo pálido, putamen, corteza cingulada anterior y polo frontal (Tu et al. 2017). Como ya se ha mencionado estas estructuras están relacionadas con síntomas propios de los trastornos afectivos y ansiosos.

Otro estudio más reciente llevó a cabo pruebas de resonancia magnética cerebral (RM) y evaluó los niveles de IL-6 e IL-8 en pacientes con TB-2 (n=42) y controles sanos (n=62). Los pacientes con TB-2 mostraron una reducción en la corteza orbitofrontal izquierda (sistema límbico) y giro precentral derecho (sistema somatomotor). En los pacientes con TB-2 se encontró incremento de IL-6 ( $p=0,03$ ) y de IL-8 ( $p=0,002$ ) frente a controles. Además, se encontraron alteraciones en la conectividad funcional en el giro precentral izquierdo que se encontraban inversamente correlacionadas con los niveles de IL-8 en pacientes con TB-2. Estos hallazgos determinan que los niveles de IL-8 están asociados con una conectividad funcional alterada en el giro precentral derecho en pacientes con TB-2, lo que apoya también que la inflamación juega un papel crucial en las anomalías cerebrales que se han encontrado en el TB (Tang et al. 2021).

Los hallazgos de numerosos estudios indican que la activación inmune innata y la liberación de citoquinas inflamatorias afectan preferentemente los circuitos de recompensa y la dopamina (DA) en los ganglios basales, y de esta forma contribuyen a la reducción de la

motivación y la ralentización motora (Eisenberger et al. 2010; Capuron et al. 2012; Goldsmith, Rapaport, and Miller 2016). En seres humanos, esta evidencia proviene por ejemplo de estudios que utilizan PET y estrategias de neuroimagen de resonancia magnética funcional (fMRI) para investigar los efectos de las citoquinas en voluntarios sanos a los que se administran inductores de citoquinas de manera aguda (por ejemplo, endotoxina o vacuna contra la fiebre tifoidea) (Eisenberger et al. 2010) y de pacientes a los que se les administran de forma crónica citoquinas inflamatorias (p. ej., interferón [IFN] - $\alpha$ ) como terapia para algunos cánceres y enfermedades infecciosas (Capuron et al. 2012). En cuanto a los efectos sobre el comportamiento, dependiendo de la dosis, hasta el 50% de los pacientes que recibieron IFN- $\alpha$  como tratamiento para el virus de la hepatitis C (VHC) o el melanoma maligno cumplen los criterios de síntomas de depresión mayor, y hasta un 80% experimenta fatiga significativa, falta de energía y desaceleración motora (Donnelly 1998; Raison et al. 2010). Además, se ha identificado reducción de la motivación y anhedonia en pacientes tratados con IFN- $\alpha$  (Capuron et al. 2012). De hecho, los instrumentos específicos que evalúan aspectos de la anhedonia, incluida la Escala de Snaith-Hamilton (SHAPS) y la subescala de Motivación Reducida del Inventario de Fatiga Multidimensional (MFI), han producido tamaños de efecto comparables (todos  $r = 0,47-0,49$ ) en cuanto a aumentos en puntuaciones de depresión o fatiga después del tratamiento crónico con IFN- $\alpha$  (Majer et al. 2008; Capuron et al. 2012).

Los datos preclínicos de neuroimagen y cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en primates y roedores no humanos sugieren que los efectos de la inflamación en los circuitos de recompensa y la motivación están mediados por reducciones inducidas por citoquinas en la DA estriatal (Felger et al. 2013). Además, una gran cantidad de estudios *in vitro* e *in vivo* en animales de laboratorio han evidenciado que la inflamación puede afectar, por un lado, al sistema de glutamato para aumentar las concentraciones de glutamato extracelular, y por otro, a la señalización del receptor de glutamato para contribuir en última instancia a la excitotoxicidad (Haroon, Miller, and Sanacora 2017). El aumento de glutamato puede contribuir a cambios funcionales relacionados con la inflamación en el cuerpo estriado y la corteza prefrontal, y/o impulsar algunos de los cambios observados en el sistema DA, ya sea directamente o mediante el aumento de la toxicidad por excitación y a través del estrés oxidativo, y es consistente con los hallazgos de neuroimagen en pacientes a los que se les ha administrado IFN- $\alpha$  (Haroon et al. 2015).

Algunos estudios sugieren que los niveles de citoquinas inflamatorias que se liberan durante la respuesta inflamatoria y los factores de crecimiento están inversamente asociados con la integridad de las vainas de mielina. De esta forma, la activación de la respuesta

inflamatoria podría contribuir a la patofisiología del TB al interferir en la conectividad estructural en redes cortico-límbicas (Benedetti et al. 2016).

Por otro lado, es importante señalar que los efectos de la inflamación en los trastornos afectivos parecen ser sistémicos. De hecho, para algunos autores, los trastornos afectivos incluyendo el TB, pueden ser considerados enfermedades inflamatorias multi-sistémicas, y esto explicaría la alta tasa de comorbilidad médica observada en paciente con TB (Kupfer 2005). En relación a este estado pro-inflamatorio, se ha encontrado que en el TB la distorsión autonómica y la agregación plaquetaria/endotelial elevada en relación a la sensibilidad disminuida a glucocorticoides y receptores de insulina producida por las citoquinas inflamatorias, contribuiría a incrementar el riesgo de enfermedad cardiovascular (Crump et al. 2013). En la misma dirección, el efecto acumulativo de la hipercolesterolemia como resultado de una disfunción en la regulación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, añadido a la actividad comprometida de glucocorticoides y receptores de insulina, y agravado por los efectos de las citoquinas pro-inflamatorias, podría explicar las altas tasas de síndrome metabólico, dislipidemia y diabetes en el TB (Goldsteinn et al. 2009).

## ***5.2. Marcadores de inflamación en el TB y diferencias respecto a controles sanos y pacientes con otros trastornos psiquiátricos***

En los últimos años se han realizado múltiples estudios con el objetivo de evaluar los niveles de marcadores inflamatorios en el TB respecto a controles sanos. En un estudio realizado por Barbosa et al. se evaluaron seis componentes del TNF, entre 80 pacientes con TB y 50 controles sanos. Se encontró que independientemente de la fase afectiva, los pacientes presentaban incremento significativo en dos componentes centrales de TNF, el receptor tipo 1 e inductor de apoptosis relacionado con TNF. Dicho hallazgo podría sugerir que el TNF tiene un papel central en el estatus pro-inflamatorio del TB (Barbosa et al. 2017).

En otro estudio, el mismo grupo evaluó los niveles de IL-33 y el receptor soluble relacionado ST2. Encontraron que los niveles de IL-33 estaban elevados en pacientes con TB respecto a controles sanos, sin diferencias significativas en ST2. Al tener la IL-33 un estatus pro-inflamatorio y ser un mediador en la regulación de factores de transcripción, donde convergen múltiples vías, este hallazgo refuerza la concepción del TB como una condición multisistémica con un perfil pro-inflamatorio (Barbosa et al. 2014).

Miklowitz et al. evaluaron los niveles circulantes de citoquinas inflamatorias y de NF-kB (espontáneo y tras estimulación) en pacientes con TB de inicio temprano. Los adolescentes con TB tenían niveles espontáneos más elevados de NF-kB (en células

mononucleares, monocitos y linfocitos) y de IL-1 $\beta$  respecto a controles sanos. Posteriormente a la estimulación con TNF- $\alpha$ , mantenían niveles más elevados en comparación con controles sanos (Miklowitz et al. 2016).

En un meta-análisis reciente se evaluaron las diferencias en los niveles de PCR, IL-6 y TNF- $\alpha$  entre pacientes con TB y controles sanos. En total se incluyeron 49 estudios en el meta-análisis. Se encontró que en pacientes con TB tanto en episodios depresivos como maníacos, PCR y TNF- $\alpha$  estaban incrementados, pero no durante la eutimia, respecto a controles sanos. Por otro lado, independientemente de si el paciente estaba en eutimia, o en un episodio depresivo o maniaco, IL-6 presentaba niveles significativamente más elevados en TB respecto a controles sanos. Se realizaron análisis posteriores excluyendo outliers, estudios de baja calidad y considerando solo aquellos estudios donde los sujetos estaban pareados por índice de masa corporal (IMC), siendo confirmados los resultados previamente comentados. Estudios ulteriores mostraron que entre los factores que se relacionaban con el incremento en los niveles de marcadores, estaban la edad (IL-6, TNF- $\alpha$ ), el sexo (PCR) y la duración de la enfermedad (PCR). En este estudio como conclusión se sugiere la posibilidad de que IL-6 podría ser un rasgo marcador de TB, mientras que PCR y TNF- $\alpha$  podrían actuar como marcadores de estado en el TB (Solmi et al. 2021).

Munkholm et al. realizaron un meta-análisis que incluyó 13 estudios (n=556 TB, n=767 controles) (Munkholm et al. 2013). En el estudio se encontró en los pacientes con TB respecto a controles sanos un incremento de sIL-2R, IL-4, sIL-6R, TNF- $\alpha$  y sTNF-R1. No se encontraron diferencias significativas entre pacientes con TB y controles sanos en IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ 1 y sTNF-R2. En este estudio se puede destacar el incremento de IL-4, una citoquina que induce la transformación de células T cooperadoras “naive” a células Th2 y reduce la producción de células de Th1 y macrófagos. De esta forma la IL-4 es un elemento central en la regulación en el equilibrio entre inmunidad celular y basada en anticuerpos. Siendo así, podría especularse que la elevación de IL-4 en el TB puede ser de naturaleza compensatoria, para contrarrestar el incremento de citoquinas pro-inflamatorias.

Modabbernia et al. realizaron un meta-análisis que incluyó 30 estudios (n=1351 TB, n=1248 controles). En el estudio se encontró en los pacientes con TB respecto a controles sanos un incremento de IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-10, TNF- $\alpha$  y sIL-6R. No se encontraron diferencias significativas entre pacientes con TB y controles sanos en IL-1RA, IL-2, IL-8 e IFN- $\gamma$ . Además de incremento de IL-4, en este estudio también hay de IL-10, una citoquina con un perfil predominantemente anti-inflamatorio capaz de inhibir la síntesis de múltiples citoquinas pro-inflamatorias como IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-3, TNF- $\alpha$ , entre otros (Modabbernia et al. 2013).

Algunos estudios han hecho énfasis en evaluar las diferencias en los niveles de marcadores inflamatorios en el TB respecto al TDM. En un estudio reciente que utilizó una cohorte de 462 pacientes con TB y 133 con TDM, se evaluaron los niveles plasmáticos de 31 citoquinas para discriminar entre pacientes con TDM y TB durante un episodio depresivo. Tras ajustarse en el modelo por sexo, edad, IMC, tabaquismo, historia previa de abuso de sustancias, uso de antidepresivos, antipsicóticos, BZD, anticonvulsivos, litio y AINES; se encontró que IL-6, IL-10, IL-15, IL-27 y CXCL-10 estaban asociadas con TB. De las 5 citoquinas identificadas, tres de ellas (IL-10, IL-15 e IL-27) estuvieron positivamente asociadas en la replicación de la cohorte proveyendo así una fuente de validación externa. Este estudio sugiere que algunas citoquinas, por ejemplo IL-10, IL-15 e IL-27 podrían ayudar a discriminar entre episodios depresivos de pacientes con TB y TDM (Martinuzzi et al. 2021).

Bai et al. realizaron analizaron las diferencias en los niveles de citoquinas entre TB1 y TB2. Usando un análisis de regresión múltiple controlado por edad, sexo, IMC, tabaquismo, duración de la enfermedad y grupo de tratamiento, se encontró que los pacientes con TB-2 tenían niveles más bajos de TNF-R1 respecto a los pacientes con TB-1 ( $p=0.03$ ). Este hallazgo sugiere que algunos marcadores como TNF podrían servir para diferenciar entre diferentes tipos de TB (Bai et al. 2014).

El mismo grupo investigador realizó un estudio con una muestra de pacientes pareados por edad y sexo, y con los diagnósticos de TB y trastorno depresivo mayor (TDM), incluyendo también controles sanos. Se evaluaron niveles de citoquinas pro-inflamatorias, en concreto de receptores solubles de IL-2, IL-6 y P-selectina, TNF-R1, proteína C reactiva (PCR) y MCP1. El grupo con TB presentó mayores niveles de todos estos parámetros respecto a TDM y CS. Cuando se compararon el grupo de TB y TDM, controlando por edad, puntuación en MADRS (Montgomery Asberg Depression Rating Scale), tabaquismo, comorbilidad médica e IMC en el modelo de regresión, los resultados mostraron que el grupo de TB tenía niveles significativamente más elevados respecto al grupo con TDM de receptores solubles de IL-2 e IL-6, PCR, TNF-R1 y MCP-1 (Bai et al. 2015).

Además de los estudios realizados para evaluar las diferencias en marcadores de inflamación en el TB respecto al TDM, se han realizado otros incluyendo pacientes con esquizofrenia (SZ). En un estudio reciente que incluyó pacientes con TB, SZ y controles sanos, se realizaron dos determinaciones, basal y al año de seguimiento. Se encontró que los niveles del receptor 1 de TNF (TNF-R1) al año de seguimiento se encontraban más elevados en trastornos afectivos y SZ en comparación con controles sanos. No se encontraron diferencias significativas entre TB y SZ (Mørch et al. 2017).

**Tabla 17. Marcadores de inflamación en el TB. Diferencias en pacientes con TB respecto a controles sanos y pacientes con otros trastornos psiquiátricos.**

Marcadores de inflamación en el TB. Diferencias en pacientes con TB respecto a controles sanos y pacientes con otros trastornos psiquiátricos				
Estudio	Muestra	Medidas	Resultados	Interpretación
Barbosa et al. 2017	80 TB 50 CS	TNF	<b>TB&gt;CS</b>	TNF papel central en inflamación en TB
Barbaosa et al. 2014	46 TB 23 CS [23 m y 23 eu]	IL-33 IL-33/SR-T2	<b>TB&gt;CS:</b> IL-33 <b>TB=CS:</b> IL-33/SR-T2	Estado pro-inflamatorio en TB
Miklowitz et al. 2016	18 TB 20 CS	NF-kB e IL-1β	<b>TB&gt;CS:</b> NF-kB e IL-1β	↑ citoquinas pro-inflamatorias
Solmi et al. 2021	Meta-análisis 49 estudios	IL-6, PC-R, TNF-α	<b>TB:m/d&gt;CS:</b> PCR y TNF-α <b>TB:eu/m/d&gt;CS:</b> IL-6	PCR, TNF-α e IL-6 posibles marcadores en TB
Munkholm et al. 2013	13 estudios 556 TB 767 CS	IL-1, IL-1RA, IL-1β, IL-2, sIL-2R, IL-4, IL-5, IL-6, sIL-6R, IL-8, IL-10, IL-12, IFN-γ, TNF-α, sTNF-R1, TGF-β1 y sTNF-R2	<b>TB&gt;CS:</b> sIL-2R, TNF-α y sTNF-R1, sIL-6R e IL-4 <b>TB=CS</b> IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-1β, IL-1RA, IFN-γ, TGF-β1 y sTNF-R2	↑ citoquinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias ¿Posible ↑ compensatorio de IL-4 e IL-10 ante ↑ de citoquinas pro-inflamatorias?
Modabbernia et al. 2013	30 estudios 1351 TB 1248 CS	IL-1RA, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, TNF-α, sIL-6R, IFN-γ	<b>TB&gt;CS:</b> IL-1β, IL-4, IL-10, TNF-α, sIL-6R <b>TB=CS</b> IL-1RA, IL-2, IL-8, IFN-γ	
Martinuzzi et al. 2021	462 TB 133 TDM	IL-10, IL-15 e IL-27	<b>TB&gt;TDM</b>	Diferencias en ILs entre estados depresivos TDM y TB
Bai, Su, et al. 2014	130 TB 130 CS [TB1:77, TB2:53] [75:eu, 14:m/h, 41:de]	sIL-2R, sIL-6R, PCR, sTNF-R1, MCP-1	<b>TB&gt;CS:</b> sIL-2R, sIL-6R, PCR, sTNF-R1, MCP-1 <b>TB1&gt;TB2:</b> sTNF-R1	TNF potencial biomarcador (tipos de TB)
Bai et al. 2015	130 TB 149 TDM 130 CS	sIL-2R, sIL-6R, sTNF-R1, SP, PCR, y MCP-1	<b>TB&gt; TDM/CS:</b> <i>Tpa</i>	Desregulación inflamatoria más severa en TB vs TDM
Morch et al. 2017	65 Taffec 69 SZ 55 CS	sTNF-R1	<b>Taffec/SZ&gt;CS:</b> <i>Al año de seguimiento</i>	Estado pro-inflamatorio en TB y SZ
Brambilla et al. 2014	20 SZ 20 TB 20 CS	Qu, QuRP, MCT	<b>TB&gt;SZ/CS:</b> IL-4 e IL-6 <b>TB&lt;SZ/CS:</b> IL-10 y TGF-β:	Modificación de respuesta TH1 y Th2
García Álvarez et al. 2018	123 SZ 102 TB 80 CS	COX1, NFkB, PGE2, NLRP3, PPAR-γ, 15d-PGJ2, iNOS, COX-2	<b>SZ/TB&gt;CS:</b> COX-1, NFkB, PGE <sub>2</sub> <b>TB&gt;CS:</b> NLRP3 <b>SZ&gt;TB:</b> iNOS, COX-2 <b>TB vs SZ/CS:</b> ↓PPAR-γ ↑15-d-PGJ2	Patrón biomarcador específico para SZ (NFkB, PGE2, iNOS y COX-2)

Taffec (Trastornos afectivos), TB (Trastorno Bipolar), TDM (Trastorno Depresivo Mayor), SZ (Esquizofrenia), CS (Controles sanos), TNF (factor de necrosis tumoral), SR (Receptor soluble), SP (selectina), PCR (Proteína C Reactiva), MCP-1 (Proteína quimiotáctica de monocitos), Qu (Citoquinas), QuRP (Receptores de citoquinas), MCT (Marcadores de células T reguladoras), NFkB (factor de transcripción nuclear kappa B), PGE2 (Prostaglandina E<sub>2</sub>), criopirina (NLRP3), iNOS (óxido nítrico sintasa), COX-2 (ciclo-oxigenasa 2), PPAR-γ (receptor de peroxisoma proliferador activado gamma), 15-d-PGJ<sub>2</sub> (15-deoxi-delta-12,14-Prostaglandina J<sub>2</sub>), Tpa (Todos los parámetros), eu (Eutimia), m (Manía), h (Hipomanía), d (Depresión), w/aTx: semanas después del tratamiento.

Brambilla et al. compararon niveles de citoquinas, quimioquinas, receptores de quimioquinas y marcadores de células T reguladoras en pacientes crónicos con TB, SZ y controles sanos. IL-6 y ccl3 se encontraban incrementados en TB respecto a SZ y controles sanos, mientras que IL-10, ccl1 y ccl22, se encontraban disminuidos en TB. En relación a los marcadores de células T, los pacientes con TB en comparación con controles sanos tenían disminuido ccr5 e incrementada IL-4. Al comparar pacientes con TB respecto al grupo de SZ y controles sanos, éstos presentaban disminución de ccl2 y TGF $\beta$ . De forma coherente, en los pacientes con TB había un incremento en los marcadores clásicos de activación de monocitos (M1) y una disminución en aquellos alternativos (M2), lo que podría sugerir un cambio en la respuesta Th1/Th2 (Brambilla et al. 2014).

García Álvarez et al. encontraron diferencias en marcadores pro-inflamatorios y anti-inflamatorios entre pacientes con esquizofrenia, TB y controles sanos. La expresión de COX-1 fue mayor en esquizofrenia y TB respecto a controles sanos. Además, los niveles de NF $\kappa$ B y PGE2 fueron mayores en esquizofrenia respecto a TB, los niveles NLRP3 fueron mayores en TB respecto a controles sanos y la RCP mostró un gradiente entre los tres grupos. Por otra parte, en el TB había niveles más bajos de PPAR $\gamma$  y más altos de 15d-PGJ2, respecto a esquizofrenia y los controles sanos. También se encontró que los niveles de iNOS y COX-2 fueron mayores en esquizofrenia respecto a TB. Este estudio sugiere un patrón de biomarcador inmunológico inflamatorio específico para esquizofrenia (NF $\kappa$ B, PGE2, iNOS y COX-2) que lo diferencia del TB y los controles en sanos (García-Álvarez et al. 2018).

Los hallazgos descritos en esta sección se organizan en la **Tabla 17**. En resumen, se podría decir que el TB es una enfermedad en la que se produce un estado inflamatorio crónico que se acompaña del aumento en las concentraciones de algunas citoquinas pro-inflamatorias. Los hallazgos en los estudios son muy heterogéneos, pero **entre las citoquinas pro-inflamatorias que más frecuentemente se han observado incrementadas en el TB están TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6**. También algunos estudios han evidenciado **el incremento de NF- $\kappa$ B, un factor de transcripción nuclear que está involucrado en la síntesis de proteínas relacionadas con la inflamación**. Por otra parte, es creciente la evidencia que señalan **el incremento de IL-4 e IL-10, dos citoquinas que tienen acciones anti-inflamatorias**. IL-4 entre otras acciones bloquea la síntesis de IL-1, TNF- $\alpha$  e IL-6; mientras que IL-10 inhibe la síntesis de IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-3 y TNF- $\alpha$ . Tanto IL-4 como IL-10 tienen un papel muy importante en la regulación de la respuesta inflamatoria, por lo que algunos autores sugieren que su incremento en el TB **podría ser de naturaleza compensatoria para contrarrestar el incremento de citoquinas pro-inflamatorias** (Modabbernia et al. 2013; Munkholm, Vinberg, and Vedel Kessing 2013).

### **5.3. Marcadores de inflamación, fases afectivas y manifestaciones clínicas**

Se han realizado múltiples estudios que han encontrado una relación entre diversos marcadores de inflamación y las fases afectivas y manifestaciones clínicas del TB. Por ejemplo, Munkholm et al. encontraron que los pacientes con TB respecto a controles sanos durante las fases maníacas e hipomaniacas presentaban incremento de IL-6 e IL-18 (Munkholm et al. 2015). Por otra parte, Bai y colaboradores encontraron que los pacientes con TB en fase depresiva tenían niveles significativamente más bajos del receptor soluble 1 de TNF (sTNF-R1) respecto a pacientes con manía e hipomanía y eutimia (Bai et al. 2014).

Los cambios en los marcadores inflamatorios a lo largo del tiempo también se han estudiado. En un estudio prospectivo con seguimiento durante 6 y 12 meses, se evaluaron las alteraciones en los niveles de BDNF, hsPCR, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-18 y TNF- $\alpha$  en 90 pacientes con TB-1 con un episodio maniaco índice grave y en fases eutímicas y depresivas subsecuentes, comparando también con estimaciones repetidas en controles sanos. En modelos mixtos no ajustados, los niveles de IL-6 e IL-8 disminuyeron en un 64% y 24%, respectivamente en pacientes con TB comparados con controles sanos, existiendo diferencias significativas en la disminución entre ambos grupos. Sin embargo, en modelos mixtos ajustados por edad, sexo, IMC, ingesta de alcohol y tabaquismo no se encontraron diferencias significativas en ninguna evaluación realizada entre pacientes y controles sanos. Los niveles de hsPCR en estados depresivos disminuyeron en 40% respecto a eutimia, y 48% respecto a estados hipomaniacos y maníacos. En esta muestra reclutada durante hospitalización por manía aguda, los niveles de hsPCR variaron de acuerdo al estado afectivo, con niveles más elevados durante episodios maníacos respecto a episodios depresivos (Jacoby et al. 2016).

Remlinger et al, evaluaron en un estudio marcadores de inflamación en TB durante fases maníacas, depresivas y en remisión. Encontraron que las concentraciones de IL-6 eran más elevadas en manía respecto al grupo control y a los pacientes con TB en remisión. IL-10 era más alta también en pacientes en remisión después de episodios maníacos en comparación con controles sanos. En pacientes con manía el incremento en los niveles de IFN- $\gamma$  se acompañaba de síntomas más graves evaluados con YMRS. En remisión después de manía, también se encontró una correlación entre IL-6 y la intensidad del episodio. El IFN- $\gamma$  era más elevado en pacientes deprimidos respecto a aquellos en remisión, con manía y controles sanos. IL-1 $\beta$  se encontraba más elevada en pacientes deprimidos respecto a controles sanos. Este estudio parece sugerir que los perfiles de marcadores de inflamación son diferentes para manía y depresión en el TB, y que además, la mejoría clínica podría estar

relacionada con procesos inmunomoduladores que resultan en cambios en niveles de citoquinas en pacientes en remisión (A Remlinger-Molenda et al. 2012).

Ante la cantidad creciente de estudios también se han realizado meta-análisis, como el realizado por Goldsmith y colaboradores que incluyó 10 estudios con muestras de pacientes con TB, se encontró que los niveles de IL-1RA, IL-6 y sIL-2R estaban significativamente elevados en pacientes con manía respecto controles. Además, en pacientes crónicamente enfermos en eutimia comparados con controles, se encontraban incrementados los niveles de IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, sIL-2R, sIL-6R y TNF-R1. Sin embargo, y a diferencia de otros estudios, no se encontraron diferencias significativas entre pacientes con depresión bipolar y controles (Goldsmith, Rapaport, and Miller 2016).

Munkholm et al. en un meta-análisis que incluyó 13 estudios (n=556 TB, n=767 controles), encontraron que sTNF-R1 y TNF- $\alpha$  estaban más elevados en pacientes maníacos respecto a aquellos en eutimia (Munkholm et al. 2013). Otro meta-análisis realizado por Modabbernia et. al. encontró que respecto a controles IL-6 estaba incrementada en manía, y no había diferencias en IL-6 entre pacientes con TB en depresión y eutimia respecto a controles. Por otro lado, sIL-23 y sTNF-R1 también estaban incrementados en manía y eutimia respecto a controles (Modabbernia et al. 2013).

Dargel et al. realizaron otro meta-análisis para calcular el tamaño del efecto entre la asociación de PCR y TB, tomando en cuentas las diferencias entre subgrupos de acuerdo a fase afectiva. Se incluyeron 11 estudios y 1.618 individuos. En general, los niveles de PCR se encontraban significativamente elevados en pacientes con TB respecto a controles sanos. Por subgrupos, los niveles eran mayores en pacientes maníacos ( $p < 0.0001$ ) y eutímicos ( $p = 0.04$ ), pero no en depresivos, comparado cada grupo frente a controles sanos (Dargél et al. 2015).

Además del incremento de algunos marcadores según el tipo de episodio afectivos del TB como antes se ha expuesto, algunos estudios han estudiado la asociación entre estos marcadores y el curso y manifestaciones clínicas de la enfermedad. Queissner realizó un estudio en un grupo de 190 pacientes con TB, donde se evaluaron los niveles de hsCRP e IL-6, y se relacionaron con características del curso clínico. Se encontró una correlación positiva entre los niveles de hsCRP con el número de episodios maníacos y depresivos. Además, los niveles de hsCRP e IL-6 se encontraron positivamente correlacionados con la presencia de síntomas maníacos en el momento de la evaluación y según escala YMRS. No se encontraron correlaciones significativas entre niveles de marcadores y síntomas maníacos y depresivos en pacientes varones con TB. Este hallazgo podría sugerir que la asociación

entre estado inflamatorio y respuesta afectiva en pacientes con TB podría ser sexo-dependiente, pero son aún necesarios más estudios (Queissner et al. 2018).

En un estudio realizado por Hope et al., se encontró que TNF-R1 estaba significativamente asociado con el funcionamiento evaluado por GAF e IL1-RA con el ajuste premórbido valorado por PAS. Tras realizarse un análisis de regresión lineal, controlando por variables clínicas, se mantuvo la asociación de GAF con TNF-R. Dichos hallazgos podrían indicar una relación entre funcionamiento, gravedad del cuadro clínico y ajuste mórbido con diversos marcadores de inflamación, entre ellos TNF-R1 e IL-RA (Hope et al. 2013). Otro estudio también ha asociado a IL-6 con la presencia de síntomas maniacos y además, con alteraciones en el sueño (duración total disminuida) en periodos inter-episódicos en el TB (M. R. Dolsen, Soehner, and Harvey 2018).

Hay disponibles pocos estudios que evalúen marcadores de inflamación en población infanto-juvenil. En uno de los estudios más extensos realizados en esta población hasta la fecha, se incluyeron 123 adolescentes y adultos y se determinaron los niveles séricos de IL-6, TNF- $\alpha$  y hsPCR. Además, las características clínicas de los seis meses precedentes se evaluaron utilizando LIFE (Longitudinal Interval Follow-Up Evaluation) (Keller 1987). Se examinó la asociación de los marcadores inflamatorios con las características clínicas del TB en los seis meses precedentes. Múltiples características se asociaron de forma significativa, incluyendo edad ( $p=.05$  para IL-6;  $p<0.0001$  para hsPCR), mayor duración de la enfermedad ( $p=.005$  para IL-6;  $p=0.0004$  para hsPCR), intentos de suicidio ( $p=.01$  para TNF- $\alpha$ ), historia familiar de intentos de suicidio o suicidio consumado ( $p=.01$  para hsPCR), conducta autolesiva ( $p=.005$  para TNF- $\alpha$ ), abuso de sustancias ( $p<.0001$  para hsPCR) e historia familiar de abuso de sustancias ( $p=.02$  para TNF- $\alpha$ ;  $p=.01$  para IL-6). Se encontró asociación significativa entre las siguientes características del TB y los marcadores pro-inflamatorios (PIMs) en análisis multivariado controlado por diferencias en comorbilidad y tratamiento: a) TNF- $\alpha$  y porcentaje de semanas con psicosis ( $\chi^2=5.7$ ,  $p=.02$ ), b) IL-6 y porcentaje de semanas con síntomas afectivos subumbrales ( $\chi^2=8.3$ ,  $p=.004$ ), porcentaje de semanas con tratamiento antidepresivo ( $\chi^2=9.1$ ,  $p=.003$ ) y cualquier intento de suicidio ( $\chi^2=6.1$ ,  $p=.01$ ), y c) hsPCR y edad ( $\chi^2=7.0$ ,  $p=.008$ ), obesidad ( $\chi^2=4.6$ ,  $p=.03$ ), porcentaje de semanas con abuso de sustancias ( $\chi^2=11.5$ ,  $p=.007$ ) y máxima gravedad de síntomas depresivos ( $\chi^2=8.3$ ,  $p=.004$ ). El estudio tiene entre sus limitaciones que solo se estimaron tres marcadores (aquellos con más evidencia científica), la ausencia de grupo control y que solo se realizó una sola evaluación. Sin embargo, el análisis de marcadores de inflamación en relación a diferentes estados afectivos y variables clínicas, sugiere la asociación entre éstos y el curso clínico del TB en población infanto-juvenil (Goldstein et al. 2015)

**Tabla 18.** Principales hallazgos de estudios seleccionados en relación a marcadores de inflamación y las fases afectivas y manifestaciones clínicas del TB.

<b>Principales hallazgos de estudios seleccionados en relación a marcadores de inflamación y las fases afectivas y manifestaciones clínicas del TB.</b>			
<b>Estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Fases o ACE</b>	<b>Resultados</b>
<b>Munkholm et al. 2015</b>	37 TB 40 CS	Manía/Hipomanía vs CS	<b>Manía/Hipomanía: ↑ IL-6, IL-18</b>
<b>Bai, Su, et al. 2014</b>	130 TB 130 CS	TB vs CS Depresión vs eu/m/h	<b>TB: ↑ sIL-2R, sIL-6R, PCR, sTNF-R1, MCP-1</b> <b>Depresión: ↓ sTNF-R1</b>
<b>Jakoby 2016</b>	60 TB 35 CS	Eutimia vs CS Depresión vs eu/m/h	<b>Manía: ↑ IL-6, IL-8</b> <b>Depresión: ↓ hs-PCR</b>
<b>Goldsmith et al. 2016</b>	10 estudios	Manía vs CS Eutimia crónica vs CS	<b>Manía: ↑ IL-1RA, IL-6 y sIL-2R</b> <b>Eutimia crónica: ↑ IL-1β, sIL-2R, IL-4, IL-6, sIL-6R, IL-10, TNF-R1</b>
<b>Dargél et al. 2015</b>	11 estudios	TB vs CS Manía vs Eutimia	<b>TB: ↑ PCR</b> <b>Manía: ↑ PCR</b>
<b>Modabbernia et al. 2013</b>	30 estudios 1351 TB 1248 CS	TB vs CS TB (m/eu) vs CS	<b>Manía: ↑ IL-6</b> <b>Manía/Eutimia: ↑ sTNF-R1, sIL-23</b>
<b>Munkholm et al. 2013</b>	13 estudios 556 TB 767 CS	TB vs CS  Manía vs Eutimia	<b>TB: ↑ sIL-2R, TNF-α y sTNF-R1, sIL-6R e IL-4</b> <b>TB: = IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-1β, IL-1RA, IFN-γ, TGF-β1 y sTNF-R2</b> <b>Manía: ↑ TNF-α y sTNF-R1</b>
<b>Remlinger-Molenda et al. 2012</b>	76 TB 78 CS	Manía vs CS/TB(re) Depresión vs CS/TB(re) TB(re) vs CS  Síntomas maníacos	<b>Manía: ↑ IL-6, IFN-γ</b> <b>Depresión: ↑ IFN-γ, IL-1β</b> <b>TB (remisión): ↑ IL-10</b> <b>Correlación positiva:</b> <b>Manía más grave: IFN-γ</b>
<b>Queissner et al. 2018</b>	190 TB	Número de episodios afectivos (NEA)	<b>Correlación positiva:</b> <b>NEA: hs-PCR e IL-6</b> <b>Síntomas maníacos: hs-PCR e IL-6</b>
<b>Dolsen et al. 2018</b>	22 TB	Asociación con variables clínicas	<b>Asociación positiva:</b> <b>Síntomas maníacos y ↓ duración sueño en períodos inter-episódicos: IL-6</b>
<b>Hope et al. 2013</b>	322 TB	Asociación con variables clínicas	<b>Asociación positiva:</b> <b>Funcionamiento (GAF): TFN-R1</b> <b>Ajuste premórbido (PAS): IL1-RA</b>
<b>Goldstein et al. 2015</b>	123 TB <i>Adolescentes</i>	Asociación con variables clínicas	<b>Asociación positiva:</b> <b>Edad, &gt;duración enfermedad, HF-iSui, Sco, Asust, HF-Asust, obesidad, WASust, gravedad</b> <b>SxDe: hs-PCR</b> <b>iSui, conducta autolesiva, Wpsi: TNF-α</b> <b>WafeSU, WtxDe, iSui: IL-6</b>

ACE (Aspecto clínico evaluado), TB (Trastorno Bipolar), CS (Controles sanos), eu (Eutimia), m (Manía), h (Hipomanía), d (Depresión), re (Remisión de manía), Adoles (Adolescentes), HF-iSui (Historia familiar de intentos de suicidio), Sco (Suicidio consumado), Asust (Abuso de sustancias), HF-Asust (Historia familiar de abuso de sustancias), Wpsi (Semanas con psicosis), WafeSu (Semanas con síntomas afectivos subumbral), WtxDe (Semanas con tratamiento antidepresivo), WASust (Semanas con abuso de sustancias), SxDe (Síntomas depresivos).

En la **Tabla 18** se presentan de forma sintética los principales hallazgos en relación a los marcadores de inflamación y las fases afectivas y manifestaciones clínicas del TB que previamente se han expuesto. En resumen, son numerosos los estudios que han encontrado

**en manía un incremento significativo de IL-6.** También se han identificado **en manía niveles elevados de IL-1RA, sIL-2R, IL-8, IL-18, sIL-23, TNF- $\alpha$ , sTNF-R1 y PCR.** Por otra parte, se ha encontrado **en depresión un descenso en sTNF-R1 y PCR, y un incremento de IFN- $\gamma$  e IL-1 $\beta$ .** Otro hallazgo interesante es que en pacientes **en remisión tras manía y en eutimia crónica hay un incremento de IL-10.** Además, se han identificado numerosas asociaciones entre diversos marcadores de inflamación y el curso y las manifestaciones clínicas de los pacientes. Caben destacar algunas, por ejemplo, la **asociación positiva de IL-6 con el número de episodios afectivos, la gravedad de los síntomas maniacos y los intentos de suicidio.** Por otra parte, **TNF- $\alpha$  y TNF-R1 se asociaron positivamente con el funcionamiento, y las conductas autolesivas y el suicidio, respectivamente.** Para finalizar, **IFN- $\gamma$  se asoció de forma positiva con la gravedad de la manía.**

#### **5.4. Psicosis e inflamación**

Hay evidencia creciente que sugiere que los pacientes con psicosis muestran un estatus inflamatorio incrementado. En un meta-análisis que incluyó estudios con muestras de pacientes con esquizofrenia y trastornos psicóticos relacionados (trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico no especificado, trastorno delirante y trastorno esquizoafectivo), así como controles sanos, se encontró que IL-1 $\beta$ , IL-6 y TGF- $\beta$  se comportaban como marcadores de estado, ya que se incrementaban en pacientes ingresados con recaídas agudas y en pacientes con primer episodio psicótico (FEP) de forma significativa, y se normalizaban tras instaurar tratamiento antipsicótico. En contraste, IL-12, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  y el receptor soluble de IL-2 parecían marcadores de rasgo, ya que sus niveles permanecían elevados en exacerbaciones agudas y aún bajo tratamiento antipsicótico. No se encontraron diferencias en los niveles de IL-6 entre pacientes estables y controles sanos. En el líquido cefalorraquídeo, los niveles de IL-1 $\beta$  estaban disminuidos de forma significativa en pacientes con esquizofrenia respecto a controles sanos (Miller et al. 2011).

Goldsmith et al. realizaron otro meta-análisis donde encontraron que los pacientes con FEP mostraban un incremento en INF- $\gamma$ , IL-1RA, x IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, sIL-2R, TGF- $\beta$  y TNF- $\alpha$  respecto a controles sanos. Por otra parte, IL-4 se encontraba disminuida respecto a controles sanos. No se encontraron diferencias significativas en IL-2, IL-17 e IL-18. En pacientes con esquizofrenia crónica y exacerbaciones agudas de dicha enfermedad, se encontraban incrementados significativamente INF- $\gamma$ , IL-1RA, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, sIL-2R, TGF- $\beta$  y TNF- $\alpha$ , y significativamente disminuidas IL-4 e IL-10, respecto a controles sanos. Este meta-análisis incluyó estudios que reportaban niveles de marcadores en pacientes con

TB y TDM. Se encontró que IL-6, TNF- $\alpha$ , sIL-2R e IL-1RA se encontraban incrementados en pacientes con SZ, TB y TDM en fases agudas comparados con controles. En pacientes con esquizofrenia crónica y TB en fase eutímica tanto IL-1 $\beta$  como sIL-2R se encontraba incrementados de forma significativa. Las similitudes en el patrón de alteraciones de niveles de citoquinas en SZ, TDM y TB en fases agudas y crónicas de la enfermedad, podrían sugerir la existencia de vías subyacentes comunes en relación a la respuesta inmune. Cabe destacar que todas las citoquinas elevadas en pacientes en fase aguda son moduladas a través de NF-kB (Goldsmith, Rapaport, and Miller 2016).

Se han realizado estudios para evaluar las vías pro-inflamatorias en células de sangre mononuclear periférica (PMBC) y plasma, para determinar factores de riesgo y protectores para FEP. Borja García et al. en un estudio que incluyó 117 pacientes con FEP y 106 controles, encontraron que la expresión de isoformas inducibles de iNOS y COX en PMBC y los niveles plasmáticos de homocisteína son factores de riesgo para FEP, mientras que Ikb $\alpha$  y 15-d-PGJ<sub>2</sub> son factores de protección para FEP (García-Bueno et al. 2014a). El mismo grupo realizó un segundo estudio de 12 meses de seguimiento que incluyó 85 pacientes con FEP. Encontró que los niveles de COX-2 y NO<sub>2</sub> son factores de riesgo para FEP y los niveles de 15-d-PGJ<sub>2</sub> son factores de protección para FEP (García-Bueno et al. 2015).

En un meta-análisis más reciente, Fraguas et al. analizaron 61 muestras independientes de 59 publicaciones, incluyendo 3002 pacientes con un primer episodio de psicosis (FEP) y 2806 controles sanos. Se encontró que los niveles de homocisteína (Hcy) ( $d=0,86$ ), IL-6 ( $d=0,33$ ) y TNF- $\alpha$  ( $0,43$ ) eran significativamente más elevados en FEP respecto a los controles sanos. El meta-análisis reafirma la existencia de un estado pro-inflamatorio en pacientes con FEP, destacando el tamaño de efecto elevado para Hcy y TNF- $\alpha$  (Fraguas et al. 2018).

Como previamente se ha descrito, los niveles de TNF- $\alpha$  se han reportado consistentemente incrementados en pacientes con FEP respecto a controles sanos, permaneciendo elevados después de que los síntomas en las exacerbaciones agudas fueran controlados (Manu et al. 2014; Goldsmith, Rapaport, and Miller 2016; Fraguas et al. 2018). Además, se ha reportado que pacientes que aún no han iniciado tratamiento antipsicótico presentan niveles altos de TNF- $\alpha$  (Capuzzi et al. 2017). Por ello, algunos investigadores sugieren que esta citoquina pueda ser un marcador de psicosis.

Otros estudios han evaluado la respuesta inflamatoria en FEP según edad de inicio. Moreno et al. exploraron las diferencias iniciales y a los 6 meses en el equilibrio pro/anti-

inflamatorio en plasma y células mononucleares de sangre periférica en FEP de inicio en la adolescencia ( $\leq 18$  años,  $n=27$ ) y de inicio en la edad adulta ( $\geq 25$  años,  $n=43$ ). Se encontró que NF $\kappa$ B fue más elevado en FEP de inicio en la adolescencia tanto al inicio como después de 6 meses. Durante el seguimiento, se encontraron incrementos adicionales en los niveles de PGE<sub>2</sub> y NO<sub>2</sub> solo en FEP de inicio en la adolescencia. Por el contrario, en la FEP de inicio en adultos, la expresión de iNOS tendió a disminuir, sin un aumento adicional en otros marcadores pro-inflamatorios (Moreno et al. 2019).

Algunos estudios se han centrado en indagar en las posibles asociaciones entre diferentes marcadores de inflamación con variables clínicas. En un estudio realizado entre pacientes con TB se encontró que el antagonista del receptor 1 de IL-1 (IL1-RA) estaba asociado positivamente con la puntuación obtenida en escalas positiva y negativa en PANSS, el número de hospitalizaciones y episodios psicóticos con los niveles de TNF-R1 y la historia de psicosis con IL-6. Tras realizarse un análisis de regresión lineal, controlando por variables clínicas, se mantuvo la asociación entre PANSS y IL1-RA. Dichos hallazgos podrían indicar que marcadores como TNF-R1 e IL1-RA podrían asociarse a la gravedad de la enfermedad y a los síntomas psicóticos (Hope et al. 2013). Otro estudio que incluyó 123 adolescentes y adultos con TB, encontró una asociación significativa positiva entre TNF- $\alpha$  y el porcentaje de semanas con psicosis (Goldstein et al. 2015).

En resumen, algunos estudios señalan que **tanto los pacientes tras un primer episodio psicótico como aquellos con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos relacionados crónicos**, presentan **elevación de sIL-2<sup>a</sup>, IL-6, IL-12, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$** , siendo este último marcador, el que más frecuentemente se ha encontrado elevado. Algunos estudios han identificado que **la expresión de isoformas inducibles de iNOS y COX en PMBC y los niveles plasmáticos de homocisteína y NO son factores de riesgo para FEP, mientras que I $\kappa$ B $\alpha$  y 15-d-PGJ<sub>2</sub> son factores de protección para FEP**. Además, en las **exacerbaciones agudas** de los trastornos psicóticos se presenta **incremento de IL-1 $\beta$ , IL-6 y TGF- $\beta$  (moléculas moduladas por NF $\kappa$ B) y disminución de IL-4 e IL-10**. Es importante destacar que **IL-6 parece que se mantiene elevada tras un primer episodio psicótico, pero también durante el curso crónico de la enfermedad**, y que **los pacientes con FEP de inicio en la adolescencia mantienen niveles elevados de NF $\kappa$ B, PGE<sub>2</sub> y NO a los seis meses de seguimiento**. Por otra parte, se han identificado numerosas asociaciones entre diversos marcadores de inflamación y el curso y las manifestaciones clínicas de los pacientes. Caben destacar algunas, por ejemplo, las **asociaciones positivas entre TNF-R1 y el número de hospitalizaciones y episodios psicóticos, entre la historia de psicosis e IL-6** y finalmente, **entre TNF- $\alpha$  y el porcentaje de semanas con psicosis**. Estas asociaciones

podrían sugerir que los niveles de **IL-6** y **TNF- $\alpha$**  y su receptor **TNF-R1**, podrían asociarse con la gravedad de la enfermedad y de los síntomas psicóticos.

### **5.5. Neurotrofinas y factores relacionados con la neuroinflamación en el TB**

Respecto a factores neurotróficos, una revisión sistemática de estudios previos en adultos y un análisis de meta-regresión (n=548 TB, n=565 controles sanos) reportó que los niveles del factor de crecimiento neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) estaban disminuidos, con tamaños de efecto elevados (ES) para manía (ES -0,81) y depresión bipolar (ES -0,97) respecto a controles. En contraste, la comparación de los niveles de BDNF en pacientes con TB eutímicos respecto a controles sanos no mostró diferencias estadísticamente significativas y tenían una magnitud modesta (ES -0,20). Se encontró una variabilidad importante en los hallazgos en la fase eutímica y tanto la edad como la duración de la enfermedad se asociaron con niveles reducidos de BDNF. También se encontró que la severidad de los síntomas maníacos y depresivos está correlacionada negativamente con los niveles de BDNF (Fernandes et al. 2011). También se han realizado estudios evaluando a TrKB, el receptor de BDNF, encontrando niveles más elevados en pacientes con TB en comparación con controles sanos (Huang et al. 2012).

Un estudio más reciente realizado por Chiou et al. realizó seguimiento durante doce años a pacientes con TB y controles sanos pareados por edad, sexo e IMC. Obtuvo 63 muestras de pacientes con TB y 222 de controles sanos. Se encontró que los niveles de BDNF fueron significativamente menores en los pacientes con TB respecto a los controles sanos. Además, se identificó una correlación negativa entre las puntuaciones en la escala YMRS y los niveles de BDNF en los pacientes maníacos. El análisis de la curva ROC mostró que los niveles de BDNF tenían una exactitud moderada para diferenciar entre pacientes con TB y controles sanos. Se encontró que el punto de corte más adecuado era 6,74 ng/ml (sensibilidad 82%, especificidad 63,9%) (Chiou and Huang 2019).

Por otro lado, el BDNF podría ayudar a diferenciar entre depresión bipolar y unipolar como algunos estudios señalan. Uno de ellos realizado por Fernandes et al. encontró niveles de BDNF menores en pacientes con depresión bipolar respecto a pacientes con depresión unipolar y controles. En un análisis ROC, el área bajo la curva fue de 0,95, y el punto de corte de 0,26 pg/ml se encontró como el más adecuado para distinguir entre depresión unipolar y bipolar (sensibilidad del 88%, especificidad 90%) (Fernandes et al. 2009).

También hay datos que sugieren la utilidad del BDNF para distinguir entre fases tempranas y tardías del TB. El meta-análisis realizado por Fernandes y previamente

mencionado asoció la duración de la enfermedad con niveles reducidos de BDNF (Fernandes et al. 2011). Un estudio previo también encontró que aquellos con TB de larga duración (10 años o más) tenían niveles significativamente reducidos de BDNF cuando se comparaba con etapas tempranas de la enfermedad (menos de 3 años desde el inicio) (Kauer-Sant'Anna et al. 2009).

Finalmente, y en relación a BDNF, los resultados de algunos estudios sugieren que podría ser usado como predictor de tratamiento. Por ejemplo, se ha encontrado que los pacientes en tratamiento con litio que mostraban una respuesta excelente tenían niveles plasmáticos elevados de BDNF en comparación con aquellos que no respondían al tratamiento (de Sousa et al. 2011). En otro estudio que incluyó a pacientes con TB con un primer episodio maniaco, se evidenció un incremento en niveles de BDNF con la progresión del tratamiento y la remisión del episodio (Palomino et al. 2006).

Respecto a la enolasa neuroespecífica (NSE), algunos estudios han encontrado niveles más reducidos de NSE en pacientes con TB y TDM sin tratamiento farmacológico previo respecto a controles sanos (Wiener et al. 2013). Sin embargo, en un reciente meta-análisis que incluyó 11 estudios, no se encontraron diferencias en los niveles de NSE entre pacientes con TB y controles sanos con gran heterogeneidad entre los estudios ( $I^2= 89,9\%$ ) (Bartoli et al. 2020). Aún está por definirse mejor el papel de NSE y otros marcadores periféricos que reflejan daño neuronal.

En relación al factor de crecimiento nervioso (NGF), un estudio mostró que los niveles de NGF eran significativamente mayores en pacientes con TB respecto a controles sanos (225,6 vs 168,3 pg/mL). Además, los niveles de este marcador estaban correlacionados con la duración del trastorno y el número previo de episodios maniacos (Leiu et al. 2014). Un estudio reciente encontró que los niveles de NGF estaban incrementados en pacientes con TB respecto a aquellos con TDM, lo que podría sugerir el uso de NGF como un biomarcador útil asociado con la detección temprana de la conversión a TB (Pedrotti Moreira et al. 2019).

Respecto a S100-B, un meta-análisis que incluyó a 174 pacientes con trastornos afectivos y 102 controles sanos demostró niveles más elevados de S100B en pacientes de mayor edad en comparación a jóvenes, y en pacientes de cualquier edad en comparación con controles sanos. En este estudio no se encontró relación entre la duración de la enfermedad y la edad de inicio sobre los niveles de S100B (M. L. Schroeter, Steiner, and Mueller 2011). Un meta-análisis más reciente que incluyó solo dos estudios y a 52 pacientes con TB y 52 controles sanos, encontró niveles periféricos de S100B más elevados en los pacientes respecto a los controles sanos (da Rosa et al. 2016). Otro estudio más reciente

encontró niveles de S100B significativamente menores en pacientes con TB tras tratamiento farmacológico en fase maniaca (M.-C. Tsai and Huang 2017).

En resumen, algunos estudios señalan que **los pacientes con TB presentan niveles reducidos de BDNF, estando asociados sus niveles con la duración de la enfermedad** (a mayor duración menores niveles) y **correlacionados negativamente con la severidad de los síntomas maníacos y depresivos**. También los niveles de **BDNF están incrementados en pacientes que responden al tratamiento respecto a los no respondedores**. Por otra parte, **en pacientes con TB los niveles de NSE parecen estar reducidos**, aunque la evidencia es más limitada respecto a BDNF. Algunos estudios señalan que **los niveles de NGF son mayores en TB y podrían estar relacionados con la duración del trastorno y el número previo de episodios maníacos**. Por último, también se ha visto un **incremento de S100B en pacientes con TB y sus niveles están asociados a la duración de la enfermedad** (a mayor edad menores niveles).

#### ***5.6. Efectos en la inflamación de estabilizadores del estado de ánimo y otros fármacos empleados en el TB.***

Hay evidencia considerable que sugiere que los estabilizadores tradicionales modulan la neuroinflamación. El litio ha mostrado tener una actividad neuroprotectora en modelos preclínicos. En células gliales de rata, el tratamiento con litio mostró un potencial anti-inflamatorio significativo, disminuyendo la secreción de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , prostaglandina E<sub>2</sub> y óxido nítrico (Nahman, Belmaker, and Azab 2012). De forma similar, en un modelo intracerebral el litio ha reducido la muerte celular, la expresión de COX-2 y la reactivación de microglia en ratas (Kang et al. 2012). En un estudio más reciente que incluyó 267 pacientes con TB, se evaluó hs-PCR, la duración del tratamiento con litio y la progresión de los síntomas, que se definió como el incremento de la gravedad de los síntomas, del número de episodios en un año y la duración de los episodios, en el periodo previo de 1,5 años. Los pacientes con mayor progresión de síntomas habían mantenido una menor duración de tratamiento con litio en comparación a aquellos sin progresión de síntomas, y los pacientes con mayor progresión de síntomas también tenían niveles más elevados de hs-PCR. Además, había una correlación negativa significativa entre la duración del litio y los niveles de hs-PCR. Este hallazgo podría sugerir los efectos potencialmente anti-inflamatorios del litio (Queisner et al. 2021).

Como ya se expuso previamente también, se ha encontrado que los pacientes en tratamiento con litio que muestran una respuesta excelente tienen niveles plasmáticos

elevados de BDNF en comparación con aquellos que no responden al tratamiento (de Sousa et al. 2011). Por ello, BDNF podría ser usado como predictor de respuesta a tratamiento.

Numerosos estudios han mostrado anormalidades morfológicas en los cerebros de pacientes con TB, lo que sugiere que en este trastorno pueden presentarse cambios progresivos y perjudiciales en la estructura cerebral. El litio parece tener propiedades neuroprotectoras vinculadas a la modulación de factores de crecimiento nervioso, inflamación, función mitocondrial, estrés oxidativo y mecanismos de muerte celular programada (autofagia y apoptosis).

Otros estabilizadores del estado de ánimo parecen tener también propiedades anti-inflamatorias. Por ejemplo, el valproato ha mostrado propiedades anti-inflamatorias en modelos preclínicos (Zhan, Wu, and Schluesener 2012).

En general, los datos sugieren que el tratamiento satisfactorio con estabilizadores del estado de ánimo que conduce a la eutimia puede revertir la inflamación y normalizar los niveles periféricos de mediadores inflamatorios (Guloksuz et al. 2010). Por ejemplo, los niveles altos de IL-6 durante la manía, son restablecidos a niveles basales después del tratamiento con estabilizadores del estado de ánimo (Kim et al. 2007). En un estudio más reciente, tras el tratamiento farmacológico de la manía aguda, hubo una disminución significativa en los niveles de IL-1RA y una tendencia a la disminución de sIL-2R (Goldsmith, Rapaport, and Miller 2016).

En resumen, hay evidencia de que los estabilizadores como **el litio modulan la inflamación y tienen actividad neuroprotectora. El tratamiento con litio reduce los niveles de marcadores pro-inflamatorios** como hs-PCR, IL1-RA, sIL-2R e IL6, entre otros. Por otro lado, los **pacientes en tratamiento con litio y buena respuesta al tratamiento muestran niveles más elevados de BDNF.**

## 6. ESTRÉS OXIDATIVO EN EL TRASTORNO BIPOLAR

### 6.1. *Estrés oxidativo y patofisiología*

Además del sistema inflamatorio y las neurotrofinas, el estrés oxidativo es otro de los principales mecanismos moleculares que podrían explicar la neuroprogresión asociada con el TB. Es creciente la evidencia de que el estrés oxidativo juega un papel fundamental en la patofisiología del TB (Gama et al. 2013).

El cerebro consume una gran cantidad de oxígeno y para su correcto funcionamiento requiere un adecuado balance entre especies reactivas del oxígeno y nitrógeno y la producción de defensas antioxidantes. El antioxidante celular no enzimático más importante es el glutatión (GSH), que es el antioxidante que predomina en el cerebro (Halliwell 2011).

El SNC es particularmente vulnerable al daño por oxidación debido, por un lado, al alto consumo de oxígeno y en consecuencia la generación elevada de radicales libres, y por otro lado, a la relativamente baja capacidad antioxidante propia (Olmez and Ozyurt 2012). Las concentraciones aumentadas de oxidación neuronal pueden producir efectos deletéreos en la transducción, la plasticidad y la resiliencia celular. Como posteriormente se explicará son numerosos los estudios que han encontrado concentraciones elevadas de marcadores de estrés oxidativo en el TB.

El estrés oxidativo en las neuronas puede causar peroxidación lipídica en proteínas asociadas con la membrana neuronal y enzimas intracelulares. Estos procesos patológicos podrían llevar a apoptosis celular y disfunción en la recaptación de neurotransmisores y actividad enzimática, especialmente en regiones asociadas con las funciones afectivas y las emociones en el trastorno bipolar. Algunos estudios sugieren que la presencia de estrés oxidativo incrementado podría estar asociada con la hiperactivación de los sistemas glutamérgicos y dopaminérgicos en el TB. La hiperactividad glutamérgica conduce a un incremento en el flujo de calcio, lo que incrementa el estrés oxidativo, que a su vez incrementa la liberación de glutamato. También, en un círculo vicioso, la producción excesiva de dopamina incrementa el estrés oxidativo debido a la producción de ROS en el metabolismo de la dopamina, y el estrés oxidativo induce la recaptura de dopamina (Berk et al. 2011; Akarsu et al. 2018).

Además, se ha visto que el estrés oxidativo crónico está relacionado con el daño cromosómico en forma de acortamiento de la longitud de los telómeros, lo que a su vez está asociado con un mayor envejecimiento. Algunos estudios han demostrado que las personas

con TB presentan un acortamiento de los telómeros, lo que podría relacionarse con un envejecimiento acelerado o prematuro (Powell et al. 2018; Fries et al. 2017, 2020). Según la teoría del envejecimiento acelerado los cambios que se observan en el TB a nivel estructural (cambios neuroanatómicos), a nivel molecular (aumento del estrés oxidativo), a nivel celular (cambios en marcadores inflamatorios, disminución de neurotrofinas y acortamiento de telómeros) y a nivel funcional (deterioro cognitivo y del funcionamiento global) serían similares a los que se producen en el envejecimiento fisiológico (Rizzo et al. 2014).

Por otra parte, es importante mencionar la influencia de la mitocondria en el estrés oxidativo. La mitocondria es una fuente relevante de radicales libres y en el TB existen estudios que señalan que una parte importante del estrés oxidativo por algún tipo de disfunción mitocondrial (Berk et al. 2011; Manji et al. 2012). Algunos estudios postmortem encontraron alteraciones del complejo de actividad I en las mitocondrias y disminución de concentraciones de GSH en córtex prefrontal de pacientes con TB (Andreazza et al. 2010; Cataldo et al. 2010). También se han visto valores anómalos de calcio citoplasmático y regulación a la baja de genes relacionados con las mitocondrias en pacientes bipolares (Cataldo et al. 2010; Manji et al. 2012).

Existe una relación bidireccional entre la inflamación y la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo. Las mitocondrias disfuncionales son incapaces de adecuar la adaptación celular a los estímulos del medio, lo que se traduce en activación de cascadas y apoptosis o muerte celular programada. Una vez muertas, estas células pueden liberar moléculas inmunoestimuladoras y entonces producir cambios en los marcadores de inflamación. Estas alteraciones pueden posteriormente producir efectos deletéreos en las células periféricas, induciendo a su vez a apoptosis, lo que completaría un círculo vicioso de toxicidad periférica y disminución en la capacidad de adaptación celular. Por otro lado, las ROS mitocondriales actúan desencadenando la producción de citoquinas inflamatorias y viceversa. Por ejemplo, la citoquina pro-inflamatoria IL-6 estimula la producción de ROS y otra citoquina pro-inflamatoria, el TNF- $\alpha$ , produce daño mitocondrial por medio de la supresión de la actividad de los complejos mitocondriales (Pfaffenseller et al. 2013).

Por último, es importante destacar que el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (EHHA) está alterado en los trastornos del estado de ánimo, como sugiere la dificultad que tienen los pacientes bipolares para suprimir la liberación de cortisol cuando se les realiza el test de supresión de dexametasona (Daban et al. 2005). Esta alteración en el EEHA tiene como resultado una producción inadecuada de cortisol en situaciones de estrés y una dificultad para volver a los niveles basales una vez que ha cedido el estímulo estresor (Tatro et al. 2009). Como consecuencia, se ha encontrado que los pacientes con TB presentan

concentraciones elevadas de cortisol, ya sea en fase maniaca, depresiva o eutimia, en comparación con los controles sanos (Cervantes et al. 2001).

Las concentraciones elevadas de cortisol pueden tener consecuencias relevantes a largo plazo. Por ejemplo, en estudios con modelos in vitro y animales se ha visto que la exposición crónica a estrés y a glucocorticoides puede también inducir disfunción mitocondrial, causando disminución del consumo de oxígeno, del potencial de membrana mitocondrial y capacidad de almacenamiento de calcio, lo que lleva en última instancia, a la apoptosis celular (Du et al. 2009). Por otro lado, las concentraciones elevadas de glucocorticoides también pueden agravar la inflamación y producir toxicidad en el SNC, haciendo que las neuronas sean menos capaces de eliminar el glutamato de la sinapsis y aumentando así los radicales libres (Sorrells et al. 2009). Al mismo tiempo, la toxicidad y el daño neuronal pueden generar aumento de los marcadores inflamatorios, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial, lo que supondría un círculo vicioso de toxicidad, tanto en el SNC como a nivel sistémico (Du et al. 2009).

## ***6.2. Marcadores de estrés oxidativo en el TB y diferencias respecto a controles sanos y pacientes con otros trastornos psiquiátricos***

En los últimos años se han realizado múltiples estudios con el objetivo de evaluar los niveles de marcadores inflamatorios en el TB respecto a controles sanos. Un estudio evaluó en 113 pacientes con TB y 78 controles sanos los niveles de TBARS, MDA, capacidad total antioxidante (TAC), SOD y glutatión transferasa (GST). Entre los hallazgos más relevantes estaban la disminución de TAC y el incremento de MDA en pacientes con TB respecto a controles sanos (Bengesser et al. 2015).

Por su parte, Banerjee et al. evaluaron en 73 pacientes con TB y 35 controles sanos los niveles de sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico, así como la actividad de la ATPasa, una enzima cuya actividad es reducida por la peroxidación lipídica inducida por el estrés oxidativo. Se encontró que la actividad de ATPasa y los niveles de TBARS se encontraban significativamente disminuidos e incrementados, respectivamente, en pacientes con TB en comparación con controles. Por consiguiente, estos hallazgos son congruentes con el incremento de estrés oxidativo en pacientes con TB (Banerjee et al. 2012).

Otro estudio incluyó 55 pacientes con TB y 82 con TDM, así como 94 controles sanos. Todos los sujetos eran jóvenes y tenían entre 18 y 24 años. Se midieron niveles de PCC y TBARS. Se encontró que los pacientes con TB tenían niveles significativamente más altos de PCC y TBARS. Entre pacientes con TDM y controles sanos no había diferencias en los niveles

de ambos marcadores. Los resultados de este estudio sugieren que el daño oxidativo está presente desde estadios tempranos y que podría constituir una señal temprana de actividad en el TB (Magalhães et al. 2012).

Yumru et al. evaluaron en 94 pacientes con TB y 41 controles sanos, el estatus total antioxidante (TAS), estatus total oxidante (TOS) e índice de estrés oxidativo (OSI). Los niveles de estos tres marcadores se encontraban significativamente más elevados en los pacientes respecto a los controles. Los niveles de TOS eran mayores en TB1 en comparación con TB2. Se consideró que los niveles antioxidantes podrían estar incrementados compensatoriamente debido al incremento de los niveles de oxidantes (Yumru et al. 2009).

En un estudio reciente se incluyeron 45 pacientes con TB1, 23 con TB2, 37 con TDM y 54 controles sanos. Se encontraron niveles incrementados de productos de oxidación avanzada de proteínas (AOPP) en TB1 y disminuidos de SOD en TB2. Estos hallazgos son congruentes con un incremento en la actividad oxidante y una disminución en la capacidad antioxidante. Por otro lado, los índices de estrés nitrosativo acoplados a la producción de aldehído u oxidación proteica fueron diferentes entre los tres grupos (TB1, TB2 y TDM). En relación a TDM, se encontraron niveles de SOD, NO y MDA significativamente más altos que los otros grupos. Además, en dicho trastorno se evidenció un incremento en los índices de especies reactivas de oxígeno y peroxidación lipídica. Este estudio sugiere que los marcadores relacionados con el estrés oxidativo podrían ayudar a diferenciar entre TDM, TB1 y TB2 (Maes et al. 2019).

Brown et al. realizaron un meta-análisis que incluyó 27 estudios, lo que comprendió 971 pacientes con TB y 886 controles sanos. Ocho marcadores de estrés oxidativo se incluyeron: SOD, catalasa, grupos carbonilo (PRO), GPx, nitrotirosina, metabolitos de peroxidación lipídica (LOOH), NO y daño a DNA/RNA. Los niveles de LOOH, daño a DNA/RNA y NO se encontraban significativamente incrementados en pacientes con TB respecto a controles sanos. El tamaño del efecto de la peroxidación lipídica era muy alto. Sin embargo, la principal limitación de este meta-análisis fue el alto grado de heterogeneidad entre los estudios y el reducido número de estudios empleados en el análisis de algunos marcadores (Brown, Andreazza, and Young 2014).

Otro meta-análisis reciente incluyó 44 estudios y a un total de 1970 pacientes con TB y 1788 controles sanos. Se evaluaron marcadores de tres categorías: a) Estrés oxidativo: MDA, TBARS y nitritos totales; b) Antioxidantes: GSH, ácido úrico y zinc; y c) Enzimas antioxidantes: SOD, CAT, GPx y GST. Se encontraron en los pacientes con TB niveles más elevados de GST, CAT, nitritos totales, TBARS, MDA y ácido úrico. Por otro lado, se

encontraron niveles más bajos de GSH. No hubo diferencias significativas en los niveles de SOD, GPx y zinc (Jiménez-Fernández et al. 2021).

**Tabla 19.** Marcadores de estrés oxidativo en el TB. Diferencias en pacientes con TB respecto a controles sanos y pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Marcadores de estrés oxidativo en el TB. Diferencias en pacientes con TB respecto a controles sanos y pacientes con otros trastornos psiquiátricos				
Estudio	Muestra	Medidas	Resultados	Interpretación
Bengesser et al. 2015	113 TB 78 CS	TBARS, MDA, TAC, SOD y GST	TB: ↑ MDA ↓ TAC	↑ EO en TB respecto a CS
Banerjee et al. 2012	TB 73 CS 35	TBARS	TB: ↑ TBARS	↑ EO en TB vs CS
Magalhaes et al. 2012	TB 55, TDM 82 CS 94	PCC TBARS	TB: ↑ PCC y TBARS TDM: = PCC y TBARS	↑ TBARS y PCC en estadios tempranos TB
Yumru et al. 2009	TB 94 CS 41	TAS, TOS OSI	TB: ↑ TAS, TOS, OSI TOS: TB1>TB2	↑ Antioxidantes en respuesta a ↑ EO
Maes et al. 2019	45 TB1, 23 TB2, 37 TDM, 54 CS	SOD, NO, MDA AOPP	TDM: ↑ SOD, NO, MDA AOPP: TB1>CS TB2: ↓SOD	Marcadores de EO podrían ayudar a diferenciar TDM y TB
Brown et al. 2014	27 estudios 971 TB, 866 CS	SOD, CAT, PCC, GPx, NiTi, LOOH, NO, daño DNA/RNA	TB: ↑ NO, LOOH y daño a DNA/RNA TB: = SOD, CAT, PCC, GPx, NiTi	↑ Marcadores de EO (NO, LOOH, daño DNA/RNA, NiTot, TBARS, MDA)
Jiménez-Fernández et al. 2021	44 estudios 1970 TB 1788 CS	MDA, TBARS, NiTot, GSH, AU, Zn, SOD, CAT, GPx, GST	TB: ↑ GST, CAT, NiTot, TBARS, MDA, AU TB: ↓ GSH TB: = SOD, GPx, Zn	↑ Enzimas antioxidantes (GST)

TB (Trastorno Bipolar), TDM (Trastorno Depresivo Mayor), CS (Controles sanos), GPx (Glutatión Peroxidasa), SOD (Superóxido dismutasa), CAT (Catalasa), TBARS (Sustancias activas de ácido tiobarbitúrico), PCC (proteína con grupo carbonilo), TAS (Estatus total antioxidante), TOS (Estatus total oxidante), OSI (Índice de Estrés Oxidativo), NO (Óxido nítrico), MDA (Malondialdehído), AOPP (Productos de oxidación avanzada de proteínas), NiTi (Nitrotirosina), NiTot (Nitritos totales), Ácido úrico (AU), Zinc (Zn), LOOH (metabolitos de peroxidación lipídica), EO (estrés oxidativo).

Los hallazgos descritos en esta sección se organizan en la **Tabla 19**. En resumen, se podría decir que **en el TB se produce un incremento del estrés oxidativo**. En dicha dirección, los hallazgos de los estudios son muy heterogéneos, pero **entre los marcadores de estrés oxidativo que más frecuentemente se han observado incrementados en el TB están TBARS, MDA y NO**. También algunos estudios han evidenciado **el incremento de LOOH, nitritos totales, proteínas con grupo carbonilo y del estatus total oxidante**. Por otra parte, hay evidencia que señala **el incremento de la actividad de algunas enzimas antioxidantes como GST y CAT**. Dicha alteración podría ser una **respuesta compensatoria al incremento del estrés oxidativo** (Jiménez-Fernández et al. 2021).

### **6.3. Marcadores de estrés oxidativo, fases afectivas y manifestaciones clínicas**

Se han realizado múltiples estudios que han encontrado una relación entre diversos marcadores de inflamación y las fases afectivas y manifestaciones clínicas del TB. Por ejemplo, Kunz et al. realizaron un estudio donde se incluyeron 84 pacientes con TB (21 en fase depresiva, 32 con manía y 31 durante eutimia) y 32 controles sanos. Se encontró que SOD se encontraba incrementada durante la manía y depresión en comparación con controles o pacientes con eutimia. TBARS fue significativamente más alta en pacientes bipolares respecto a controles en cualquiera de las tres fases (Kunz et al. 2008).

Akarsu et al. realizaron un estudio que incluyó 45 controles sanos y 82 pacientes con TB hospitalizados debido a manía y sin episodios previos de depresión. Treinta de los 82 pacientes habían tenido un primer episodio de manía, mientras que los otros 52 pacientes habían tenido 2 o más episodios maniacos. En el estudio se evaluaron TAC y TOC, y se calculó OSI como la relación TOC/TAS. No se encontraron diferencias significativas en el OSI entre pacientes con un primer episodio de manía y aquellos con más de un episodio de manía. Sin embargo, el OSI fue más elevado en el TB respecto a controles sanos. Por otra parte, los niveles de TOC fueron mayores en pacientes con un primer episodio de manía respecto a los pacientes con más de un episodio y los controles sanos. No se encontraron diferencias en los niveles de TAC entre los dos grupos de pacientes con TB, pero si incremento de TAC en ambos grupos con TB respecto a controles sanos (Akarsu et al. 2018).

Siwek et al. realizaron un estudio con 129 pacientes (58 con un episodio depresivo, 23 con un episodio maniaco y 48 en remisión) diagnosticados de TB1 y 2, así como 50 controles sanos. Los niveles de TBARS en los episodios agudos de manía, hipomanía y depresión (pero no en remisión) fueron mayores que en controles sanos. Por otra parte, en los pacientes con un episodio depresivo, tanto en estadios tempranos como tardíos del TB, se encontraba incrementado TBARS. Además, los pacientes en estadios tardíos de TB en fase de remisión, mostraban incremento de TBARS comparados con los controles. Un modelo de regresión múltiple confirmó la asociación entre los niveles de TBARS y el estado del TB o el episodio agudo de TB. Estos hallazgos sugieren que el estrés oxidativo se incrementa en fases agudas de la enfermedad (manía, hipomanía y depresión) y con la progresión de la enfermedad (estadios) (Siwek et al. 2016).

Tsai et al. evaluaron en 23 pacientes con TB y 40 CS los niveles séricos de SOD, CAT, GPx, TBARS, PCC y 8-OHdG. En comparación con los controles sanos, los pacientes

con TB tenían niveles superiores de TBARS y menores de GPx. Por otra parte, la puntuación de YMRS se encontraba asociada de forma positiva a CAT (M.-C. Tsai and Huang 2015).

En otro estudio realizado por Selek et al. se evaluaron los niveles de mieloperoxidasa (MPO) y catalasa (CAT) en 73 pacientes con TB y 73 controles sanos. Los niveles de CAT fueron menores en controles respecto a pacientes en manía, depresión y eutimia. Los niveles de MPO fueron superiores en controles respecto a pacientes en eutimia, y en pacientes con depresión respecto a aquellos en eutimia. CAT y MPO guardaban una correlación positiva con la duración de la enfermedad en todos los pacientes (Selek et al. 2015).

En el estudio realizado por Sowa et al. se incluyeron 114 pacientes con TDM, 133 con TB y 50 controles sanos. Se encontró que en la depresión atípica los niveles de TBARS eran mayores. Además, había una correlación positiva entre TBARS y gravedad de síntomas depresivos, melancolía, número de episodios afectivos previos, intentos de suicidios previos e ideación suicida activa (Sowa-Kučma et al. 2018).

En un estudio realizado por Maes et al. se evaluaron varios marcadores de estrés oxidativo en 68 pacientes con TB (45 TB1 y 23 TB2), 37 pacientes con TDM y 54 controles sanos. Los marcadores que se evaluaron eran SOD, LOOH, catalasa, metabolitos del óxido nítrico (Nox), MDA y AOPP. Los pacientes con TB1 presentaban niveles elevados de AOPP respecto a los pacientes con TB2 y controles sanos, mientras que los pacientes con TB2 tenían niveles más reducidos de SOD respecto a los otros grupos. Por otra parte, había una asociación positiva entre la intensidad de los síntomas depresivos y los niveles de LOOH y AOPP (Maes et al. 2019).

García et al. realizaron en un estudio prospectivo longitudinal, con evaluación basal y a los 6 meses, en 60 pacientes con TB. Se encontró que en la evaluación a los 6 meses, la escala HDRS tenía una asociación positiva con TAS (tras ajustar por consumo de alcohol basal), mientras que la escala GAF tenía una relación significativamente inversa con este parámetro (tras ajustar por consumo de tabaco y alcohol basal). Por otro lado, los valores de PANSS negativa también mostraron una relación directa y significativa con los niveles de NO<sub>2</sub> (tras ajustar también por consumo de alcohol basal) (García et al. 2019).

Los hallazgos descritos en esta sección se organizan en la **Tabla 20**. En resumen, es creciente la evidencia que indica **un incremento de TBARS y un descenso de CAT en el TB en todas las fases afectivas (manía, depresión y eutimia), y un incremento de SOD en manía e hipomanía**. Por otra parte, se ha encontrado que los **pacientes con más de un episodio de manía tienen niveles más elevados de TOC**. Además, se han identificado numerosas asociaciones entre diversos marcadores de inflamación y el curso y las

manifestaciones clínicas de los pacientes. Caben destacar algunas, como son las **asociaciones positivas** de: a) **CAT y MPO** con la duración de la enfermedad; b) **TBARS** con la intensidad de los síntomas depresivos, la melancolía, el número de episodios, los intentos de suicidio y la ideación suicida; c) **LOOH, AOPP y TAS** con la intensidad de síntomas depresivos, y d) **NO** con los síntomas negativos (**PANSS**). Por último, también se ha encontrado una **asociación negativa de TAS con el funcionamiento (GAF)**.

**Tabla 20.** Principales hallazgos de estudios seleccionados en relación a marcadores de estrés oxidativo y las fases afectivas y manifestaciones clínicas del TB.

<b>Principales hallazgos de estudios seleccionados en relación a marcadores de estrés oxidativo y las fases afectivas y manifestaciones clínicas del TB.</b>			
<b>Estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Fases o ACE</b>	<b>Resultados</b>
<b>Kunz et al. 2008</b>	84 TB 30 CS	TB vs CS Ma/De vs Eu/CS	<b>TB: ↑ TBARS</b> <b>Manía/Hipomanía: ↑ SOD</b>
<b>Siwek et al. 2016</b>	129 TB 50 CS	Ma/Hipo/De vs Re/CS TB temprano/tardío vs CS	<b>Manía/Hipomanía/Depresión: ↑ TBARS</b> <b>TB temprano/tardío: ↑ TBARS</b>
<b>Akarsu et al. 2018</b>	82 TB 45 CS	TB vs CS >1 vs 1 episodio manía >1 vs 1 episodio manía/CS	<b>TB: ↑ OSI, ↑ TAC</b> <b>TB: = OSI</b> <b>&gt;1 episodio manía: ↑ TOC</b>
<b>Tsai et al. 2015</b>	23 TB 40 CS	TB vs CS	<b>TB: ↑ TBARS, ↓ GPx</b> <b>Asociación positiva: YMRS: CAT</b>
<b>Selek et al. 2015</b>	73 TB 73 CS	Ma/De/Eu vs CS Eu vs CS Eu vs De	<b>Manía/Depresión/Eutimia: ↓ CAT</b> <b>Eutimia: ↓ MPO</b> <b>Eutimia: ↓ MPO</b> <b>Asociación positiva:</b> <b>Duración de la enfermedad: CAT y MPO</b>
<b>Sowa et al. 2018</b>	114 TDM 133 TB 50 CS	Depresión atípica vs típica Asociación con variables clínicas	<b>Depresión atípica: ↑ TBARS</b> <b>Asociación positiva:</b> <b>Gravedad depresión (HDRS), melancolía, no. de episodios previos, intentos de suicidio previos e ideación suicida activa: TBARS</b>
<b>Maes et al. 2019</b>	68 TB 37 TDM 54 CS	TB1 vs TB2/CS TB2 vs TB1/CS/TDM	<b>TB1: ↑ AOPP</b> <b>TB2: ↓ SOD</b> <b>Asociación positiva:</b> <b>Intensidad síntomas depresivos: LOOH/AOPP</b>
<b>García et al. 2019</b>	60 TB	Asociación con variables clínicas	<b>Asociación positiva:</b> <b>Intensidad síntomas depresivos: TAS</b> <b>Síntomas negativos (PANSS): NO</b> <b>Asociación negativa: Funcionamiento: TAS</b>

ACE (Aspecto clínico evaluado), TB (Trastorno Bipolar), CS (Controles sanos), Ma (Manía), Hipo (Hipomanía), De (Depresión), Eu (Eutimia), OSI (índice de estrés oxidativo), Re (remisión), TBARS (Sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico), SOD (Superóxido dismutasa), OSI (Índice de estrés oxidativo), TAC (Capacidad total anti-oxidante), TOC (Capacidad total oxidante), CAT (catalasa), MPO (Mieloperoxidasa), GPx (Glutación peroxidasa), AOPP (Productos proteicos de oxidación avanzada), LOOH (metabolitos de peroxidación lipídica), NO (Óxido nítrico), TAS (Estatus total anti-oxidante).

#### **6.4. Psicosis y estrés oxidativo**

El estrés oxidativo podría constituir una vía común entre los factores genéticos o ambientales tempranos (como las infecciones prenatales, complicaciones obstétricas, hipoxia o estrés durante el embarazo) y el desarrollo de psicosis. Se han realizado varios estudios para determinar la actividad del sistema antioxidante y pro-oxidante en la psicosis. Sarandol et al. en una muestra de 29 pacientes con un primer episodio de psicosis (FEP) y 25 controles sanos, encontraron que los niveles de MDA y SOD eran mayores en los pacientes con FEP respecto a los controles sanos. Por otro lado, los pacientes con FEP tenían una actividad más reducida de GPx respecto a controles sanos (Sarandol et al. 2015).

Mico et al. realizaron un estudio en 102 niños y adolescentes con un primer episodio de psicosis y 98 controles sanos, con el objetivo de determinar la actividad del sistema de defensa antioxidante. Se encontró una disminución en TAS y un incremento en LOOH y la actividad de GPx. Este estudio muestra una disminución en la defensa del sistema antioxidante en los pacientes que presentaban un primer episodio psicótico (Micó et al. 2011).

Fraguas et al. realizaron un estudio en una muestra de 48 pacientes con FEP y 56 controles sanos, donde evaluaron tanto las concentraciones del principal antioxidante GSH, como el volumen de sustancia gris cortical en varias regiones (lóbulos frontal, parietal y temporal). Se encontraron niveles plasmáticos más bajos de GSH en los pacientes con FEP respecto a los controles sanos. Por otra parte, la disminución en los niveles de GSH estaba asociada con una disminución mayor de sustancia gris cortical a los dos años de seguimiento. En los controles sanos no se encontró asociación entre los niveles de GSH y el volumen de sustancia gris cortical. Estos hallazgos sugieren el papel que el daño oxidativo podría tener en la psicosis y su asociación con la progresiva pérdida de sustancia gris cortical en los pacientes con un FEP (Fraguas et al. 2012).

Otro estudio más reciente realizado en pacientes con un primer episodio de psicosis, evaluó la relación entre TAS y estatus clínico evaluado a través de C-GAS. Se realizó determinación sérica de TAS en el momento del diagnóstico, al año y a los dos años. Se encontró que en la evaluación basal, TAS estaba asociado directamente al estatus clínico y aquellos pacientes con un estatus clínico más pobre presentaban una menor capacidad antioxidante. Sin embargo, según la enfermedad progresaba, la correlación se revertía y se volvía negativa, lo que podría ser explicado por una respuesta adaptativa (García et al. 2018).

En un meta-análisis reciente realizado por Fraguas et al. se incluyeron 59 estudios, con una muestra de 3002 pacientes con FEP y 2806 controles sanos. Se encontró que los pacientes con FEP tenían un TAS significativamente más bajo respecto a los controles sanos y que, por tanto, había una disminución en la actividad del sistema antioxidante en la psicosis (Fraguas et al. 2019).

La relación entre el estrés oxidativo y la cognición se ha sido analizada también. En un estudio realizado con adultos con primer episodio psicótico, se encontró que los niveles de GSH se encontraban positivamente asociados con la función ejecutiva (Martínez-Cengotitabengoa et al. 2012). Un estudio posterior, encontró que la capacidad de defensa antioxidante en los pacientes con un primer episodio psicótico estaba directamente correlacionada con la cognición global en evaluación basal y a los dos años de seguimiento (Martínez-Cengotitabengoa et al. 2014).

En resumen, múltiples estudios han encontrado que **en los pacientes con un primer episodio psicótico se encuentra disminuida la capacidad antioxidante**, como lo señala la **disminución de TAS y GSH**. Por otra parte, hay un **incremento de marcadores pro-oxidantes como MDA y LOOH**, y un **incremento en la actividad anti-oxidante que podría ser compensatoria**, y que se puede identificar en la **elevación en los niveles de GPx y SOD**. Es relevante que **TAS se ha asociado directamente al estatus clínico de los pacientes**, de tal forma que **aquellos con un estatus clínico más pobre presentan una menor capacidad antioxidante**. Sin embargo, **según la enfermedad progresa, la correlación se revertía y se volvía negativa**, lo que podría ser explicado por una **respuesta adaptativa** (García et al. 2018).

### **6.5. Neurotrofinas y estrés oxidativo en el TB.**

Un estudio planteó como objetivo evaluar la relación entre estrés oxidativo y neurotrofinas en el TB. Con dicho propósito en una muestra de 32 pacientes con TB en manía aguda y 32 controles sanos se evaluaron los niveles de BDNF y TBARS. Se encontró que había una correlación negativa entre BDNF y TBARS en los pacientes con TB, mientras que no era significativa en el grupo control (Kapczinski et al. 2008).

En un estudio más reciente, se evaluaron los niveles plasmáticos de BDNF y la actividad de GPX y SOD en 59 pacientes con TB y 26 controles sanos. Se encontró una correlación negativa entre BDNF y GPx, y entre BDNF y la ratio GPx/SOD. Por otra parte, se encontró una correlación positiva entre BDNF y SOD. El IMC tenía un efecto moderador en

la asociación entre BDNF y la ratio GPx/SOD. Estos resultados se obtuvieron y fueron significativos en modelos que incluyeron la edad, el sexo, así como, el uso de alcohol, tabaco y medicación. Los resultados del estudio sugieren que ambos sistemas están asociados en el TB (Mansur et al. 2016).

Wang et al. fueron un paso más allá, y evaluaron la interacción entre tres sistemas, neurotrofinas, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial. En una muestra de 97 pacientes con TB y 31 controles sanos evaluaron los niveles de BDNF, número de copias de DNA mitocondrial en leucocitos (mtDNAcn) y la actividad de enzimas antioxidantes. Se encontró que respecto a los controles sanos, en todos los pacientes con TB había un incremento en SOD y una disminución en la actividad de GPX, BDNF, mtDNAcn. Un análisis de regresión mostró que la actividad de SOD tenía un efecto moderado sobre BDNF. Por otra parte, se encontró que SOD estaba correlacionada con las puntuaciones en la escala HDRS de pacientes en fase depresiva. Estos hallazgos corroboran que las alteraciones en el sistema de enzimas antioxidantes, la disfunción mitocondrial y el BDNF periférico, podrían estar involucradas en el TB y su curso clínico (Wang et al. 2020).

Hay estudios que también han indagado en la relación entre el estrés oxidativo, el BDNF y la disfunción ejecutiva en el TB. Newton et al. en una muestra de 29 pacientes adolescentes con TB y 25 controles sanos adolescentes, evaluaron los niveles de hidroperóxidos lipídicos (LPH), 5-hidroxi-2-nonenal (4-HNE) y BDNF. Para evaluar la función ejecutiva se empleó la prueba Intra-Extra-Dimensional Shift (IED). Las menores puntuaciones en IED indicaban mejor rendimiento. Se definieron por la mediana dos supgrupos, uno de alto BDNF y otro de bajo BDNF. Se encontró que la correlación entre LPH-BDNF fue significativamente diferente entre pacientes con TB y controles. Además, en los pacientes con TB y alto BDNF, LPH correlacionó de forma positiva con disfunción ejecutiva. En un modelo lineal, LPH, BDNF y la interacción entre LPH y BDNF, explicaban de forma significativa la varianza de IED. Este estudio señala una asociación entre LPH y la función ejecutiva en adolescentes con TB, que podría estar modulada por BDNF (Newton et al. 2017).

En resumen, hay evidencia creciente que establece una **asociación entre el estrés oxidativo y el BDNF**. Se ha encontrado una **correlación negativa entre BDNF y TBARS, y BDNF y GPx; y una correlación positiva entre BDNF y SOD**. Además, se ha encontrado que hay una **posible asociación entre neurotrofinas, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial**. Por otra parte, hay evidencia que señala **la asociación entre estrés oxidativo y función ejecutiva que podría estar modulada por neurotrofinas en el TB**, por ejemplo, **la asociación entre LPH y la función ejecutiva posiblemente modulada por BDNF**.

## **6.6. Efectos en el estrés oxidativo de estabilizadores del ánimo y otros fármacos usados en el TB.**

En un estudio se evaluaron los efectos del litio sobre los marcadores de estrés oxidativo en 75 pacientes con TB durante episodios iniciales de manía respecto a controles sanos. TBARS y la actividad de las enzimas oxidantes (SOD y CAT) estaban incrementadas en pacientes con manía y sin medicar respecto a controles. El tratamiento agudo con litio supuso una reducción significativa tanto en la ratio SOD/CAT como en los niveles de TBARS.

Un estudio posterior, realizado por De Sousa et al. incluyó 28 controles sanos y 29 pacientes con TB y episodio depresivo tratados durante 6 semanas con litio. Se realizaron determinaciones plasmáticas antes (basal) y después del tratamiento con litio. Se midieron niveles séricos de TBARS, SOD, CAT y GPx. Los pacientes con depresión bipolar presentaron basalmente un incremento significativo de CAT y GPx, una ratio menor de SOD/CAT y la ausencia de cambios respecto a SOD o TBARS, en comparación con los controles sanos. El tratamiento con litio se relacionó con una disminución de TBARS y SOD, especialmente en pacientes con TB2. Además, los niveles de TBARS fueron significativamente menores al final del tratamiento con litio en respondedores respecto a no respondedores, sin diferencias en ningún marcador en relación a remisión clínica (de Sousa et al. 2014).

En otro estudio realizado por Bengesser et al. se encontró que los pacientes con TB en tratamiento con litio tenían niveles significativamente más bajos de MDA y TBARS respecto a aquellos que no los tomaban. Los pacientes que estaban en tratamiento con anticonvulsivos mostraron niveles más bajos de GST que los pacientes sin ese tipo de medicación (Bengesser et al. 2015). Por otra parte, las concentraciones de la capacidad antioxidante (TRAP) y TBARS se han encontrado asociadas positivamente con las dosis de ácido valproico (Tatay-Manteiga et al. 2019).

Se han realizado otros estudios para evaluar el efecto del litio en los marcadores de estrés oxidativo. Khairova et al. encontraron que en voluntarios sanos, tras 2 a 4 semanas de tratamiento con litio en dosis terapéuticas, se reducían los niveles de SOD demostrando el efecto antioxidante del fármaco independientemente del estado de salud (Machado-Vieira 2011). En estudios animales, el litio ha mostrado la capacidad de prevenir y revertir el daño oxidativo de proteínas y lípidos inducido por d-anfetamina y metanfetamina en el cerebro de ratas, además de prevenir y revertir la hiperactividad (Andreaza et al. 2008; Macêdo et al. 2013).

Si bien el litio ha sido usado durante muchos años como tratamiento para el TB, su mecanismo de acción es complejo, con efectos múltiples dentro de los diferentes sistemas biológicos y vías de comunicación celular. Entre estos se incluyen la inhibición de inositol monofosfatasa (IMPA) y glucógeno sintasa quinasa 3-beta (GSK3-beta). El litio también tiene efectos en factores neurotróficos, neurotransmisores, metabolismo oxidativo y respiración mitocondrial, apoptosis, estructuras neuronales y glía, segundos mensajeros y el eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal (Lundberg et al. 2020). Además, en estudios recientes se ha encontrado que el tratamiento prolongado con litio en pacientes con TB puede contrarrestar el acortamiento de telómeros y potencialmente incrementar la longitud de telómeros (Squassina et al. 2017).

En resumen, **el tratamiento con litio en el TB se ha asociado con una reducción de marcadores de estrés oxidativo como TBARS y MDA, y a una reducción en los niveles de SOD y de la ratio SOD/CAT. Por otro lado, el uso de anticonvulsivos se ha relacionado con niveles más bajos de GST, y de forma específica, el uso de ácido valproico se ha encontrado asociado positivamente a TRAP y TBARS.**

## **II. JUSTIFICACIÓN**



El trastorno bipolar es una enfermedad multifactorial y heterogénea, que afecta a cerca del 1% de la población, y considerando que entre el 40 y el 60% de los individuos desarrollan el trastorno antes de los 21 años de edad, sus síntomas y curso clínico pueden tener un impacto trascendental en el desarrollo personal, académico y profesional de quienes la padecen. Por dicho motivo, resulta de vital importancia comprender mejor los procesos patofisiológicos y su relación con las manifestaciones clínicas y el curso de la enfermedad y, de esta forma, obtener herramientas que permitan el diagnóstico temprano y la identificación de sujetos con alto riesgo, así como anticipar y diferenciar entre pacientes que probablemente tendrán cursos clínicos más graves respecto a los más benignos. En esa dirección, la caracterización de marcadores biológicos es de gran interés y por ello es necesario trabajar extensivamente sobre los que potencialmente puedan constituirse como tales.

En el trastorno bipolar, como en otras enfermedades neuropsiquiátricas, y según se ha ido desarrollando en la introducción, hay creciente evidencia sobre el papel tan relevante que tienen la inflamación y el estrés oxidativo en su patofisiología, y sus mediadores son reconocidos en la literatura como potenciales marcadores de curso y/o pronóstico.

La interacción entre inflamación y estrés oxidativo es bidireccional y a través de diferentes mediadores convergen ambos procesos fisiológicos. Por ejemplo, las citoquinas, proteínas de bajo peso molecular e importantes mediadores de la inflamación, mantienen una actividad asociada al incremento del estrés oxidativo y la generación de ROS y RNS. Por otra parte, las ROS y RNS son capaces de inducir la respuesta inflamatoria porque actúan como reguladores de vías de señalización al oxidar o reducir residuos de aminoácidos que son sensibles a cambios REDOX. Un ejemplo adicional de mediadores donde convergen ambos procesos, son las enzimas iNOS y COX-2, que tienen tanto actividad inflamatoria como oxidante. Las iNOS catalizan la producción de óxido nítrico, producto que además de estar involucrado en el estrés oxidativo, por sí mismo es un mediador en la respuesta inmune. La COX-2 produce ROS como un producto del metabolismo del ácido araquidónico que conduce a la formación de prostaglandinas, que participan a su vez en la regulación de la inflamación.

En la actualidad se conocen algunos de los mecanismos a través de los cuales la inflamación y el estrés oxidativo están involucrados en la patofisiología del trastorno bipolar. La inflamación induce el aumento de las ROS y RNS, y dichas especies reactivas inciden sobre el metabolismo y la disponibilidad de los precursores de monoamina, y, por tanto, interrumpen la síntesis de neurotransmisores como la serotonina, dopamina y noradrenalina. Además, también estimulan vías enzimáticas que favorecen la liberación de metabolitos neurotóxicos que afectan a otros neurotransmisores como el glutamato. En su conjunto, a través de estos mecanismos y otros, la inflamación y el estrés oxidativo alteran los

neurocircuitos del cerebro, incluidos los relacionados con el desarrollo de las manifestaciones clínicas propias del trastorno bipolar.

Por ende, la evaluación de mediadores de inflamación y estrés oxidativo, podría representar una oportunidad para relacionar mediadores de vías de señalización que inducen alteraciones en los neurocircuitos, con las manifestaciones clínicas resultantes de la alteración de esos neurocircuitos, y de esta forma, establecer su posible uso como marcador biológico. Uno de los objetivos de este trabajo es estudiar la relación entre mediadores y manifestaciones clínicas, y contempla la evaluación tanto de marcadores de inflamación como de estrés oxidativo en pacientes y controles sanos, al entender que ambas vías están interrelacionadas. En total, en este trabajo se estudian 29 mediadores, 20 relacionados con la inflamación (IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TNF $\alpha$ R1, TACE, MCP1, NF-kB, S100-B, PGE<sub>2</sub>, 15-d-PGJ<sub>2</sub>, I $\kappa$ B- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$ , TNF $\alpha$ R2, IL-6, BDNF, TrK-B, NSE, TrKA, iNOS y COX-2) y 11 con el estrés oxidativo (NO, MDA, GSGG, iNOS, COX-2, TAS, GSH total, GSH libre, GPx, SOD, Catalasa). Son pocos los estudios que han realizado una evaluación tan completa de mediadores de inflamación y estrés oxidativo, y es precisamente está, una de las fortalezas de este trabajo.

Además, es importante recordar que mediadores como las citoquinas tienen propiedades características como la pleiotropía (múltiples efectos al actuar sobre diferentes células), la redundancia (varias citoquinas pueden ejercer el mismo efecto), el sinergismo (dos o más citoquinas producen un efecto que se potencia mutuamente) y el antagonismo (inhibición o bloqueo mutuo de sus efectos entre dos o más citoquinas). Por dicha razón, resulta significativo al evaluar el “estado inflamatorio” utilizar múltiples citoquinas, ya que el uso de sólo unas pocas, podría dar una imagen parcial de la respuesta predominante, inflamatoria o anti-inflamatoria. También es de utilidad evaluar varios tipos de mediadores inflamatorios, y por ello además de las citoquinas se evalúan metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas E<sub>2</sub> y 15-d-PGJ<sub>2</sub>), receptores de citoquinas clave en la inflamación (TNF $\alpha$ R1 y TNF $\alpha$ R2) y factores de transcripción y moléculas relacionadas (NF-kB, I $\kappa$ B- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$  y S100-B).

Por otra parte, se incluyen neurotrofinas (BDNF, TrKB, TrKA, s100-B y NSE), muy relevantes en la patofisiología de enfermedades que afectan el SNC como es el caso del trastorno bipolar. Múltiples estudios han relacionado neurotrofinas como por ejemplo el BDNF, con variables clínicas tan importantes como la intensidad de los síntomas maníacos y depresivos, la duración de la enfermedad, la respuesta al tratamiento, entre otros.

Además, y considerando que algunos estudios han señalado que el TB no especificado suele tener un peor pronóstico que el TB tipo 1 y 2, en este trabajo de forma específica se explora si existen diferencias en las concentraciones séricas de mediadores de inflamación y estrés oxidativo. Esta aproximación nuevamente tiene como objetivo explorar una posible relación entre las variables clínicas y los mediadores, que podría ayudar a explicar las diferencias en pronóstico en los pacientes con TB no especificado.

Más allá de lo expuesto hasta ahora, es importante resaltar que gran parte de los estudios existentes para evaluar marcadores de estrés oxidativo e inflamación en trastorno bipolar han sido realizados en adultos, mientras que el presente estudio se ha realizado en población infanto-juvenil. Por ello, los pacientes incluidos están en fases iniciales de la enfermedad, muchos de ellos inmediatamente después de haber sido diagnosticados y tras el primer episodio afectivo. Siendo así, en esta población infanto-juvenil el impacto de posibles factores intrínsecos (propios de la enfermedad y del paciente) y extrínsecos (ambientales) sobre los marcadores de inflamación y estrés oxidativo es menor. Comparativamente, un adulto, al haber tenido un curso clínico más prolongado, es probable que haya tenido más episodios afectivos y haya estado expuesto a más tratamientos farmacológicos (factores intrínsecos a la enfermedad), o presente mayores comorbilidades médicas y se encuentre más envejecido (factores intrínsecos al paciente). Todos estos factores están implicados también en la inflamación y estrés oxidativo. Además, un paciente adulto es más probable que haya estado más expuesto a factores extrínsecos que también inciden sobre la inflamación y el estrés oxidativo como son la dieta, el estilo de vida, el estrés psicosocial, el tabaquismo, etc.

Para finalizar, a través de este estudio se profundiza en el conocimiento del papel de la inflamación y el estrés oxidativo y su relación con las manifestaciones y curso clínico del trastorno bipolar, lo que eventualmente podría permitir diseñar nuevas dianas terapéuticas, y, por ende, mejorar la calidad de vida y reducir los efectos de la enfermedad sobre el desarrollo y el funcionamiento de los pacientes, cuyo bienestar está en la mente de todos aquellos que les atendemos.



### **III. HIPÓTESIS**



## **Hipótesis primarias**

1. Los pacientes con TB respecto a los controles sanos presentarán un incremento en los niveles de mediadores pro-inflamatorios y pro-oxidantes.
2. Los pacientes con TB respecto a los controles sanos presentarán una disminución en los niveles de mediadores anti-inflamatorios y anti-oxidantes.
3. En los pacientes con TB, los mayores niveles de mediadores pro-inflamatorios y pro-oxidantes, se relacionarán con manifestaciones clínicas más graves, un curso clínico previo más tórpido, un peor funcionamiento y una mayor gravedad de la enfermedad.
4. En los pacientes con TB, los menores niveles de mediadores anti-inflamatorios y anti-oxidantes, se relacionarán con manifestaciones clínicas más graves, un curso clínico previo más tórpido, un peor funcionamiento y una mayor gravedad de la enfermedad.

## **Hipótesis secundarias**

5. Los pacientes con TB respecto a los controles sanos presentarán una disminución de algunos marcadores neuronales (BDNF, TrKB, TrKA y S100B) y un incremento de NSE.
6. En los pacientes con TB, los menores niveles de algunos marcadores neuronales (BDNF, TrKB, TrKA y S100B) y mayores de NSE, se relacionarán con manifestaciones clínicas más graves, un curso clínico previo más tórpido, un peor funcionamiento y una mayor gravedad de la enfermedad.
7. Entre los pacientes con TB 1 y 2 y los pacientes con TB no especificado, habrá diferencias significativas en las concentraciones séricas de marcadores de inflamación, estrés oxidativo y neuronales.



## **IV. OBJETIVOS**



## Objetivos primarios

1. Entre los pacientes y controles sanos explorar las diferencias en las características sociodemográficas, los antecedentes psiquiátricos familiares, las alteraciones en el desarrollo psicomotor y del lenguaje, el fracaso escolar, el consumo de sustancias, las características antropométricas, el recuento de leucocitos, el perfil metabólico y el perfil hormonal.
2. Describir las manifestaciones clínicas, el diagnóstico, el curso clínico previo y el tratamiento de los pacientes con trastorno bipolar de inicio temprano.
3. Explorar las diferencias en los niveles de marcadores de inflamación y estrés oxidativo entre los pacientes con TB de inicio temprano y los controles sanos.
4. Explorar la relación entre los niveles de marcadores de inflamación y estrés oxidativo, y las manifestaciones clínicas, el curso clínico previo, el funcionamiento y la gravedad de los pacientes con TB.

## Objetivos secundarios

5. Explorar las diferencias en los niveles de marcadores neuronales entre los pacientes con TB de inicio temprano y los controles sanos.
6. Explorar la relación entre los niveles de marcadores neuronales y las manifestaciones clínicas, el curso clínico previo, el funcionamiento y la gravedad de los pacientes con TB.
7. Explorar las diferencias clínicas entre los pacientes con TB-1, TB-2 y TB no especificado.
8. Explorar las diferencias en los niveles de marcadores de inflamación, estrés oxidativo y neuronales entre los pacientes con TB-1, TB-2 y TB no especificado.



## V. MÉTODO



## 1. DISEÑO Y ÁMBITO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional y transversal. El ámbito geográfico de referencia del estudio es la Comunidad de Madrid, y en concreto, el área sanitaria correspondiente a la Unidad de Psiquiatría de Adolescentes del Servicio de Psiquiatría del Niño y el Adolescente del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. La Unidad de Psiquiatría de Adolescentes es un recurso de referencia, y al inicio del estudio, cubría la hospitalización de adolescentes de 11 hospitales de la Comunidad de Madrid: Hospital Universitario del Sureste, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Hospital Universitario Infanta Leonor, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Hospital Universitario de Torrejón, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Hospital Universitario La Paz, Hospital Universitario 12 de Octubre, Hospital del Tajo, Hospital Gómez Ulla-Carabanchel, Hospital Universitario Infanta Elena. Esta área sanitaria cubre una población de aproximadamente 570,000 habitantes menores de 18 años. De esta población se estima que unos 190,000 tienen edades comprendidas entre los 12 y los 17 años, y son por tanto la población de referencia de la Unidad de Psiquiatría de Adolescentes. En el momento de inicio del estudio la unidad contaba con 20 camas para hospitalización de adolescentes.

Los participantes fueron reclutados en la Unidad de Psiquiatría de Adolescentes y en las consultas externas del Servicio de Psiquiatría del Niño y el Adolescente del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. El reclutamiento de los pacientes con TB y controles sanos incluidos en este estudio se realizó entre marzo de 2010 y mayo de 2018.

## 2. SUJETOS

### 2.1. *Criterios de inclusión y exclusión para pacientes con TB*

Se establecieron como criterios de inclusión:

1. **Edad.** Igual o menor a 18 años.
2. **Diagnóstico de Trastorno Bipolar.** Inicio del trastorno bipolar antes de los 18 años de edad. Tras valoración por K-SADS-PL o SCID, el paciente cumple criterios diagnósticos de TB-1 o TB-2 según criterios DSM-IV-TR (American Psychiatric Association 2002). El diagnóstico de TB-NOS se define según los criterios utilizados en el estudio COBY por Birmaher et al. (Course and Outcome of Bipolar Youth): *Presencia de síntomas clínicamente relevantes de trastorno bipolar que no cumplen todos los criterios diagnósticos de trastorno bipolar I o II, pero que al menos presentan euforia y otros 2 síntomas de manía o humor irritable y otros 3 síntomas de manía,*

con disminución del funcionamiento previo, con duración mínima de 4 horas cada 24 horas, durante al menos 4 días consecutivos (Birmaher et al. 2009).

3. **Consentimiento informado por escrito.** Del paciente en caso de adulto o menor maduro y del representante legal o tutor en el caso de menores de edad. Se obtuvo también el asentimiento informado para menores de 12 años.

Se establecieron como *criterios de exclusión*:

1. **Manía inducida por tóxicos como diagnóstico único.**
2. **Presencia de enfermedades orgánicas del sistema nervioso central.**
3. **Antecedentes de traumatismos craneoencefálicos con pérdida de conciencia.**
4. **Discapacidad intelectual.**
5. **Trastornos generalizados del desarrollo.**
6. **Embarazo y/o lactancia.**
7. **Rechazo a participar en el estudio.**

## **2.2. Criterios de inclusión y exclusión para controles sanos**

Se establecieron como *criterios de inclusión*:

1. **Edad.** Igual o menor a 18 años.
2. **Sin diagnóstico psiquiátrico.** Ausencia de diagnóstico psiquiátrico actual según K-SADS-PL o SCID.
4. **Consentimiento informado por escrito.** Del participante en caso de adulto o menor maduro y del representante legal o tutor en el caso de menores de edad. Se obtuvo también el asentimiento informado para menores de 12 años.

Se establecieron como *criterios de exclusión*:

1. **Presencia de enfermedades orgánicas del sistema nervioso central.**
2. **Antecedentes de traumatismos craneoencefálicos con pérdida de conciencia.**
3. **Discapacidad intelectual.**
4. **Trastornos generalizados del desarrollo.**
5. **Embarazo y/o lactancia.**
6. **Rechazo a participar en el estudio.**

### **3. ASPECTOS ÉTICOS**

El estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. El desarrollo del estudio sigue las normas de Buena Práctica Clínica y cumple con los principios éticos de la Declaración de Helsinki (World Medical Association 2013).

Se obtuvo consentimiento informado de todos los participantes y/o sus representantes legales tras la explicación detallada y completa del protocolo del estudio. En el caso de menores de 12 años se obtuvo además el asentimiento informado.

Los datos recogidos se trataron preservando la confidencialidad que dictamina la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de datos de carácter personal que estaba vigente cuando se inició el estudio, y la actualmente vigente Ley Orgánica 3/2018 de Protección de datos personales y garantía de los derechos digitales (<https://www.boe.es/eli/es/lo/2018/12/05/3>), que se aprobó mientras se realizaba el estudio.

### **4. MÉTODO**

A cada uno de los participantes se le realizó una entrevista/anamnesis completa, una evaluación clínica, así como una obtención de una muestra sanguínea y de orina. Siempre que fue posible, se intentó que los sujetos realizaran las diferentes evaluaciones en el mismo día, con el objetivo de evitar pérdidas de la muestra. Este objetivo se logró en todos los casos.

Los pacientes fueron seleccionados y derivados por sus psiquiatras habituales, quienes los consideraron aptos para el estudio. Posteriormente se comprobó que cada sujeto cumpliera los criterios de selección.

El procedimiento habitual fue el siguiente: los sujetos acudían a consultas externas el día en que habían sido citados para la evaluación o se realizaba en un área designada para ello en la Unidad de Psiquiatría de Adolescentes si el paciente aún estaba hospitalizado. Se les entregaba la hoja de información, donde aparecían los elementos más relevantes de la investigación, y se les explicaban los procedimientos a seguir durante la evaluación, dando la oportunidad a resolver todas sus dudas en el caso de haberlas. Después, el participante firmaba el consentimiento informado, revisado y aprobado por el CEIC. Posteriormente una enfermera registraba las variables antropométricas (peso, talla y perímetro abdominal) y se le extraía la muestra sanguínea en ayunas y se obtenía la muestra de orina. A continuación, los participantes pasaban a realizar la evaluación clínica con un psiquiatra. La mayoría de los sujetos fueron evaluados por la mañana. Si algún sujeto necesitaba un descanso entre las

pruebas, se le concedía de forma individualizada. Por último, se les invitaba a completar varios cuestionarios autoaplicados.

#### **4.1. Entrevista clínica**

Las entrevistas fueron realizadas por médicos psiquiatras adscritos al Servicio de Psiquiatría del Niño y el Adolescente del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. En la entrevista Clínica se recogieron una serie de variables que se detallan a continuación. Esta información fue aportada por los propios sujetos y contrastada con su psiquiatras e historial clínico.

Se recogieron para todos los sujetos las variables descritas en los apartados a, b, c, d, e y f. Solo fueron recogidas para los pacientes las variables descritas en los apartados g y h.

##### **a) Variables sociodemográficas.**

- **Edad** en años.
- **Fecha de nacimiento.**
- **Sexo.**
- **País de origen.**
- **Raza:** europea u otra.
- **Estado civil**, según cuatro categorías: soltero, casado, separado/divorciado y otros (a especificar).
- **Tipo de convivencia**, según 7 categorías: solo, familia de origen (solo madre), familia de origen (solo padre), familia propia (incluyendo pareja consensuada), institucionalizado, otros (a especificar).
- **Número de familiares que conviven con el paciente.**
- **Estatus socioeconómico parental (ESEP).** Fue determinado mediante la escala de Hollinshead y Redlich. Esta escala ha sido diseñada específicamente para evaluar la influencia de la clase social tanto a la hora de aparición de sintomatología psiquiátrica futura, así como la relación existente entre el estatus y la calidad de tratamiento percibido cuando aparece sintomatología (Hollingshead and Redlich 2007). La escala permite el cálculo del ESEP a partir del nivel educacional y el nivel ocupacional parental. Cada una de estas 2 variables está estratificada, y permite igualmente categorizar al sujeto en función del resultado de mayor a menor en: alto (55-66), intermedio-alto (40-54), intermedio (30-39), intermedio bajo (20-29) y bajo (<19).

**b) Rendimiento escolar.**

- **Curso en el que se encuentra y si es el correspondiente a su edad.**
- **Tipo educativo**, según 3 categorías: escolarización normal, escolarización de necesidades educativas especiales y educación especial.
- **Rendimiento medio del último curso realizado**, según 4 categorías: insuficiente, aprobado, notable, sobresaliente.
- **Rendimiento medio actual**, según 4 categorías: insuficiente, aprobado, notable, sobresaliente.
- **Fracaso escolar.** Se definió como la repetición de un curso escolar o que la mayor parte de las asignaturas del curso hubieran sido suspendidas.

**c) Variables antropométricas.**

- **Talla**, medida en centímetros.
- **Peso**, medido en kilogramos.
- **Índice de Masa Corporal**, según la fórmula  $IMC = \text{Peso} / \text{Talla}^2$ .
- **Perímetro abdominal**, medido en centímetros con una cinta métrica, con el sujeto de pie y relajado. La medición se realiza en el punto medio entre la última costilla, la cresta ilíaca y el ombligo, en el momento en que la persona respira lentamente y expulsa el aire.
- **Estado nutricional**, según 4 categorías: Obesidad, sobrepeso, peso normal y bajo peso. Se determinó el estado nutricional según las curvas específicas para edad y sexo para población española, incluidas en la Guía de Práctica Clínica Habitual para la Prevención y Tratamiento de la Obesidad Infanto-Juvenil (Centro Cochrane Iberoamericano 2009).

**d) Variables médicas.**

- **Consumo de sustancias.** Se evaluaba si en el momento actual (último mes) había consumo de sustancias o si había existido en el pasado. Las sustancias incluidas eran tabaco, alcohol, cannabis, anfetaminas, opioides, cocaína y otros (a especificar). De cada sustancia se evaluaba el patrón de consumo, específicamente la frecuencia, cantidad y edad de inicio.
- **Comorbilidad y tratamientos médicos no psiquiátricos.** Se evaluó la presencia de comorbilidad médica no psiquiátrica, incluyendo diagnósticos ya establecidos, así como tratamientos médicos no psicofarmacológicos vigentes. Se realizó especial énfasis en procesos infecciosos agudos, enfermedades autoinmunes y otras entidades que pudiesen modificar sustancialmente el equilibrio de marcadores de

inflamación y estrés oxidativo. Así mismo, se indagó de forma exhaustiva para identificar si había activo algún tratamiento farmacológico con el mismo efecto, por ejemplo, antiinflamatorios no esteroides, anticonceptivos, corticoesteroides, etcétera.

- **Presión arterial.** Se realizó la medición de presión arterial sistólica y diastólica. Para localizar la tensión arterial dentro del percentil correspondiente de acuerdo a la edad del participante se utilizaron los valores de referencia en España (**Tabla 21**) (Grupo colaborativo español para el estudio de los factores de riesgo cardiovascular en la infancia y la adolescencia 1995).

**Tabla 21.** Valores percentil 90 de presión arterial por grupos de edad y sexo en niños y adolescentes españoles.

Edad	Hombres	Mujeres
6 – 9 años	120 / 72	120 / 74
10 – 12 años	122 / 74	126 / 76
13 – 15 años	132 / 76	128 / 76
16 – 18 años	138 / 80	128 / 76

- **Síndrome metabólico.** Para definir síndrome metabólico se utilizaron los criterios diagnósticos del *Panel de Expertos del Programa de Educación Nacional de Colesterol de Estados Unidos de América (ATP-III)* (**Tabla 22**), uno de los sistemas más empleados en pediatría (Cook et al. 2003). Se considera que existe síndrome metabólico si se cumplen tres de los cinco criterios mencionados.
- **Riesgo de síndrome metabólico.** Se ha definido como riesgo de síndrome metabólico la presencia el cumplimiento de al menos dos criterios diagnósticos del *Panel de Expertos del Programa de Educación Nacional de Colesterol de Estados Unidos de América* (Cook et al. 2003).

**Tabla 22.** Criterios diagnósticos para síndrome metabólico en adolescentes (ATP-III).

Criterios	Valores
<b>Obesidad Abdominal</b>	Perímetro de cintura: > Percentil 90
<b>Presión Arterial</b>	> Percentil 90
<b>Triglicéridos</b>	> 110 mg/dL o > Percentil 95
<b>HDL colesterol</b>	<40 mg/dL en ambos sexos o Percentil < 5
<b>Glucemia</b>	> 100 mg/dL en ayunas o > 140 mg/dL tras dos horas sobrecarga

**e) Antecedentes familiares psiquiátricos.**

Se evaluó la presencia de antecedentes psiquiátricos familiares de primer y segundo grado a través de la Family History Score Sheet. Esta herramienta de apoyo permite

indagar de forma estructurada sobre la presencia de diagnósticos previos y actuales, así como el grado de parentesco.

**f) Hitos del desarrollo.**

- **Desarrollo psicomotor.** Se evaluó retraso en adquisición del gateo, marcha, y otros hitos del desarrollo (a especificar si los había), así como del desarrollo de la psicomotricidad fina y/o psicomotricidad gruesa.
- **Desarrollo del lenguaje.** Se evaluó retraso en la adquisición de las primeras palabras (después de los 2 años), dislalias y/o retraso o alteración de adquisición de frases (después de los 3 años).

**g) Variables evolutivas de la enfermedad.**

- **Diagnóstico principal.** Dividido en las siguientes categorías:
  - TB1.
  - TB2.
  - TB-NOS. Definido según los criterios referidos por Birmaher et al. (Birmaher et al. 2009) (*veáse página 147*).
- **Edad de inicio de la enfermedad:** en años. Se consideró la edad de aparición de los primeros síntomas afectivos, ya fueran depresivos o maníacos.
- **Duración de la enfermedad:** en meses. Son los meses transcurridos desde el inicio de la enfermedad hasta el momento en que tiene lugar la entrevista.
- **Número total de episodios y su duración.** Desglosado en cuatro tipos: episodios depresivos, episodios maníacos, episodios mixtos y episodios hipomaniacos. Se determinó la duración del episodio en días.
- **Numero de hospitalizaciones y su duración.** Se contabilizaron todas las estancias en unidades de psiquiatría de agudos, y se categorizó según el episodio motivo de la hospitalización fuese depresivo, maníaco o mixto. Se determinó la duración para cada hospitalización en días.
- **Historia previa de síntomas.** Se indagó sobre diversos síntomas que previamente al diagnóstico el paciente presentó, así como su duración (calculada a partir de la fecha de inicio y finalización). Los síntomas considerados se agruparon según tipo en:
  - *Psicóticos.* Ideas delirantes, alucinaciones, suspicacia, auto-referencialidad, fenómenos de control y robo del pensamiento, desorganización conductual, lenguaje desorganizado, aislamiento, embotamiento afectivo, alogia y abulia.
  - *Maniformes.* Euforia, disforia, grandiosidad, verborrea, irritabilidad, taquialia, taquipsiquia, ideofugalidad y disminución de la necesidad del sueño.

- *Depresivos.* Hipotimia, labilidad afectiva, anhedonia, ideas de minusvalía o desesperanza, hiporexia, pérdida de peso y síntomas depresivos atípicos (hipersomnia e hiperfagia).
- *Sueño.* Insomnio.
- *Ansiedad.*

#### h) Tratamiento psicofarmacológico.

- **Previo.** Se evaluaron los tratamientos farmacológicos previos, la edad de inicio y la duración total de cada uno de ellos (semanas). Se registraron particularmente el uso de antipsicóticos, antidepresivos, estimulantes, estabilizadores del estado de ánimo, ansiolíticos y anticolinérgicos.
- **Actual.** Se evaluó el tratamiento farmacológico actual, registrándose el fármaco concreto, la dosis, fecha de inicio y retirada, así como duración total (días).

## 4.2. Instrumentos de evaluación clínica

A todos los pacientes se les aplicaron los siguientes instrumentos y escalas de evaluación clínica. A los controles sanos también se les evaluó con la KSADS o SCID (según correspondiese por edad), para corroborar la ausencia de un trastorno psiquiátrico.

#### a) KSADS o SCID-I.

Durante el estudio se realizó una entrevista clínica semiestructurada que en función de la edad del paciente se correspondía con la *Kiddie-Sads-Present and Lifetime Version* (K-SADS-PL), para menores de 18 años, o la *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders* (SCID-I) para pacientes de 18 años o más. Las entrevistas estructuradas se han desarrollado para aumentar la fiabilidad diagnóstica a través de la estandarización del proceso de evaluación, la validez diagnóstica mediante la facilitación de la aplicación de los criterios diagnósticos DSM-IV y la indagación sistemática de síntomas que de otra forma podrían pasar desapercibidos. Se llevó a cabo consenso diagnóstico entre los clínicos que realizaron la entrevista diagnóstica y la investigadora principal del estudio previo a la inclusión de los pacientes.

- **K-SADS-PL.** Es una entrevista diagnóstica semiestructurada diseñada en 1996 por Kaufman para valorar psicopatología actual y previa de niños y adolescentes de 6 a 18 años, de acuerdo con los criterios diagnósticos de la clasificación DSM-IV-TR. Incluye los trastornos del eje I del DSM-IV-TR para niños y adolescentes (Kaufman et al. 1997). El evaluador clínico que realiza la evaluación entrevista al paciente y su/s progenitor/es por separado y puntúa cada ítem en función de las respuestas obtenida,

tanto del sujeto como del progenitor, en: ausente, subumbral y umbral. Cuando se obtienen puntuaciones umbral en suficiente número de ítems se lleva a cabo una evaluación complementaria mediante suplementos específicos. En caso de existir discrepancias entre la información obtenida a partir del progenitor y del sujeto, el entrevistador tendrá que hacer uso de su juicio clínico para decidir la puntuación. Además del diagnóstico, la entrevista permite obtener la edad de comienzo, la duración de los síntomas, la existencia de tratamientos previos, así como de la necesidad de hospitalización.

- **SCID-I.** Es una entrevista semiestructurada destinada a realizar los diagnósticos más importantes del eje I del DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition) en personas mayores de 18 años. Es un instrumento eficiente y de fácil manejo para especialistas en salud mental. Fue traducida al español por el Dr. J. Blanch i Andreu en el año 1999. Al igual que la K-SADS-PL, tiene varios módulos para categorías diagnósticas del eje I, clasificando los síntomas en presentes, subclínicos o ausentes (First et al. 2002).

**b) Escala de ajuste premórbido (*Premorbid Adjustment Scale, PAS*).** Evalúa el nivel de funcionamiento en cuatro áreas fundamentales a lo largo de la vida:

1. Acercamiento social/ aislamiento.
2. Relaciones con iguales.
3. Rendimiento académico y/o laboral.
4. Capacidad para formar lazos íntimos y sexuales.

Presenta una alta validez y fiabilidad (Brill et al. 2008). La escala considera cuatro etapas de desarrollo: infancia (hasta los 11 años), adolescencia temprana (12 – 15 años), adolescencia tardía (16 – 18 años) y vida adulta. Para cada participante del estudio se escogió la puntuación correspondiente al periodo de desarrollo actual (Cannon-Spoor, Potkin, and Wyatt 1982).

**c) Escalas de funcionamiento.**

De acuerdo a la edad del paciente se realizó:

- **Escala de evaluación global de niños (*Children's Global Assessment Scale, C-GAS*).** Es una escala multidimensional diseñada para reflejar el nivel más bajo de funcionamiento de un sujeto durante un periodo de tiempo determinado (en nuestro estudio el último mes). La puntuación varía desde 1 a 100 puntos, siendo 100 la puntuación que indica mayor nivel de ajuste psicosocial. Se considera una medida

general de funcionamiento psicosocial que ha demostrado ser válida y fiable entre evaluadores a lo largo del tiempo, además de presentar una alta correlación con indicadores de psicopatología (Dyrborg et al. 2000).

- **Escala de evaluación de la actividad global (*Global Assessment of Functioning, GAF*)**. Valora el funcionamiento general en personas de 18 años o más de edad a lo largo de un continuum de salud-enfermedad en forma de escala, con valores desde el 1 (expectativa manifiesta de muerte) al 100 (actividad satisfactoria en una amplia gama de actividades, nunca parece superado por los problemas de su vida, es valorado por los demás a causa de sus abundantes cualidades positivas). Forma parte del eje V en el DSM-IV-TR. Diferentes estudios refieren que la fiabilidad y validez del instrumento son adecuadas, aunque menores en las rutinas de práctica clínica (Niv et al. 2007; Pedersen and Karterud 2012).

**d) Escala de evaluación de gravedad de la enfermedad (*Clinical Global Impression, CGI*)**. Es uno de los instrumentos de evaluación breve más ampliamente utilizados en psiquiatría y estima la gravedad de la enfermedad. Fue desarrollada para el uso en ensayos clínicos proporcionando una evaluación breve y autónoma de la visión del clínico sobre el funcionamiento global del paciente antes y después de iniciar tratamiento con un medicamento de estudio. La escala CGI proporciona una medida de resumen general determinada por el evaluador clínico, teniendo una visión integradora de cada paciente, tanto a nivel clínico, psicosocial y funcional. Se utiliza una escala Likert de 7 puntos de intensidad de menor a mayor en gravedad (1 = normal y 7 = entre los pacientes más graves) (Leucht et al. 2005; Busner and Targum 2007).

**e) Escala de evaluación para depresión de Hamilton (*Hamilton Depression Rating Scale, HDRS*)**. Es una escala heteroaplicada diseñada para ser utilizada en pacientes diagnosticados previamente de depresión, con el objetivo de evaluar cuantitativamente la gravedad de los síntomas y valorar los cambios del paciente con el tratamiento (Hamilton 1960). Contiene 17 ítems y cada uno de ellos cuenta con entre tres y cinco respuestas posibles, con una puntuación de 0-2 o de 0-4 puntos respectivamente. La puntuación total oscila entre 0 y 52 y es el resultado de la suma de cada uno de los ítems, encontrándose una mayor gravedad cuanto más alta sea la puntuación. La Guía de Práctica Clínica elaborada por el NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance 2010) recomienda utilizar los siguientes puntos de corte:

1. No deprimido: 0 – 7 puntos.
2. Depresión ligera o menor: 8 – 13 puntos.

3. Depresión moderada: 14 – 18 puntos.
4. Depresión grave: 19 – 22 puntos.
5. Depresión muy grave:  $\geq 23$  puntos.

La escala ha demostrado validez y fiabilidad intraevaluador e interevaluador (Ramos-Brieva and Cordero Villafáfila 1986) y se viene utilizando desde hace años como el 'gold standard' para evaluar estados depresivos tanto en el campo de la clínica como de la investigación (Pancheri et al. 2002).

**f) Escala de evaluación para manía de Young (*Young Mania Rating Scale, YMRS*).** Es una escala heteroaplicada elaborada en 1978 (Young et al. 1978; Colom et al. 2002). Evalúa síntomas del espectro fenomenológico de la manía. Cuenta con 11 ítems, con 5 opciones de respuesta cada uno, correspondiéndose con los diferentes grados de intensidad en los síntomas. Los niveles de gravedad se obtienen a través del informe subjetivo del paciente referido a las 48 horas anteriores, y en la observación clínica a lo largo de la entrevista. Para puntuar dispone de una escala de intensidad que oscila unas veces entre 0 y 4, y otras veces entre 0 y 8 (ítems 5, 6, 8 y 9) puntos. Estos 4 ítems tienen el doble de valor para compensar la escasa cooperación de los pacientes maniacos graves. En todos los casos el valor 0 hace referencia a la ausencia del síntoma, y el valor más alto a su presencia en gravedad extrema. En relación a su interpretación, se proporciona una puntuación total que es la suma de las puntuaciones en los 11 ítems. Esta puntuación total oscila entre 0 y 60 puntos. Se acepta que una puntuación  $\leq 6$  es compatible con eutimia, entre 7 y 12 con episodio mixto, entre 13 y 19 con hipomanía y 20 o más con episodio maniaco. Se ha explorado su utilidad para evaluar la gravedad de los síntomas de manía en niños y adolescentes con resultados adecuados (Youngstrom et al. 2002).

**g) Escala de síntomas positivos y negativos (*Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS*).** Es una escala creada en 1987 basada en la *Brief Psychiatric Rating Scale*, pero ampliada en la evaluación de síntomas negativos y validada al castellano en 1994 (Kay, Fiszbein, and Opler 1987; Peralta Martín and Cuesta Zorita 1994). Se considera un test útil en la valoración de la gravedad de síntomas y monitorización de respuesta al tratamiento. Consta de 30 ítems agrupados en 3 apartados y genera 3 subescalas:

1. PANSS-P: Síntomas positivos (7 ítems).
2. PANSS-N: Síntomas negativos (7 ítems).
3. PANSS-PG: Psicopatología General (16 ítems).

Las puntuaciones de cada ítem van de 1 (ausente) a 7 (extremo). Se trata de una escala con adecuada fiabilidad interobservador, consistencia interna y estabilidad test-retest.

#### **4.3. Evaluación de Cociente Intelectual (CI).**

Para la evaluación del cociente intelectual se ha utilizado el Test de inteligencia Wechsler (WAIS-III) para participantes con 16 años de edad o más (Wechsler 2001) o el test WISC-IV para participantes con menos de 16 años de edad (Wechsler 2005). Obteniendo resultados de CI total, CI verbal, CI manipulativo, comprensión verbal, memoria de trabajo, razonamiento perceptivo y velocidad de procesamiento.

#### **4.4. Obtención de muestras biológicas y determinación de marcadores bioquímicos**

Diplomados Universitarios de Enfermería (DUE) extrajeron a todos los participantes una muestra sanguínea en ayunas por venopunción de una vena localizada en la parte interior del codo, y también se obtuvo una muestra de orina. La obtención de las muestras se realizó en las instalaciones para dicho propósito habilitadas del Servicio de Psiquiatría del Niño y el Adolescente del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Los parámetros que se determinaron en la muestra sanguínea son los siguientes: hemograma, bioquímica (glucosa, colesterol, triglicéridos, HDL y LDL), screening tiroideo (TSH y T4 libre), insulina y prolactina. En la orina se realizó análisis de tóxicos para cannabis, cocaína, anfetaminas, opiáceos barbitúricos y benzodiacepinas y antidepresivos tricíclicos. También se realizó una prueba de embarazo en mujeres para garantizar cumplimiento de criterios de inclusión y exclusión.

En los laboratorios del grupo de Neuropsicofarmacología Molecular del Dpto. de Farmacología y Toxicología de la Facultad de Medicina de la UCM se realizó la preparación de las muestras, que se procesaron para obtener suero, plasma, extractos citosólicos y nucleares de células mononucleares de sangre periférica (PBMC). Las muestras fueron procesadas en fresco o tras almacenaje en congelación a -80°C como sigue:

##### **a) Marcadores de inflamación.**

Se midieron niveles de 16 marcadores relacionados con la inflamación. A continuación, se agrupan según su clase y se explican detalles sobre su obtención y procesamiento.

## 1. Citoquinas.

- **Interleucina 1-beta (IL-1 $\beta$ )**. Sus niveles se midieron en plasma mediante ELISA de Raybiotech. Referencia ELH-1L1-B.
- **Interleucina 6 (IL-6)**. Sus niveles se midieron en plasma mediante ELISA de Raybiotech. Referencia ELH-IL6.
- **Interferón gamma (IFN- $\gamma$ )**. Sus niveles se midieron en plasma mediante ELISA de Raybiotech. Referencia ELH-IFN- $\gamma$ .
- **Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )**. Sus niveles se midieron en plasma mediante ELISA de Cayman. Referencia 589201.
- **Receptor 1 de factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ R1)**. Sus niveles se midieron en plasma mediante ELISA de Raybiotech. Referencia ELH-TNFR1.
- **Receptor 2 de factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ R2)**. Sus niveles se midieron en plasma mediante ELISA de Raybiotech. Referencia ELH-TNFR2.
- **Enzima convertidora de TNF $\alpha$  (TACE)**. Sus niveles se midieron en plasma mediante ELISA de Raybiotech. Referencia ELH-TACE.
- **Proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP1)**. Sus niveles se midieron en plasma mediante ELISA de BD OptEIA. Referencia 555179.

## 2. Prostaglandinas.

- **Prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)**. Sus niveles se midieron en plasma mediante ELISA de Enzo. Referencia ADI-901-001.
- **15-deoxi-delta-12,14-Prostaglandina J<sub>2</sub> (15-d-PGJ<sub>2</sub>)**. Sus niveles se midieron en plasma mediante ELISA de Enzo. Referencia ADI-901-023.

## 3. NF- $\kappa$ B y mediadores relacionados.

- **Factor de transcripción nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B)**. Se realizó un ensayo de actividad en extractos nucleares de PBMC mediante el kit de actividad de Cayman. Referencia 600590.
- **Inhibidor de NF- $\kappa$ B alfa (I $\kappa$ B- $\alpha$ )**. Sus niveles se midieron en extractos citosólicos de PBMC mediante Western Blot. Anticuerpo primario de Santa Cruz Biotechnologies sc-371, dilución 1:1000.
- **Receptor activado por proliferadores de peroxisoma gamma (PPAR- $\gamma$ )**. Se realizó un ensayo de actividad en extractos nucleares de PBMC mediante el kit de actividad de Cayman. Referencia 10007889.

- **Proteína ligante de calcio S100-B.** Sus niveles se midieron en plasma mediante ELISA de Cusabio. Referencia CSB-E08065h.

#### 4. Enzimas inducibles.

- **Óxido nítrico sintasa (iNOS).** Sus niveles se midieron en extractos citosólicos de PBMC mediante Western Blot. Anticuerpo primario de Santa Cruz Biotechnologies sc-651, dilución 1:750, BSA 2,5%.
- **Ciclo-oxigenasa (COX-2).** Sus niveles se midieron en extractos citosólicos de PBMC mediante Western Blot. Anticuerpo primario de Santa Cruz Biotechnologies sc-1747, dilución 1:750, BSA 2,5%.

#### b) Marcadores de estrés oxidativo.

Se midieron niveles de 11 marcadores de estrés oxidativo. A continuación, se agrupan según su clase y se explican detalles sobre su obtención y procesamiento.

##### 1. No enzimáticos.

- **Como medida indirecta de los niveles de óxido nítrico (NO'),** se determinó la cantidad de NO y sus metabolitos finales estables en plasma mediante el método de Griess (colorimétrico).
- **Glutación oxidado (GSGG).** Sus niveles se midieron en plasma mediante el kit de actividad enzimática de Arbor Assay (colorimétrico). De este kit se desprenden los resultados de GSH (libre y total) y GSSG. Referencia K006-H1.
- **Malondialdehído (MDA).** Sus niveles se midieron en plasma mediante un kit colorimétrico de TBARS de Cayman. Referencia 10009055.
- **Glutación total (GSH-to).** Véase GSGG.
- **Glutación libre (GSH-li).** Véase GSGG.
- **Estatus total antioxidante (TAS).** En plasma mediante el kit colorimétrico de Cayman. Referencia 709001.

##### 2. Enzimas.

- **Óxido nítrico sintasa inducible (iNOS).** Descrito previamente.
- **Ciclo-oxigenasa inducible (COX-2).** Descrito previamente.
- **Glutación peroxidasa (GPx).** Sus niveles se midieron en plasma mediante el kit de actividad enzimática de Cayman. Referencia 703102.
- **Superóxido dismutasa (SOD).** Sus niveles se midieron en plasma mediante el kit de actividad enzimática de Arbor Assay (colorimétrico). Referencia K028-H1.
- **Catalasa (CAT).** Sus niveles se midieron en plasma mediante el kit de actividad enzimática de Arbor Assay (colorimétrico). Referencia K033-H1.

### c) Marcadores neuronales

Se midieron niveles de 5 neurotrofinas. A continuación, se agrupan según su clase y se explican detalles sobre su obtención y procesamiento.

- **Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)**. Sus niveles se midieron en plasma mediante ELISA de Raybiotech. Referencia ELH-BDNF.
- **Receptores de tirosina quinasa A (TrkA) y B (TrkB)**. Los receptores se midieron en extractos citosólicos de PBMC mediante Western Blot (Martinez-Cengotitabengoa et al. 2015a).
  - **TrkB-FL**: Rabbit polyclonal TrkB in a dilution of 1:1000 in TBStween, sc-12, Santa Cruz Biotechnology.
  - **TrkB-T1**: Rabbit polyclonal TrkB in a dilution of 1:1000 in TBStween, sc-119, Santa Cruz Biotechnology.
  - **TrkA**: Rabbit polyclonal TrkA in a dilution of 1:1000 in TBStween, sc-118, Santa Cruz Biotechnology.
- **Proteína ligante de calcio S100-B**. Descrito previamente.
- **Enolasa neuroespecífica (NSE)**. Sus niveles se midieron en plasma mediante ELISA de Cusabio. Referencia CSB-E07961h.

## 5. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Antes de analizar los resultados, se procedió a controlar la calidad de los datos introducidos en la base de datos, revisando para cada una de las variables los valores extremos y los valores perdidos.

Para el análisis estadístico se utilizó la última versión disponible del programa de software SPSS (SPSS Inc. Chicago, EEUU). El nivel de significación estadística para los análisis se estableció en una  $p < 0,05$ .

La distribución de las variables de la muestra se analizó mediante estadística descriptiva, incluyendo medias de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar) para las variables cuantitativas, así como frecuencias absolutas (n) y relativas (%) para las variables cualitativas, con el intervalo de confianza del 95% a dos colas en ambos casos.

Para el análisis de las variables continuas se utilizaron pruebas paramétricas o no paramétricas dependiendo de las restricciones de aplicabilidad (normalidad) y la naturaleza de la variable. Para contrastar la asociación existente entre variables categóricas se utilizó la

prueba de chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) de Pearson o, en los casos necesarios, la prueba exacta de Fisher.

Las variables continuas se compararon mediante la prueba t de Student o el análisis de la varianza (ANOVA). Para las comparaciones de variables paramétricas entre más de dos grupos, si el efecto principal era significativo se realizaron comparaciones por pares, mediante pruebas post-hoc, como el test de Scheffé. Para comparar variables no paramétricas se utilizaron las pruebas de Kruskal-Wallis y el test de Mann – Whitney.

La odds ratio e intervalo de confianza, en variables discretas, así como la d de Cohen como expresión del tamaño del efecto en variables continuas, fueron calculadas para todos los resultados estadísticamente significativos. Se considera que el tamaño del efecto es pequeño si los valores de la d de Cohen se encuentran entre 0,2 – 0,4, efecto moderado entre 0,5 – 0,7 y efecto grande si la  $d \geq 0,8$  (Cohen, 1988).

La asociación entre variables continuas se determinó mediante los análisis de correlación de Pearson o de Spearman, según tipo y distribución de las variables.

## **VI. RESULTADOS**



## 1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

### 1.1. Características sociodemográficas de la muestra

Se incluyeron en total 32 pacientes con TB de inicio temprano y 21 controles. Se resumen sus características sociodemográficas en la **Tabla 23**.

**Tabla 23.** Datos sociodemográficos de pacientes con TB y controles.

	TB (32)	Control (21)	VE <sup>a</sup>	p	OR (IC) <sup>b</sup>	TE <sup>c</sup>
<b>Edad</b>	14,38 (3,01)	14,62 (2,2)	U=321 <sup>f</sup>	0,78		
<b>Mujer</b>	50%	19%	X <sup>2</sup> =5,17 <sup>g</sup>	<b>0,04</b>	<b>4,2 (1,1-15,4)</b>	<b>0,79</b>
<b>Raza</b>						
Europeo	87,5%	71,4%	X <sup>2</sup> =2,13 <sup>g</sup>	0,16		
No europeo						
<b>ESE<sup>d</sup></b>						
Alto (HH <sup>e</sup> : IV o V)	59,4%	19%	X <sup>2</sup> =8,39	<b>0,005</b>	<b>6,2 (1,6-22,7)</b>	<b>1,00</b>
Medio-Bajo (HH <sup>e</sup> : I, II y III)	40,6%	81%				

<sup>a</sup> Valor estadístico, <sup>b</sup> Odds Ratio (Intervalo de confianza de 95%), <sup>c</sup> Tamaño del efecto (d de Cohen), <sup>d</sup> Estatus Socioeconómico, <sup>e</sup> Nivel de Hollinshead y Redlich, <sup>f</sup> U de Mann-Whitney, <sup>g</sup> Prueba exacta de Fisher

### 1.2. Diferencias entre pacientes con TB y controles

#### 1.2.1. Antecedentes psiquiátricos familiares (APF)

Los APF eran más frecuentes en pacientes, especialmente de trastornos afectivos, tanto en su conjunto como según grado de parentesco (**Tabla 24, Figura 18**).

**Tabla 24.** Antecedentes psiquiátricos familiares en pacientes con TB y controles.

	TB (32)	Control (21)	X <sup>2(a)</sup>	p	OR (IC) <sup>b</sup>	TE <sup>c</sup>
<b>De cualquier grado</b>						
Cualquier trastorno	81,3%	38,1%	X <sup>2</sup> =10,2	<b>0,003</b>	<b>7,0 (2,0-24,5)</b>	<b>1,07</b>
Trastorno afectivo <sup>d</sup>	50%	19%	X <sup>2</sup> =5,1	<b>0,041</b>	<b>4,2 (1,1-15,4)</b>	<b>0,79</b>
Trastorno bipolar	28,1%	19%	X <sup>2</sup> =7,1	<b>0,008</b>	<b>1,9 (1,4-2,5)</b>	<b>0,35</b>
Trastorno Depresivo Mayor	40,6%	4,8%	X <sup>2</sup> =2,7	0,13		
Trastorno ansiedad	21,9%	4,8%	X <sup>2</sup> =2,8	0,12		
Esquizofrenia	21,9%	---	X <sup>2</sup> =2,8	0,12		
Trastorno por Uso de Sustancias	28,1%	---	X <sup>2</sup> =7,1	<b>0,008</b>	<b>1,9 (1,4-2,5)</b>	<b>0,35</b>
<b>Familiar de 1º grado<sup>e</sup></b>						
Cualquier trastorno	59,4%	19,2%	X <sup>2</sup> =8,3	<b>0,005</b>	<b>6,2 (1,9-22,7)</b>	<b>1,00</b>
Trastorno afectivo	31,2%	9,5%	X <sup>2</sup> =3,4	0,09		
Trastorno bipolar	9,4%	9,5%	X <sup>2</sup> =2,0	0,26		
Trastorno Depresivo Mayor	25%	4,8%	X <sup>2</sup> =1,9	0,28		
Trastorno ansiedad	16,1%	---	X <sup>2</sup> =1,4	0,38		
Esquizofrenia	6,3%	---	X <sup>2</sup> =1,3	0,51		
Trastorno por Uso de Sustancias	25%	---	X <sup>2</sup> =6,1	<b>0,016</b>	<b>1,8 (1,4-2,4)</b>	<b>0,32</b>
<b>Familiar de 2º grado<sup>f</sup></b>						
Cualquier trastorno	65,6%	19%	X <sup>2</sup> =11,0	<b>0,002</b>	<b>8,1 (2,1-30)</b>	<b>1,15</b>
Trastorno afectivo	34,4%	9,5%	X <sup>2</sup> =4,2	0,05		
Trastorno bipolar	18,8%	9,5%	X <sup>2</sup> =4,4	0,07		
Trastorno Depresivo Mayor	21,9%	4,8%	X <sup>2</sup> =1,3	0,29		
Trastorno ansiedad	6,3%	---	X <sup>2</sup> =1,3	0,51		
Esquizofrenia	18,8%	---	X <sup>2</sup> =2,1	0,22		
Trastorno por Uso de Sustancias	9,4%	---	X <sup>2</sup> =2,0	0,26		

<sup>a</sup> Prueba exacta de Fisher, <sup>b</sup> Odds Ratio (Intervalo de confianza de 95%), <sup>c</sup> Trastorno afectivo (TDM, TB, distimia, ciclotimia), <sup>d</sup> Padres y hermanos, <sup>e</sup> Abuelos y tíos, <sup>f</sup> Tamaño del efecto (d de Cohen)

**Figura 18. Antecedentes psiquiátricos familiares en TB y controles.**



CT: Cualquier trastorno psiquiátrico, TAF: Trastorno afectivo (TB o TDM), TB: Trastorno Bipolar, TDM: Trastorno Depresivo Mayor, ANS: Trastorno de ansiedad (Trastorno de angustia, fobias, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno adaptativo con ansiedad, trastorno de estrés agudo o trastorno por estrés pos-traumático), SCZ: Esquizofrenia, SUD: Trastorno por abuso y dependencia a sustancias tóxicas.

### 1.2.2. Alteraciones en desarrollo psicomotor y del lenguaje

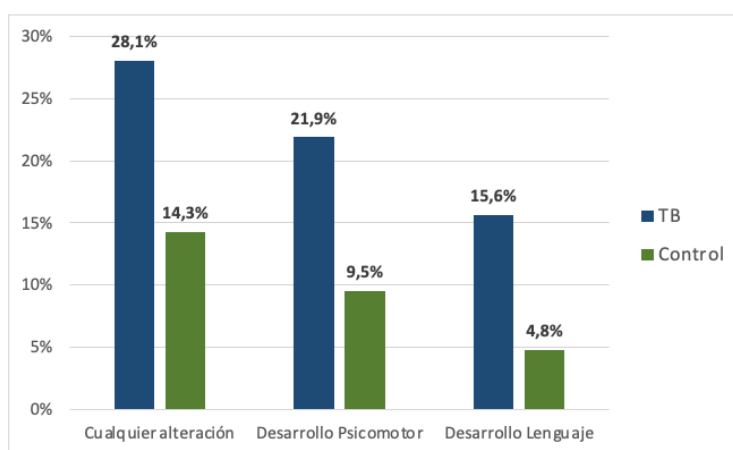
El porcentaje de alteraciones en el desarrollo psicomotor y lenguaje era mayor en el grupo de TB respecto a los controles, sin embargo, no hay diferencias significativas (**Tabla 25, Figura 19**).

**Tabla 25.** Alteraciones en el desarrollo en pacientes con TB y controles.

	TB (32)	Control (21)	X <sup>2(a)</sup>	p
<b>Cualquier<sup>b</sup></b>	28,1%	14,3%	X <sup>2</sup> =1,38	0,32
<b>Psicomotor</b>	21,9%	9,5%	X <sup>2</sup> =1,37	0,29
<b>Lenguaje</b>	15,6%	4,8%	X <sup>2</sup> =1,49	0,38

<sup>a</sup> Prueba exacta de Fisher, <sup>b</sup> Psicomotor o lenguaje

**Figura 19.** Alteraciones en el desarrollo en pacientes con TB y controles.

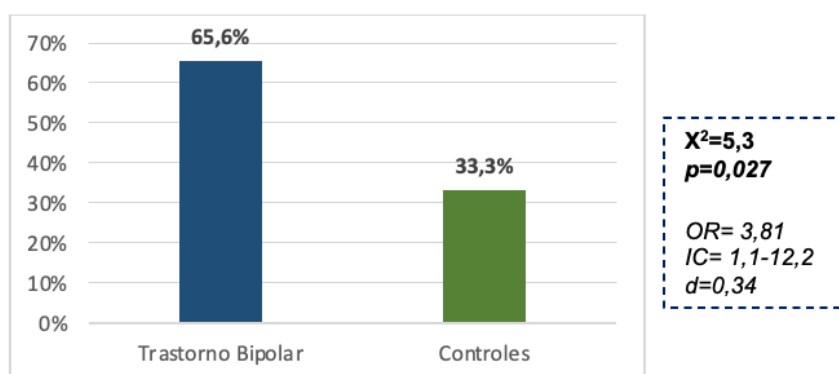


Cualquier alteración: Alteración en desarrollo psicomotor o del lenguaje.

### 1.2.3. Fracaso escolar

Todos los participantes se encontraban escolarizados en la modalidad normal. Había más fracaso escolar entre pacientes respecto a controles, es decir, la repetición de un curso o la suspensión de la mayor parte de las asignaturas del curso (**Figura 20**).

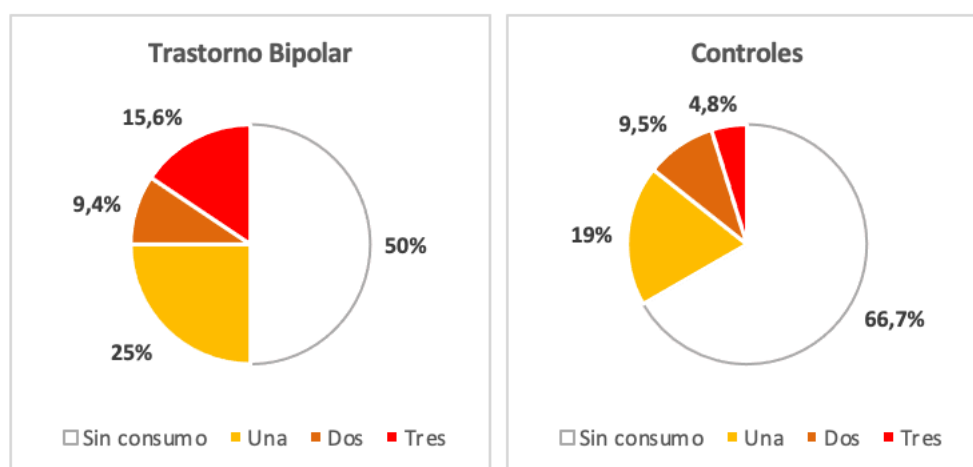
**Figura 20.** Fracaso escolar en pacientes con TB y controles.



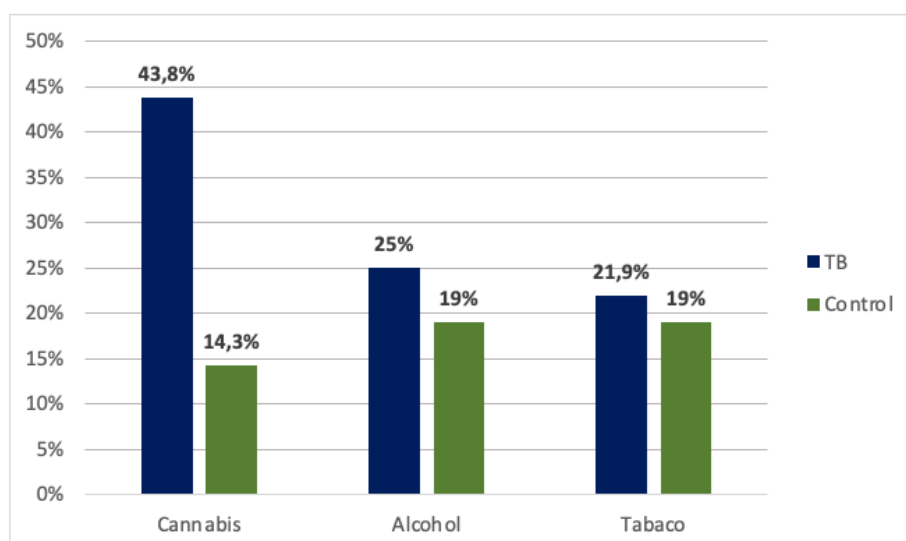
#### 1.2.4. Consumo de sustancias

El 50% de los pacientes con TB consumían una o más sustancias, mientras que en controles el porcentaje era del 33,3% (**Figura 21**). No hay diferencias significativas en la proporción de no consumidores entre ambos grupos (**Tabla 26**). El porcentaje de consumo (tabaco, alcohol y cannabis) era mayor en los pacientes respecto a controles, aunque solo hay diferencias significativas en el consumo de cannabis entre ambos grupos. La edad media de inicio de consumo de alcohol y cannabis era de 13,2 y 14,07 en el caso de controles y de 14,5 y 15,3 en los pacientes, pero no hay diferencias significativas entre ambos grupos (**Tabla 26, Figura 22**). No hay diferencias significativas tampoco en el nivel de consumo (*alto*  $\geq 6$  cigarrillos/día y *bajo*  $\leq 5$  cigarrillos/día) entre fumadores en pacientes respecto a controles (**Tabla 26**).

**Figura 21.** Número de sustancias consumidas en pacientes con TB y controles.



**Figura 22.** Consumo por sustancia y grupo.



**Tabla 26.** Edad de inicio y prevalencia en el consumo de sustancias tóxicas.

	TB (32)	Control (21)	$\chi^2(a)/T^b$	$p$	OR (IC) <sup>c</sup>	TE <sup>d</sup>
<b>Cannabis</b>						
Consumo	43,8%	14,3%	$\chi^2=5,0^f$	<b>0,03</b>	<b>4,6 (1,1-19)</b>	<b>0,84</b>
Edad de inicio	14,07 (1,2)	15,3 (0,5)	$T=-1,65^g$	0,11		
<b>Alcohol</b>						
Consumo	25%	19%	$\chi^2=0,25^f$	0,74		
Edad de inicio	13,2 (1)	14,5 (1)	$T=-1,99^g$	0,07		
<b>Tabaquismo</b>						
Consumo	21,9%	19%	$\chi^2=0,06^f$	0,8		
Alto <sup>e</sup> / Bajo <sup>f</sup>	57,1%	75%	$\chi^2=0,3^f$	0,5		
<b>Cualquier sustancia</b>						
Consumo	50%	33,3%	$\chi^2=1,43$	0,18		

<sup>a</sup> Prueba exacta de Fisher, <sup>b</sup> T de student, <sup>c</sup> Odds Ratio (Intervalo de confianza de 95%), <sup>d</sup> Tamaño del efecto (d de Cohen), <sup>e</sup> Alto:  $\geq 6$  cigarrillos/día, <sup>f</sup> Bajo:  $\leq 5$  cigarrillos/día,

### 1.2.5. Antropométricos

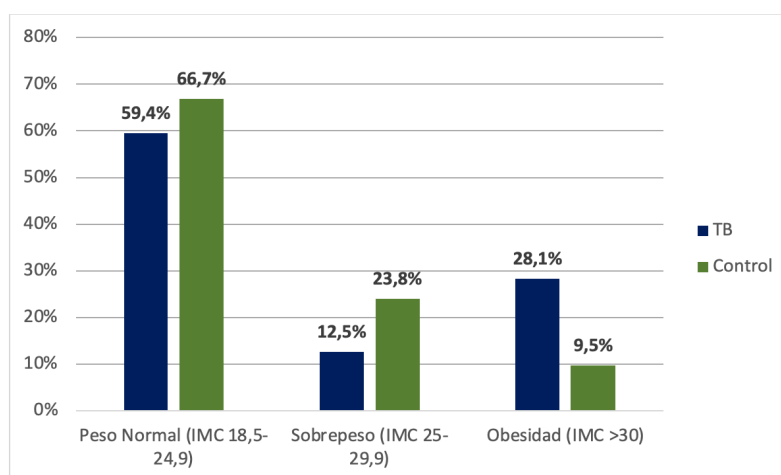
No hay diferencias significativas en talla, peso e IMC entre pacientes y controles (Tabla 27). Según IMC, se definen cuatro categorías: obesidad ( $>30$ ), sobrepeso (25-29,9), peso normal (18,5-24,9) e infrapeso ( $<18,5$ ). En relación al estado nutricional, si bien había más sujetos con obesidad en pacientes respecto a controles, y con sobrepeso en controles respecto a pacientes, no existen diferencias significativas en la frecuencia de ambas entre las 2 poblaciones (Figura 23, Tabla 27).

**Tabla 27.** Datos antropométricos en pacientes y controles.

	TB (32)	Control (21)	$T^a/\chi^2(b)$	$p$
<b>Talla (cm)</b>	163 (13,0)	161,1 (11,5)	$T=0,52$	0,6
<b>Peso (kg)</b>	59,4 (15,6)	56,7 (11,5)	$T=0,67$	0,5
<b>IMC</b>	22,1 (4,4)	21,7 (3,4)	$T=0,31$	0,75
Obesidad	28,1%	9,5%	$\chi^2=2,66$	0,16
Sobrepeso	12,5%	23,8%	$\chi^2=1,15$	0,45
Peso Normal	59,4%	66,7%	$\chi^2=0,28$	0,77

<sup>a</sup> T de Student, <sup>b</sup> Prueba exacta de Fisher

**Figura 23.** Sobrepeso y obesidad en pacientes con TB y controles.



### 1.2.6. Perfil metabólico

No hay diferencias significativas entre ambos grupos en las medias (DS) de HDL, LDL, colesterol y glucosa. Por el contrario, son significativamente mayores los niveles de triglicéridos en pacientes respecto a controles (**Tabla 28**).

**Tabla 28.** Valor medio de componentes de perfil metabólico en pacientes y controles.

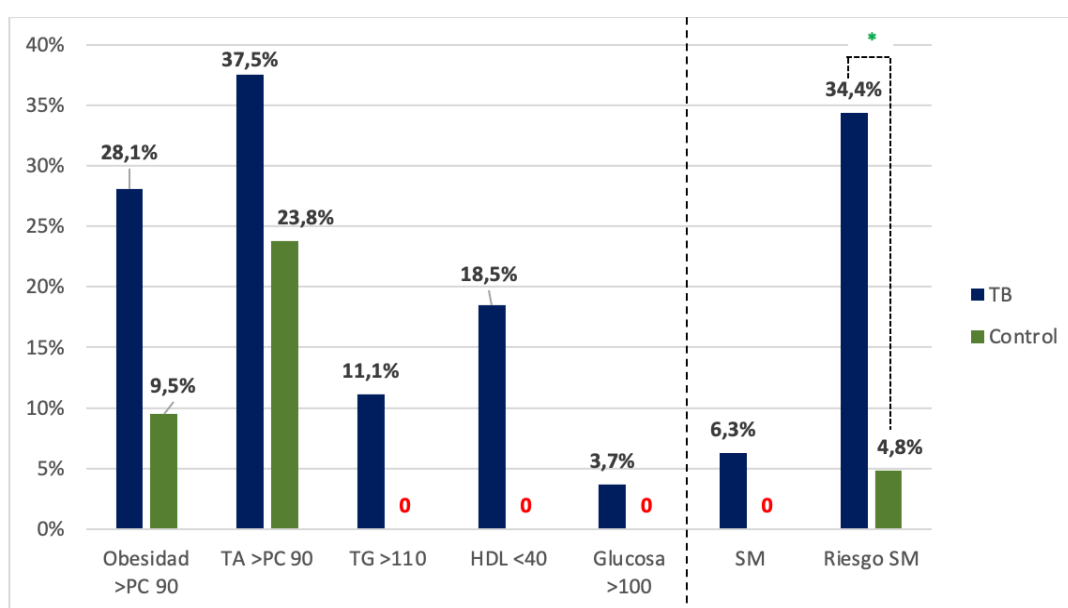
	TB (32)	Control (21)	T <sup>a</sup> /U <sup>b</sup> /X <sup>2(c)</sup>	p	TE <sup>d</sup>
<b>HDL</b>	55,3 (16,4)	57,9 (12,5)	T=-0,603 <sup>d</sup>	0,55	
<b>LDL</b>	89,1 (19,1)	79,1 (25,2)	T=1,557 <sup>d</sup>	0,12	
> 130 mg/dL	85,2%	65%	X <sup>2</sup> =2,61 <sup>c</sup>	0,16	
<b>Colesterol</b>	158,4 (28,8)	147,8 (32,3)	U=198,5 <sup>e</sup>	0,12	
> 200 mg/dL	7,4%	10%	X <sup>2</sup> =0,09 <sup>c</sup>	0,98	
<b>Triglicéridos</b>	79,0 (42,2)	54,0 (19,9)	U=150,5 <sup>e</sup>	<b>0,01</b>	<b>0,80</b>
<b>Glucosa</b>	81,1 (8,7)	80,5 (6,4)	U= 251,5 <sup>e</sup>	0,69	

<sup>a</sup> T de student, <sup>b</sup> U de Mann-Whitney, <sup>c</sup> Prueba exacta de Fisher, <sup>d</sup> Tamaño del efecto (d de Cohen)

No hay diferencias entre los dos grupos en relación a obesidad, incremento de presión arterial, triglicéridos, y glucosa. Para determinar la presencia de obesidad o incremento de presión arterial se utilizaron las curvas específicas según sexo y edad.

El 6,3% de los pacientes y ningún control, cumplían los tres criterios necesarios para síndrome metabólico de acuerdo a los criterios ATP-III (Cook et al. 2003). Sin embargo, la tercera parte de los pacientes y el 4,8% de los controles cumplían criterios para riesgo de síndrome metabólico (Cook et al. 2003), habiendo diferencias significativas entre ambos grupos (**Tabla 29 y Figura 24**).

**Figura 24.** Cumplimiento de criterios para síndrome metabólico en pacientes con TB y controles.



Criterios para síndrome metabólico en niños y adolescentes

Síndrome metabólico: 3 o más de 5 criterios  
Riesgo de síndrome metabólico: 2 de 5 criterios

**Tabla 29.** Síndrome metabólico en pacientes con TB y controles.

	TB (32)	Control (21)	X <sup>2(a)</sup>	p	OR (IC) <sup>b</sup>	TE <sup>c</sup>
1. <b>Obesidad:</b> > Percentil 90	28,1%	9,5%	X <sup>2</sup> =2,66	0,16		
2. <b>P. Arterial:</b> > Percentil 90	37,5%	23,8%	X <sup>2</sup> =1,09	0,37		
3. <b>Triglicéridos:</b> > 110 mg/dL	11,1%	0	X <sup>2</sup> =2,37	0,35		
4. <b>HDL:</b> < 40 mg/dL	18,5%	0	X <sup>2</sup> =4,14	0,06		
5. <b>Glucemia:</b> > 100 mg/dL	3,7%	0	X <sup>2</sup> =0,75	0,57		
<b>Síndrome metabólico:</b> 3 o más de 5 criterios	6,3%	0	X <sup>2</sup> =1,36	0,51		
<b>Riesgo de síndrome metabólico:</b> 2 de 5 criterios	34,4%	4,8%	X <sup>2</sup> =6,34	<b>0,01</b>	<b>10,4</b> <b>(1,2-88,7)</b>	<b>1,29</b>

<sup>a</sup> Prueba exacta de Fisher, <sup>b</sup> Odds Ratio (Intervalo de confianza de 95%), <sup>c</sup> Tamaño del efecto (d de Cohen), <sup>d</sup> Síndrome metabólico, <sup>e</sup> Riesgo de síndrome metabólico

### 1.2.7. Hormonas

No hay diferencias significativas en las medias (DS) de los niveles de prolactina, tiroxina (T4 libre), hormona estimulante de tiroides (TSH) e insulina (**Tabla 30**).

**Tabla 30.** Niveles hormonales en pacientes con TB y controles.

	TB (32)	Control (21)	U <sup>a</sup> /T <sup>b</sup>	p
<b>Prolactina</b>	18,07 (18,87)	8,8 (5,77)	U= 199,5	0,12
<b>T4 libre</b>	0,8 (0,19)	0,89 (0,17)	U= 409,5	0,08
<b>TSH</b>	1,97 (1,37)	2,03 (1,18)	T= -0,166	0,86
<b>Insulina</b>	7,58 (7,96)	4,77 (3,5)	U= 197	0,11

<sup>a</sup> U de ManN-Whitney, <sup>b</sup> T de student

### 1.2.8. Serie blanca

No hay diferencias significativas en las medias (DS) de recuento para las diferentes células de la serie blanca entre pacientes y controles. Algunos pacientes y controles presentaban leves incrementos respecto a los valores de referencia sin relevancia clínica (**Tabla 31**).

**Tabla 31.** Componentes de serie blanca en pacientes con TB y controles.

	TB (32)	Control (21)	T <sup>a</sup> /U <sup>b</sup>	p
<b>Leucocitos</b>	6,7 x 10 <sup>3</sup> (1,5), R (3,6-11,2)	6,3 x 10 <sup>3</sup> (1,2), R (3,9-8,9)	T=1,13	0,26
<b>Linfocitos</b>	35,8 x 10 <sup>3</sup> (9,3), R (15,5-50,5)	35,8 x 10 <sup>3</sup> (7,7), R (24,2-54,4)	T=0,01	0,91
<b>Monocitos</b>	8,2 x 10 <sup>3</sup> (2,4), R (3,6-14,9)	8,3 x 10 <sup>3</sup> (2,0), R (5,6-12,6)	T=-0,05	0,95
<b>Neutrófilos</b>	51,3 x 10 <sup>3</sup> (11,8), R (33,4-77,4)	49,7 x 10 <sup>3</sup> (13,6), R (6,3-64,6)	T= 0,41	0,67
<b>Eosinófilos</b>	2,9 x 10 <sup>3</sup> (1,9), R (0-7,9)	3,3 x 10 <sup>3</sup> (2,7), R (0,6-8,2)	U= 256,5	0,93
<b>Basófilos</b>	0,5 x 10 <sup>3</sup> (0,2), R (0,2-1,2)	0,4 x 10 <sup>3</sup> (0,2), R (0,1-1,2)	U= 234,5	0,56

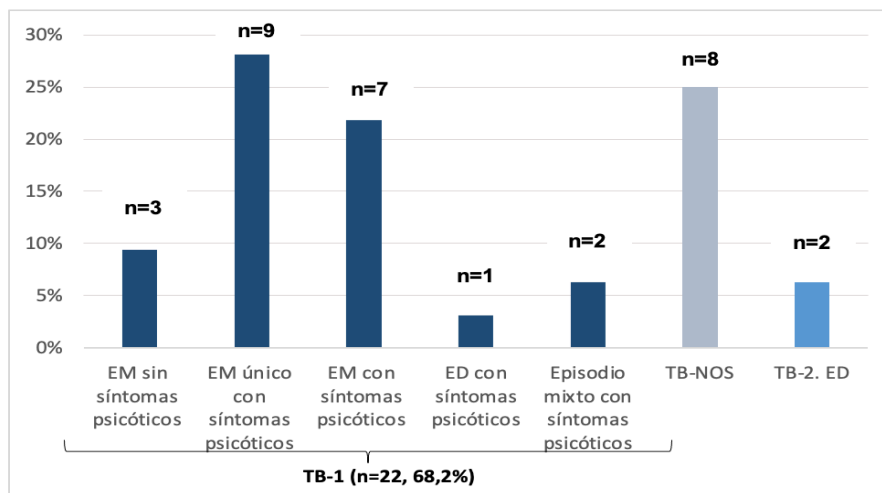
R: Rango, <sup>a</sup> T de Student, <sup>b</sup> U de Mann-Whitney

### 1.3. Características clínicas de pacientes con TB

#### 1.3.1. Tipo de trastorno bipolar

La distribución de pacientes según tipo de TB y episodio afectivo se representa en la **Figura 25**. El TB-NOS se encuentra definido según los criterios referidos por Birmaher et al (Birmaher et al. 2018) (veáse página 147). Por grupo, hay 22 pacientes con TB1, 2 con TB2 y 8 con TB-NOS.

**Figura 25.** Distribución de pacientes según tipo de TB y episodio afectivo.

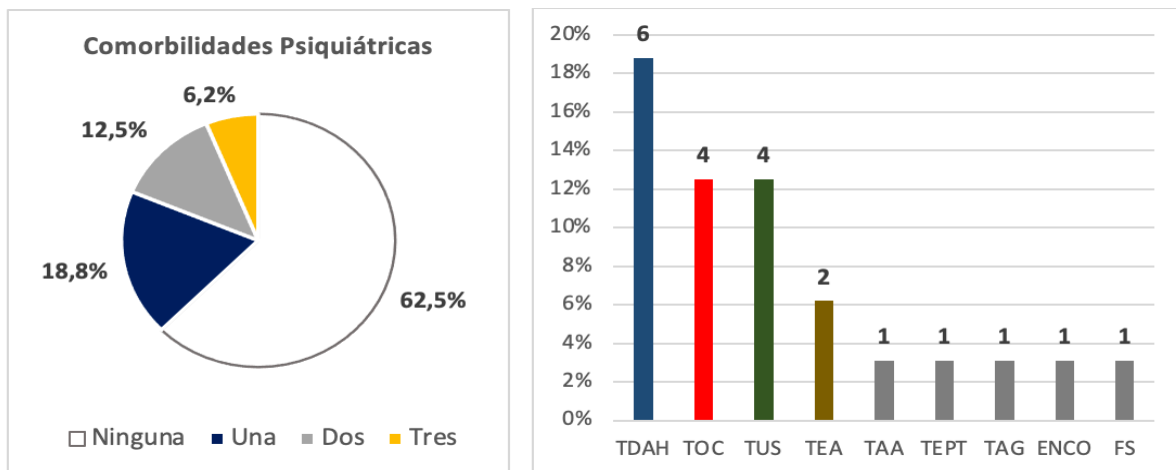


TB: Trastorno Bipolar, EM: Episodio maniaco, ED: Episodio depresivo, TB-NOS: Trastorno Bipolar No Especificado  
TB-1: Trastorno Bipolar tipo 1; TB-2: Trastorno Bipolar tipo 2

#### 1.3.2. Comorbilidad psiquiátrica

El 37,5% de los pacientes con TB presentaban comorbilidad psiquiátrica. Las más frecuentes son TDAH, TOD y TUS (**Figura 26**). Presentaban comorbilidad psiquiátrica 6 pacientes con TB-1, 5 con TB-NOS y 1 con TB-2.

**Figura 26.** Número y diagnósticos comórbidos en pacientes con TB.



TEA: Trastorno por estrés agudo, TAA: Trastorno por abuso de alcohol, TEPT: Trastorno por estrés post-traumático, TAG: Trastorno de Ansiedad Generalizada, ENCO: Encopresis, FS: Fobia social

### 1.3.3. Historia previa de síntomas

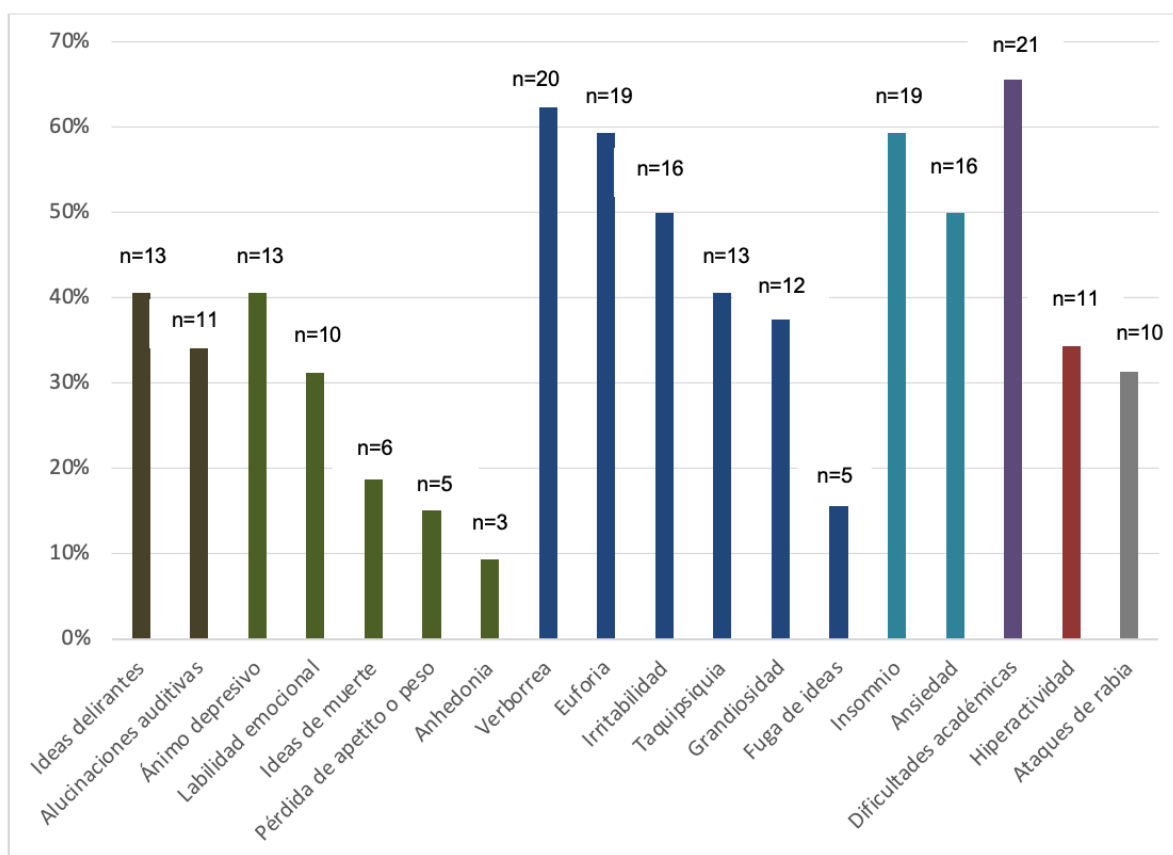
La edad media (DS) de inicio de los síntomas en pacientes con TB era de 14,3 años. Las edades según subgrupo eran: 15,2 (2,6) años para TB-1, 13,5 (3,5) para TB-2 y 12,1 (2,8) para TB-NOS. El inicio de los síntomas, sin importar su tipo, era a edades mayores en el grupo de TB-1 respecto al TB-2 y TB-NOS (**Tabla 32**).

**Tabla 32.** Edad media de inicio por tipo de síntoma y categoría diagnóstica de TB.

	TB (32)	TB-1 (22)	TB-2 (2)	TB-NOS (8)
<b>Edad media del grupo</b>	14,3 (3)	15,2 (2,6)	13,5 (3,5)	12,1 (2,8)
<b>Tipo de síntoma</b>				
Cualquiera	11,1 (4,6)	12,5 (4,2)	6,5 (3,5)	8,6 (4,6)
Psicóticos	14,6 (3,2)	15,1 (2,25)	7,5 (3,5)	5
Afectivos	11,9 (4)	13,5 (3,4)		8,3 (3)

Los síntomas de inicio más frecuentes en nuestra muestra fueron: dificultades académicas (65,6%), verborrea (62,5%), euforia (59,4%), insomnio (59,4%), ansiedad (50%) e irritabilidad (50%) (**Figura 27**).

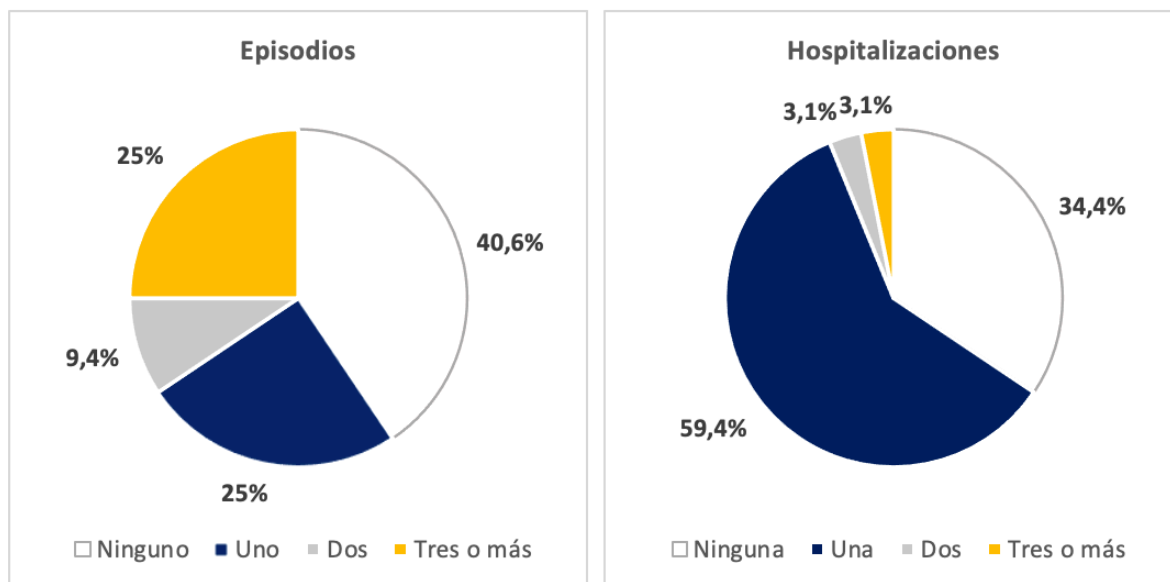
**Figura 27.** Síntomas previos más frecuentes en pacientes con TB.



### 1.3.4. Curso previo de la enfermedad

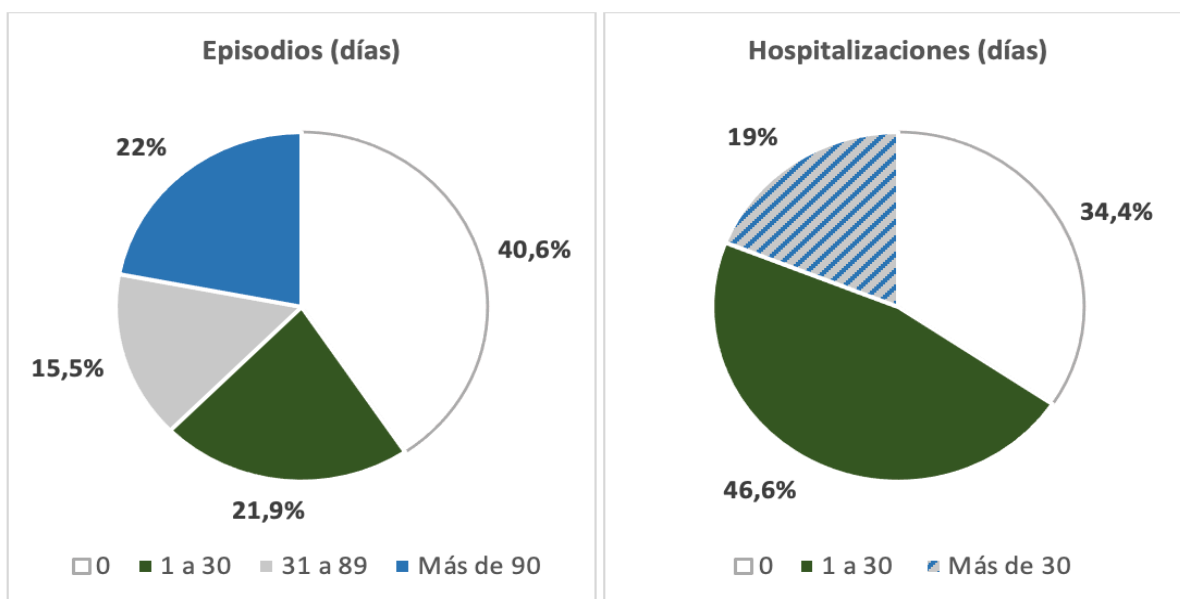
Previamente a su inclusión en el estudio, más de la mitad de los pacientes habían tenido al menos un episodio afectivo y un ingreso hospitalario adicional al inicial (**Figura 28**).

**Figura 28.** Número de episodios y hospitalizaciones previas en pacientes con TB.



La duración de los episodios afectivos previos al reclutamiento fue de más de 30 días en el 37,5% de los pacientes. Entre aquellos que habían tenido uno o más ingresos hospitalarios previos, solo en el 19% su duración fue mayor a un mes (**Figura 29**).

**Figura 29.** Duración de episodios y hospitalizaciones previos en pacientes con TB.



### 1.3.5. Ajuste premórbido (PAS)

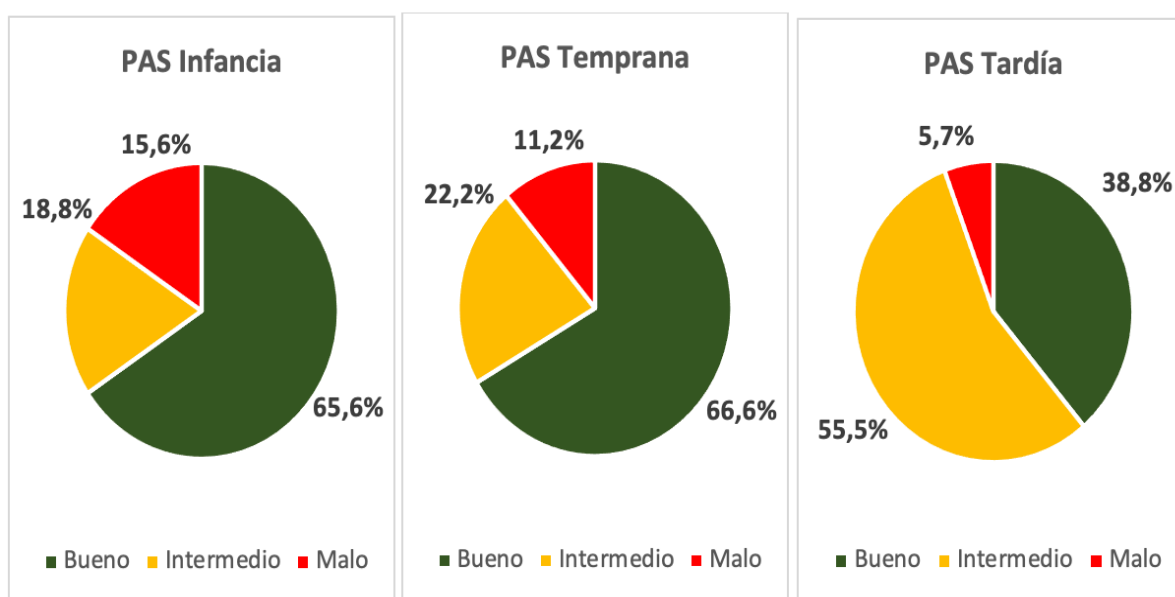
Hay diferencias estadísticamente significativas para PAS y todas sus sub-escalas entre pacientes y controles (**Tabla 33**). Se consideraron tres categorías de ajuste premórbido para cada subescala según puntuación: PAS infancia (Bueno <8, Intermedio 8-12 y malo >12), PAS temprana (Bueno <10, Intermedio 10-15, Malo >15) y PAS tardía (Bueno <10, Intermedio 10-15, Malo >15). Hay una menor proporción de pacientes con ajuste premórbido bueno (62,1%) en la adolescencia tardía, es decir, después de los 16 años (**Figura 30**).

**Tabla 33.** Diferencias en ajuste premórbido entre pacientes con TB y controles.

	TB (32)	Control (21)	U <sup>a</sup>	p	TE <sup>b</sup>
<b>PAS Infancia</b>	6,38 (4,39)	3,05 (2,26)	U= 181,5 <sup>c</sup>	<b>0,005</b>	<b>0,83</b>
<b>PAS Temprana</b>	8,44 (4,87)	2,90 (2,26)	U= 80,5 <sup>c</sup>	<b>&lt;0,001</b>	<b>1,48</b>
<b>PAS Tardía</b>	10,33 (3,95)	3,27 (1,67)	U= 6,0 <sup>c</sup>	<b>&lt;0,001</b>	<b>2,46</b>
<b>PAS Total</b>	19,31 (10,92)	7,52 (4,85)	U= 90,5 <sup>c</sup>	<b>&lt;0,001</b>	<b>1,55</b>
<b>PAS General</b>	13,34 (7,38)	2,95 (1,85)	U= 47,0 <sup>c</sup>	<b>&lt;0,001</b>	<b>2,08</b>
<b>PAS Completa</b>	32,66 (15,61)	10,48 (5,82)	U=57,5 <sup>c</sup>	<b>&lt;0,001</b>	<b>1,93</b>

<sup>a</sup> U de ManN-Whitney, <sup>b</sup> Tamaño del efecto (d de Cohen)

**Figura 30.** Nivel de ajuste premórbido según PAS en pacientes con TB durante infancia, adolescencia temprana y tardía.

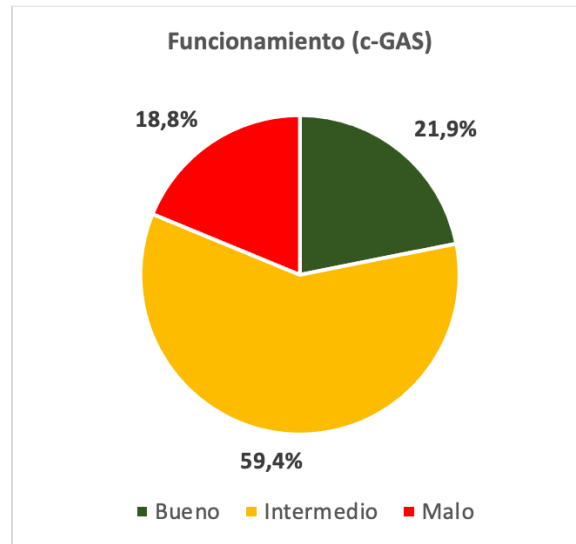


### 1.3.6. Funcionamiento según c-GAS

En el funcionamiento evaluado por GAS hay diferencias significativas entre pacientes y controles ( $p < 0,0001$ ). La media (DS) para pacientes es de 58,5 (9,57) y de 92,6 (2,2) para controles. Según puntuación de GAS, los pacientes se agruparon en tres categorías de funcionamiento según puntuación: bueno (71-100), intermedio (50-70) y malo (0-50). Las

medias (DS) por subgrupos son de 59,6 (3,7) para TB1, 65 (5) para TB2 y 58,5 (3,3) para TB-NOS (**Figura 31**).

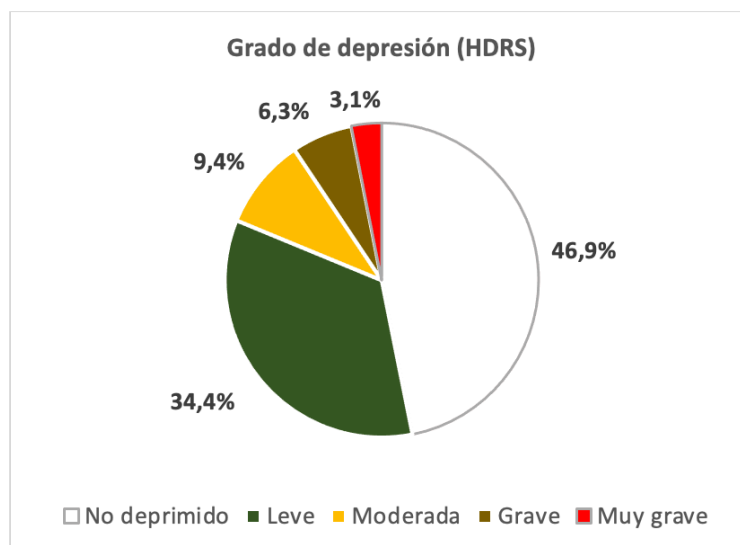
**Figura 31.** Nivel de funcionamiento en pacientes con TB según c-GAS.



### 1.3.7. Síntomas afectivos

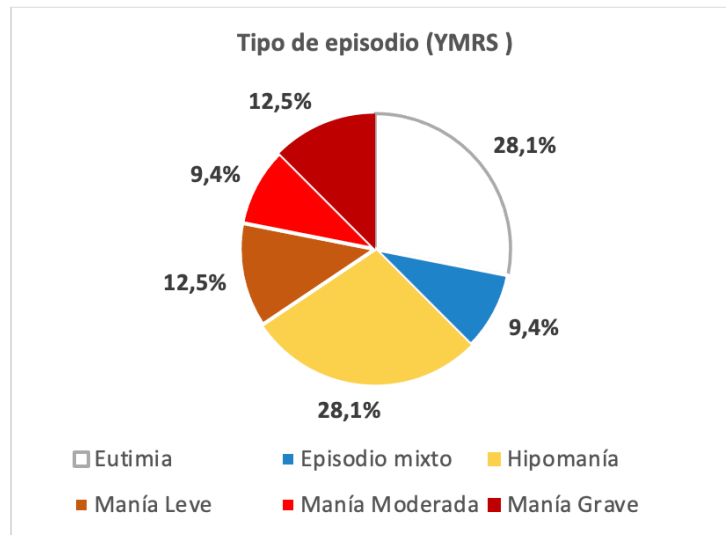
La media (DS) en la escala HDRS es de 9 (6,4) y 0,6 (1,3), en pacientes y controles, respectivamente. Hay diferencias significativas entre ambos grupos ( $p < 0,001$ ). Los pacientes según puntuación en HDRS se agruparon en categorías: No deprimido (0-7), depresión leve (8-13), depresión moderada (14-18), depresión grave (19-22) y depresión muy grave ( $\geq 23$ ). En aquellos pacientes con depresión, la más frecuente era la de intensidad leve (**Figura 32**).

**Figura 32.** Grado de depresión en pacientes con TB según HDRS.



La media (DS) de puntuación en la escala YMRS es de 16,4 (12,5) y 0,7 (1,5), en pacientes y controles, respectivamente. Hay diferencias significativas entre ambos grupos ( $p < 0,001$ ). Los pacientes según puntuación en YMRS se agruparon en categorías: Eutimia (0-6), episodio mixto (7-11), hipomanía (12-19), manía leve (20-25), manía moderada (26-37) y manía grave (36-60). Los pacientes se encontraban con más frecuencia en episodios maniacos (34,4%) que hipomaniacos (**Figura 33**).

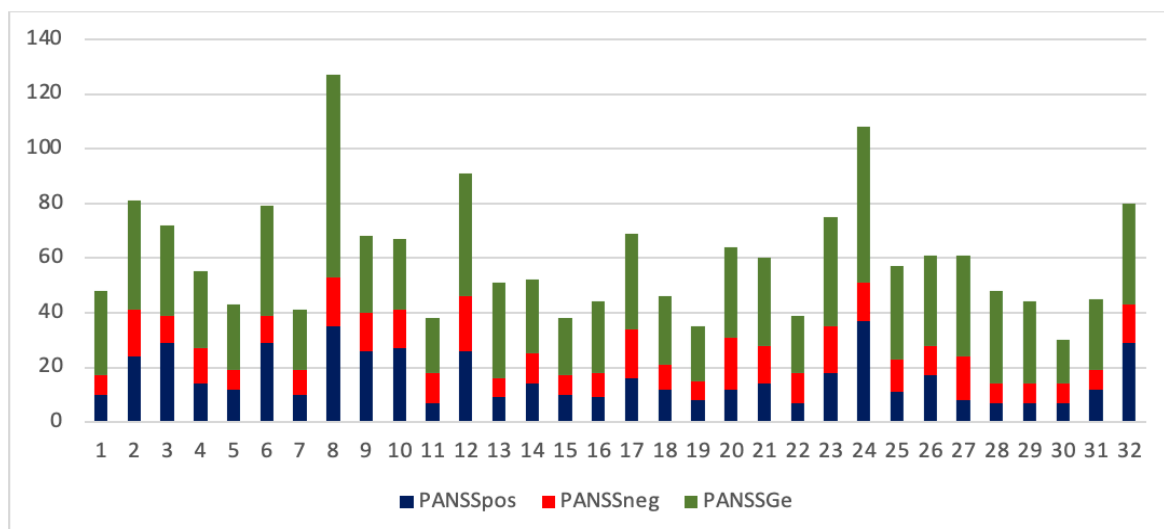
**Figura 33.** Tipo de episodio en pacientes con TB según YMRS.



### 1.3.8. Síntomas psicóticos

Hay diferencias significativas para PANSS y todas sus sub-escalas entre pacientes y controles (**Tabla 34**). En la **Figura 34** se representa su distribución, cada columna representa la puntuación de PANSS total y se indican en colores las diferentes subescalas.

**Figura 34.** Distribución de subescalas de PANSS en pacientes con TB.



**Tabla 34.** Diferencias en puntuación de PANSS entre pacientes con TB y controles.

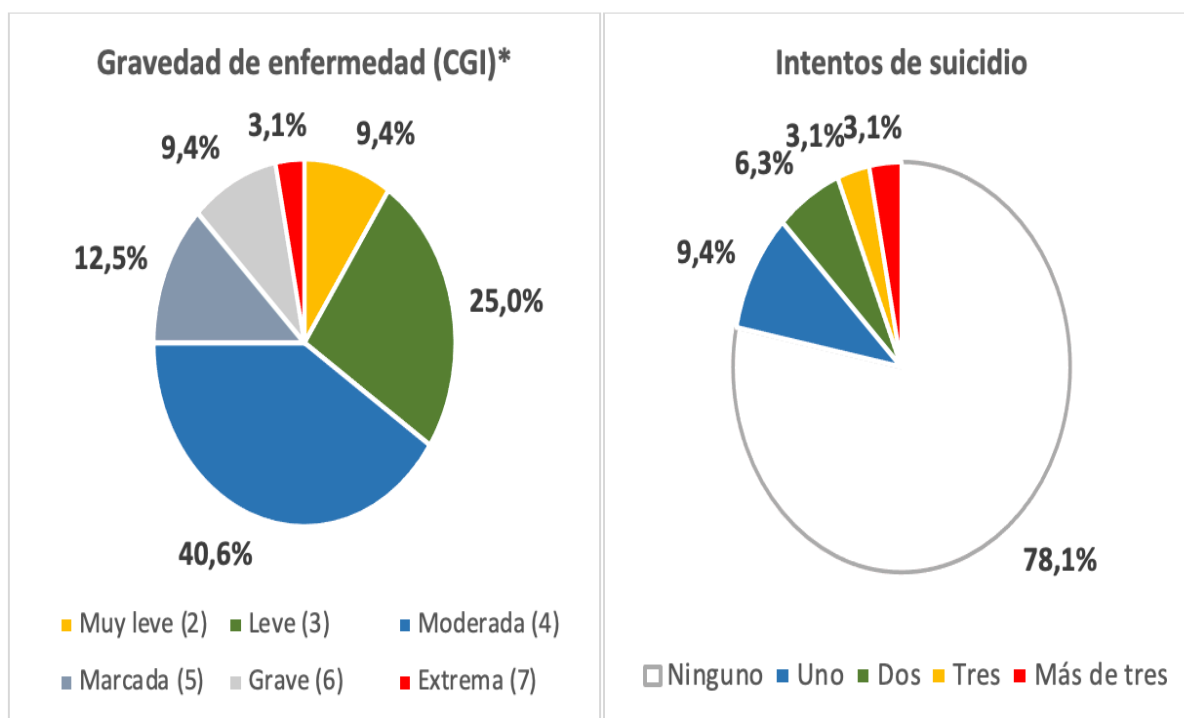
	TB (32)	Control (21)	U <sup>a</sup>	p	TE <sup>b</sup>
PANSS Positivos	16,03 (9,05)	7 (0,0)	U= 52,5	<0,001	2,006
PANSS Negativos	11,69 (4,14)	7,24 (0,53)	U= 114	<0,001	1,33
PANSS General	32,19 (11,35)	16,62 (1,07)	U= 13,5	<0,001	2,79
PANSS Total	59,91 (21,63)	30,86 (1,45)	U= 14	<0,001	2,70

<sup>a</sup> U de ManN-Whitney, <sup>b</sup> Tamaño del efecto (d de Cohen)

### 1.3.9. Gravedad de la enfermedad

Solo un paciente en el momento de la evaluación mantenía conducta suicida (3,1%). La distribución en la gravedad de la enfermedad de acuerdo a CGI y los intentos de suicidio a lo largo de la vida se representan en la **Figura 35**.

**Figura 35.** Gravedad de la enfermedad según CGI e intentos de suicidio en pacientes con TB.

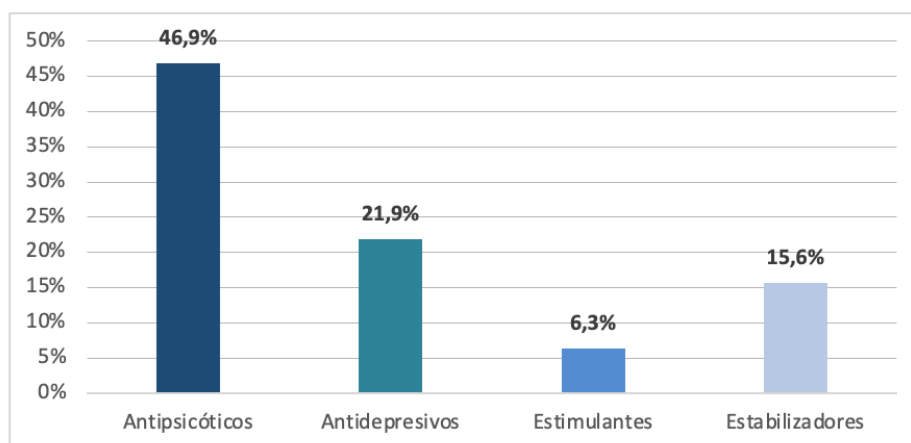


\*En cada categoría el valor entre paréntesis se corresponde con la puntuación en CGI

### 1.3.10. Tratamiento psicofarmacológico previo

Cerca de la mitad de los pacientes habían estado en tratamiento con un fármaco antipsicótico previamente a su inclusión en el estudio, siendo menor el uso previo de antidepresivos, estabilizadores del estado de ánimo y estimulantes (**Figura 36**). Por tipo de fármaco, los estimulantes tienen la media (DS) de edad de inicio menor y de duración del tratamiento mayor (**Tabla 35**).

**Figura 36.** Porcentaje de pacientes con tratamiento previo por tipo de fármaco.



**Tabla 35.** Tratamiento psicofarmacológico previo: Edad de inicio y duración media.

	Edad de inicio	Duración (semanas)
<b>Antipsicóticos</b>	11.4 (4.2)	53.4 (48.2)
<b>Antidepresivos</b>	13.4 (4.1)	44 (34.6)
<b>Estimulantes</b>	9 (4.2)	150 (42.2)
<b>Estabilizadores</b>	11.8 (7.1)	No disponible*

### 1.3.11. Tratamiento psicofarmacológico actual

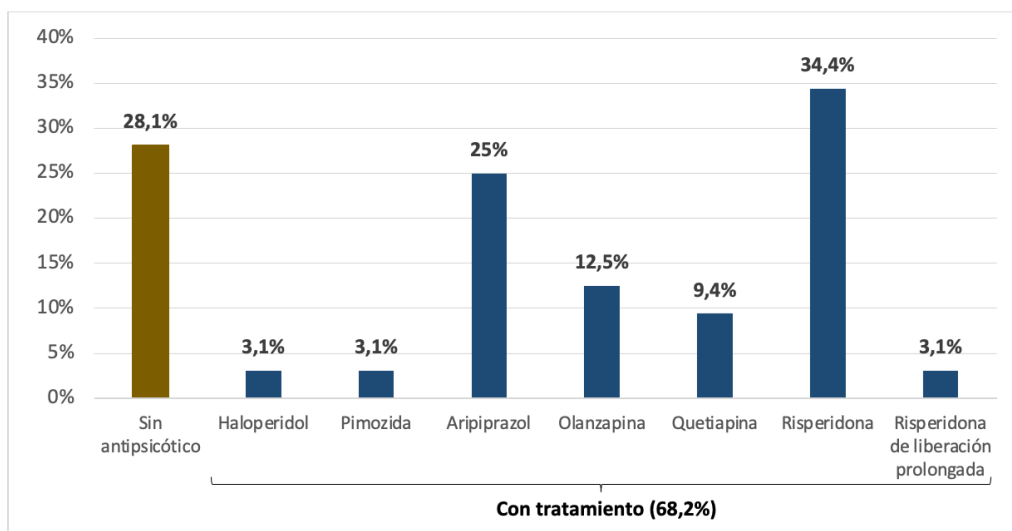
Entre los pacientes, solo el 3,1% se encontraba en tratamiento antidepresivo (fluoxetina) y 31,3% con ansiolítico (clonazepam). No se dispone de datos de duración de tratamiento para ambas categorías.

Respecto al tratamiento antipsicótico, el más frecuente en la muestra era la risperidona seguida de aripiprazol (**Figura 37**). Cabe señalar que el 53,1% de los pacientes se encontraba en tratamiento con un fármaco antipsicótico y el 18,8% con dos fármacos. La duración media del tratamiento con antipsicóticos era de 95,2 días, mientras que la dosis media de 276,2 mEq de clorpromazina (rango 30-930) (**Tabla 36**).

**Tabla 36.** Tratamiento antipsicótico: Duración y dosis en mEq de clorpromazina.

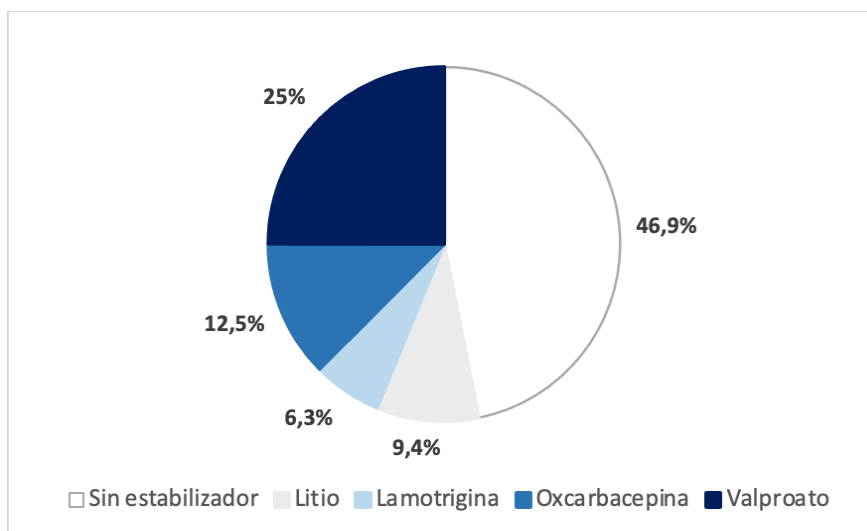
	Duración (días)	Dosis (mEq clorpromazina)	
<b>Media</b>	95,2	276,2	
<b>Por intervalos</b>		<b>Por dosis</b>	
≤ 30	31%	≤ 300	78,3%
31-59	15,5%	>300	21,7%
≥ 60	18,6%		

**Figura 37.** Tratamiento antipsicótico: Prevalencia por fármaco.



En relación al tratamiento con estabilizadores del estado de ánimo, el fármaco más empleado era el valproato seguido por oxcarbazepina (**Figura 38**). La media (DS) de duración del tratamiento estabilizador es de 31,16 (9,87) días. Por intervalos:  $\leq 30$  días (34,2%), 31-59 días (9,3%) y  $\geq 60$  días (9,3%).

**Figura 38.** Prevalencia de tratamiento estabilizador por fármaco en pacientes con TB



### 1.3.12. Comorbilidad no psiquiátrica y tratamiento no psicofarmacológico

Entre los pacientes, solo dos tenían alguna comorbilidad médica: asma y migraña. Un control tenía enfermedad celíaca. En toda la muestra, solo una paciente con TB se encontraba con un tratamiento no psicofarmacológico (un anticonceptivo).

## 1.4. Diferencias clínicas entre pacientes con TB-NOS y TB-1/TB-2

### 1.4.1. Características sociodemográficas

Las características sociodemográficas de los grupos de pacientes con TB no especificado (TB-NOS) y TB1/TB2 se indican en la **Tabla 37**. La edad de los pacientes con TB-NOS era significativamente menor en comparación con el grupo de TB-1/TB-2 ( $p=0,007$ ).

**Tabla 37.** Datos sociodemográficos de pacientes con TB-NOS y TB-1/TB-2

	TB-NOS	TB-1/TB-2	U <sup>a</sup> /X <sup>2(b)</sup>	p	TE <sup>c</sup>
<b>Edad</b>	12,13 (2,85)	15,13 (2,72)	U=35,5 <sup>e</sup>	<b>0,007</b>	<b>1,05</b>
<b>Mujer</b>	37,5%	54,2%	X <sup>2</sup> =0,66 <sup>f</sup>	0,68	
<b>Raza</b>					
Europea	100%	83,3%	X <sup>2</sup> =1,52 <sup>f</sup>	0,55	
No europea					
<b>ESE<sup>d</sup></b>					
Alto (HH <sup>e</sup> : IV o V)	37,5%	66,7%	X <sup>2</sup> =2,11 <sup>f</sup>	0,21	
Medio-Bajo (HH <sup>e</sup> : I, II y III)	62,5%	33,3%			

TB-NOS (TB no especificado), <sup>a</sup> U de Mann-Whitney, <sup>b</sup> Prueba exacta de Fisher, <sup>c</sup> Tamaño del efecto (d de Cohen), <sup>d</sup> Estatus Socioeconómico, <sup>e</sup> Nivel de Hollinshead y Redlich

### 1.4.2. Antecedentes psiquiátricos familiares (AFM)

No hay diferencias significativas en los antecedentes psiquiátricos familiares entre pacientes con TB-NOS y TB-1/TB-2 (**Tabla 38**).

**Tabla 38.** Antecedentes psiquiátricos familiares en pacientes con TB-NOS y TB-1/TB-2.

	TB-NOS	TB-1/TB-2	X <sup>2(a)</sup>	p
<b>De cualquier grado</b>				
Cualquier trastorno	87,5%	79,2%	X <sup>2</sup> =0,27	0,6
Trastorno afectivo	62,5%	45,8%	X <sup>2</sup> =0,66	0,68
Trastorno bipolar	50%	20,8%	X <sup>2</sup> =2,52	0,17
Trastorno Depresivo Mayor	50%	37,5%	X <sup>2</sup> =0,38	0,68
Trastorno ansiedad	12,5%	25%	X <sup>2</sup> =0,54	0,64
Esquizofrenia	12,5%	25%	X <sup>2</sup> =0,54	0,64
Trastorno por Uso de Sustancias	37,5%	25%	X <sup>2</sup> =0,46	0,65
<b>Familiar de 1º grado<sup>b</sup></b>				
Cualquier trastorno	62,5%	58,3%	X <sup>2</sup> =0,04	0,83
Trastorno afectivo	37,5%	29,2%	X <sup>2</sup> =0,19	0,68
Trastorno bipolar	12,5%	8,3%	X <sup>2</sup> =0,12	0,72
TDM	37,5%	20,8%	X <sup>2</sup> =0,88	0,37
Trastorno ansiedad	12,5%	16,7%	X <sup>2</sup> =0,07	0,77
Esquizofrenia	12,5%	4,2%	X <sup>2</sup> =0,71	0,44
Trastorno por Uso de Sustancias	25%	25%	--	1
<b>Familiar de 2º grado<sup>c</sup></b>				
Cualquier trastorno	62,5%	66,7%	X <sup>2</sup> =0,04	0,83
Trastorno afectivo	50%	29,2%	X <sup>2</sup> =1,15	0,39
Trastorno bipolar	37,5%	12,5%	X <sup>2</sup> =2,46	0,14
TDM	25%	20,8%	X <sup>2</sup> =0,06	0,85
Trastorno ansiedad	0%	8,3%	X <sup>2</sup> =0,71	0,39
Esquizofrenia	12,5%	20,8%	X <sup>2</sup> =0,27	0,6
Trastorno por Uso de Sustancias	25%	4,2%	X <sup>2</sup> =3,06	0,14

TB-NOS (TB no especificado), <sup>a</sup> Prueba exacta de Fisher, <sup>b</sup> Padres y hermanos, <sup>c</sup> Abuelos y tíos

#### **1.4.3. Alteraciones en desarrollo psicomotor y del lenguaje**

No hay diferencias en la prevalencia de alteraciones del desarrollo entre pacientes con TB-NOS y TB-1/TB-2 (TB-NOS 37,5%, TB-1/TB-2 25%,  $p=0,65$ ).

#### **1.4.4. Consumo de sustancias**

No hay diferencias significativas en el consumo de sustancias entre ambos grupos (TB-NOS 25%, TB-1/TB-2 54,2%,  $p=0,229$ ). Por sustancia, tampoco hay diferencias significativas en el uso de cannabis (TB-NOS 12,5%, TB-1/TB-2 54,2%,  $p=0,053$ ), alcohol (TB-NOS 0%, TB-1/TB-2 33,3%,  $p=0,081$ ) y tabaco (TB-NOS 0%, TB-1/TB-2 29,2%,  $p=0,15$ ). No había fumadores en el grupo de pacientes con TB-NOS.

#### **1.4.5. Perfil metabólico**

No hay diferencias significativas entre los dos grupos en relación a obesidad, incremento de presión arterial, triglicéridos, HDL y glucosa. Tampoco hay diferencias significativas en la prevalencia de síndrome metabólico (TB-NOS 12,5%, TB-1/TB-2 4,2%,  $p=0,44$ ) y de riesgo para síndrome metabólico (TB-NOS 37,5%, TB-1/TB-2 33,3%,  $p=0,87$ ).

#### **1.4.6. Comorbilidad psiquiátrica**

El 62,5% de los pacientes con TB-NOS presentaban comorbilidad psiquiátrica respecto al 29,2% de aquellos con TB-1/TB-2. Sin embargo, no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,11$ ). De forma específica, entre ambos grupos tampoco hay diferencias significativas en la prevalencia de TDAH, TOD y TUS como trastornos comórbidos.

#### **1.4.7. Historia previa de síntomas**

La edad media (DS) de inicio de síntomas de cualquier tipo previos al diagnóstico era menor para el TB-NOS respecto al grupo de TB-1/TB-2, las edades medias eran 8,63 (4,62) y 12,04 (4,35), respectivamente. Sin embargo, dicha diferencia no es significativa en nuestra muestra ( $p=0,11$ ). Por el contrario, la edad de inicio de los primeros síntomas afectivos de cualquier tipo sí es significativamente menor en el grupo de TB-NOS respecto a TB-1/TB-2. La edad media era para TB-NOS de 8,38 (3,02) y para TB-1/TB-2 de 13,08 (3,75) ( $U_{\text{Mann-Whitney}}=30,5$ ,  $d_{\text{Cohen}}=1,16$ ,  $p=0,003$ ).

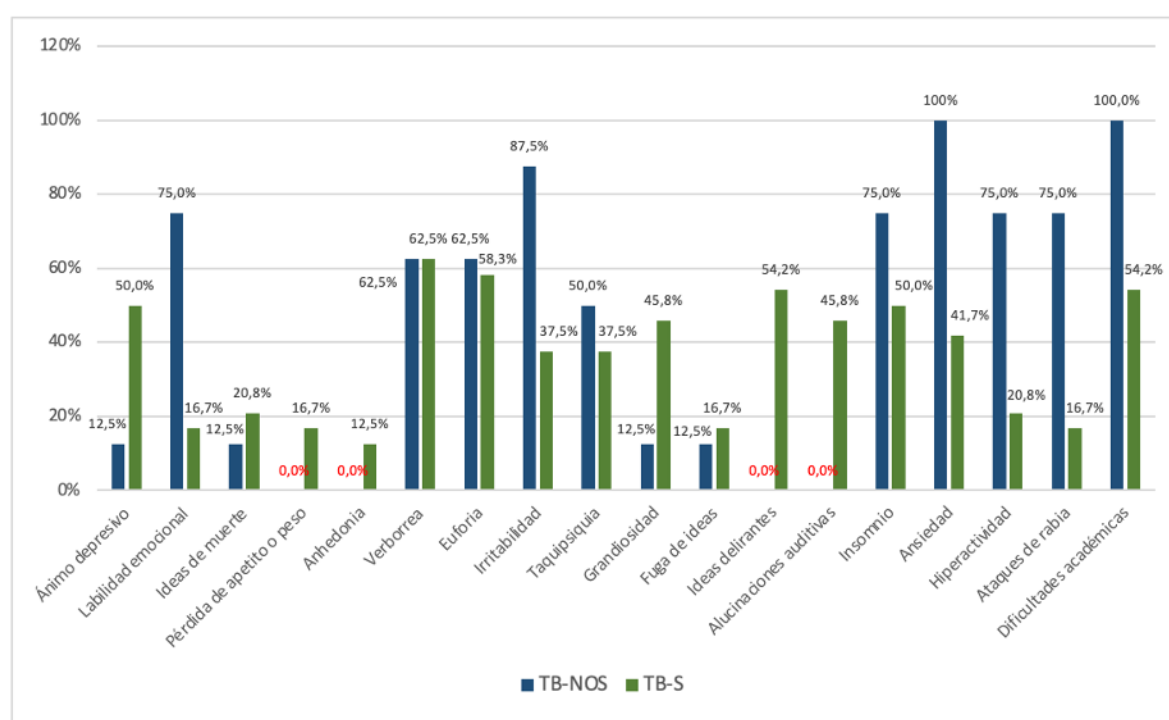
En relación a cada síntoma (**Tabla 39, Figura 39**), en pacientes con TB-NOS respecto a aquellos con TB-1/TB-2, era más frecuente antes del diagnóstico la presencia de labilidad emocional ( $p=0,005$ ), irritabilidad ( $p=0,037$ ), ansiedad ( $p=0,004$ ), hiperactividad ( $p=0,01$ ), ataques de rabia ( $p=0,005$ ) y dificultades académicas ( $p=0,02$ ). En ningún paciente con TB-NOS se reportaba como síntoma previo la presencia de ideas delirantes o alucinaciones.

**Tabla 39.** Diferencias en síntomas previos entre TB-NOS y TB-1/TB-2.

	TB-NOS	TB-1/TB-2	$\chi^2$ (a)	p	OR (IC) <sup>b</sup>	TE <sup>c</sup>
<b>Síntomas depresivos</b>						
Ánimo depresivo	12,5%	50%	$\chi^2=3,49$	0,1	<b>15 (2,18-103)</b>	<b>1,87</b>
Labilidad emocional	75%	16,7%	$\chi^2=9,5$	<b>0,005</b>		
Ideas de muerte	12,5%	20,8%	$\chi^2=0,27$	0,52		
Pérdida de apetito o peso	12,5%	16,7%	$\chi^2=0,07$	0,63		
Anhedonia	0%	12,5%	$\chi^2=1,1$	0,55		
<b>Síntomas maniformes</b>						
Verborrea	62,5%	62,5%	$\chi^2=0,0$	1	<b>11,6 (1,2-110,9)</b>	<b>1,5</b>
Euforia	62,5%	58,3%	$\chi^2=0,04$	0,88		
Irritabilidad	87,5%	37,5%	$\chi^2=6,0$	<b>0,037</b>		
Taquipsiquia	50%	37,5%	$\chi^2=0,38$	0,68		
Grandiosidad	12,5%	45,8%	$\chi^2=2,84$	0,2		
Fuga de ideas	12,5%	16,7%	$\chi^2=0,07$	0,83		
<b>Síntomas psicóticos</b>						
Ideas delirantes	0%	54,2%	$\chi^2=7,92$	<b>0,01</b>	<b>1,72 (1,17-2,53)</b>	<b>0,29</b>
Alucinaciones auditivas	0%	45,8%	$\chi^2=5,58$	<b>0,02</b>	<b>1,61 (1,15-2,25)</b>	<b>0,26</b>
<b>Otros síntomas</b>						
Insomnio	75%	50%	$\chi^2=1,52$	0,41	<b>0,55 (0,36-0,84)</b>	<b>0,26</b>
Ansiedad	100%	41,7%	$\chi^2=8,29$	<b>0,004</b>		
Hiperactividad	75%	20,8%	$\chi^2=7,8$	<b>0,01</b>		
Ataques de rabia	75%	16,7%	$\chi^2=9,5$	<b>0,005</b>		
<b>Dificultades académicas</b>						
	100%	54,2%	$\chi^2=5,58$	<b>0,02</b>	<b>0,61 (0,44-0,86)</b>	<b>0,27</b>

TB-NOS (TB no especificado), <sup>a</sup>Prueba exacta de Fisher, <sup>b</sup>Odds Ratio (Intervalo de confianza de 95%), <sup>c</sup>Tamaño del efecto (d Cohen)

**Figura 39.** Síntomas específicos previos al diagnóstico en pacientes con TB-NOS y TB-1/TB-2.



### 1.4.8. Ajuste premórbido (PAS)

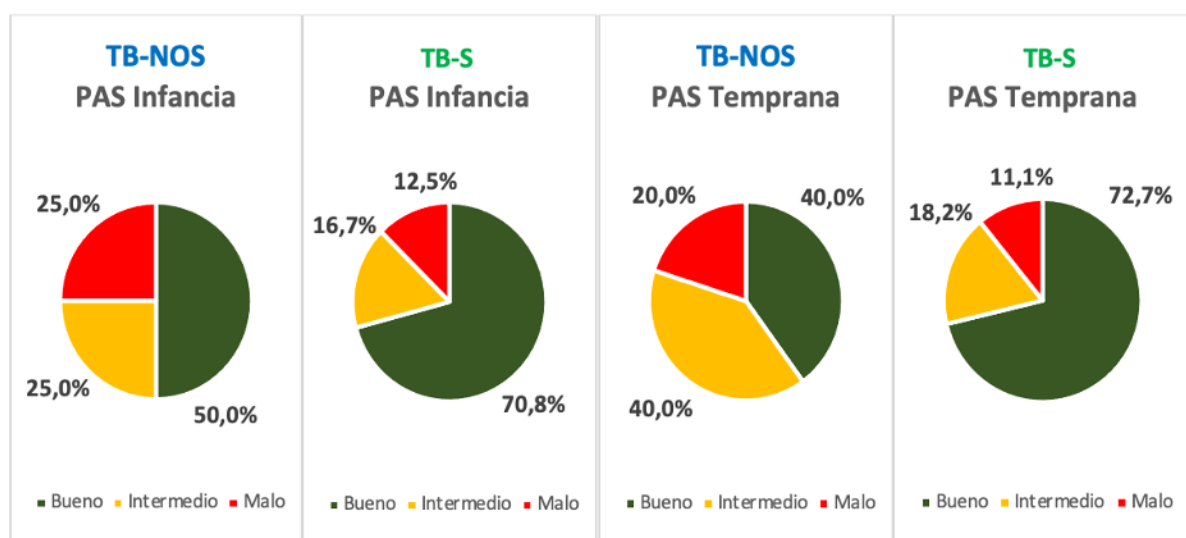
Se consideraron tres categorías de ajuste premórbido para cada subescala según puntuación: PAS infancia (Bueno <8, Intermedio 8-12 y malo >12), PAS temprana (Bueno <10, Intermedio 10-15, Malo >15) y PAS tardía (Bueno <10, Intermedio 10-15, Malo >15). Aunque el porcentaje de pacientes con ajuste premórbido malo durante la infancia y adolescencia temprana era mayor en TB-NOS que en TB-1/TB-2, no hay diferencias estadísticamente significativas (**Figura 40**). Si bien las puntuaciones medias en PAS infancia, PAS temprana y la suma de ambas, eran mayores en los pacientes con TB-NOS respecto a aquellos con TB-1/TB-2, tampoco hay diferencias estadísticamente significativas (**Tabla 40**). Respecto al resto de subescalas, es importante señalar que no es razonable realizar comparaciones válidas con PAS tardía, ya que solo se puede aplicar a pacientes con edad entre 16 y 18 años de edad, y en el grupo de TB-NOS solo hay un individuo que cumple dicha condición mientras que en el de TB-1/TB-2 hay 16 individuos. Por la misma razón, PAS Total y PAS completa tampoco mostraría datos válidos debido a que ambas incorporan la puntuación obtenida en PAS tardía.

**Tabla 40.** Diferencias en ajuste premórbido según PAS entre pacientes con TB-NOS y TB-1/TB-2.

	TB-NOS	TB-1/TB-2	T <sup>a</sup>	p
<b>PAS Infancia</b>	7,88 (4,99)	5,88 (4,16)	T=1,12	0,27
<b>PAS Temprana</b>	11,6 (6,14)	7,73 (4,39)	T=1,65	0,11
<b>PAS Infancia + Temprana</b>	19,6 (10,18)	13,32 (7,03)	T=1,66	0,1
<b>PAS General</b>	13,25 (7,63)	13,38 (7,47)	T=-0,041	0,96

TB-NOS (TB no especificado), <sup>a</sup>T de Student

**Figura 40.** Nivel de ajuste premórbido según PAS en pacientes con TB-NOS y TB-1/TB-2 durante infancia y adolescencia temprana.

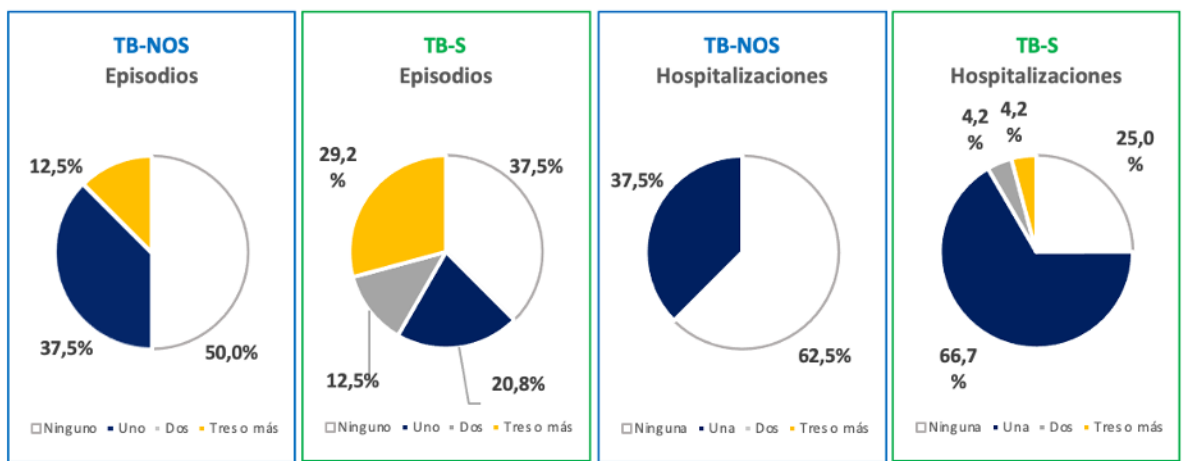


### 1.4.9. Curso previo de la enfermedad

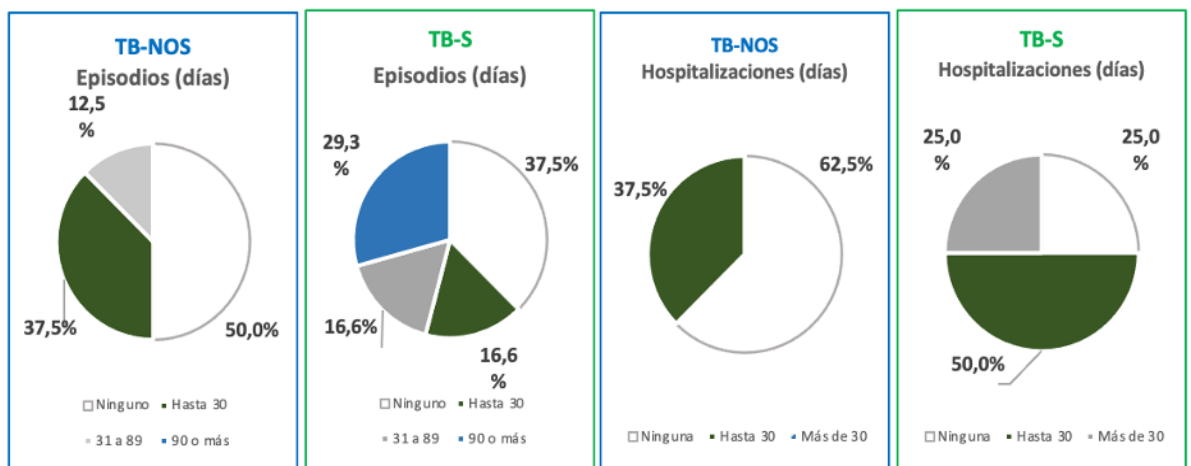
El porcentaje de pacientes que había tenido un episodio afectivo previo a la inclusión en el estudio era de 50% para TB-NOS y de 72,5% para TB-1/TB-2 ( $p=0,68$ ), mientras que el porcentaje de pacientes que había tenido al menos una hospitalización era de 37,5% para TB-NOS y de 75% para TB-1/TB-2 ( $p=0,08$ ) (**Figura 41**). La duración en intervalos de días de los episodios y hospitalizaciones previas se representa en la **Figura 42**.

Respecto a las diferencias en la duración, los pacientes con TB-NOS habían tenido una duración media (DS) menor de episodios afectivos respecto a aquellos con TB-1/TB-2, pero las diferencias no son significativas, para TB-NOS la duración media fue de 17,8 (28,1) días y para TB-1/TB-2 67,5 (104,6) días ( $p=0,25$ ). La duración media (DS) de las hospitalizaciones previas era menor para TB-NOS respecto a TB-1/TB-2, pero tampoco hay diferencias significativas, para TB-NOS la duración media fue de 6,3 (11) días y para TB-1/TB-2 de 25,1 (32,3) días ( $p=0,07$ ).

**Figura 41.** Número de episodios y hospitalizaciones previas en pacientes con TB-NOS y TB-1/TB-2.



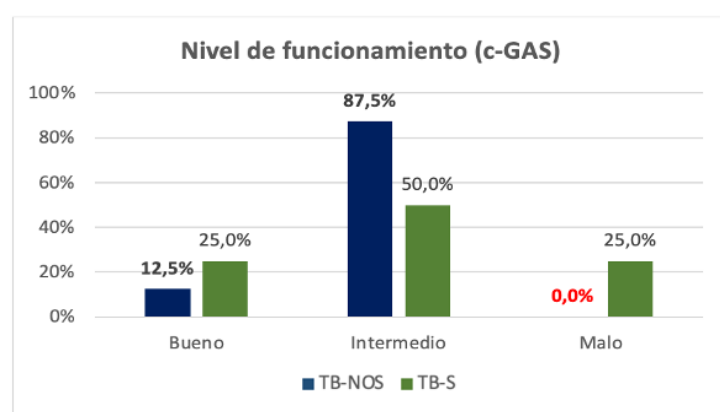
**Figura 42.** Duración de episodios y hospitalizaciones previas en pacientes con TB-NOS y TB-1/TB-2.



#### 1.4.10. Funcionamiento según c-GAS

En el funcionamiento evaluado por GAS no hay diferencias significativas ( $p=0,65$ ) en las puntuaciones medias (DS) entre pacientes con TB-NOS y TB-1/TB-2, los valores son de 58,5 (9,5) puntos y 60 (17) puntos, respectivamente. Según puntuación de c-GAS, los pacientes se agruparon en tres categorías de funcionamiento: bueno (71-100), intermedio (50-70) y malo (0-49). La prevalencia por nivel de funcionamiento en cada grupo se representa en la **Figura 43**. No hay diferencias significativas entre pacientes con TB-NOS y TB-1/TB-2.

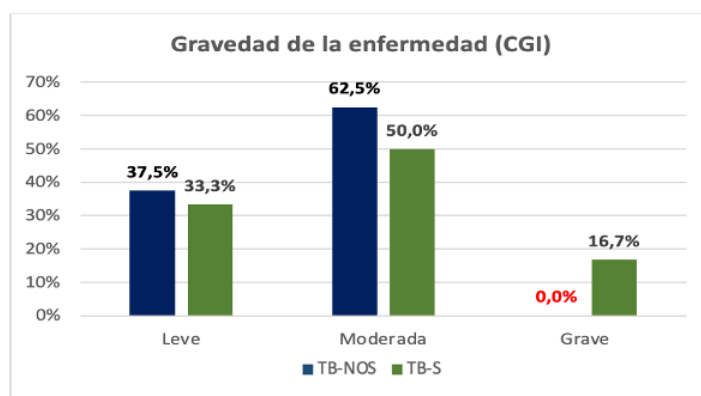
**Figura 43.** Nivel de funcionamiento según c-GAS en pacientes con TB-NOS y TB-1/TB-2.



#### 1.4.11. Gravedad de la enfermedad

La distribución en la gravedad de la enfermedad de acuerdo a CGI en los pacientes con TB-NOS y TB-1/TB-2 se representa en la **figura 44**. Se han definido 3 categorías según opciones marcadas en CGI: leve (muy levemente enfermo y levemente enfermo), moderada (moderadamente enfermo y marcadamente enfermo) y grave (gravemente enfermo y extremadamente enfermo). No hay diferencias estadísticamente significativas en la gravedad de la enfermedad entre pacientes con TB-NOS y TB-1/TB-2.

**Figura 44.** Gravedad de la enfermedad según CGI en pacientes con TB-NOS y TB-1/TB-2.



## 2. MARCADORES DE INFLAMACIÓN, ESTRÉS OXIDATIVO Y NEURONALES

### 2.1. Diferencias entre pacientes con TB y controles

#### 2.1.1. Diferencias en marcadores de inflamación entre pacientes con TB y controles

En la **Tabla 41** se indica para cada marcador de inflamación el número de pacientes y controles incluidos, así como, la media, desviación estándar, valor “*p*” y tamaño del efecto. En la **Figura 45** se representan las diferencias en marcadores de inflamación entre pacientes con TB y controles.

Entre los resultados a destacar, los pacientes con TB respecto a los controles tienen niveles mayores de las citoquinas pro-inflamatorias 1L1- $\beta$  ( $p < 0,001$ ,  $d = 1,54$ ) y TNF- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ,  $d = 1,11$ ). Sin embargo, los pacientes con TB poseen niveles menores de la enzima convertidora de TNF $\alpha$  (TACE) ( $p < 0,001$ ,  $d = 1,33$ ). En relación a los receptores tipo 2 de TNF- $\alpha$ , los pacientes con TB presentan menos receptores respecto a controles ( $p = 0,035$ ,  $d = 0,71$ ).

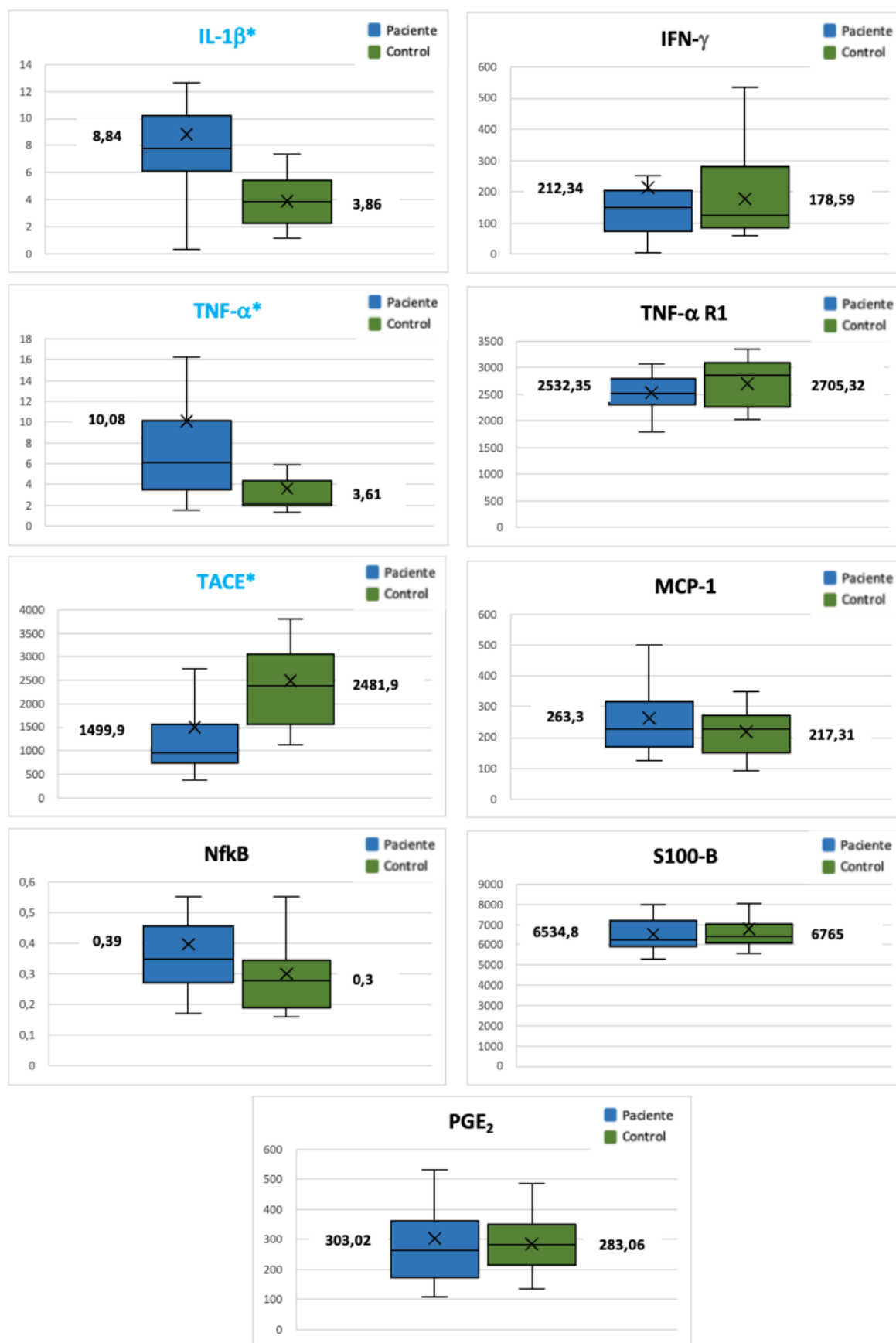
Por otro lado, los pacientes con TB respecto a los controles tienen niveles menores de la citoquina proinflamatoria IL-6 ( $p = 0,028$ ,  $d = 0,75$ ). Además, los pacientes con TB tienen niveles mayores de NO y menores de la prostaglandina anti-inflamatoria 15-d-PGJ<sub>2</sub> ( $p = 0,009$ ,  $d = 0,78$ ).

**Tabla 41.** Marcadores de inflamación en pacientes con TB y controles.

	TB	Control	TB/Control	U/T	p	TE <sup>a</sup>
<b>Pro-inflamatorios</b>						
* IL-1 $\beta$	8,84 (5,07)	3,86 (1,86)	32/21	U= 91,5 <sup>b</sup>	<0,001	1,54
* IL-6	23,64 (11,38)	54,53 (86,97)	21/18	U= 111 <sup>b</sup>	0,028	0,75
IFN- $\gamma$	212,34 (282,44)	178,59 (129,18)	21/18	U= 177 <sup>b</sup>	0,74	
* TNF- $\alpha$	10,08 (15,98)	3,61 (2,54)	32/21	U= 140,5 <sup>b</sup>	<0,001	1,11
TNF- $\alpha$ R1	2532,35 (37,5)	2705,32 (443,84)	21/18	U= 148 <sup>b</sup>	0,25	
* TACE	1499,9 (1447,6)	2481,9 (1163,9)	21/18	U= 66 <sup>b</sup>	<0,001	1,33
MCP1	263,3 (114,12)	217,31 (70,07)	32/21	U= 273 <sup>b</sup>	0,252	
NF-kB	0,39 (0,2)	0,3 (0,13)	20/17	U= 112 <sup>b</sup>	0,07	
S100-B	6534,8 (1028,6)	6705 (1051,1)	21/18	U= 157 <sup>b</sup>	0,36	
PGE <sub>2</sub>	303,02 (203,79)	283,06 (90,06)	32/21	U= 318 <sup>b</sup>	0,74	
* NO	20,91 (9,23)	12,22 (2,23)	32/21	U= 81,5 <sup>b</sup>	<0,001	1,64
iNOS	109,64 (53,65)	95,41 (25,54)	19/17	U= 158 <sup>b</sup>	0,91	
<b>Anti-inflamatorios</b>						
* TNF- $\alpha$ R2	371,63 (105,99)	456,93 (137,66)	21/18	U= 114 <sup>b</sup>	0,035	0,71
* 15-d-PGJ <sub>2</sub>	137,51 (38,62)	163,01 (33,86)	30/21	U= 178,5 <sup>b</sup>	0,009	0,78
IkB- $\alpha$	71,94 (36,77)	94,85 (31,97)	19/17	T= -1,98 <sup>c</sup>	0,05	
PPAR- $\gamma$	0,24 (0,15)	0,19 (0,11)	18/16	T= 0,937 <sup>c</sup>	0,35	

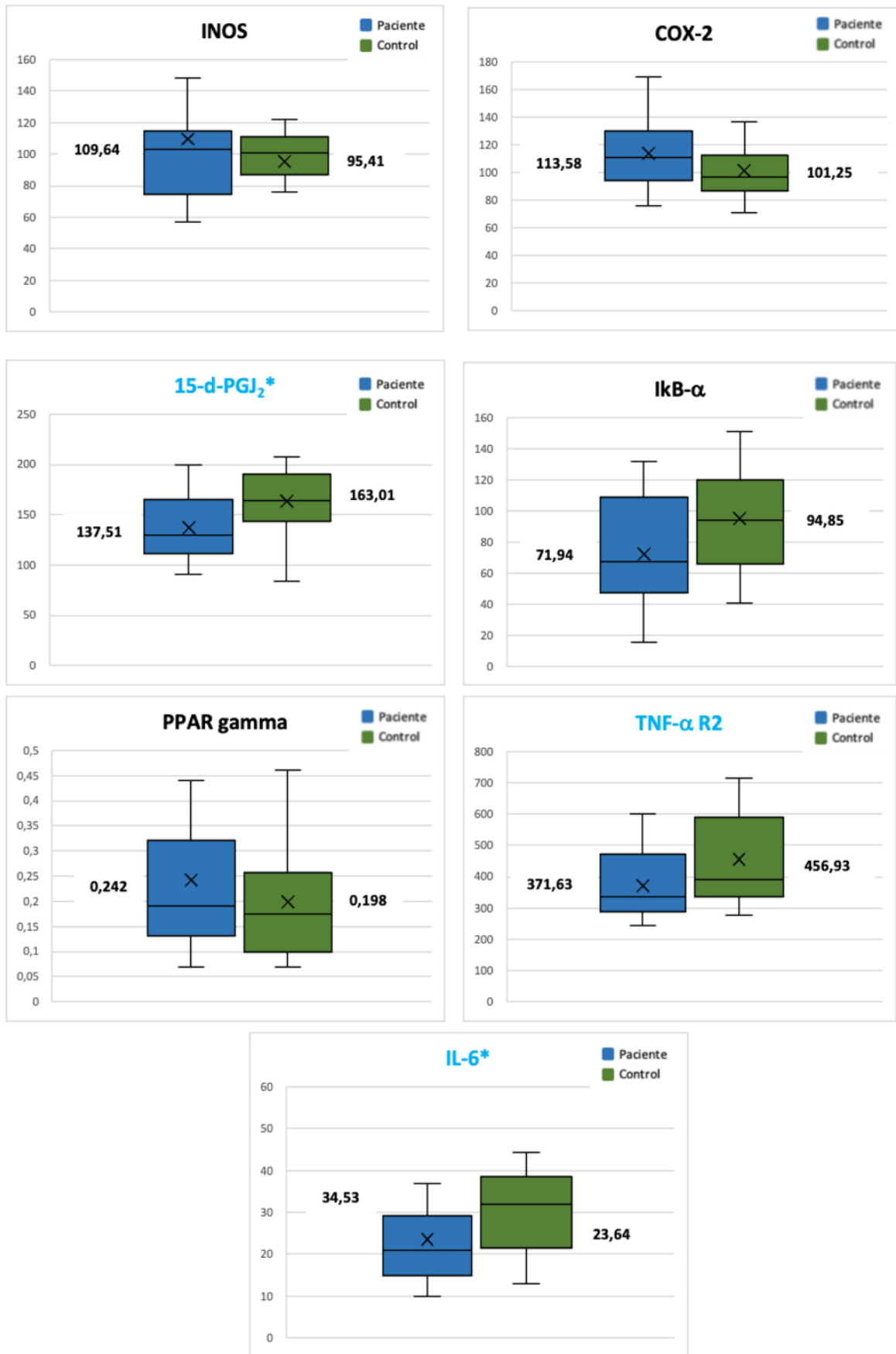
<sup>a</sup>p/c: paciente/control, <sup>a</sup>Tamaño del efecto (d de Cohen), <sup>b</sup>U de ManN-Whitney, <sup>c</sup>T de Student

Figura 45. Marcadores de inflamación en pacientes con TB y controles.



\*El asterisco y el color azul indican que para ese marcador hay diferencias significativas entre los pacientes y controles.

**Figura 45.** Marcadores de inflamación en pacientes con TB y controles (continuación).



\*El asterisco y el color azul indican que para ese marcador hay diferencias significativas entre los pacientes y controles.

Durante los análisis se identificaron *outliers* para algunos marcadores de inflamación. En la **Tabla 42** se indican los marcadores, los casos y controles excluidos y los valores estadísticos tras repetir los análisis excluyendo los *outliers*. No se incluyen en dicha tabla los marcadores en los que no se identificaron *outliers*. Solo en IL-6 cambio el resultado, perdiendo significancia estadística las diferencias entre pacientes con TB y CS. Se han excluido como *outliers* para IL-6 a 9BP/control y 17BP/control, ambos casos son varones y tenían valores de IL-6 superiores al resto de pacientes y controles (141,58 y 384,32 respectivamente). Sin embargo, no se han identificado causas atribuibles a dichas cifras. No presentaban en el momento de su inclusión y posterior evaluación enfermedades médicas agudas y/o crónicas, ni estaban bajo tratamiento farmacológico.

**Tabla 42.** Marcadores de inflamación en pacientes con TB y controles. Excluidos outliers.

	TB	Control	TB/Control	U/T	p	TE <sup>a</sup>
<b>Pro-inflamatorios</b>						
* IL1-β <sup>1</sup>	8,36 (4,34)	3,86 (1,86)	31/21	U= 91,5 <sup>b</sup>	<0,001	1,52
* IL-6 <sup>10</sup>	23,64 (11,38)	28,47 (9,65)	21/16	T= -1,364 <sup>c</sup>	0,18	
IFN-γ <sup>2</sup>	139,9 (97,14)	178,59 (129,18)	19/18	U= 141 <sup>b</sup>	0,37	
* TNF-α <sup>3</sup>	7,38 (4,77)	3,61 (2,54)	31/21	U= 140,5 <sup>b</sup>	0,001	1,09
* TACE <sup>4</sup>	1081,4 (597,2)	2481,3 (1163,9)	19/18	U= 31 <sup>b</sup>	0,001	1,95
NF-kB <sup>5</sup>	0,36 (0,14)	0,3 (0,13)	19/17	U= 112 <sup>b</sup>	0,12	
S100-B <sup>6</sup>	6534,8 (1028,6)	6603,2 (820,8)	21/17	U= 157 <sup>b</sup>	0,54	
PGE <sub>2</sub> <sup>7</sup>	273,15 (115,81)	283,06 (90,06)	31/21	T= -0,33 <sup>c</sup>	0,74	
iNOS <sup>8</sup>	93,7 (25,93)	100,67 (13,93)	17/16	U= 114 <sup>b</sup>	0,44	
<b>Anti-inflamatorios</b>						
15-d-PGJ <sub>2</sub> <sup>9</sup>	133,5 (32,31)	163,01 (33,86)	29/21	T= -3,123 <sup>c</sup>	0,003	-0,89

Casos excluidos (3QS): <sup>1</sup>18BP; <sup>2</sup>14BP y 19BP; <sup>3</sup>40BP; <sup>4</sup>14BP y 19BP; <sup>5</sup>19BP, <sup>6</sup>4BPc, <sup>7</sup>35BP, <sup>8</sup>3BP, 8BP y 23BPc, <sup>9</sup>14BP, <sup>10</sup>9BPc y 17BPc.  
<sup>a</sup>Tamaño del efecto (d de Cohen), <sup>b</sup>U de ManN-Whitney, <sup>c</sup>T de Student

En resumen, según los resultados previos **los pacientes con TB tienen un incremento de las citoquinas proinflamatorias 1L1-βy TNF-α, una reducción de la prostaglandina anti-inflamatoria 15-d-PGJ<sub>2</sub> y de la citoquina proinflamatoria IL-6.** Curiosamente TACE, que promueve la liberación de TNF-α, está disminuida en pacientes con TB, quizás de forma compensatoria. Por otro lado, están disminuidos los niveles del receptor TNF-α R2 que promueve una actividad anti-inflamatoria. Sin embargo, con los resultados previos es posible decir que **el estado es predominantemente pro-inflamatorio en pacientes con TB respecto a controles sanos.**

### 2.1.2. Diferencias en marcadores de estrés oxidativo entre pacientes con TB y controles

En la **Tabla 43** se indica para cada marcador de estrés oxidativo el número de pacientes y controles incluidos en el análisis, así como, la media, desviación estándar, valor

“p” y tamaño del efecto. En la **Figura 46** se representan las diferencias en marcadores de estrés oxidativo entre pacientes con TB y controles.

Entre los resultados a destacar, los pacientes con TB respecto a los controles tienen niveles mayores de los marcadores de estrés oxidativo NO ( $p < 0,001$ ,  $d = 1,64$ ), MDA ( $p = 0,002$ ,  $d = 0,94$ ) GSGG ( $p < 0,001$ ,  $d = 1,53$ ). En relación a antioxidantes, los pacientes con TB respecto a los controles tienen niveles menores de TAS ( $p = 0,001$ ,  $d = 1,06$ ), GSH libre ( $p = 0,026$ ,  $d = 0,65$ ), GPx ( $p = -0,017$ ,  $d = -0,7$ ) y SOD ( $p = 0,041$ ,  $d = 0,59$ ).

De la misma forma que sucedió con los marcadores de inflamación, durante los análisis se identificaron *outliers* en algunos marcadores de estrés oxidativo. En la **Tabla 44** se indican los marcadores, los casos y controles excluidos y los valores estadísticos tras repetir los análisis excluyendo los *outliers*. No se presentaron variaciones relevantes en los resultados respecto al análisis previo que incluyó a todos los casos y controles para ningún marcador de estrés oxidativo.

**Tabla 43.** Marcadores de estrés oxidativo en pacientes con TB y controles.

	TB	Control	TB/Control	U/T	p	TE <sup>a</sup>
<b>Oxidante</b>						
* NO	20,91 (9,23)	12,22 (2,23)	32/21	U= 81,5 <sup>b</sup>	<b>&lt;0,001</b>	<b>1,64</b>
* MDA	2,03 (1,40)	0,92 (0,41)	32/21	U= 164,5 <sup>b</sup>	<b>0,002</b>	<b>0,94</b>
* GSGG	42,66 (18,61)	25,85 (16,09)	32/20	U= 86,5 <sup>b</sup>	<b>&lt;0,001</b>	<b>1,53</b>
iNOS	109,64 (53,65)	95,41 (25,54)	19/17	U= 158 <sup>b</sup>	0,91	
COX-2	113,58 (26,28)	101,25 (18,59)	19/17	T= 1,607 <sup>c</sup>	0,11	
<b>Anti-oxidante</b>						
* TAS	6,96 (1,7)	8,4 (0,69)	32/21	U= 147,5 <sup>b</sup>	<b>0,001</b>	<b>1,06</b>
GSH total	101,54 (43,72)	98,2 (27,81)	32/20	U= 310,5 <sup>b</sup>	0,85	
* GSH libre	62,08 (24,44)	72,44 (15,78)	32/20	U= 201,5 <sup>b</sup>	<b>0,026</b>	<b>0,65</b>
* GPx	955,89 (260,21)	1155,92 (317,07)	32/20	T= -2,478 <sup>c</sup>	<b>0,017</b>	<b>-0,7</b>
* SOD	69,4 (16,48)	85,15 (24,73)	32/20	U= 211,5 <sup>b</sup>	<b>0,041</b>	<b>0,59</b>
Catalasa	32,06 (5,12)	34,28 (6,84)	32/20	U= 224,5 <sup>b</sup>	0,07	

<sup>a</sup>Tamaño del efecto (d de Cohen), <sup>b</sup>U de ManN-Whitney, <sup>c</sup>T de Student

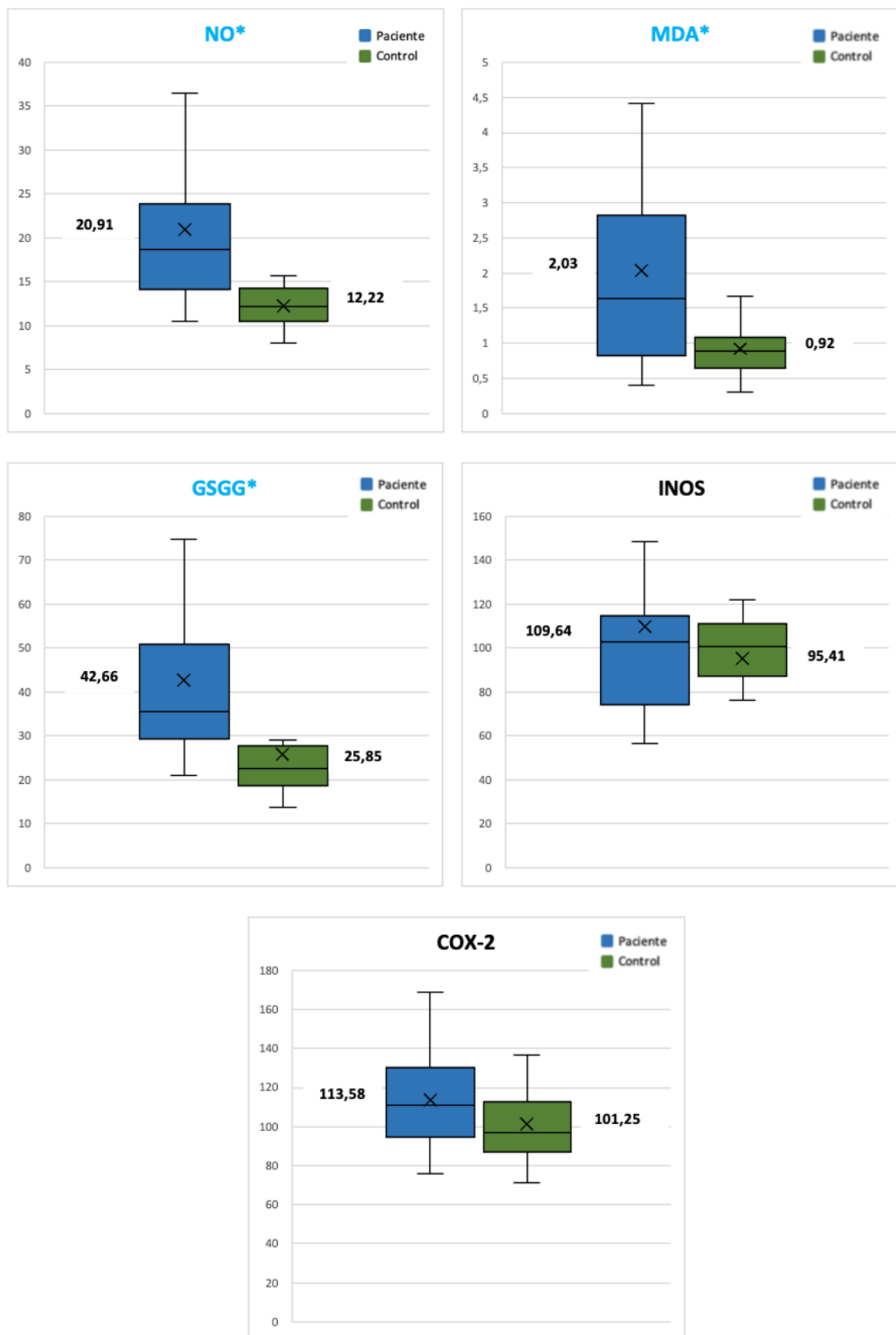
**Tabla 44.** Marcadores de estrés oxidativo en pacientes con TB y controles. Excluidos outliers.

	TB	Control	TB/Control	U/T	p	TE <sup>a</sup>
<b>Oxidante</b>						
* GSGG <sup>1</sup>	42,66 (18,61)	22,41 (4,8)	32/19	U= 55 <sup>b</sup>	<b>0,001</b>	<b>1,85</b>
iNOS <sup>2</sup>	93,7 (25,93)	100,67 (13,93)	17/16	U= 114 <sup>b</sup>	0,44	
<b>Anti-oxidante</b>						
GSH total <sup>3</sup>	101,54 (43,72)	92,85 (14,63)	32/19	U= 280 <sup>b</sup>	0,64	
Catalasa <sup>4</sup>	33,09 (3,24)	35,35 (5)	30/19	T= -1,92 <sup>c</sup>	0,06	

Casos excluidos (3QS): <sup>1</sup>19BPc; <sup>2</sup>3BP, 8BP y 23BPc; <sup>3</sup>19BPc; <sup>4</sup>1BP y 15BPc

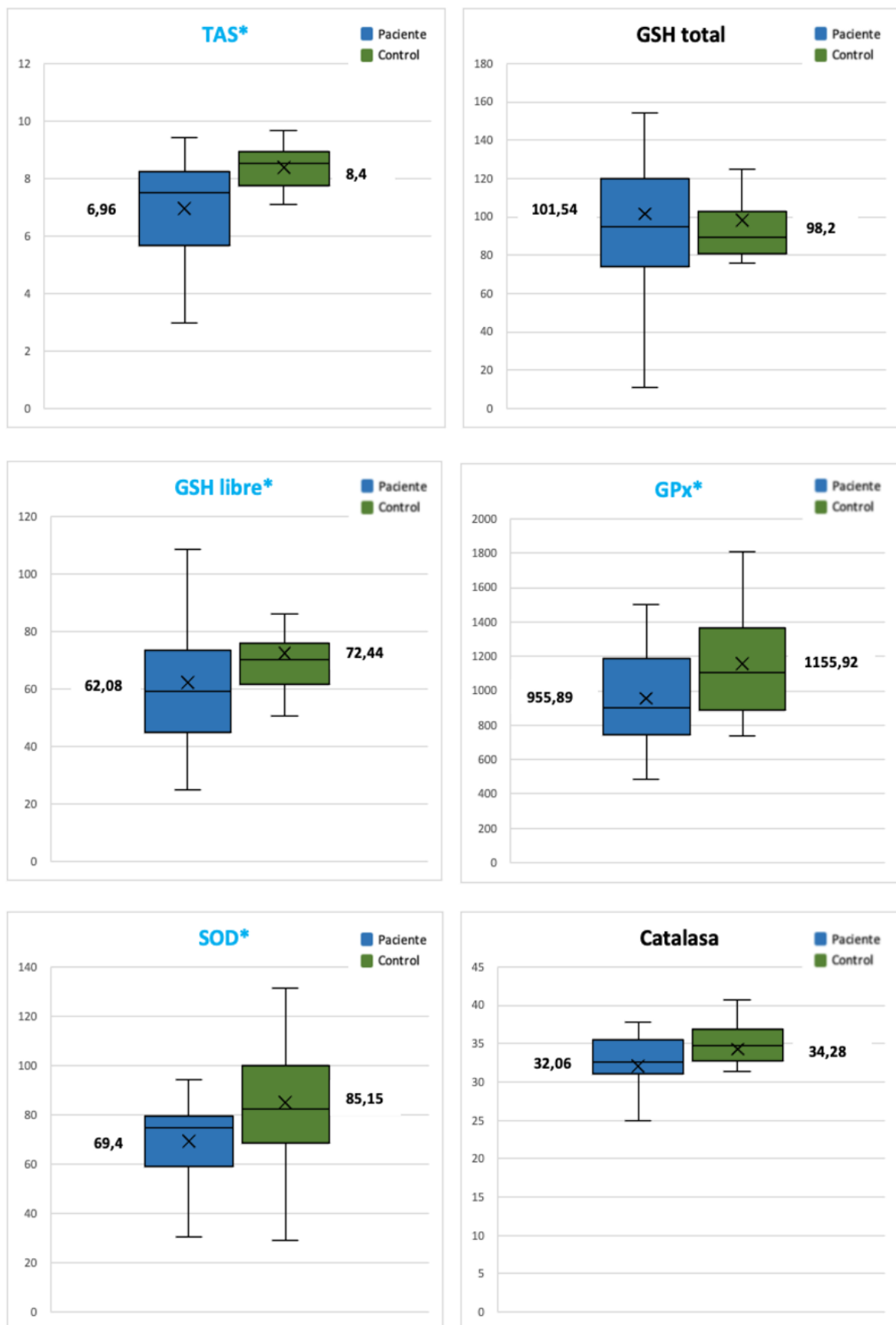
<sup>a</sup>Tamaño del efecto (d de Cohen), <sup>b</sup>U de ManN-Whitney, <sup>c</sup>T de Student

**Figura 46.** Marcadores de estrés oxidativo en pacientes con TB y controles.



\*El asterisco y el color azul indican que para ese marcador hay diferencias significativas entre los pacientes y controles.

**Figura 46.** Marcadores de estrés oxidativo en pacientes con TB y controles (continuación).



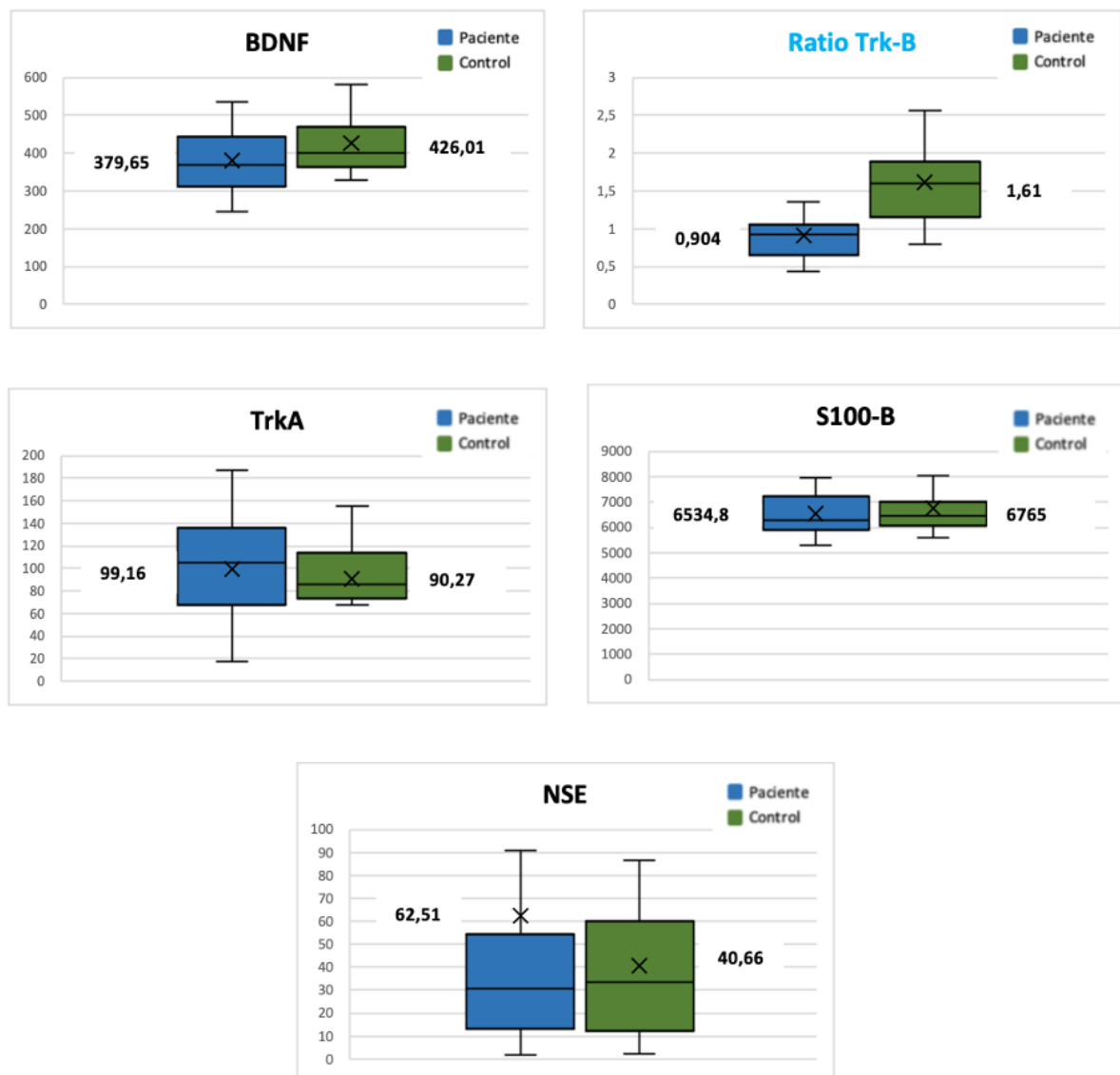
\*El asterisco y el color azul indican que para ese marcador hay diferencias significativas entre los pacientes y controles.

En resumen, según los resultados previos **los pacientes con TB tienen un incremento de los oxidantes NO, MDA y GSSG**. Por otro lado, presentan **una reducción de los antioxidantes TAS, GSH libre y de los niveles de las enzimas GPx y SOD**. Con los resultados previos es posible decir que **el estado es predominantemente pro-oxidante en pacientes con TB respecto a controles sanos**.

### 2.1.3. Diferencias en marcadores neuronales entre pacientes con TB y controles

En la **Tabla 45** se indica para cada marcador neuronal el número de pacientes y controles incluidos, así como, la media, desviación estándar, valor “*p*” y tamaño del efecto. En la **Figura 47** se representan las diferencias en marcadores de inflamación entre pacientes con TB y controles.

**Figura 47.** Marcadores neuronales en pacientes con TB y controles.



\*El asterisco y el color azul indican que para ese marcador hay diferencias significativas entre los pacientes y controles.

**Tabla 45. Marcadores neuronales en pacientes con TB y controles.**

	TB	Control	TB/Control	U/T	p	TE <sup>a</sup>
<b>Marcadores neuronales</b>						
<b>BDNF</b>	379,65 (82,44)	426,01 (91,56)	21/18	T= -1,664 <sup>c</sup>	0,1	
<b>* Ratio TrK-B</b>	0,9 (0,35)	1,61 (0,48)	19/17	T= -5,016 <sup>c</sup>	<b>&lt;0,001</b>	<b>-1,675</b>
<b>NSE</b>	62,51 (96,58)	40,66 (34,21)	21/18	U= 183,5 <sup>b</sup>	0,87	
<b>TrK-A</b>	99,16 (44,09)	90,27 (32,05)	19/17	T= 0,685 <sup>c</sup>	0,49	
<b>S100-B<sup>1</sup></b>	6534,8 (1028,6)	6705 (1051,1)	21/18	U= 157 <sup>b</sup>	0,36	

<sup>a</sup>Tamaño del efecto (d de Cohen), <sup>b</sup>U de ManN-Whitney, <sup>c</sup>T de Student,

Los valores de ratio de TrKB son menores en los pacientes con TB respecto a los controles sanos ( $p < 0,001$ ,  $d = -1,675$ ). No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con TB y los controles sanos en los otros marcadores neuronales.

Durante los análisis se identificaron outliers solo en el caso de NSE. Al repetirse el análisis excluyendo a los outliers, que en este caso eran 21BP y 28 BP, se obtiene una media (DS) en los niveles de NSE de 34,97 (30,22) y 40,66 (34,21), para pacientes con TB y controles sanos respectivamente. Sin embargo, esta diferencia tampoco es significativa estadísticamente ( $p = 0,18$ ).

En resumen, los **pacientes con TB tienen valores de ratio de TrKB menores**, lo que indica que hay una **menor expresión del receptor TrKB**, y, por consiguiente, **una menor activación del BDNF**.

#### **2.1.4. Marcadores de inflamación, estrés oxidativo y neuronales controlados por confusores**

Se ha realizado una regresión logística múltiple para evaluar la asociación entre el TB y los niveles de los marcadores de inflamación, estrés oxidativo y neuronales. En el modelo además de los niveles de los marcadores, se han introducido como potenciales confusores las variables correspondientes a sexo, IMC, uso de cannabis, uso de tabaco y tratamiento antipsicótico. Los resultados para cada marcador se resumen en la **Tabla 46**.

Tras controlar por confusores resultan asociadas positivamente a TB las citoquinas pro-inflamatorias IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ , y los determinantes del estado pro-oxidante NO, MDA y GSGG. Por el contrario, resultan asociadas negativamente a TB la prostaglandina anti-inflamatoria 15-d-PGJ2, el receptor que participa en la modulación de la respuesta inmune TNF- $\alpha$ -R2, y las enzimas antioxidantes GPx, SOD y catalasa. También el receptor de una citoquina pro-inflamatoria TNF- $\alpha$ -R1, la enzima TACE y el estatus total antioxidante (TAS).

Respecto a los marcadores neuronales están asociados negativamente al TB el BDNF y la ratio de TrkB (Tabla 46).

**Tabla 46.** Asociación entre marcadores de inflamación y estrés oxidativo y TB.

	<i>B</i>	<i>SE</i> <sup>a</sup>	Wald	OR (95% IC) <sup>b</sup>	<i>p</i>
<b>Pro-inflamatorios</b>					
* IL-1 $\beta$	0,488	0,161	9,215	<b>1,629 (1,189-2,232)</b>	<b>0,002</b>
IL-6	-0,049	0,039	1,559	0,952 (0,882-1,028)	0,212
IFN- $\gamma$	-0,003	0,004	0,694	0,997 (0,990-1,004)	0,405
* TNF- $\alpha$	0,449	0,157	8,142	<b>1,567 (1,151-2,132)</b>	<b>0,004</b>
* TNF- $\alpha$ R1	-0,003	0,001	4,382	<b>0,997 (0,995-1,000)</b>	<b>0,036</b>
* TACE	-0,006	0,003	5,341	<b>0,994 (0,989-0,999)</b>	<b>0,021</b>
MCP1	0,007	0,004	2,950	1,007 (0,999-1,015)	0,086
NF-kB	3,682	2,899	1,613	39,714 (0,135-11661,61)	0,204
PGE <sub>2</sub>	-0,001	0,003	0,034	0,999 (0,993-1,006)	0,854
<b>Anti-inflamatorios</b>					
* 15-d-PGJ <sub>2</sub>	-0,032	0,012	7,097	<b>0,968 (0,946-0,992)</b>	<b>0,008</b>
IkB- $\alpha$	-0,012	0,012	1,063	0,988 (0,965-1,011)	0,302
PPAR- $\gamma$	4,347	3,251	1,788	77,224 (0,132-45,15814)	0,181
* TNF- $\alpha$ R2	-0,016	0,006	6,108	<b>0,984 (0,972-0,997)</b>	<b>0,013</b>
<b>Oxidante</b>					
* NO	0,612	0,223	7,516	<b>1,844 (1,191-2,855)</b>	<b>0,006</b>
* MDA	1,584	0,651	5,917	<b>4,873 (1,360-17,460)</b>	<b>0,015</b>
* GSGG	0,327	0,120	7,455	<b>1,387 (1,097-1,754)</b>	<b>0,006</b>
iNOS	-0,011	0,020	0,325	0,989 (0,950-1,028)	0,569
COX-2	0,007	0,022	0,102	1,007 (0,964-1,052)	0,749
<b>Anti-oxidante</b>					
* TAS	-0,976	0,398	6,026	<b>0,377 (0,173-0,821)</b>	<b>0,014</b>
GSH total	0,006	0,010	0,287	1,006 (0,985-1,026)	0,592
GSH libre	-0,026	0,018	2,114	0,974 (0,941-1,009)	0,146
* GPx	-0,004	0,001	6,301	<b>0,996 (0,994-0,999)</b>	<b>0,012</b>
* SOD	-0,043	0,021	4,090	<b>0,958 (0,919-0,999)</b>	<b>0,043</b>
* Catalasa	-0,263	0,122	4,682	<b>0,769 (0,606-0,976)</b>	<b>0,030</b>
<b>Marcadores neuronales</b>					
* BDNF	-0,012	0,006	3,975	<b>0,988 (0,976-1,000)</b>	<b>0,046</b>
* Ratio TrK-B	-4,461	1,659	7,231	<b>0,012 (0,000-0,298)</b>	<b>0,007</b>
TrK-A	0,002	0,010	0,023	1,002 (0,982-1,022)	0,880
NSE	-0,014	0,014	0,975	0,986 (0,959-1,014)	0,323
S100-B	0,000	0,000	0,802	1,000 (0,999-1,000)	0,370

<sup>a</sup>Error estándar, <sup>b</sup>Odds Ratio (Intervalo de confianza de 95%),

## 2.2. Marcadores de inflamación, estrés oxidativo y neuronales en TB-NOS

### 2.2.1. Diferencias en marcadores de inflamación entre pacientes con TB-NOS y TB-1/TB-2

En la **Tabla 47** se indica para cada marcador de inflamación el número de pacientes incluidos en cada grupo, la media, desviación estándar y valor “*p*”. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en marcadores de inflamación entre pacientes con TB no especificado (TB-NOS) y pacientes con TB-1/TB-2. Solo se ha evidenciado una

tendencia hacia la significancia, con valores menores en TB-NOS respecto a TB-1/TB-2 en IL-6 ( $p=0,06$ ).

**Tabla 47.** Marcadores de inflamación en pacientes con TB-NOS y TB-1/TB-2.

	TB-NOS	TB-1/TB-2	TB-NOS/ TB-1 y TB-2	U <sup>a</sup> /T <sup>b</sup>	p
<b>Pro-inflamatorios</b>					
IL-1 $\beta$	6,66 (3,14)	9,57 (5,42)	8/23	U=72	0,38
IL-6	15,81 (4,7)	25,84 (11,79)	4/17	U=13	<b>0,06</b>
IFN- $\gamma$	184,81 (164,86)	218,82 (307,22)	4/15	U=22	0,46
TNF- $\alpha$	16,59 (31,45)	7,91 (4,87)	7/24	U=56	0,19
TNF- $\alpha$ R1	2554,23 (552,94)	2527,2 (261,79)	4/17	T=0,14	0,88
TACE	977,84 (233,54)	1622,78 (1589,1)	4/15	U=29	0,86
MCP1	236,36 (101,71)	272,28 (118,62)	8/24	T= -0,76	0,45
NF- $\kappa$ B	0,37 (0,06)	0,40 (0,22)	4/15	U= 24,5	0,59
S100-B	6021,9 (399,3)	6655,5 (1100,6)	4/17	U= 24	0,41
PGE <sub>2</sub>	279,37 (135,69)	310,9 (223,85)	8/23	T=0,17	0,64
iNOS	94,89 (25,95)	113,58 (58,97)	4/13	T=0,10	0,92
COX-2	101,27 (19,71)	116,87 (27,38)	4/15	T=-1,05	0,3
<b>Anti-inflamatorios</b>					
TNF- $\alpha$ R2	352,6 (93,2)	376,11 (110,9)	4/17	T= -0,39	0,7
15-d-PGJ <sub>2</sub>	131,09 (23,04)	139,47 (42,47)	7/22	T= -0,223	0,15
I $\kappa$ B- $\alpha$	87,12 (37,05)	67,9 (36,89)	4/15	T=20	0,35
PPAR- $\gamma$	0,35 (0,23)	0,21 (0,11)	4/14	U=16,5	0,23

TB-NOS (TB no especificado), <sup>a</sup>U de Mann-Whitney, <sup>b</sup>T de Student

## 2.2.2. Diferencias en marcadores de estrés oxidativo entre pacientes con TB-NOS y TB-1/TB-2

**Tabla 48.** Marcadores de estrés oxidativo en pacientes con TB-NOS y TB-1/TB-2.

	TB-NOS	TB-1/TB-2	TB-NOS/ TB-1 y TB2	U <sup>a</sup> /T <sup>b</sup>	p	TE <sup>c</sup>
<b>Oxidante</b>						
NO	24,32 (12,37)	19,77 (7,93)	8/24	T=1,22	0,23	
MDA	1,23 (0,8)	2,3 (1,47)	8/24	U=55	<b>0,07</b>	
GSGG	43,49 (15,36)	42,38 (19,87)	8/24	U=84	0,62	
iNOS	94,89 (25,95)	113,58 (58,97)	4/13	T=0,10	0,92	
COX-2	101,27 (19,71)	116,87 (27,38)	4/15	T=-1,05	0,3	
<b>Anti-oxidante</b>						
TAS	8,1 (1,12)	6,58 (1,71)	8/24	T=2,33	<b>0,02</b>	<b>0,95</b>
GSH total	110,98 (40,07)	98,39 (45,23)	8/24	T=0,69	0,49	
GSH libre	67,53 (28,66)	60,26 (23,26)	8/24	T=0,72	0,47	
GPx	923,25 (358,57)	966,76 (227,24)	8/24	U=84,5	0,62	
SOD	71,11 (16,92)	68,83 (16,66)	8/24	U=93,5	0,91	
Catalasa	31,03 (6,27)	32,41 (4,79)	7/23	U=79	0,86	

TB-NOS (TB no especificado), <sup>a</sup>T de Student, <sup>b</sup>U de ManN-Whitney, <sup>c</sup>Tamaño del efecto (d de Cohen).

En la **Tabla 48** se indica para cada marcador de estrés oxidativo el número de pacientes incluidos para cada grupo, la media, desviación estándar, valor “p” y tamaño del efecto. Solo se identificaron diferencias significativas en un marcador de estrés oxidativo, los

pacientes con TB-NOS tienen niveles significativamente mayores de TAS respecto a los pacientes con TB-1/TB-2 ( $p=0,02$ ,  $d=0,95$ ). También existe una ligera tendencia hacia la significancia, respecto a la diferencia en los niveles de MDA entre ambos grupos ( $p=0,07$ ), con niveles menores en TB-NOS respecto a TB-1/TB-2.

### 2.2.3. Diferencias en marcadores neuronales entre pacientes con TB-NOS y TB-1/TB-2

En la **Tabla 49** se indica para cada neurotrofina el número de pacientes incluidos para cada grupo, la media, desviación estándar, valor “ $p$ ” y tamaño del efecto. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los marcadores neuronales entre pacientes con TB no especificado y pacientes con TB-1/TB-2. Solo se ha evidenciado una tendencia hacia la significancia con valores mayores en TB-NOS respecto a TB-1/TB-2 en NSE ( $p=0,06$ ).

**Tabla 49.** Marcadores neuronales en pacientes con TB-NOS y TB-1/TB-2.

	TB-NOS	TB-1/TB-2	TB-NOS/ TB-1 y TB-2	U <sup>a</sup> /T <sup>b</sup>	p
<b>Marcadores neuronales</b>					
<b>BDNF</b>	390,03 (65,58)	377,2 (87,49)	4/17	T= 0,27	0,78
<b>TrK-B</b>	0,85 (0,33)	0,91 (0,36)	4/15	T= -0,32	0,75
<b>NSE</b>	141,71 (186,51)	43,87 (56,57)	3/16	U=13	<b>0,06</b>
<b>TrK-A</b>	122,08 (31,65)	93,05 (45,77)	4/15	T=1,18	0,25
<b>S100-B</b>	6021,9 (399,3)	6655,5 (1100,6)	4/17	U= 24	0,41

TB-NOS (TB no especificado), <sup>a</sup>U de Mann-Whitney, <sup>b</sup>T de Student

En resumen, **el estatus total antioxidante (TAS) es el único marcador en el que hay diferencias significativas entre pacientes con TB-NOS y TB-1/TB-2, con niveles mayores en TB-NOS respecto a TB-1/TB-2.**

## 2.3. Marcadores de inflamación y estrés oxidativo y su relación con variables clínicas en pacientes con TB

### 2.3.1. Antecedentes psiquiátricos familiares

Los pacientes con antecedentes psiquiátricos familiares no presentan niveles diferentes de marcadores de inflamación y estrés oxidativo respecto a aquellos que no poseen dichos antecedentes (**Tabla 50**). Solo hay una tendencia a la significación estadística en dos marcadores, TACE ( $p=0,08$ ) y COX-2 ( $p=0,06$ ). No hay diferencias entre aquellos pacientes con el antecedente de ambos padres con un trastorno afectivo o con algún familiar

independientemente del grado de parentesco con algún trastorno afectivo, respecto a aquellos que no tienen dicho antecedente (todas las comparaciones  $p < 0,05$ ).

**Tabla 50.** Antecedentes psiquiátricos familiares y marcadores de inflamación y estrés oxidativo en pacientes con TB.

	Con Antecedentes Psiquiátricos Familiares	Sin Antecedentes Psiquiátricos Familiares	N <sub>1</sub> /N <sub>2</sub>	p
<b>Pro-inflamatorios</b>				
IL-1 $\beta$	8,35	9,27	15/17	0,94
IL-6	25,92	21,93	9/12	0,3
IFN- $\gamma$	129,99	274,1	9/12	0,80
TNF- $\alpha$	14,2	6,45	15/17	0,37
TNF- $\alpha$ R1	2578,64	2497,63	9/12	0,28
TACE	918,66	1935,89	9/12	0,21
MCP1	302,73	228,51	15/17	<b>0,08</b>
NF-kB	0,393	0,398	8/12	0,34
PGE <sub>2</sub>	320,38	287,7	15/17	0,97
<b>Anti-inflamatorios</b>				
15-d-PGJ <sub>2</sub>	135,72	139,08	14/16	0,75
IkB- $\alpha$	77,9	67,61	8/11	0,54
PPAR- $\gamma$	0,281	0,212	8/10	0,14
TNF- $\alpha$ R2	400,98	349,63	9/12	0,12
<b>Oxidante</b>				
NO	22,65	19,37	15/17	0,79
MDA	1,89	2,16	15/17	0,33
GSGG	45,44	40,2	15/17	0,52
iNOS	92,7	121,96	8/11	0,49
COX-2	106,21	118,95	8/11	<b>0,06</b>
<b>Anti-oxidante</b>				
TAS	7,36	6,61	15/17	0,26
GSH total	105,9	97,69	15/17	0,57
GSH libre	67,27	57,49	15/17	0,18
GPx	1001,78	915,39	15/17	0,10
SOD	72,26	66,88	15/17	0,45
Catalasa	31,92	32,19	15/17	0,39
<b>Marcadores neuronales</b>				
BDNF	389,71	372,1	9/12	0,14
Ratio TrK-B	0,85	0,93	8/11	0,45
TrK-A	95,94	101,5	8/11	0,28
NSE	61,81	63,03	9/12	0,27
S100-B	6675,44	6429,4	9/12	0,16

### 2.3.2. Comorbilidad psiquiátrica

Los pacientes con TB y alguna comorbilidad psiquiátrica, respecto a aquellos sin ella, presentan niveles mayores de la enzima oxidante e inflamatoria COX-2 ( $p=0,03$ ) y menores del oxidante MDA ( $p=0,004$ ).

De forma específica, aquellos pacientes con TB y TDAH presentan niveles mayores del receptor PPAR- $\gamma$  ( $p=0,04$ ), que inhibe la vía de NfKB y tiene efecto anti-inflamatorio. Los

pacientes con TB y un trastorno de conducta presentan niveles menores de los oxidantes MDA ( $p=0,03$ ) y GSGG ( $p=0,04$ ). Por otra parte, los pacientes con TB y abuso y/o dependencia de consumos tóxicos tienen niveles menores de TAS ( $p=0,04$ ), y de los antioxidantes GSGG ( $p=0,04$ ) y GSH libre ( $p=0,01$ ). Los hallazgos se resumen en la **Tabla 51**, donde se señalan media, tamaño de la muestra, valor “ $p$ ” y tamaño del efecto.

**Tabla 51.** Comorbilidad y marcadores de inflamación y estrés oxidativo en pacientes con TB.

	Con comorbilidad	Sin comorbilidad	N	U <sup>a</sup> /T <sup>b</sup>	p	TE <sup>c</sup>
<b>Comorbilidad</b>						
<b>COX-2</b>	124,3	103,8	19	U=19	0,03	<b>1,11</b>
<b>MDA</b>	1,15	2,56	32	T=3,1	0,004	<b>1,13</b>
<b>TDAH comórbido</b>						
<b>PPAR-<math>\gamma</math></b>	0,38	0,2	18	T=2,2	0,04	<b>1,25</b>
<b>TC comórbido</b>						
<b>MDA</b>	0,82	2,2	32	U=19	0,03	<b>0,8</b>
<b>GSGG</b>	28,1	44,7	32	U=20,5	0,04	<b>0,76</b>
<b>TUS comórbido</b>						
<b>TAS</b>	5,24	7,21	32	U=20	0,04	<b>0,77</b>
<b>GSGG</b>	27,5	44,8	32	U=21	0,04	<b>0,75</b>
<b>GSH libre</b>	34,6	66	32	T=2,6	0,01	<b>1,39</b>

<sup>a</sup>U de ManN-Whitney, <sup>b</sup>T de Student, <sup>c</sup>Tamaño del efecto (d de Cohen)

Los resultados son muy heterogéneos, hay diferencias en los niveles de algunos marcadores de inflamación o estrés oxidativo en pacientes con alguna comorbilidad psiquiátrica o sin ella. Sin embargo, no resulta evidente un perfil claramente más proinflamatorio u oxidante en pacientes con alguna comorbilidad psiquiátrica en comparación con aquellos que no la tienen.

### 2.3.3. Historia previa de síntomas

Las diferencias en los niveles de marcadores de inflamación y estrés oxidativo entre pacientes con TB en relación a la presencia o ausencia de diferentes tipos de síntomas previos al diagnóstico se resumen en la **tabla 52**. Se señalan media, tamaño de la muestra, valor “ $p$ ” y tamaño del efecto.

Los pacientes con TB y síntomas psicóticos previos al diagnóstico (ideas delirantes y/o alucinaciones auditivas), respecto a aquellos que no habían tenido dichos síntomas, presentan niveles menores de TAS ( $p=0,037$ ) (**Tabla 52**). No se encontraron diferencias en los niveles de los marcadores de inflamación y estrés oxidativo entre pacientes con TB agrupados en tres categorías: sin síntomas psicóticos, con un síntoma psicótico o con dos o más síntomas psicóticos previos al diagnóstico.

Los pacientes con TB y síntomas depresivos previos al diagnóstico (apatía, labilidad emocional, anhedonia, pérdida de peso o apetito y/o ideas de muerte), respecto a aquellos que no habían tenido dichos síntomas, presentan niveles mayores del antioxidante GSH total ( $p=0,043$ ). También los niveles de TAS son mayores, con una tendencia hacia la significación ( $p=0,056$ ) (**Tabla 52**). No se encontraron diferencias en los marcadores de inflamación y estrés oxidativo entre tres grupos de pacientes: sin síntomas depresivos previos al diagnóstico, con un síntoma depresivo previo al diagnóstico y con dos o más síntomas depresivos previos al diagnóstico.

**Tabla 52.** Marcadores de inflamación y estrés oxidativo en pacientes con TB en relación a síntomas previos al diagnóstico.

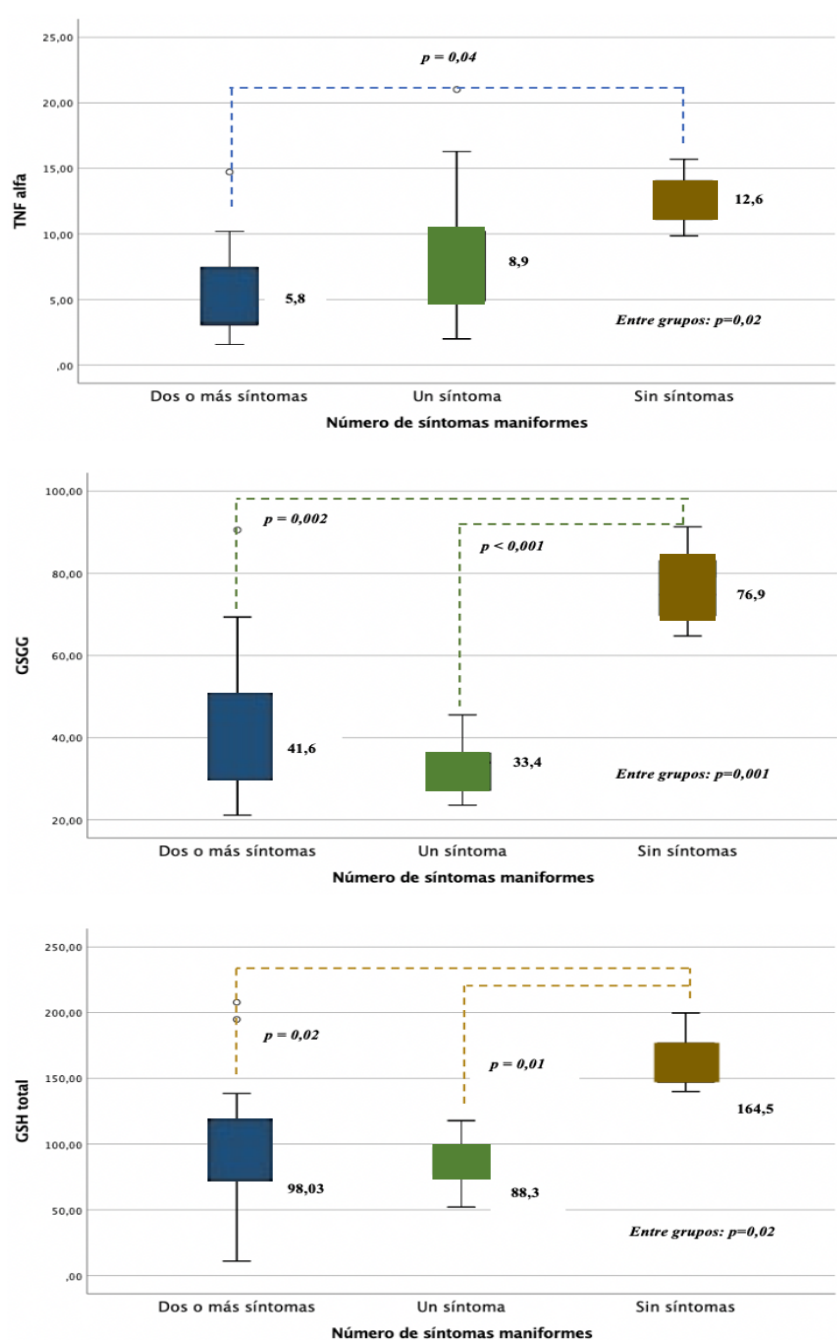
	Con síntomas previos	Sin síntomas previos	N	U <sup>a</sup> /T <sup>b</sup>	p	TE <sup>c</sup>
<b>Psicóticos</b>						
TAS	6,46	7,61	18/14	U=71	<b>0,037</b>	<b>0,79</b>
<b>Depresivos</b>						
TAS	7,21	6,42	22/10	T=-1,98	0,056	
GSH total	109,9	83,11	22/10	U=60,5	<b>0,043</b>	<b>0,76</b>
<b>Maniformes</b>						
TNF $\alpha$	6,82	12,65	28/3	U=10	<b>0,03</b>	<b>0,83</b>
GSGG	39,11	76,95	29/3	U=3	<b>0,003</b>	<b>1,04</b>
TAS	6,8	8,48	29/3	U=16	0,08	
GSH total	95,02	164,56	29/3	U=5	<b>0,006</b>	<b>0,98</b>
GSH libre	59,44	33,9	29/3	U=13	0,050	
<b>Ansiosos</b>						
IL-6	20,5	26,4	10/11	U=22	<b>0,02</b>	<b>1,17</b>
TAS	7,46	6,32	18/14	U=73	<b>0,04</b>	<b>0,76</b>
<b>Hiperactividad</b>						
IkB $\alpha$	93,9	59,1	7/12	T=2,1	<b>0,04</b>	<b>0,99</b>
MDA	1,3	2,3	11/21	T=-2,1	<b>0,04</b>	<b>-0,78</b>
GPx	794,1	1040,5	11/21	T=-2,8	<b>0,009</b>	<b>-1,04</b>
<b>Ataques de rabia</b>						
IkB $\alpha$	74,2	71,1	5/14	T=2,1	<b>0,007</b>	<b>1,09</b>
PPAR $\gamma$ Act	0,38	0,18	5/13	U=17	<b>0,03</b>	<b>0,77</b>
GPx	1044,2	915,7	10/22	T=-2,8	<b>0,009</b>	<b>-1,06</b>

<sup>a</sup> U de ManN-Whitney, <sup>b</sup> T de Student, <sup>c</sup> Tamaño del efecto (d de Cohen)

Los pacientes con TB y síntomas maniformes previos al diagnóstico (verborrea, euforia, irritabilidad, taquipsiquia, grandiosidad y/o fuga de ideas), respecto a aquellos que no habían tenido dichos síntomas, presentan niveles menores de la citoquina pro-inflamatoria TNF $\alpha$  ( $p=0,03$ ), del oxidante GSGG ( $p=0,003$ ) y del antioxidante GSHto ( $p=0,006$ ). Aunque no son significativos, cabe resaltar que los niveles de TAS ( $p=0,08$ ) son menores, mientras que los de GSHli ( $p=0,050$ ) son mayores, en pacientes con síntomas maniformes previos (**Tabla 52**).

Por otro lado, hay diferencias en el nivel de la citoquina pro-inflamatoria TNF $\alpha$  entre tres grupos de pacientes con TB ( $F=4,01$ ,  $p=0,02$ ): sin síntomas maniformes previos al diagnóstico (*media* 12,6), con un síntoma maniforme previo al diagnóstico (*media* 8,9) y con dos o más síntomas maniformes previos al diagnóstico (*media* 5,8). Sin embargo, en los análisis *post-hoc* solo se encontraron diferencias en los niveles de TNF $\alpha$  entre el grupo con dos o más síntomas maniformes y el grupo sin síntomas maniformes previos al diagnóstico ( $p=0,04$ ) (**Figura 48**).

**Figura 48.** Niveles de TNF $\alpha$ , GSGG y GSH total en relación al número de síntomas maníacos en pacientes con TB.



Se encontraron diferencias en el nivel del oxidante GSGG entre tres grupos de pacientes con TB ( $F=9,71$ ,  $p=0,001$ ): sin síntomas maniformes previos al diagnóstico (*media* 76,9), con un síntoma maniforme previo al diagnóstico (*media* 33,4) y con dos o más síntomas maniformes previos al diagnóstico (*media* 41,6). En los análisis *post-hoc* se encontraron diferencias en los niveles de GSGG entre el grupo con dos o más síntomas maniformes y el grupo sin síntomas maniformes previos al diagnóstico ( $p=0,002$ ), y entre el grupo con un síntoma maniforme y sin síntomas maniformes previos al diagnóstico ( $p<0,001$ ) (**Figura 48**).

Se encontraron diferencias en el antioxidante GSH total entre tres grupos de pacientes con TB ( $F=4,37$ ,  $p=0,02$ ): sin síntomas maniformes previos al diagnóstico (*media* 164,5), con un síntoma maniforme previo al diagnóstico (*media* 88,3) y con dos o más síntomas maniformes previos al diagnóstico (*media* 98,03). En los análisis *post-hoc* se encontraron diferencias en los niveles de GSH total entre el grupo con dos o más síntomas maniformes y el grupo sin síntomas maniformes previos ( $p=0,02$ ), y entre el grupo con un síntoma maniforme y el grupo sin síntomas maniformes previos ( $p=0,01$ ) (**Figura 48**).

Los pacientes con TB y síntomas ansiosos previos al diagnóstico respecto a aquellos sin dichos síntomas, tienen niveles menores de la citoquina pro-inflamatoria IL-6 ( $p=0,02$ ) y TAS ( $p=0,04$ ). Aquellos pacientes con TB e hiperactividad previa al diagnóstico respecto a aquellos sin dichos síntomas, tienen niveles mayores de IKB $\alpha$  ( $p=0,04$ ), y menores del oxidante MDA ( $p=0,04$ ) y de la enzima antioxidante GPx ( $p=0,009$ ). Además, los pacientes con TB y ataques de rabia previos al diagnóstico respecto a aquellos sin dichos síntomas, tienen niveles mayores de IKB $\alpha$  ( $p=0,007$ ) y PPAR $\gamma$ Act ( $p=0,03$ ), y de la enzima antioxidante GPx ( $p=0,009$ ) (**Tabla 52**).

En resumen, **los síntomas previos al diagnóstico mantienen las siguientes relaciones con los marcadores:**

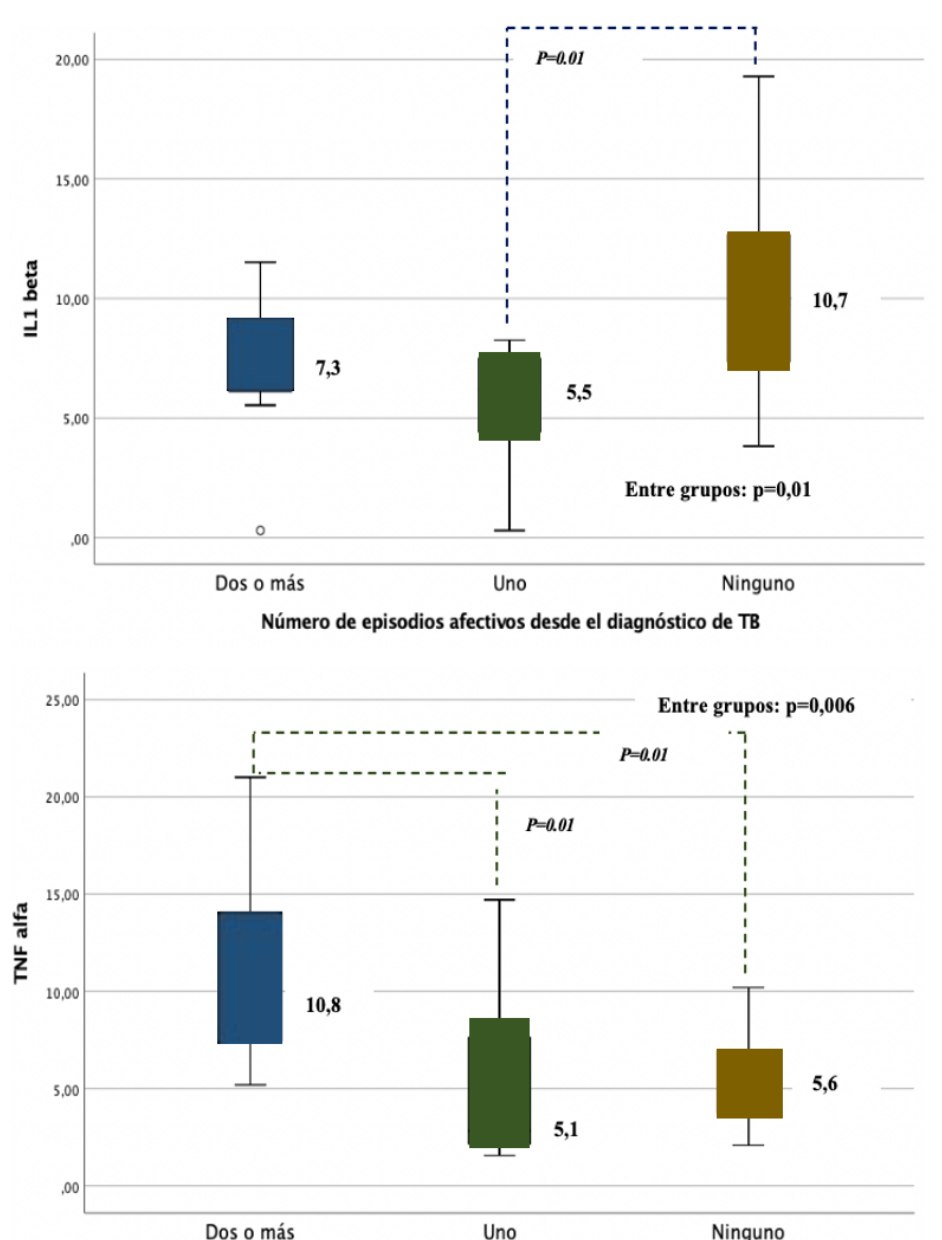
- a) Los **síntomas psicóticos** con **reducción del estatus total antioxidante (TAS)**.
- b) Los **síntomas depresivos** con **incremento del antioxidante GSH (total)**.
- c) Los **síntomas maniformes** con **reducción de la citoquina pro-inflamatoria TNF $\alpha$ , del oxidante GSGG y del antioxidante GSH (total)**.
- d) Los **síntomas ansiosos** con **reducción de la citoquina pro-inflamatoria IL-6 y del estatus total antioxidante (TAS)**.
- e) La **hiperactividad** con **incremento del factor inhibidor IKB $\alpha$  y reducción del oxidante MDA y de la enzima antioxidante GPx**. L

- f) Los ataques de rabia con incremento de la respuesta inflamatoria (IKB $\alpha$  y PPAR $\gamma$ Act) y reducción de la enzima antioxidante GPx.

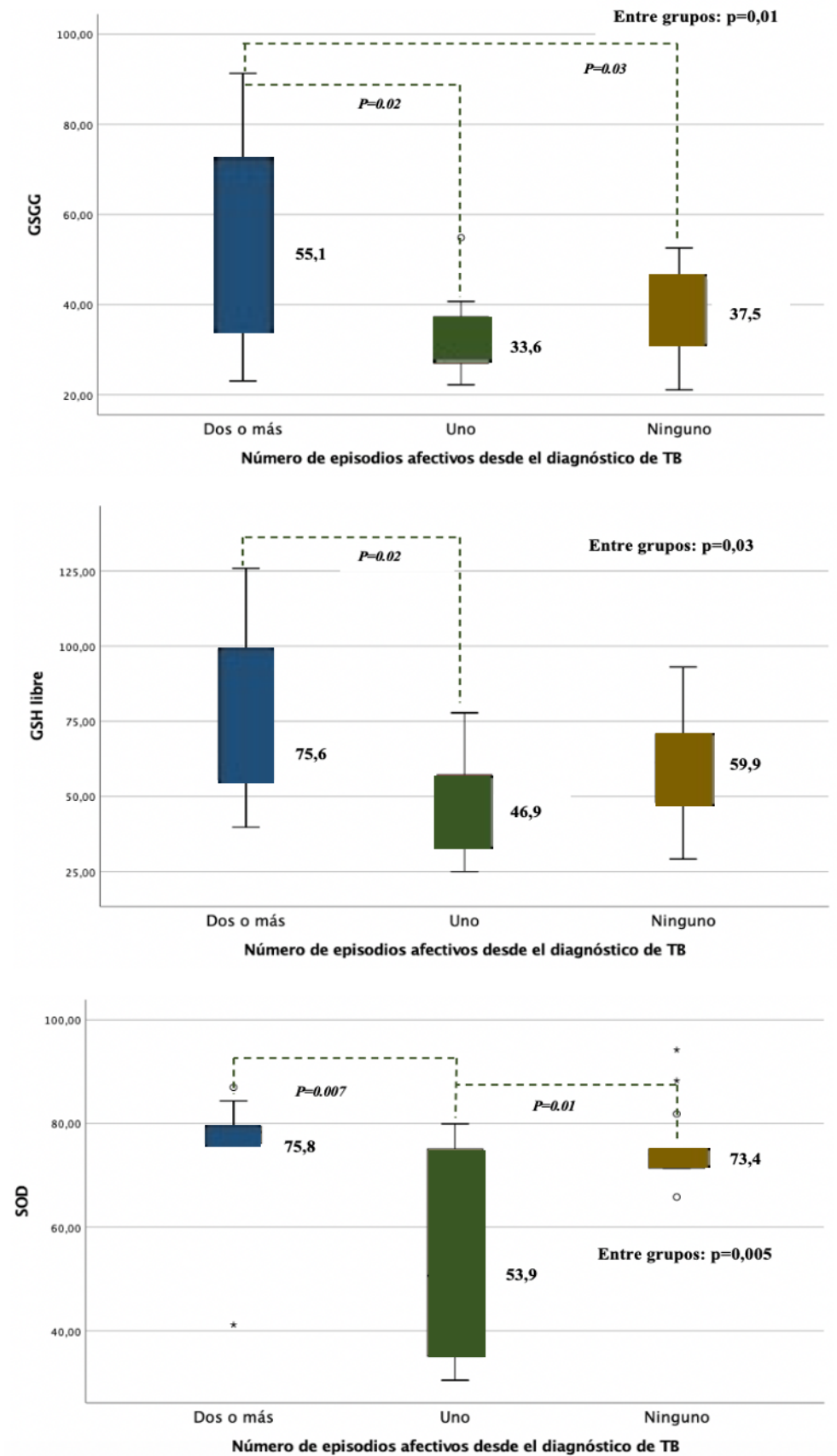
#### 2.3.4. Número de episodios afectivos desde el diagnóstico de TB

Los pacientes que han tenido al menos otro episodio afectivo desde el diagnóstico de TB respecto a aquellos que solo han tenido uno (aquel con el que se realizó el diagnóstico), tienen niveles menores de la citoquina pro-inflamatoria IL1- $\beta$  (media 6,6 vs 10,7,  $U=60$ ,  $p=0,02$ ,  $d_{Cohen}=0,89$ ). No se encontraron otras diferencias significativas.

**Figura 49.** Niveles de marcadores de inflamación y estrés oxidativo en relación a número de episodios afectivos.



**Figura 49.** Niveles de marcadores de inflamación y estrés oxidativo en relación a número de episodios afectivos (continuación).



**Tabla 53.** Marcadores de inflamación y estrés oxidativo en relación a número de episodios afectivos.

	Ninguno	Uno	2 o más	n <sub>1</sub> /n <sub>2</sub> /n <sub>3</sub>	F <sup>a</sup>	p
<b>Pro-inflamatorios</b>						
<b>IL1-β</b>	10,7	5,5	7,3	13/7/11	4,8	<b>0,01</b>
<b>TNFα</b>	5,6	5,1	10,8	12/8/11	6,1	<b>0,006</b>
<b>Oxidante</b>						
<b>GSGG:</b>	37,5	33,6	55,1	13/8/11	4,8	<b>0,01</b>
<b>Anti-oxidante</b>						
<b>GSH libre:</b>	59,9	46,9	75,6	13/8/11	3,8	<b>0,03</b>
<b>SOD</b>	73,4	53,9	75,8	13/8/11	6,3	<b>0,005</b>

Los pacientes se clasificaron por el número de episodios afectivos desde el diagnóstico de TB en tres grupos (ningún episodio afectivo, un episodio afectivo y dos o más episodios afectivos) y hay diferencias entre los grupos en los niveles de las citoquinas pro-inflamatorias IL1-β y TNF-α, el oxidante GSGG, el antioxidante GSH libre y la enzima antioxidante SOD (**Tabla 53**). En la **Figura 49** se representan los niveles para cada grupo, indicándose las diferencias encontradas entre dos grupos en los análisis *post-hoc*.

Se encontraron diferencias en los niveles de IL1-β entre los tres grupos de pacientes ( $p=0,01$ ). Sin embargo, en los análisis *post-hoc* solo se encontraron diferencias en los niveles de IL1-β entre el grupo sin un episodio afectivo y el grupo con un episodio afectivo desde el diagnóstico de TB ( $p=0,01$ ).

También se encontraron diferencias en los niveles de TNF-α entre los tres grupos de pacientes ( $p=0,006$ ). En los análisis *post-hoc* se encontraron diferencias en los niveles de TNF-α entre el grupo sin ningún episodio afectivo y el grupo de dos o más episodios afectivos desde el diagnóstico de TB ( $p=0,01$ ), y el grupo con un episodio afectivo y el grupo con dos o más episodios afectivos desde el diagnóstico de TB ( $p=0,01$ ).

Se encontraron diferencias en los niveles de GSGG entre los tres grupos de pacientes ( $p=0,01$ ). En los análisis *post-hoc* se encontraron diferencias en los niveles de GSGG entre el grupo sin ningún episodio afectivo y el grupo con dos o más episodios desde el diagnóstico de TB ( $p=0,03$ ), y el grupo con un episodio afectivo y el grupo con dos o más episodios afectivos desde el diagnóstico de TB ( $p=0,02$ ).

Hay diferencias en los niveles de GSH libre entre los tres grupos de pacientes ( $p=0,03$ ). Sin embargo, en los análisis *post-hoc* solo se encontraron diferencias en los niveles de GSH libre entre el grupo de pacientes con un episodio afectivo y el grupo con dos o más episodios afectivos desde el diagnóstico de TB ( $p=0,02$ ).

Los niveles de SOD son diferentes entre los tres grupos de pacientes ( $p=0,005$ ). En los análisis *post-hoc* se encontraron diferencias en los niveles de SOD entre el grupo sin ningún episodio afectivo y el grupo con un episodio afectivo desde el diagnóstico de TB ( $p=0,01$ ), y entre el grupo con un episodio afectivo y el grupo con dos o más episodios afectivos desde el diagnóstico de TB ( $p=0,007$ ).

En resumen, en **los pacientes que han tenido algún episodio afectivo desde el diagnóstico de TB hay reducción de la citoquina pro-inflamatoria IL1- $\beta$** . Además, **el número de episodios afectivos desde al diagnóstico de TB se relaciona con los niveles de las citoquinas pro-inflamatorias IL1- $\beta$  y TNF- $\alpha$ , el oxidante GSGG, el antioxidante GSH libre y la enzima antioxidante SOD.**

### 2.3.5. Número de ingresos hospitalarios desde el diagnóstico de TB

**Los pacientes que habían tenido algún ingreso hospitalario desde el diagnóstico del TB (n=21) respecto a aquellos que no habían requerido ingresos hospitalarios (n=11), tiene niveles menores del antioxidante GSH total (media 96,7 vs 110,7,  $U=65$ ,  $p=0,04$ ,  $d_{Cohen}=0,75$ ).** No se encontraron diferencias significativas para ningún otro marcador ( $p>0,05$  para todas las comparaciones). Cuando los pacientes se clasificaron en tres grupos (ningún ingreso, un ingreso y dos o más ingresos), tampoco se han encontrado diferencias en los marcadores ( $p>0,05$  para todas las comparaciones).

### 2.3.6. Episodios depresivos

Según la presencia o no de un episodio depresivo de cualquier intensidad (leve, moderado o grave), se evaluaron los niveles de marcadores de inflamación y estrés oxidativo. Los pacientes con un episodio depresivo actual tienen niveles mayores de IFN- $\gamma$  respecto a aquellos sin episodio depresivo. No se encontraron diferencias en otros marcadores (**Tabla 54**).

En base a la escala HDRS se definieron cuatro categorías: sin episodio depresivo, episodio depresivo leve, episodio depresivo moderado y episodio depresivo grave (*para consultar definición de categorías revisar páginas 156-157*). Hay diferencias significativas entre las medias de las cuatro categorías para IL-6: episodio grave (59,8), moderado (23,2), leve (20,3) y sin episodio depresivo (22,7) ( $F=6,7$ ,  $p=0,003$ ). Sin embargo, solo había un paciente en el grupo de episodio depresivo grave. No se encontraron diferencias entre los cuatro grupos en otros marcadores.

En resumen, en **los pacientes con un episodio depresivo hay incremento de IFN- $\gamma$** . Además, **la intensidad del episodio depresivo se relaciona con los niveles de la citoquina pro-inflamatoria IL-6**.

**Tabla 54.** Marcadores de inflamación y estrés oxidativo en relación a episodio depresivo (HDRS).

	Episodio depresivo	Sin episodio depresivo	n <sub>1</sub> /n <sub>2</sub>	U/T	p	TE <sup>b</sup>
<b>Pro-inflamatorios</b>						
IL-1 $\beta$	7,07	9,73	16/15	84,5 <sup>b</sup>	0,16	
IL-6	24,3	22,7	12/9	52 <sup>c</sup>	0,91	
IFN- $\gamma$	180,8	75,3	10/9	2,7 <sup>c</sup>	<b>0,013</b>	<b>1,24</b>
TNF- $\alpha$	8,39	6,15	17/14	1,3 <sup>c</sup>	0,19	
TNF- $\alpha$ R1	2615,4	2421,5	12/9	1,4 <sup>c</sup>	0,17	
TACE	1040,3	1127,1	10/9	41 <sup>b</sup>	0,78	
MCP1	290,3	232,6	17/15	77 <sup>b</sup>	0,05	
NF-kB	0,355	0,373	10/9	33,5 <sup>b</sup>	0,35	
S100-B	6581,8	6472,1	12/9	0,23 <sup>c</sup>	0,81	
PGE <sub>2</sub>	264,5	283,5	17/14	97 <sup>b</sup>	0,39	
<b>Anti-inflamatorios</b>						
15-d-PGJ <sub>2</sub>	134,7	131,9	16/13	0,22 <sup>c</sup>	0,82	
IkB- $\alpha$	81,4	58,9	11/8	1,34 <sup>c</sup>	0,19	
PPAR- $\gamma$	0,192	0,293	9/9	-1,41 <sup>c</sup>	0,17	
TNF- $\alpha$ R2	390,9	345,9	12/9	0,96 <sup>c</sup>	0,34	
<b>Oxidante</b>						
NO	22,3	19,2	17/15	94 <sup>b</sup>	0,21	
MDA	2,01	2,05	17/15	125 <sup>b</sup>	0,94	
GSGG	44,8	40,2	17/15	96,5 <sup>b</sup>	0,24	
iNOS	90,8	96,9	9/8	-0,47 <sup>c</sup>	0,64	
COX-2	120	104,6	11/8	1,28 <sup>c</sup>	0,21	
<b>Anti-oxidante</b>						
TAS	6,8	7,0	17/15	-0,29 <sup>c</sup>	0,76	
GSH total	97,8	105,7	17/15	118 <sup>b</sup>	0,73	
GSH libre	59,0	65,5	17/15	-0,74 <sup>c</sup>	0,46	
GPx	939,3	974,6	17/15	-0,37 <sup>c</sup>	0,7	
SOD	67,1	71,9	17/15	123,5 <sup>b</sup>	0,88	
Catalasa	33,2	32,9	15/15	0,19 <sup>c</sup>	0,84	

<sup>a</sup>Tamaño del efecto (d de Cohen), <sup>b</sup>U de ManN-Whitney, <sup>c</sup>T de Student

### 2.3.7. Episodios hipomaniacos y maniacos

Según la presencia o no de un episodio hipomaniaco o maniaco de cualquier intensidad (leve, moderado o grave), se evaluaron los niveles de marcadores de inflamación y estrés oxidativo. Los pacientes con episodio maniaco o hipomaniaco tienen niveles menores del receptor de la citoquina pro-inflamatoria TNF- $\alpha$ R1 respecto a aquellos pacientes sin episodio maniaco o hipomaniaco. No se encontraron diferencias en otros marcadores de inflamación y estrés oxidativo (**Tabla 55**).

En base a la escala YMRS se definieron cuatro categorías: eutimia, hipomanía, manía leve o moderada, y manía grave (*para consultar definición de categorías revisar página 157*).

Se encontraron diferencias significativas en las medias de las cuatro categorías para TNF- $\alpha$ R1: manía grave (2427), manía leve o moderada (2642,2), hipomanía (2255,9) y eutimia (2751,5) ( $F=4,15$ ,  $p=0,022$ ). Sin embargo, en los análisis *post-hoc* solo se encontraron diferencias en los niveles de TNF- $\alpha$ R1 entre el grupo de hipomanía y eutimia ( $p=0,021$ ).

**Tabla 55.** Marcadores de inflamación y estrés oxidativo en relación a episodios hipomaniaco y maniaco (YRMS).

	Episodio maniaco o hipomaniaco	Sin episodio maniaco o hipomaniaco	n <sub>1</sub> /n <sub>2</sub>	U/T	p	TE <sup>a</sup>
<b>Pro-inflamatorios</b>						
IL-1 $\beta$	7,4	9,8	19/12	-1,55 <sup>c</sup>	0,13	
IL-6	22,5	26,3	15/6	32 <sup>b</sup>	0,34	
IFN- $\gamma$	147,5	84,4	14/5	1,26 <sup>c</sup>	0,22	
TNF- $\alpha$	8,4	5,7	19/12	75 <sup>b</sup>	0,12	
TNF- $\alpha$ R1	2444,6	2751,5	15/6	-2,18 <sup>c</sup>	<b>0,042</b>	<b>-1,05</b>
TACE	1042,9	1189,4	14/5	33 <sup>b</sup>	0,89	
MCP1	274,6	244,3	20/12	108 <sup>b</sup>	0,65	
NF- $\kappa$ B	0,37	0,33	14/5	0,61 <sup>c</sup>	0,54	
S100-B	6509,8	6597,2	15/6	43 <sup>b</sup>	0,91	
PGE <sub>2</sub>	253,1	304,7	19/12	-1,21 <sup>b</sup>	0,23	
<b>Anti-inflamatorios</b>						
15-d-PGJ <sub>2</sub>	135,4	130,3	18/11	0,41 <sup>c</sup>	0,68	
I $\kappa$ B- $\alpha$	72,4	70,8	13/6	0,08 <sup>c</sup>	0,83	
PPAR- $\gamma$	0,26	0,17	13/5	25,5 <sup>b</sup>	0,5	
TNF- $\alpha$ R2	353,7	416,4	15/6	-1,24 <sup>c</sup>	0,22	
<b>Oxidante</b>						
NO	21,3	20,2	20/12	118 <sup>b</sup>	0,95	
MDA	2,1	1,9	20/12	109 <sup>b</sup>	0,68	
GSGG	40,7	45,9	20/12	107,5 <sup>b</sup>	0,62	
iNOS	88,8	102,6	11/6	-1,05 <sup>c</sup>	0,3	
COX-2	110,4	120,4	13/6	-0,76 <sup>c</sup>	0,45	
<b>Anti-oxidante</b>						
TAS	6,81	7,21	20/12	-0,62 <sup>d</sup>	0,53	
GSH total	92,2	117,02	20/12	82,5 <sup>c</sup>	0,14	
GSH libre	56,6	71,1	20/12	-1,67 <sup>d</sup>	0,1	
GPx	909,2	1033,6	20/12	-1,32 <sup>d</sup>	0,19	
SOD	67,93	71,85	20/12	102 <sup>c</sup>	0,5	
Catalasa	33	33,1	18/12	94 <sup>c</sup>	0,57	

<sup>a</sup>Tamaño del efecto (*d* de Cohen), <sup>b</sup>U de ManN-Whitney, <sup>c</sup>T de Student

Por otro lado, se encontraron diferencias significativas en las medias de las cuatro categorías para la enzima pro-inflamatoria y oxidante iNOS: manía grave (148,5), manía leve o moderada (78,9), hipomanía (85,4) y eutimia (102,6) ( $F=3,4$ ,  $p=0,049$ ). Sin embargo, en los análisis *post-hoc* no se encontraron diferencias entre los diferentes grupos.

En resumen, en **los pacientes con un episodio maniaco o hipomaniaco hay reducción del receptor de la citoquina pro-inflamatoria TNF- $\alpha$ R1**. Además, **la intensidad**

**del episodio se relaciona con los niveles del mismo receptor TNF- $\alpha$ R1 y de la enzima pro-inflamatoria y oxidante iNOS.**

### **2.3.8. Síntomas psicóticos**

Se evaluaron posibles correlaciones entre los niveles de los marcadores de estrés oxidativo e inflamación y la puntuación obtenida en las sub-escalas de PANSS. Se encontró una correlación negativa entre la puntuación obtenida en la sub-escala PANSS positiva y los niveles de GSH total (*Pearson*  $-0,36$ ,  $p=0,042$ ). También se ha encontrado una correlación negativa entre la puntuación obtenida en la sub-escala PANSS positiva y los niveles de TAS (*Spearman*  $-0,37$ ,  $p=0,035$ ). No se encontraron otras correlaciones entre la sub-escala PANSS positiva y el resto de marcadores. Respecto a la sub-escala negativa de PANSS, se encontró una correlación positiva entre la puntuación obtenida en esta sub-escala y los niveles de 15-d-PGJ<sub>2</sub> (*Spearman*  $0,453$ ,  $p=0,014$ ). En relación a la sub-escala de sintomatología general, se encontró una correlación positiva entre IFN $\gamma$  (*Spearman*  $0,69$ ,  $p=0,005$ ). No se encontraron otras correlaciones entre la sub-escala PANSS negativa y general, y el resto de marcadores.

Además, en posteriores análisis, se organizaron los pacientes en dos grupos de acuerdo al diagnóstico DSM-IV-TR, pacientes con TB y síntomas psicóticos (TB1 episodio maniaco único con síntomas psicóticos, TB1 episodio maniaco con síntomas psicóticos, TB1 episodios depresivo con síntomas psicóticos y TB1 episodio mixto con síntomas psicóticos) y pacientes con TB sin síntomas psicóticos (TB1 episodio maniaco sin síntomas psicóticos, TB-NOS y TB-2 con episodio depresivo). Se evaluaron las diferencias en los niveles de marcadores de inflamación y estrés oxidativo entre los dos grupos, se encontró que los pacientes con TB y síntomas psicóticos en comparación con los pacientes con TB y sin síntomas psicóticos, tenían niveles significativamente menores de TAS y GSH total. Por el contrario, los pacientes con TB y síntomas psicóticos tenían niveles significativamente mayores de MDA respecto a los pacientes con TB y sin síntomas psicóticos. No se encontraron diferencias en otros marcadores (**Tabla 56**).

Posteriormente, los pacientes con TB y síntomas psicóticos se organizaron en dos grupos de acuerdo a su puntuación total de PANSS en dos grupos: psicosis leve (PANSS < 62) y psicosis moderada o grave (PANSS  $\geq 62$ ). Se encontró que los pacientes con psicosis moderada o grave (*media*  $163,74$ ) respecto a aquellos con psicosis leve (*media*  $68,18$ ), tenían niveles significativamente mayores de IFN $\gamma$  ( $p=0,042$ ,  $TE=1,6$ ). Por otro lado, los pacientes con psicosis moderada o grave (*media*  $230,89$ ) respecto a aquellos con psicosis leve (*media*

354,8), tenían niveles significativamente menores de PGE<sub>2</sub> ( $p=0,009$ ). No se encontraron diferencias en otros marcadores.

**Tabla 56.** Marcadores de inflamación y estrés oxidativo en pacientes con TB según la presencia de síntomas psicóticos.

	Síntomas Psicóticos	Sin Síntomas Psicóticos	n1/n2	U/T	p	TE <sup>a</sup>
<b>Pro-inflamatorios</b>						
IL-1 $\beta$	9,35	6,99	19/13	96,5 <sup>b</sup>	0,41	
IL-6	26,87	18,39	13/8	1,73 <sup>c</sup>	0,09	
IFN- $\gamma$	128,99	133,53	11/8	39 <sup>b</sup>	0,71	
TNF- $\alpha$	7,36	7,41	19/12	112 <sup>b</sup>	0,95	
TNF- $\alpha$ R1	2492,18	2597,61	13/8	-0,73 <sup>c</sup>	0,47	
TACE	1141,46	999,01	11/8	42 <sup>b</sup>	0,6	
MCP1	260,54	267,34	19/13	114 <sup>c</sup>	0,73	
NF-kB	0,35	0,37	12/7	33,5 <sup>b</sup>	0,48	
S100-B	6442,84	6684,35	13/8	-0,51 <sup>c</sup>	0,61	
PGE <sub>2</sub>	278,87	265,23	18/13	0,31 <sup>c</sup>	0,75	
<b>Anti-inflamatorios</b>						
15-d-PGJ <sub>2</sub>	138,16	126,9	17/12	93 <sup>b</sup>	0,71	
IkB- $\alpha$	65,43	83,11	12/7	-1,01 <sup>c</sup>	0,32	
PPAR- $\gamma$	0,2	0,3	11/7	27,5 <sup>b</sup>	0,32	
TNF- $\alpha$ R2	367,48	378,39	13/8	-0,22 <sup>c</sup>	0,82	
<b>Oxidante</b>						
NO	18,3	24,73	19/13	94 <sup>b</sup>	0,27	
MDA	2,47	1,4	19/13	69 <sup>b</sup>	<b>0,037</b>	<b>0,79</b>
GSGG	40,22	46,22	19/13	87,5 <sup>b</sup>	0,17	
iNOS	90,2	98,7	10/7	-0,65 <sup>c</sup>	0,52	
COX-2	118,1	105,85	12/7	38 <sup>b</sup>	0,77	
<b>Anti-oxidante</b>						
TAS	6,37	7,83	19/13	58 <sup>b</sup>	<b>0,011</b>	<b>0,99</b>
GSH total	92,82	114,29	19/13	70,5 <sup>b</sup>	<b>0,041</b>	<b>0,77</b>
GSH libre	57,96	68,09	19/13	78 <sup>b</sup>	0,084	
GPx	951,74	961,95	19/13	-0,1 <sup>c</sup>	0,91	
SOD	68,51	70,7	19/13	115,5 <sup>b</sup>	0,76	
Catalasa	33,09	33,10	18/12	-0,36 <sup>c</sup>	0,71	

<sup>a</sup>Tamaño del efecto (d de Cohen), <sup>b</sup>U de ManN-Whitney, <sup>c</sup>T de Student

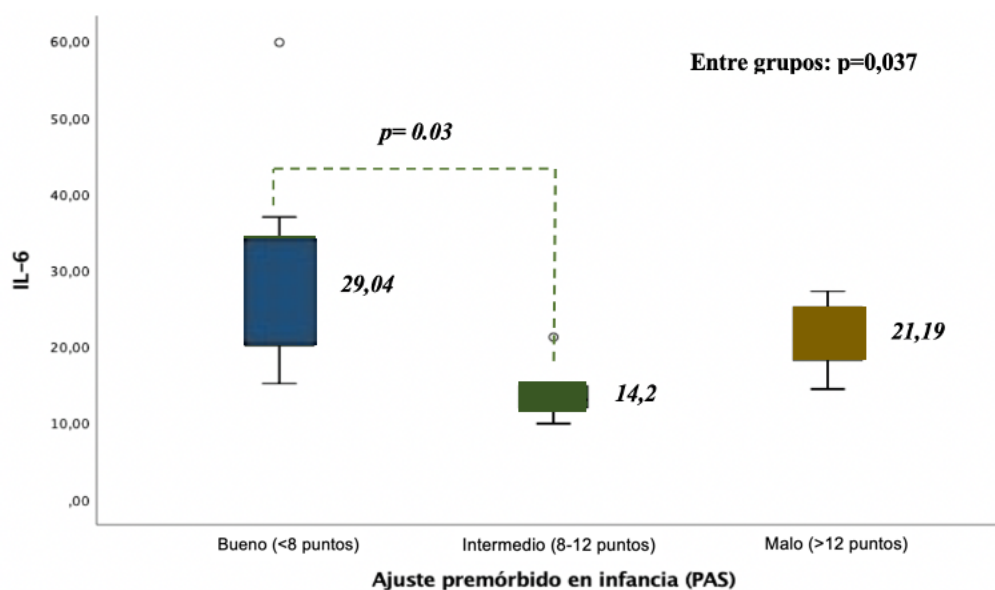
En resumen, en los pacientes con TB y síntomas psicóticos hay reducción del estatus total antioxidante (TAS) y del antioxidante GSH (total y libre), e incremento del oxidante MDA. En la psicosis moderada o grave hay incremento de la citoquina pro-inflamatoria IFN $\gamma$  y disminución de la prostaglandina pro-inflamatoria PGE<sub>2</sub>. Por otra parte, los síntomas psicóticos positivos mantienen una correlación negativa con el antioxidante GSH y el estatus total antioxidante (TAS), mientras que los síntomas psicóticos negativos mantienen una correlación positiva con la prostaglandina anti-inflamatoria 15-d-PGJ<sub>2</sub>.

### 2.3.9. Ajuste premórbido

Hay una correlación negativa entre la puntuación obtenida en la escala PAS infancia y los niveles de MDA (*Spearman*  $-0,38$ ,  $p=0,03$ ). También se ha encontrado una correlación positiva entre la puntuación obtenida en la escala de PAS temprana y los niveles de TNF- $\alpha$  R1 (*Pearson*  $0,47$ ,  $p=0,04$ ). Por otro lado, hay una correlación positiva entre la puntuación obtenida en la escala PAS tardía y los niveles de GSGG (*Spearman*  $0,47$ ,  $p=0,04$ ).

Cuando los pacientes se han clasificado según nivel ajuste premórbido en la infancia en tres grupos (bueno, intermedio y malo), se encontraron diferencias entre dichos grupos solo en los niveles de la citoquina reguladora IL-6 ( $F=3,98$ ,  $p=0,037$ ). En la **Figura 50** se representan los niveles para cada grupo, indicándose las diferencias encontradas entre dos grupos en los análisis *post-hoc*.

**Figura 50.** Niveles de IL-6 en relación a nivel de ajuste premórbido en la infancia (PAS).

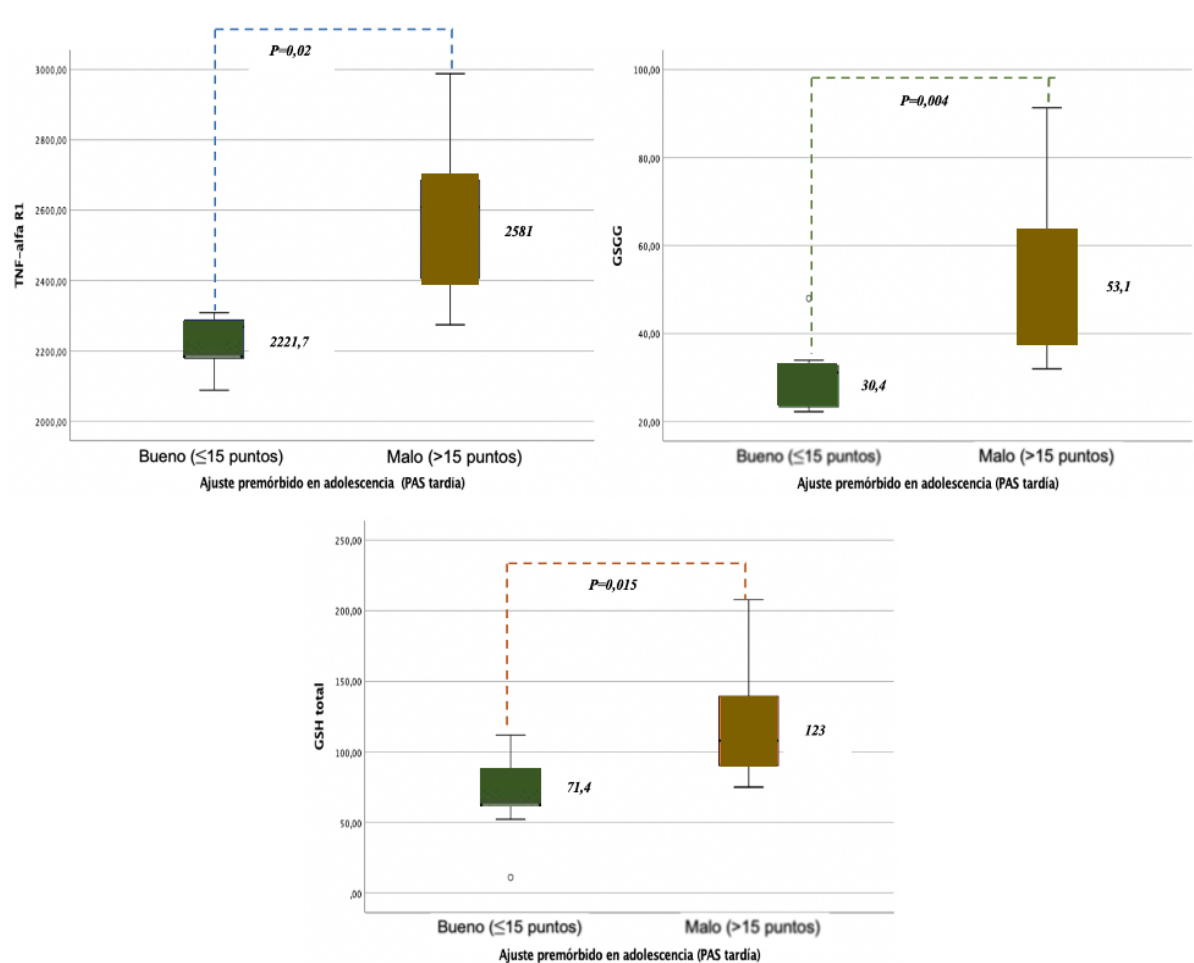


Se encontraron diferencias en los niveles de IL-6 entre los tres grupos de pacientes ( $p=0,037$ ) para ajuste premórbido en la infancia. Sin embargo, en los análisis *post-hoc* solo se encontraron diferencias en los niveles de IL-6 entre el grupo de ajuste premórbido bueno y el grupo de ajuste premórbido intermedio ( $p=0,03$ ).

No se encontraron diferencias en los niveles de ningún marcador de inflamación y estrés oxidativo en los pacientes organizados en tres grupos según nivel de ajuste premórbido temprano (bueno, intermedio y malo). Respecto a las diferencias en marcadores de inflamación y estrés oxidativo en relación a ajuste premórbido en la adolescencia (PAS tardía), al solo haber un paciente en el grupo de ajuste premórbido malo, se ha decidido

unificar dicho grupo con aquel correspondiente a ajuste premórbido intermedio. Los resultados de las diferencias en marcadores de inflamación y estrés oxidativo entre pacientes con un ajuste premórbido bueno y pacientes con ajuste premórbido intermedio o malo, se resumen en la **tabla 57** y **figura 51**.

**Figura 51.** Niveles de marcadores de inflamación y estrés oxidativo en relación a nivel de ajuste premórbido tardío (PAS).



**Tabla 57.** Marcadores de inflamación y estrés oxidativo en relación a ajuste premórbido en adolescencia (PAS tardía) en pacientes con TB.

	Buena <sup>a</sup>	Intermedio-Malo <sup>b</sup>	n <sub>1</sub> /n <sub>2</sub>	T/U <sup>c</sup>	p
<b>Pro-inflamatorios</b>					
<b>TNF-α R1</b>	2221,7	2581	3/9	T= -2,53	<b>0,02</b>
<b>Oxidante</b>					
<b>GSGG</b>	30,4	53,1	7/11	U= 8,5	<b>0,004</b>
<b>Anti-oxidante</b>					
<b>GSH total</b>	71,4	123	7/11	U=40	<b>0,015</b>

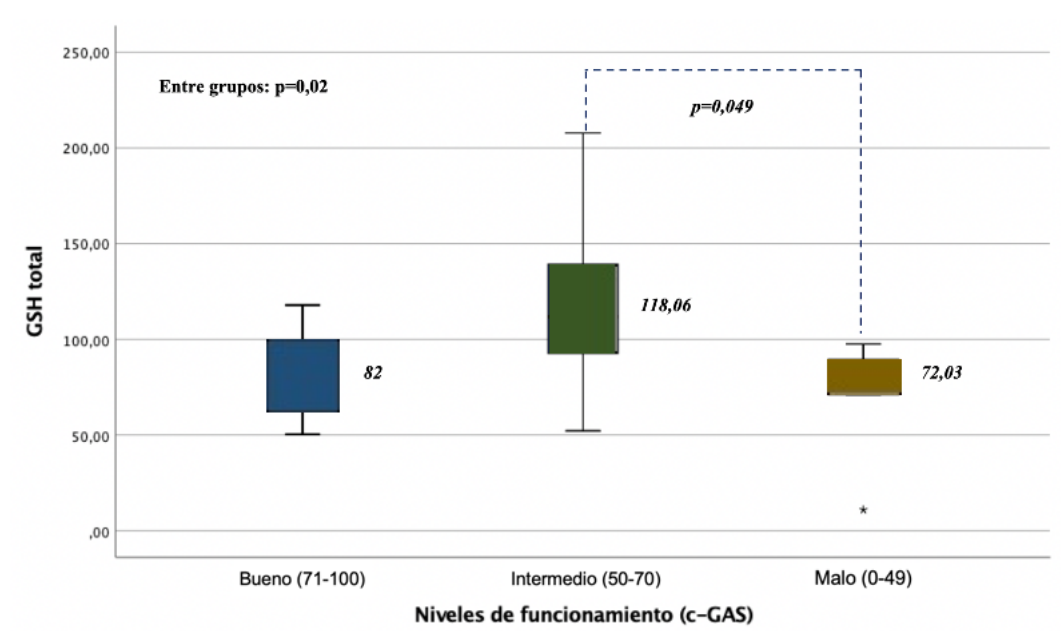
<sup>a</sup>Buena (PAS infancia <8, PAS temprana y tardía <10), <sup>b</sup>Intermedio (PAS infancia 8-12, PAS temprana y tardía 10-15), <sup>c</sup>Malo (PAS Infancia >12, PAS temprana y tardía >15).

En resumen, en los pacientes con TB la puntuación en la escala PAS para ajuste premórbido mantiene una correlación negativa con el oxidante MDA y positiva con el receptor de una citoquina pro-inflamatoria TNF- $\alpha$  R1 y el oxidante GSGG. Por otra parte, el nivel de ajuste premórbido se relaciona con los niveles de la citoquina pro-inflamatoria IL-6, del receptor de la citoquina pro-inflamatoria TNF- $\alpha$  R1, del oxidante GSGG y del antioxidante GSH (total).

### 2.3.10. Funcionamiento

Hay una correlación negativa entre la puntuación obtenida en la escala GAS y los niveles de la citoquina pro-inflamatoria IFN- $\gamma$  (*Spearman*  $-0,56$ ,  $p=0,012$ ). También se ha encontrado una correlación positiva entre la puntuación obtenida en la escala GAS y los niveles de la enzima antioxidante SOD (*Spearman*  $0,39$ ,  $p=0,024$ ).

**Figura 52.** Niveles de GSH total en relación a nivel de funcionamiento (c-GAS).



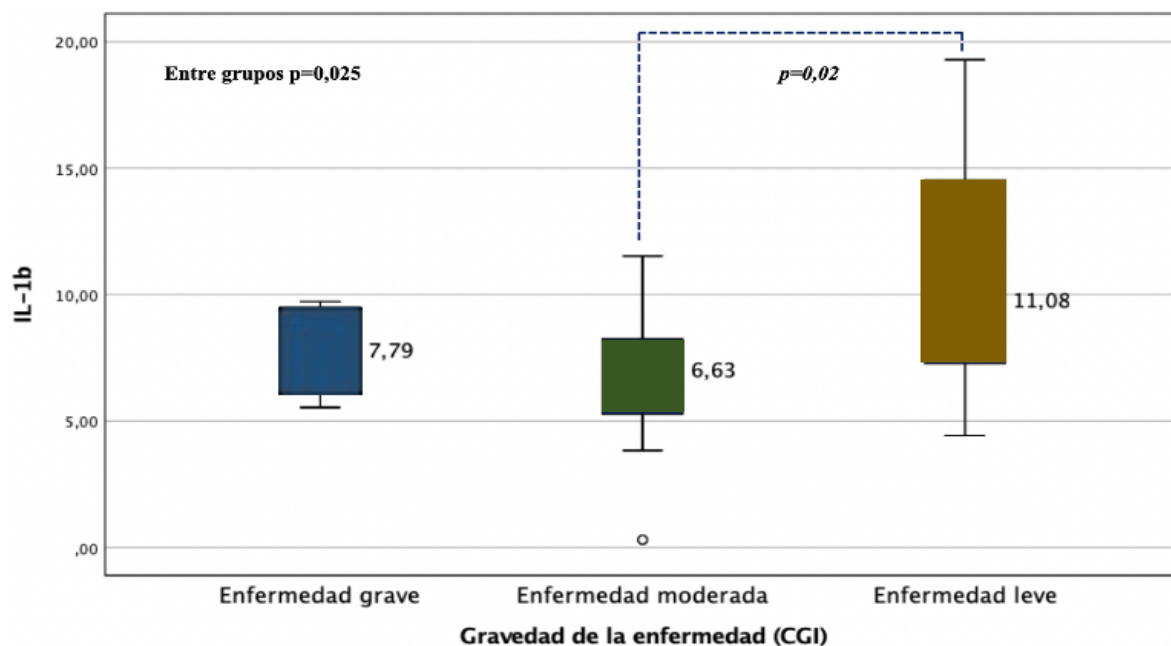
Según puntuación de GAS, los pacientes se agruparon en tres categorías de funcionamiento según puntuación: bueno (71-100), intermedio (50-70) y malo (0-49). Hay diferencias entre dichos grupos solo en los niveles de GSH total ( $F=4,1$ ,  $p=0,02$ ). Sin embargo, en los análisis *post-hoc* solo se encontraron diferencias en los niveles de antioxidante GSH (total) entre el grupo de funcionamiento intermedio y el grupo de funcionamiento malo ( $p=0,049$ ) (Figura 52).

En resumen, en los pacientes con TB la puntuación en la escala GAS para funcionamiento tiene una correlación negativa con la citoquina pro-inflamatoria IFN- $\gamma$  y una correlación positiva con los niveles de la enzima antioxidante SOD. Por otro lado, el nivel de funcionamiento se relaciona con los niveles del antioxidante GSH (total).

### 2.3.11. Gravedad de la enfermedad

Para los análisis se agruparon en tres categorías los resultados en la escala CGI general: enfermedad leve (muy levemente enfermo y levemente enfermo), enfermedad moderada (moderadamente enfermo y marcadamente enfermo) y enfermedad grave (gravemente enfermo y extremadamente enfermo). Solo se encontraron diferencias entre los tres grupos en la media de los niveles de IL-1 $\beta$  ( $p=0,025$ ). Sin embargo, en los análisis *post-hoc* solo se encontraron diferencias en los niveles de IL-1 $\beta$  entre el grupo de enfermedad moderada y leve ( $p=0,020$ ) (Figura 53).

**Figura 53.** Niveles de IL-1 $\beta$  en relación a gravedad de la enfermedad en pacientes con TB.

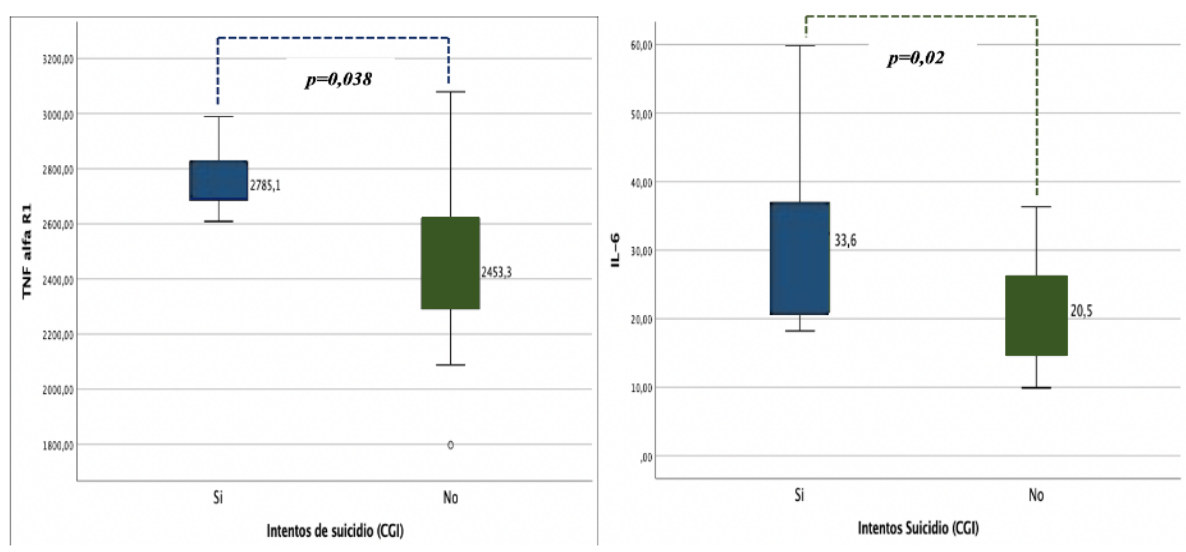


También se evaluaron las diferencias en los niveles de marcadores de inflamación y estrés oxidativo en los pacientes con TB en función de la presencia o no de intentos de suicidio. Se encontraron niveles mayores de TNF- $\alpha$  R1 en pacientes con TB e intentos de suicidio (5 pacientes) respecto a pacientes con TB y sin intentos de suicidio (16 pacientes) (medias 2785,1 vs 2453,3,  $T_{student}=2,23$ ,  $d_{Cohen}=1,14$ ,  $p=0,038$ ). También se encontraron niveles mayores de IL-6 en pacientes con TB e intentos de suicidio respecto a pacientes con

TB y sin intentos de suicidio (*medias 33,6 vs 20,5*,  $T_{student}=2,54$ ,  $d_{Cohen}=1,3$ ,  $p=0,02$ ) (**Figura 54**). No se encontraron diferencias entre estos dos grupos en otros marcadores de inflamación y estrés oxidativo.

En resumen, **en los pacientes con TB la gravedad de la enfermedad se relaciona con los niveles de la citoquina pro-inflamatoria IL-1 $\beta$** . Por otra parte, **en los pacientes con TB e intentos de suicidio hay un incremento del receptor de la citoquina pro-inflamatoria TNF- $\alpha$  R1 y de la citoquina pro-inflamatoria IL-6**.

**Figura 54.** Niveles de TNF- $\alpha$  R1 e IL-6 en relación a intentos de suicidio en pacientes con TB.



### 2.3.12. Tratamiento antipsicótico previo y actual

Los pacientes con tratamiento antipsicótico previo a la inclusión al estudio respecto a aquellos sin dicho tratamiento, presentan niveles mayores de GSH total (*medias 120,2 vs 82,1*,  $p=0,025$ ,  $T_{student}=2,38$ ,  $d_{Cohen}=0,92$ ). No había diferencias significativas entre ambos grupos para el resto de marcadores de inflamación y estrés oxidativo.

**Tabla 58.** Marcadores de inflamación y estrés oxidativo en pacientes con TB entre pacientes con y sin tratamiento antipsicótico.

	Antipsicótico	Sin antipsicótico	n <sub>1</sub> /n <sub>2</sub>	T <sup>a</sup>	p	TE <sup>b</sup>
<b>Biomarcadores</b>						
<b>Anti-inflamatorio</b>						
TNF- $\alpha$ R2	334,9	463,2	15/6	-2,94	0,008	-1,42
<b>Pro-inflamatorio</b>						
IL-6	19,1	34,9	15/6	-3,67	0,002	-1,77

<sup>a</sup>T de Student, <sup>b</sup>Tamaño del efecto (d de Cohen).

Por otra parte, los pacientes incluidos en el estudio y que se encuentran con tratamiento antipsicótico en comparación con aquellos que no tienen dicho tratamiento, presentan niveles menores de TNF- $\alpha$  R2 ( $p=0,008$ ) e IL-6 ( $p=0,002$ ). No hay diferencias significativas para el resto de marcadores de inflamación y estrés oxidativo (**Tabla 58**).

Los pacientes con tratamiento antipsicótico se han diferenciado 2 grupos de acuerdo a la dosis en mEq de clorpromazina (CPZ). Se ha encontrado que los pacientes con más de 200 mEq de CPZ respecto a los que tienen hasta 200 mEq de CPZ, presentan niveles menores de IL-1 $\beta$  ( $p=0,014$ ), PGE<sub>2</sub> ( $p=0,028$ ) y GSH total ( $p=0,025$ ). No hay diferencias significativas para el resto de marcadores de inflamación y estrés oxidativo (**Tabla 59**).

**Tabla 59.** Marcadores de inflamación y estrés oxidativo en pacientes con TB según la dosis de tratamiento antipsicótico (mEq de clorpromazina).

	> 200 mEq	≤ 200mEq	n <sub>1</sub> /n <sub>2</sub>	U/T	p	TE <sup>a</sup>
<b>Biomarcadores</b>						
<b>Pro-inflamatorios</b>						
IL-1 $\beta$	7,85	14,54	10/12	23,5 <sup>b</sup>	<b>0,014</b>	<b>1,19</b>
PGE <sub>2</sub>	203,92	300,92	11/11	-2,37 <sup>c</sup>	<b>0,028</b>	<b>-1,01</b>
<b>Anti-oxidante</b>						
GSH total	78,84	118,16	11/12	-2,41 <sup>c</sup>	<b>0,025</b>	<b>-1,0</b>

<sup>a</sup>Tamaño del efecto (d de Cohen), <sup>b</sup>U de ManN-Whitney, <sup>c</sup>T de Student

Los pacientes con tratamiento antipsicótico se han dividido en dos grupos de acuerdo a la duración del tratamiento (días). Se ha encontrado que los pacientes con más de 30 días de tratamiento en comparación con aquellos con 30 o menos días de tratamiento, tienen niveles medios más elevados de GPx (>30 días 113,69 y <30 días 842,92,  $T=2,63$ ,  $p=0,006$ ,  $TE=1,34$ ). No hay diferencias significativas para el resto de marcadores.

En resumen, **en los pacientes con TB donde se ha usado tratamiento antipsicótico previo a su inclusión al estudio presentan incremento del antioxidante GSH total**, mientras que **los pacientes con TB que se encuentran durante el estudio en tratamiento antipsicótico presentan disminución del receptor de TNF- $\alpha$  R2 que tiene actividad anti-inflamatoria**. Por otra parte, **una mayor duración del tratamiento antipsicótico se relaciona una reducción de la citoquina IL-1 $\beta$  y la prostaglandina PGE<sub>2</sub> pro-inflamatoria, y del antioxidante GSH total**. Para finalizar, **la mayor duración del tratamiento antipsicótico se relaciona con un incremento de la enzima antioxidante GPx**.

## **2.4. Marcadores neuronales y su relación con variables clínicas en pacientes con TB**

### **2.4.1. Antecedentes psiquiátricos familiares**

Los pacientes con antecedentes psiquiátricos familiares no presentaron niveles diferentes de marcadores neuronales respecto a aquellos que no poseían dichos antecedentes. Tampoco aquellos pacientes con el antecedente de ambos padres con un trastorno afectivo o con algún familiar independientemente del grado de parentesco con algún trastorno afectivo.

### **2.4.2. Comorbilidad psiquiátrica**

Los pacientes con TB y alguna comorbilidad psiquiátrica, respecto a aquellos sin ninguna comorbilidad, no presentan diferencias en los niveles de marcadores neuronales. De forma específica, **los pacientes con TB y TDAH comórbido presentan niveles medios mayores de NSE** (con TDH comórbido 195,4, sin TDH comórbido 31,2,  $p=0,006$ ,  $TE=1,37$ ). **Los pacientes con TB y un trastorno de conducta (TC) comórbido presentan niveles medios mayores de BDNF** (con TC comórbido 471,8, sin TC comórbido 357,9,  $p=0,009$ ,  $T=1,61$ ). No se encontraron diferencias significativas en los niveles de marcadores neuronales en pacientes con TB y un trastorno por abuso y/o dependencia de tóxicos comórbido.

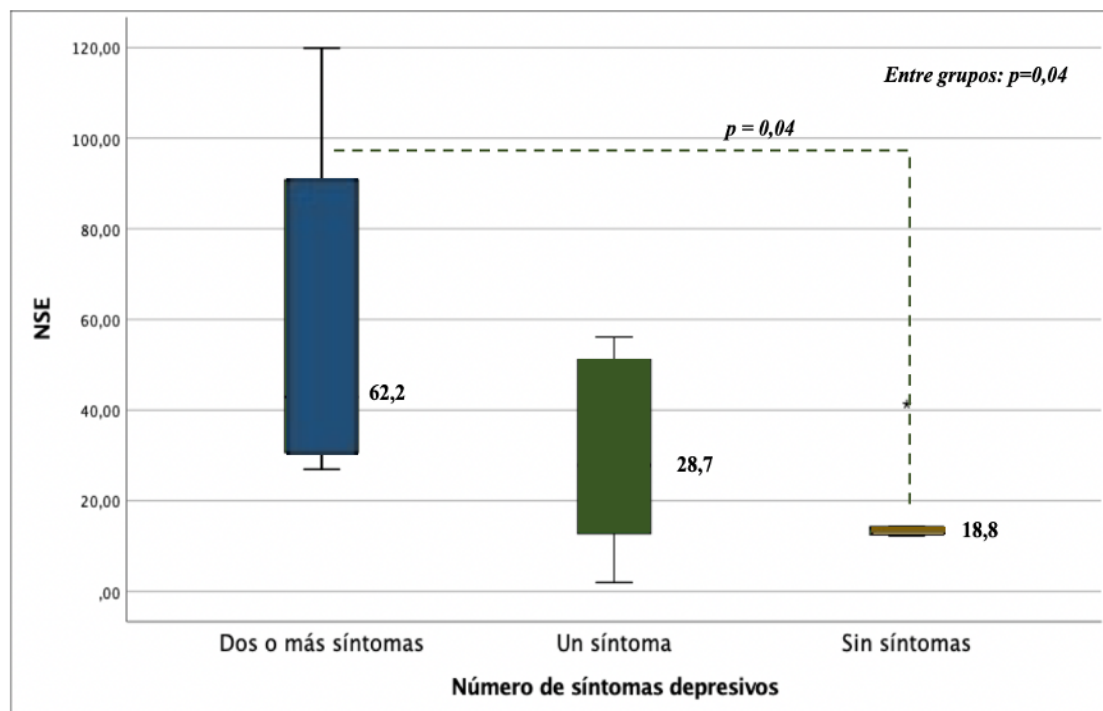
### **2.4.3. Historia previa de síntomas**

Los pacientes con TB y síntomas psicóticos previos al diagnóstico (ideas delirantes y/o alucinaciones auditivas), respecto a aquellos que no habían tenido dichos síntomas, presentaban niveles medios menores de NSE (con síntomas psicóticos 25,48, sin síntomas psicóticos 51,25,  $p=0,007$ ,  $TE=1,5$ ). No se encontraron diferencias en los niveles de marcadores neuronales entre pacientes con TB agrupados en tres categorías: sin síntomas psicóticos, con un síntoma psicótico o con dos o más síntomas psicóticos previos al diagnóstico.

No se encontraron diferencias significativas en los niveles de marcadores neuronales en los pacientes con TB y síntomas depresivos previos al diagnóstico (apatía, labilidad emocional, anhedonia, pérdida de peso o apetito y/o ideas de muerte), respecto a aquellos que no los han tenido. Sin embargo, se encontraron diferencias en el nivel de NSE entre tres

grupos de pacientes con TB ( $F=3,86$ ,  $p=0,04$ ): sin síntomas depresivos previos al diagnóstico (*media* 18,8), con un síntoma depresivo previo al diagnóstico (*media* 28,7) y con dos o más síntomas depresivos previos al diagnóstico (*media* 62,2). En los análisis *post-hoc* solo se encontraron diferencias en los niveles de NSE entre el grupo con dos o más síntomas depresivos y el grupo sin síntomas depresivos previos al diagnóstico ( $p=0,04$ ) (**Figura 55**).

**Figura 55.** Niveles de NSE en relación al número de síntomas depresivos previos al diagnóstico de TB en pacientes con TB.



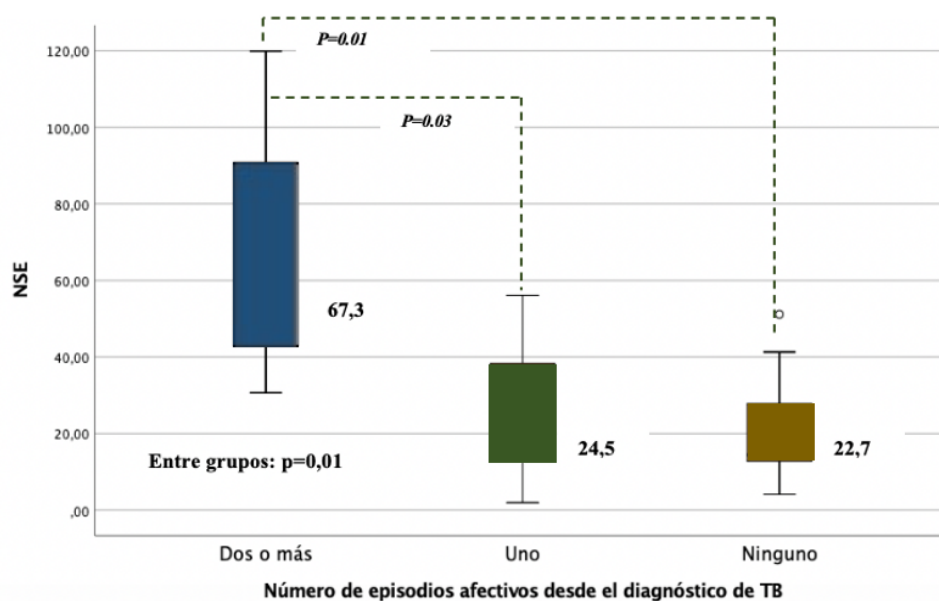
No se encontraron diferencias en los niveles de marcadores neuronales entre los pacientes con TB y síntomas maniformes previos al diagnóstico (verborrea, euforia, irritabilidad, taquipsiquia, grandiosidad y/o fuga de ideas), respecto a aquellos que no han tenido dichos síntomas. Tampoco se encontraron cuando los pacientes se agruparon en tres grupos: sin síntomas maniformes previos al diagnóstico, con un síntoma maniforme previo al diagnóstico y con dos o más síntomas maniformes previos al diagnóstico. Por último, tampoco se encontraron diferencias en marcadores neuronales al comparar pacientes que han tenido síntomas ansiosos, hiperactividad y ataques de rabia previamente al diagnóstico; respecto a los que no los han tenido.

En resumen, **los síntomas psicóticos previos al diagnóstico de TB se relacionan con niveles menores de NSE**. Por otro lado, **el número de síntomas depresivos previos al diagnóstico de TB se relaciona con NSE**.

#### 2.4.4. Número de episodios afectivos desde el diagnóstico de TB

No se encontraron diferencias significativas en los niveles de marcadores neuronales entre pacientes que habían tenido al menos otro episodio afectivo desde el diagnóstico de TB respecto a aquellos que solo han tenido uno (aquel con el que se realizó el diagnóstico). Sin embargo, cuando los pacientes se clasificaron de acuerdo al número de episodios afectivos desde el diagnóstico de TB en tres grupos (ningún episodio afectivo, un episodio afectivo y dos o más episodios afectivos), se encontraron diferencias en los niveles de NSE entre los tres grupos de pacientes ( $F=6,1$ ,  $p=0,01$ ). En los análisis *post-hoc* se encontraron diferencias en los niveles de NSE entre el grupo sin ningún episodio afectivo y el grupo con dos o más episodios afectivos desde el diagnóstico de TB ( $p=0,01$ ), y el grupo con un episodio afectivo y el grupo con dos o más episodios afectivos desde el diagnóstico de TB ( $p=0,03$ ). En la **Figura 56** se representan los niveles para cada grupo, indicándose las diferencias encontradas entre dos grupos en los análisis *post-hoc*. En síntesis, **el número de episodios afectivos en pacientes con TB se relaciona con los niveles de NSE**.

**Figura 56.** Niveles de NSE en relación a número de episodios afectivos desde el diagnóstico del TB.

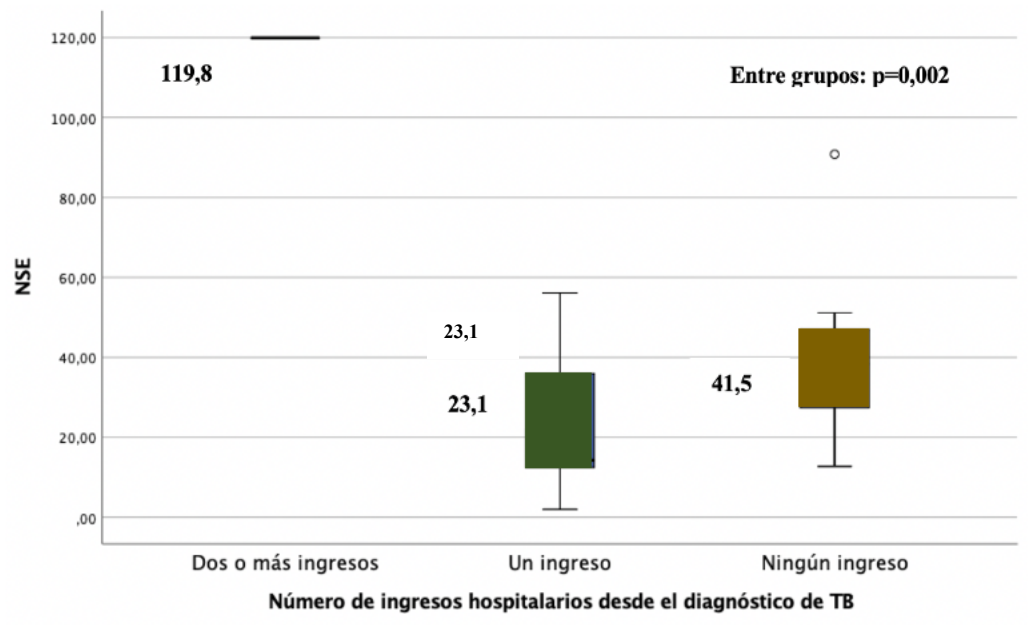


#### 2.4.5. Número de ingresos hospitalarios desde el diagnóstico de TB

No se encontraron diferencias significativas en los niveles de marcadores neuronales entre los pacientes que han tenido algún ingreso hospitalario desde el diagnóstico del TB respecto a aquellos que no han requerido ingresos hospitalarios. Sin embargo, cuando los

pacientes se han clasificado por el número de ingresos hospitalarios desde el diagnóstico de TB en tres grupos (ningún ingreso, un ingreso y dos o más ingresos), se han encontrado diferencias entre dichos grupos solo en los niveles de NSE ( $F=9,8$ ,  $p=0,002$ ) (Figura 57). En síntesis, **el número de ingresos hospitalarios en pacientes con TB se relaciona con los niveles de NSE.**

**Figura 57.** Niveles de NSE en relación a número de ingresos hospitalarios desde el diagnóstico de TB.



#### 2.4.6. Episodios depresivos

Según la presencia o no de un episodio depresivo de cualquier intensidad (leve, moderado o grave), se evaluaron los niveles de marcadores neuronales. No se encontraron diferencias significativas. Posteriormente, en base a la escala HDRS se definieron cuatro grupos: sin episodio depresivo, episodio depresivo leve, episodio depresivo moderado y episodio depresivo grave (*para consultar definición de categorías revisar páginas 156-157*). Tampoco se encontraron diferencias significativas en los niveles de marcadores neuronales entre los grupos.

#### 2.4.7. Episodios hipomaniacos y maniacos

Según la presencia o no de un episodio hipomaniaco o maniaco de cualquier intensidad (leve, moderado o grave), se evaluaron los niveles de marcadores neuronales. No se encontraron diferencias significativas.

Posteriormente, en base a la escala YMRS se definieron cuatro categorías: eutimia, hipomanía, manía leve o moderada, y manía grave (*para consultar definición de categorías revisar página 157*). Se encontraron diferencias significativas en las medias de las cuatro categorías para TrKA: manía grave (147), manía leve o moderada (52,9), hipomanía (109,5) y eutimia (109,5) ( $F=4,2$ ,  $p=0,023$ ). Sin embargo, en los análisis *post-hoc* solo se encontraron diferencias en los niveles de TrKA entre el grupo de manía grave y manía leve o moderada ( $p=0,016$ ). En síntesis, **la gravedad del episodio maniforme se relaciona con los niveles de TrKA, el recepto que regula los efectos de NGF.**

#### **2.4.8. Síntomas psicóticos**

Se evaluaron posibles correlaciones entre los niveles de marcadores neuronales y la puntuación obtenida en cada una de las sub-escalas de PANSS. No se encontraron correlaciones.

Además, en posteriores análisis, se organizaron los pacientes en dos grupos de acuerdo al diagnóstico DSM-IV, pacientes con TB y síntomas psicóticos (TB1 episodio maniaco único con síntomas psicóticos, TB1 episodio maniaco con síntomas psicóticos, TB1 episodios depresivo con síntomas psicóticos y TB1 episodio mixto con síntomas psicóticos) y pacientes con TB sin síntomas psicóticos (TB1 episodio maniaco sin síntomas psicóticos, TB-NOS y TB-2 con episodio depresivo). Se evaluaron las diferencias en los niveles de marcadores neuronales entre los dos grupos. Se ha encontrado que **los pacientes con TB y síntomas psicóticos (media 25,48)** en comparación con los pacientes con TB y sin síntomas psicóticos (*media 51,25*), **tienen niveles menores de NSE** ( $P=0,007$ ,  $TE=1,5$ ). No se encontraron diferencias en otros marcadores neuronales.

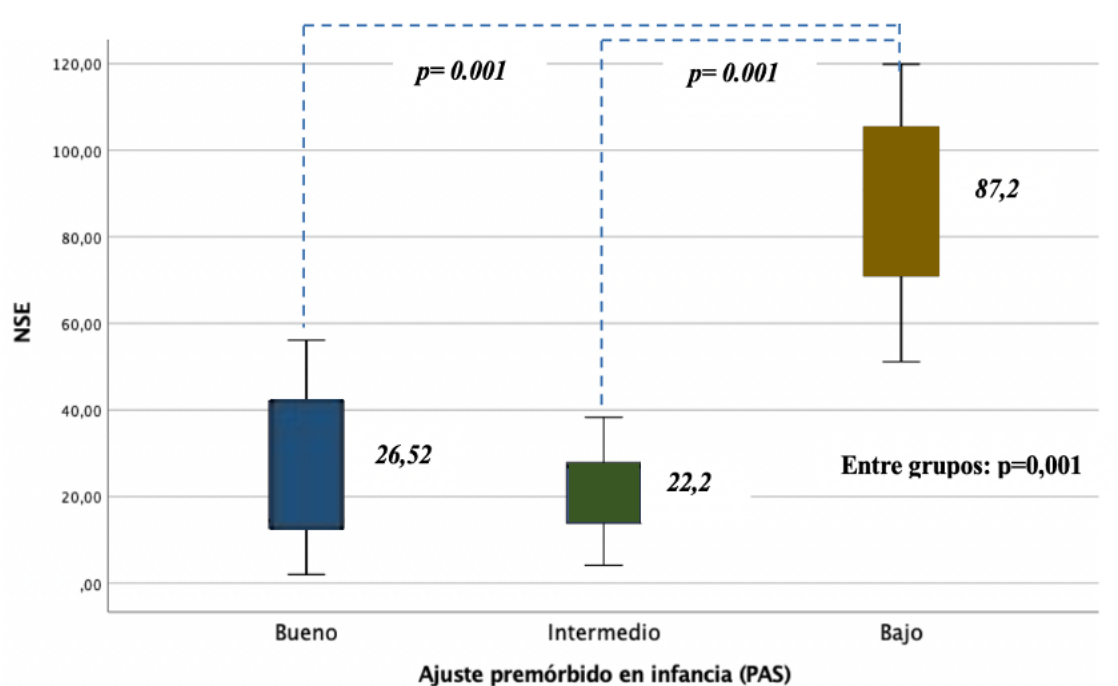
Posteriormente, los pacientes con TB y síntomas psicóticos se organizaron en dos grupos de acuerdo a su puntuación total de PANSS en dos grupos: psicosis leve (PANSS < 62) y psicosis moderada o grave (PANSS  $\geq 62$ ). No se encontraron diferencias en los niveles de los marcadores neuronales entre ambos grupos.

#### **2.4.9. Ajuste premórbido**

Hay una correlación positiva entre la puntuación obtenida en la escala PAS infancia y los niveles de BDNF (*Pearson 0,43*,  $p=0,04$ ) y NSE (*Spearman 0,48*,  $p=0,03$ ). No se encontraron correlaciones entre los niveles de marcadores neuronales y las puntuaciones obtenidas en las PAS temprana y PAS tardía.

Los pacientes se han clasificado según nivel ajuste premórbido en la infancia en tres grupos (bueno, intermedio y malo). Se han encontrado diferencias en los niveles de NSE entre los tres grupos de pacientes ( $F=11,81$ ,  $p=0,001$ ). En los análisis *post-hoc* se encontraron diferencias en los niveles de NSE entre el grupo de ajuste premórbido bueno y el grupo de ajuste premórbido malo ( $p=0,001$ ), y entre el grupo de ajuste premórbido intermedio y el grupo de ajuste premórbido malo ( $p=0,001$ ). En la **Figura 58** se representan los niveles para cada grupo, indicándose las diferencias encontradas entre dos grupos en los análisis *post-hoc*.

**Figura 58.** Niveles de NSE en relación a nivel de ajuste premórbido en la infancia (PAS infancia).



No se encontraron diferencias en los niveles de marcadores neuronales en los pacientes organizados en tres grupos según nivel de ajuste premórbido temprano y tardío (bueno, intermedio y malo).

En resumen, **en los pacientes con TB la puntuación en la escala PAS para ajuste premórbido mantiene una correlación positiva con BDNF y NSE.** Por otra parte, **el nivel de ajuste premórbido se relaciona con los niveles de NSE.**

#### 2.4.10. Funcionamiento

No se encontraron correlaciones entre las puntuaciones obtenidas en la escala c-GAS y los niveles de marcadores neuronales en los pacientes con TB. Tampoco se encontraron

diferencias en los niveles de marcadores neuronales entre los pacientes clasificados según nivel de funcionamiento de acuerdo a c-GAS en tres grupos (bueno, intermedio y malo).

#### **2.4.11. Gravedad de la enfermedad**

Para los análisis se agruparon en tres categorías los resultados en la escala CGI general: enfermedad leve (muy levemente enfermo y levemente enfermo), enfermedad moderada (moderadamente enfermo y marcadamente enfermo) y enfermedad grave (gravemente enfermo y extremadamente enfermo). No se encontraron diferencias en los niveles de marcadores neuronales entre las categorías de pacientes. También se han evaluado las diferencias en los niveles de marcadores neuronales con TB en función de la presencia o no de intentos de suicidio. No se encontraron tampoco diferencias significativas.

#### **2.4.12. Tratamiento antipsicótico previo y actual**

Los pacientes con tratamiento antipsicótico previo a la inclusión al estudio respecto a aquellos sin dicho tratamiento, no presentaron diferencias en los niveles de marcadores neuronales. Por otra parte, los pacientes que el momento en que se incluyeron en estudio se encontraban con tratamiento antipsicótico en comparación con aquellos que no tenían dicho tratamiento, tampoco presentaron diferencias en los niveles de marcadores neuronales.

Entre aquellos pacientes con tratamiento antipsicótico se diferenciaron 2 grupos de acuerdo a la dosis en mEq de clorpromazina (CPZ). Ninguna diferencia se encontró en los niveles de marcadores neuronales entre ambos grupos.

Por último, los pacientes con tratamiento antipsicótico se han dividido en dos grupos de acuerdo a la duración del tratamiento (días). Se ha encontrado que **los pacientes con más de 30 días de tratamiento antipsicótico** (126,01) en comparación con aquellos con 30 o menos días de tratamiento (66,06), **tienen niveles más elevados de TrK-A, el receptor que regula los efectos de NGF** ( $p=0,023$ ,  $TE=1,49$ ). No había diferencias significativas para el resto de marcadores neuronales.

## VII. DISCUSIÓN



## 1. CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA

### 1.1. *Diferencias entre pacientes con TB y controles*

En nuestra muestra no hay diferencias significativas en la edad entre pacientes con TB y controles, siendo la edad media similar entre ambos grupos (de 14,3 vs 14,6). Fue un objetivo del reclutamiento que la muestra tuviera una distribución similar respecto a la edad en ambos grupos. Por otra parte, en relación a la raza, no había diferencias significativas entre el grupo de pacientes y controles (raza europea en pacientes 87,5% y en controles 71,4%). No se han reportado diferencias en la prevalencia de TB según raza (Dell'Osso, Cafaro, and Ketter 2021).

Respecto al sexo, sí había diferencias significativas, siendo más frecuentes las mujeres en el grupo de pacientes respecto al de controles ( $p=0,04$ ). Tradicionalmente el TB ha sido incluido entre los trastornos psiquiátricos en los que no hay diferencias en la prevalencia en relación al sexo (Merikangas et al. 2007). Sin embargo, otros estudios más recientes que han analizado los datos de múltiples estudios, han encontrado una mayor prevalencia de TB entre mujeres (Dell'Osso, Cafaro, and Ketter 2021). En nuestro estudio se fueron incluyendo los pacientes disponibles que cumplían los criterios de inclusión, y durante el período de reclutamiento, hubo más pacientes mujeres disponibles en comparación con varones.

Respecto a los antecedentes psiquiátricos familiares (APF), el 50% de los pacientes con TB tenían APF de un trastorno afectivo y el 28% de los pacientes el APF de un trastorno bipolar. Por otra parte, los pacientes respecto a los controles tenían 4,2 veces más de probabilidad de tener un familiar de cualquier grado con un trastorno afectivo ( $p=0,003$ ), y más específicamente, 1,9 veces más de probabilidad de tener un familiar de cualquier grado con trastorno bipolar ( $p=0,041$ ). Estos hallazgos son coherentes con los de otros estudios que señalan que la historia familiar de trastornos afectivos es común en pacientes diagnosticados de TB (Smoller and Finn 2003; Uher 2014). De hecho, por sí misma, la historia familiar es posiblemente el mayor predictor de riesgo disponible a nivel clínico (Craddock and Sklar 2013). Por otra parte, en nuestro estudio, los pacientes respecto a los controles tenían 7 veces más de probabilidad de tener un familiar de cualquier grado con un trastorno psiquiátrico (de cualquier tipo), y 6,2 y 8,1 veces más de probabilidad de tener un familiar con un trastorno psiquiátrico (de cualquier tipo), de primer y segundo grado, respectivamente (*para todas  $p<0,05$* ). Este resultado es coherente con lo que algunos estudios señalan, y que

hace referencia a que el riesgo familiar en pacientes con TB puede ser heterotípico (Rasic et al. 2014).

En relación al fracaso escolar, que en este estudio se consideraba como la repetición de un curso escolar o el haber suspendido la mayor parte de las asignaturas en la última evaluación, el 65 % de los pacientes con TB lo presentaban y en este grupo respecto al control, el fracaso escolar era 3,8 veces más probable ( $p=0,02$ ). Otros estudios han encontrado un mayor riesgo de peor desempeño académico y de fracaso escolar en pacientes con trastornos afectivos (Zaqueu et al. 2021). Es importante mencionar que los niños y adolescentes con TB, aún en eutimia, presentan disfunción cognitiva significativa que involucra sobre todo memoria de trabajo, y de aprendizaje verbal y/o visual (Elias et al. 2017). Esta disfunción cognitiva podría tener un impacto importante sobre el aprovechamiento y desarrollo académico de niños y adolescentes con TB, y contribuir al fracaso escolar, como en estudio también se ha identificado.

Respecto al uso de droga, en nuestra muestra hasta el 43,8% de los pacientes con TB consumía cannabis y tenían respecto a los controles 4,6 veces más probabilidad de consumir esta sustancia ( $p=0,03$ ). Son numerosos los estudios que señalan el consumo frecuente de cannabis en pacientes adultos con TB y con prevalencias que van entre el 15 y 30% (Agrawal, Nurnberger, and Lynskey 2011; Pinto et al. 2019; Rup et al. 2021; Oladunjoye et al. 2022). Otros estudios realizados en población adolescente, han encontrado prevalencias en el consumo de cannabis de entre 25 y 30% (Duffy et al. 2012; Sultan et al. 2021). Llamativamente en nuestro estudio el consumo entre pacientes ha sido más elevado que en otros, pero el tamaño de nuestra muestra es más reducido, por lo que las comparaciones no son posibles con los estudios previamente citados, especialmente con los realizados en población adulta y que han incluido a miles de pacientes. Por otra parte, cabe destacar que múltiples estudios identifican al cannabis como un factor de riesgo para el TB y los trastornos psicóticos. En un meta-análisis reciente se encontró que el uso de cannabis incrementaba en hasta 3 veces el riesgo de desarrollar síntomas maníacos (Gibbs et al. 2015). Además, en una cohorte prospectiva que incluyó 705 adolescentes se encontró que el uso de cannabis incrementaba en hasta 5 veces el riesgo de desarrollar TB (van Laar et al. 2007). En nuestra muestra, una proporción importante del 43,8% ha estado expuesta a esta sustancia, iniciándose el consumo previamente al diagnóstico del TB.

En relación al uso de alcohol y tabaco, en nuestro estudio no existen diferencias significativas entre pacientes y controles. En nuestra muestra el 25 % de los pacientes con TB presentaban consumo de alcohol y el 21,9% fumaban tabaco con regularidad. La

prevalencia de consumo de alcohol en pacientes con TB varía mucho entre diferentes estudios, con cifras que van desde el 25% hasta el 75% (Oquendo et al. 2010; Simhandl et al. 2016; Gordon-Smith et al. 2020). Un estudio realizado en adolescentes con TB, encontró una prevalencia para el consumo de alcohol de 64% (Black et al. 2012), pero es relevante mencionar que todos los pacientes fueron incluidos durante un episodio maniaco, y en nuestro estudio los pacientes incluidos están tanto en episodios maniacos como depresivos. En cualquier caso, el consumo de alcohol en nuestra muestra es considerable, ya que hasta 1 de cada 4 pacientes lo presentaba. En un trabajo reciente que incluyó 3,027 pacientes se encontró que los pacientes con TB y un trastorno por uso de alcohol comórbido mostraban un peor perfil clínico, con un mayor número de episodios maniacos y mixtos al año ( $OR=3$ ,  $p<0,01$ ). Respecto al tabaquismo, su prevalencia en el TB varía mucho entre estudios, con cifras que van desde el 25% hasta el 70% (Estrada et al. 2016). En nuestro estudio la prevalencia de tabaquismo era menor respecto a otros estudios realizado en pacientes adolescentes con TB, donde se ha encontrado que 45,5% ya eran fumadores en el momento de la primera hospitalización (Heffner et al. 2008).

En nuestra muestra, no había diferencias entre pacientes y controles en la prevalencia de sobrepeso y obesidad. Sin embargo, en los pacientes con TB es elevada la prevalencia de sobrepeso (12,5%) y obesidad (28,1%), es decir, el 40,6% de los pacientes se encuentra por encima del peso recomendable para su edad y sexo. En población general, un meta-análisis reciente encontró una prevalencia de obesidad de 10,6% en niños y adolescentes de hasta 13 años (Bravo-Saquicela et al. 2022). Otros estudios realizados también en población general, han reportado en adolescentes de entre 14 y 17 años una prevalencia de obesidad de entre 20 y 25% (Sánchez-Cruz et al. 2013; Pérez-Ríos et al. 2018). Por lo tanto, en nuestro estudio la prevalencia de obesidad en los pacientes niños con TB es más elevada respecto a la que otros estudios indican en la población en general.

Por otra parte, a nivel metabólico, se encontró que la media de triglicéridos era mayor en pacientes con TB respecto a controles ( $p=0,01$ ). De forma más relevante, se encontró que un 6,3% de los pacientes con TB cumplían criterios para síndrome metabólico y un elevado 34,4% estaba en riesgo de desarrollar síndrome metabólico (*criterios para riesgo de síndrome metabólico y síndrome metabólico véanse en página 146*). Además, respecto a los controles, los pacientes con TB tenían 10,4 veces más probabilidad de cumplir criterios para riesgo de síndrome metabólico. Otros estudios realizados en niños y adolescentes con TB han encontrado una prevalencia de síndrome metabólico que oscila entre el 15% y 20%, y una prevalencia en el incremento de componentes de síndrome metabólico que oscila entre el 25% y 55% de los pacientes (Li et al. 2019; Mohite et al. 2020). En nuestro estudio el

porcentaje de pacientes que cumplían todos los criterios para síndrome metabólico era menor que en estos estudios, mientras que el incremento de componentes de síndrome metabólico (riesgo de síndrome metabólico) guardaba una proporción similar. Probablemente en este hecho influya que en nuestra muestra la edad media de los pacientes es de 14,3 años, mientras que en los estudios citados oscila entre 15,2 y 20,8 años. Sería razonable pensar que en una muestra con una edad media mayor es más probable encontrar síndrome metabólico, considerando la mayor duración de la enfermedad y la exposición más prolongada a otras variables que puedan incrementar el riesgo de síndrome metabólico (uso de sustancias, medicación, etc.).

## **1.2. Características clínicas de pacientes con TB**

La distribución por sexo entre pacientes con TB era igual para hombres y mujeres, es decir, justo la mitad de los pacientes eran mujeres. En nuestra muestra el diagnóstico más prevalente era TB-1 (68,2%), y la mayoría de los pacientes con este diagnóstico se encontraban en un primer episodio maniaco con síntomas psicóticos (28,1%), seguidos por pacientes que se encontraban y ya habían tenido previamente un episodio maniaco con síntomas psicóticos (22%). Siendo la proporción menor, el 6,4% y 3,2%, se encontraban en un episodio mixto con síntomas psicóticos y en un episodio depresivo con síntomas psicóticos, respectivamente. En total, el 59 % de los pacientes en nuestro estudio estaban en un episodio afectivo que cursaba con síntomas psicóticos. Los síntomas psicóticos nos son raros en la presentación clínica del TB de inicio temprano, estimándose su frecuencia en hasta el 40% de los pacientes en otros estudios (Youngstrom, Birmaher, and Findling 2008).

Respecto a la comorbilidad, el 37,5% de los pacientes tenían alguna, siendo la más prevalentes el TDAH (18,7%) y el TUS (12,5%). Otros estudios también han encontrado también a estos dos trastornos entre las comorbilidades psiquiátricas más frecuentes en pacientes con TB (Frías, Palma, and Farriols 2015).

En relación a los síntomas prodrómicos, al menos la mitad de los pacientes presentaron antes del diagnóstico verborrea (62,5%), euforia (59,4%), insomnio (59,4%), ansiedad (50%) e irritabilidad (50%). También fueron frecuentes como síntomas prodrómicos ideas delirantes (40,6%), ánimo depresivo (40,6%), taquipsiquia (40,6%), grandiosidad (37,5%), alucinaciones auditivas (34,4%), hiperactividad (34,4%), labilidad emocional (31,3%) y ataques de rabia (31,3%). Los síntomas prodrómicos en nuestros pacientes son similares en cuanto tipo y frecuencia a los reportados en otros estudios (Van Meter, Burke, Youngstrom, et al. 2016). Sin embargo, en comparación con otro estudio realizado en una población similar

en España, son llamativos algunos contrastes. Por ejemplo, en dicho estudio, síntomas como la irritabilidad y la agitación son más prevalentes y se sitúan por encima del 70%. Por el contrario, las ideas delirantes y las alucinaciones auditivas como síntomas prodrómicos son menos prevalentes y se sitúan por debajo del 15%. Estos datos son llamativos también, porque la distribución de pacientes por tipo de diagnóstico es parecida a la que hay en el nuestro, con una proporción del 25% para TB-NOS, 62,5% para TB-1 y 8,3% para TB-2. Sin embargo, podrían ayudar a explicar estas diferencias que en el estudio citado el tamaño de la muestra es mayor y hay una mayor proporción de hombres que de mujeres (75% hombres y 25% mujeres) (Ribeiro-Fernández, Díez-Suárez, and Soutullo 2019). En nuestra muestra, como en otros estudios, se encuentra que los síntomas prodrómicos son ampliamente consistentes con los síntomas del tipo de TB y también la mayor parte de los pacientes experimentaron más de un síntoma durante el período prodrómico (Van Meter, Burke, Youngstrom, et al. 2016).

Respecto al curso clínico del TB, en nuestro estudio el 40,6% de los pacientes no había tenido más episodios afectivos además del inicial, el 25% un episodio afectivo adicional y el 34,4% dos o más episodios afectivos adicionales. Por otra parte, el 93,8% de los pacientes habían tenido como máximo una hospitalización. Con estos datos y considerando la edad media (14,3 años), es posible afirmar que los pacientes de nuestra muestra se encuentran en un estadio muy temprano de la enfermedad con antecedentes de pocos episodios previos y hospitalizaciones. Es más, muchos de los pacientes fueron incluidos en el estudio inmediatamente después de haber sido diagnosticados y tras el primer episodio afectivo, por lo que la duración de la enfermedad es muy reducida. Este hecho reviste importancia considerando que se ha encontrado en numerosos estudios una asociación directa entre algunos marcadores de inflamación y estrés oxidativo (p. e. IL-6 y h-CRP) y la duración de la enfermedad (Bai et al. 2014; Goldstein et al. 2015; Goldsmith, Rapaport, and Miller 2016). Siendo la duración de la enfermedad reducida en nuestros pacientes, el impacto de posibles factores intrínsecos (propios de la enfermedad y del paciente) y extrínsecos (ambientales) sobre los marcadores de inflamación y estrés oxidativo podría ser menor. Comparativamente, un adulto, al haber tenido un curso clínico más prolongado, es probable que haya tenido más episodios afectivos y haya estado expuesto a más tratamientos farmacológicos (factores intrínsecos a la enfermedad), o presente mayores comorbilidades médicas y se encuentre más envejecido (factores intrínsecos al paciente). Además, un paciente adulto es más probable que haya estado más expuesto a factores extrínsecos que también inciden sobre la inflamación y el estrés oxidativo como son la dieta, el estilo de vida, el estrés psicosocial, el tabaquismo, etc.

Respecto al ajuste premórbido eran más prevalentes los considerados buenos en las diferentes etapas (infancia, adolescencia temprana y tardía). Menos del 10% de los pacientes habían tenido un ajuste premórbido malo para todas las etapas. Por otra parte, en relación al funcionamiento, la mayoría de los pacientes (52,8%) tenía un buen funcionamiento y solo el 11,4% un mal funcionamiento. En conclusión, en nuestro estudio era limitado el número de pacientes con un ajuste premórbido malo y/o gravemente afectados en cuanto a funcionamiento. En la misma línea, de acuerdo a la escala de gravedad de la enfermedad CGI, el 34,4% de los pacientes presentaban una enfermedad muy leve o leve, el 40,6% moderada y solo el 25% restante marcada, grave o extrema.

En relación al tratamiento farmacológico de los pacientes en el momento en que se realizó el estudio, el 53,1% estaba en tratamiento con un antipsicótico, siendo la duración media del tratamiento de 95,2 días y la dosis media 276,2 mEq de clorpromazina. Respecto a la duración del tratamiento estabilizador, la media de duración fue de 31,1 días, y, de hecho, solo en el 9,3% de los pacientes la duración fue mayor de 60 días. Con estos datos, se puede decir que en nuestra muestra ha sido breve la exposición de los pacientes tanto a antipsicóticos como a estabilizadores del estado de ánimo, lo que nuevamente favorece que su posible efecto sobre los marcadores de inflamación y estrés oxidativo que se están evaluando sea más limitado (de Sousa et al. 2014; Goldsmith, Rapaport, and Miller 2016; Pandurangi and Buckley 2019; Queisner et al. 2021).

### **1.3. Diferencias clínicas entre pacientes con TB-NOS y TB-1/TB-2**

En nuestro estudio la edad los pacientes con TB-NOS era significativamente menor que la de los pacientes con TB-1/TB-2 ( $p=0,007$ ). Otros estudios también han encontrado que el TB-NOS suele tener edades de inicio más tempranas (Axelson et al. 2011; Hirneth et al. 2015; Birmaher et al. 2018).

Por otra parte, no existían diferencias significativas en relación al sexo, raza o estatus socioeconómico entre los dos grupos de pacientes. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre TB-NOS y TB-1/TB-2 en lo relativo a antecedentes psiquiátricos familiares, alteraciones en el desarrollo psicomotor y del lenguaje, consumo de sustancias, riesgo de síndrome metabólico o síndrome metabólico y comorbilidad psiquiátrica. Es decir, que ambas poblaciones eran bastante homogéneas en los parámetros previos.

Respecto a la edad de inicio de los síntomas prodrómicos, aunque fue menor para TB-NOS (8,63) en comparación con TB-1/TB-2 (12,04), la diferencia no fue significativa

( $p=0,11$ ). Sin embargo, el inicio de síntomas prodrómicos de tipo afectivo (ánimo depresivo, labilidad emocional, pérdida de apetito o peso, anhedonia, ideas de muerte, verborrea, euforia, irritabilidad, taquipsiquia, grandiosidad y fuga de ideas) fue a una edad menor en el TB-NOS (8,38) respecto a TB-1/TB-2 (13,08) ( $p=0,003$ ). El inicio de síntomas prodrómicos a edades más tempranas en el TB-NOS ya ha sido corroborado por otros estudios, destacando los de carácter afectivo (Axelson et al. 2011; Hirneth et al. 2015; Birmaher et al. 2018). Por otro lado, en nuestro estudio en el TB-NOS respecto al TB-1/TB-2 fueron más frecuentes los siguientes síntomas prodrómicos: labilidad emocional ( $p=0,005$ ), irritabilidad ( $p=0,037$ ), ansiedad ( $p=0,004$ ), hiperactividad ( $p=0,01$ ), ataques de rabia ( $p=0,005$ ), ideas delirantes ( $p=0,01$ ), alucinaciones ( $p=0,02$ ) y dificultades académicas ( $p=0,02$ ). Estudios previos también han encontrado que en el TB-NOS es más frecuente la irritabilidad y la intranquilidad como síntomas prodrómicos (Hirneth et al. 2015; Ribeiro-Fernández, Díez-Suárez, and Soutullo 2019). Sin embargo, respecto a los otros síntomas que en nuestra muestra han sido más frecuentes en el TB-NOS, no se han encontrado diferencias en otros estudios entre TB-NOS y TB-1/TB-2, aunque el número de estudios que han analizado estos datos es reducido.

En relación al curso previo de la enfermedad, el porcentaje de pacientes que habían tenido un episodio afectivo previo a la inclusión en el estudio era del 50% para TB-NOS y de 72,5% para TB-1/TB-2 ( $p=0,68$ ), mientras que habían tenido al menos una hospitalización el 37,5% de los pacientes con TB-NOS y el 75% de los pacientes con TB-1/TB-2 ( $p=0,08$ ). Estos datos son coherentes con la literatura, considerando que usualmente el TB-NOS tiene un curso clínico más crónico e insidioso (Hirneth et al. 2015).

## 2. MARCADORES DE INFLAMACIÓN, ESTRÉS OXIDATIVO Y NEURONALES EN PACIENTES CON TB Y CONTROLES

### 2.1. Marcadores pro-inflamatorios

En nuestro estudio **los pacientes con TB respecto a los controles** tenían un **incremento de las citoquinas proinflamatorias 1L1- $\beta$  y TNF- $\alpha$ , así como una reducción de la citoquina proinflamatoria IL-6 y los niveles de TACE**. Por otro lado, **no había diferencias significativas en los niveles de los mediadores pro-inflamatorios IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  R1, MCP-1, NF-kB, S100B, PGE<sub>2</sub>, NO e iNOS**.

El incremento de IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  en pacientes con TB respecto a controles ha sido reportado ya por múltiples estudios en adultos (algunos de ellos longitudinales) (Munkholm et al. 2013; Modabbernia et al. 2013; Bai et al. 2015; Barbosa et al. 2017; Miklowitz et al. 2016) y de forma más limitada, en pacientes con TB de inicio temprano (Miklowitz et al. 2016). Nuestros hallazgos corroboran en una muestra de niños y adolescentes, que IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  favorecen un estado pro-inflamatorio aún en las etapas más tempranas de la enfermedad y donde la duración del periodo de exposición a otros factores ha sido menor. Por otro lado, tras controlar por confusores, se mantiene la relación entre el TB y estas dos citoquinas. De esta forma, en el análisis de regresión logística se encontró que el riesgo de TB aumentaba en 1,62 por cada unidad incrementada de IL-1 $\beta$  ( $p=0,002$ ) y en 1,56 por cada unidad incrementada de TNF- $\alpha$  ( $p=0,004$ ), después de controlar confusores (sexo, IMC, uso de cannabis y tabaco).

En relación al receptor TNF- $\alpha$ -R1, no había diferencias entre pacientes con TB y controles, y de hecho los niveles en TB eran menores que en controles (2532,3 vs 2705,32). Algunos estudios han reportado incrementos simultáneos de ambos parámetros, es decir, de tanto TNF- $\alpha$  como su receptor TNF- $\alpha$  R1 (Munkholm et al. 2013). Sin embargo, en nuestra muestra no se ha reproducido este hallazgo.

Respecto a TACE en este estudio se encontró que los pacientes con TB tenían niveles significativamente menores que los controles sanos ( $p=0,001$ ). Es importante recordar que TNF- $\alpha$  es generado inicialmente como un precursor transmembrana que se expresa en macrófagos y linfocitos activados, así como en otro tipo de células. Después del procesamiento por TACE, una metaloproteinasa, la forma soluble de TNF- $\alpha$  se escinde del TNF- $\alpha$  transmembrana y ejerce sus actividades biológicas a través de la unión a los

receptores TNF- $\alpha$  R1 y TNF- $\alpha$  R2 (Horiuchi et al. 2010). Por tanto, el incremento en la actividad de TACE determinaría una mayor liberación de la forma soluble de TNF- $\alpha$ . Sin embargo, en nuestro estudio los pacientes con TB mantienen unos niveles menores de TACE, quizás de forma compensatoria al incremento de TNF- $\alpha$  que ya se ha comentado previamente. En realidad, no hay prácticamente estudios que hayan determinado TACE en TB, pero se sabe que en otras patologías como la enfermedad de Crohn, una elevada expresión de TACE se asoció a fases agudas tempranas inflamatorias, mientras que en las fases crónicas estaba incrementado su inhibidor endógeno TIMP3, que favorecería niveles disminuidos de TACE (Chemaly et al. 2017). Debido a que nuestro estudio es transversal, no se dispone de mediciones posteriores para determinar cuál es la evolución de este marcador en el curso clínico del TB. Por otro lado, debido a que no todos los pacientes se incluyeron en el estudio en su primer episodio, la duración de la enfermedad y el número de episodios son diferentes entre los sujetos.

En relación a la citoquina pro-inflamatoria IL-6, en nuestro estudio sus niveles se encontraron disminuidos en pacientes con TB respecto a controles. Este hallazgo contrasta con el incremento de IL-6 en paciente con TB respecto a controles reportado mayoritariamente en otros estudios de acuerdo a un meta-análisis reciente (Solmi et al. 2021). Sin embargo, la variabilidad en los niveles de IL-6 de acuerdo al tipo de episodio afectivo ha sido descrita por algunos estudios, de tal forma que se ha reportado incremento de IL-6 en pacientes con TB en manía respecto a controles, pero en no pacientes con TB en depresión respecto a controles (Munkholm, Vinberg, and Vedel Kessing 2013; Modabbernia et al. 2013). También se ha encontrado que los niveles de IL-6 podrían variar según el momento determinado de la enfermedad, reportándose que tras un episodio maniaco progresivamente van disminuyendo los niveles de IL-6 (Jacoby et al. 2016). Debido a que nuestro estudio es transversal, no se dispone de mediciones posteriores para determinar cuál es la evolución de IL-6 en el curso clínico. Por otro lado, en este estudio se han incluido pacientes en manía, depresión, y durante un episodio mixto, y debido al tamaño reducido de la muestra no es viable hacer comparaciones entre grupos de pacientes de acuerdo a la fase afectiva en la que se encuentran. Además, entre los pacientes con manía, hay algunos con un primer episodio y otros con más de un episodio de estas características.

En relación a los otros mediadores pro-inflamatorios, se encontró en pacientes con TB respecto a controles un incremento de MCP-1 (Bai et al. 2014), PG2 (García-Álvarez et al. 2018), NF- $\kappa$ B (Miklowitz et al. 2016) y NO (Brown, Andreatza, and Young 2014). En nuestro estudio también estaban incrementados estos mediadores en los pacientes con TB respecto a los controles, aunque no fueron significativas las diferencias. Respecto a IFN- $\gamma$

otros estudios tampoco han encontrado diferencias entre pacientes con TB y controles (Modabbernia et al. 2013; Munkholm, Vinberg, and Vedel Kessing 2013).

Para finalizar en general, se podría señalar ante el incremento de  $1L1-\beta$  y  $TNF-\alpha$ , y la reducción de IL-6 y los niveles de TACE, que no existe claramente un incremento de la actividad pro-inflamatoria.

## **2.2. Marcadores anti-inflamatorios**

En nuestro estudio **los pacientes con TB respecto a los controles** tenían una **reducción de la prostaglandina anti-inflamatoria 15-d-PGJ<sub>2</sub> y del receptor  $TNF-\alpha$  R2 con actividad anti-inflamatoria**. Por otro lado, **no había diferencias significativas en los niveles de los mediadores anti-inflamatorios  $I\kappa B-\alpha$  y PPAR- $\gamma$** .

Respecto a los niveles de la prostaglandina anti-inflamatoria 15-d-PGJ<sub>2</sub>, solo hay un estudio previo que ha evaluado este marcador realizado por García et al, y donde de forma opuesta a lo encontrado en nuestro estudio, se reportaron niveles mayores de esta prostaglandina en pacientes con TB respecto a controles (García-Álvarez et al. 2018). Por otra parte, en nuestro estudio se realizó un análisis de regresión logística que encontró una asociación negativa entre 15-d-PGJ<sub>2</sub> y TB ( $B=-0,032$ ,  $OR=0,968$ ,  $p=0,008$ ). Por cada unidad incrementada de 15-d-PGJ<sub>2</sub>, se disminuía en 0,032 el riesgo de TB, tras controlar confusores (sexo, IMC, uso de cannabis y tabaco). Interesantemente, el efecto protector de 15-d-PGJ<sub>2</sub> ya se ha reportado en otros estudios en pacientes con un primer episodio psicótico, donde se han incluido pacientes con psicosis afectivas (García-Bueno et al. 2014b).

En relación al receptor  $TNF-\alpha$ -R2 en nuestro estudio se encontraron niveles menores en pacientes con TB respecto a controles ( $p=0,71$ ). No se disponen de estudios que hayan evaluado los niveles  $TNF-\alpha$ -R2 en TB. Se trata de un receptor con funciones muy variadas, ya que además de su papel en la respuesta inmune parece tener un papel crítico en la regeneración y supervivencia neuronal (S. Yang et al. 2018). En el análisis de regresión logística realizado en esta tesis se encontró una asociación negativa entre  $TNF-\alpha$ -R2 y TB ( $B=-0,016$ ,  $OR=0,984$ ,  $p=0,013$ ). Por cada unidad incrementada de  $TNF-\alpha$ -R2, se disminuía en 0,016 el riesgo de TB, tras controlar confusores (sexo, IMC, uso de cannabis y tabaco).

Resulta llamativo que en nuestro estudio los niveles de  $TNF-\alpha$ -R2 se encuentren disminuidos significativamente en pacientes con TB respecto a controles. Además, de forma congruente, el incremento de sus valores se asocia con la disminución de riesgo para TB.

Quizás la disminución en la actividad de TNF- $\alpha$ -R2 en pacientes con TB podría favorecer daño y muerte neuronal, lo que a su vez podría relacionarse con hallazgos reportados en otros estudios, como las alteraciones microestructurales en la materia blanca en pacientes con TB (Wadhwa et al. 2019) y la disminución en el volumen total de materia gris (S.-Y. Tsai et al. 2019).

Para finalizar, si bien no había diferencias significativas en I $\kappa$ B- $\alpha$  que inhibe a NF- $\kappa$ B, los pacientes con TB tenían también niveles disminuidos de I $\kappa$ B- $\alpha$  respecto a los controles. En general, se podría señalar ante la disminución de 15-d-PGJ<sub>2</sub> y TNF- $\alpha$  R2, que la actividad anti-inflamatoria en los pacientes con TB en nuestra muestra estaba reducida.

### **2.3. Marcadores oxidantes**

En nuestro estudio **los pacientes con TB respecto a los controles** tenían un **incremento de los oxidantes NO, MDA y GSSG**. Por otro lado, **no había diferencias en los niveles de las enzimas oxidantes iNOS y COX2**.

Los pacientes con TB tenían niveles significativamente mayores de NO ( $p < 0,001$ ), MDA ( $p = 0,002$ ) y GSSG ( $p = 0,001$ ). En el análisis de regresión logística se encontró que el riesgo de TB aumentaba en 1,84 por cada unidad incrementada de NO ( $p = 0,006$ ), en 4,87 por cada unidad incrementada de MDA ( $p = 0,015$ ) y en 1,38 por cada unidad incrementada de GSSG ( $p = 0,006$ ); después de controlar confusores (sexo, IMC, uso de cannabis y tabaco).

Otros estudios han encontrado en el TB niveles incrementados de NO (Brown, Andreazza, and Young 2014) y MDA (Bengesser et al. 2015; Jiménez-Fernández et al. 2021). Sin embargo, dichos estudios han sido realizados en adultos y los resultados obtenidos en nuestra muestra sugieren que el daño oxidativo está presente desde estadios iniciales, lo cual podría constituir una señal temprana de actividad en el TB como otros autores han planteado (Magalhães et al. 2012).

En nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas en la expresión de iNOS y COX-2 entre pacientes con TB y controles sanos (Jiménez-Fernández et al. 2021). Sin embargo, un reciente estudio encontró que los pacientes con TB no solo mostraban incremento de COX-2, sino también de ácido araquidónico, precursor de múltiples mediadores inflamatorios entre los que se encuentran prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos (Bavaresco et al. 2020). Por otra parte, múltiples estudios han encontrado que la administración de inhibidores de COX-2 a los tratamientos farmacológicos clásicos parece

mejorar el pronóstico de los pacientes con diferentes trastornos psiquiátricos, incluido el trastorno bipolar (Perrone et al. 2020).

Para finalizar, si bien no había diferencias significativas en la expresión de iNOS y COX-2, los pacientes con TB tenían niveles incrementados de los tres oxidantes evaluados en esta tesis. En síntesis, se podría señalar que la actividad oxidante en los pacientes con TB en nuestra muestra está incrementada.

#### **2.4. Marcadores anti-oxidantes**

En nuestro estudio **los pacientes con TB respecto a los controles tenían una reducción de los antioxidantes TAS, GSH libre y de los niveles de las enzimas GPx y SOD.** Por otro lado, **no había diferencias en los niveles de GSH total y de la enzima antioxidante catalasa.**

Los pacientes con TB tenían niveles significativamente menores de TAS ( $p=0,001$ ), GSH libre ( $p=0,026$ ), GPx ( $p=0,017$ ) y SOD ( $p=0,041$ ). En el análisis de regresión logística se encontró una asociación negativa entre TB y los antioxidantes TAS ( $B=-0,976$ ,  $OR=0,377$ ,  $p=0,014$ ), GPx ( $B=-0,004$ ,  $OR=0,996$ ,  $p=0,012$ ) y SOD ( $B=-0,043$ ,  $OR=0,958$ ,  $p=0,043$ ). Tras controlar confusores (sexo, IMC, uso de cannabis y tabaco), por cada unidad incrementada de TAS se disminuía en 0,623 el riesgo de TB, por cada unidad incrementada de GPx se disminuía en 0,004 el riesgo de TB, y por cada unidad incrementada de SOD se disminuía en 0,042 el riesgo de TB. Sin embargo, pese a que los pacientes respecto a los controles tenían niveles significativamente menores de GSH libre, tras controlar confusores (sexo, IMC, uso de cannabis y tabaco), no se encontró una asociación significativa entre GSH libre y TB.

Respecto a otros estudios, de forma opuesta a nuestros resultados, previamente se han encontrado niveles elevados de TAS en pacientes con TB (Yumru et al. 2009). Por otra parte, en un meta-análisis reciente se encontró disminución de GSH en el TB en congruencia con nuestros resultados, pero no se evidenciaron diferencias en la actividad de GPx y SOD entre TB y controles (Brown, Andreazza, and Young 2014).

En nuestro estudio, además, no había diferencias significativas en los niveles de catalasa entre pacientes con TB y controles sanos ( $p=0,06$ ), aunque se aproximaba el valor de  $p$  a la significación estadística. No obstante, en el análisis de regresión logística y tras controlar confusores (sexo, IMC, uso de cannabis y tabaco), se encontró una asociación negativa entre TB y catalasa ( $B=-0,263$ ,  $OR=0,769$ ,  $p=0,030$ ). Por cada unidad incrementada de catalasa se disminuía en 0,231 el riesgo de TB.

En relación a catalasa, los resultados de estudios previos son heterogéneos, ya que algunos han identificado incremento en la actividad de esta enzima en el TB (Jiménez-Fernández et al. 2021), mientras que otros no han evidenciado ninguna diferencia en los niveles de catalasa entre pacientes con TB y controles (Brown, Andreazza, and Young 2014).

En general, con los resultados de nuestro estudio, donde ha habido disminución de los antioxidantes TAS y GSH libre, así como de la actividad de GPx y SOD, se puede decir que los pacientes con TB en nuestra muestra mantienen una disminución de la actividad anti-oxidante. Otros estudios han evaluado de forma global la capacidad total anti-oxidante en el TB y la han encontrado reducida respecto a controles (Bengesser et al. 2015).

## **2.5. Marcadores neuronales**

En nuestro estudio **los pacientes con TB respecto a los controles tenían valores de ratio de TrKB menores**, lo que indica que hay una **menor expresión del receptor TrKB**, y, por consiguiente, **una menor activación del BDNF**. Por otro lado, **no había diferencias en los niveles de BDNF, NSE, TrKA y S100-B**.

No se encontraron diferencias significativas en los niveles de BDNF ( $p=0,1$ ). Por el contrario, se encontró que los pacientes con TB respecto a los controles sanos, tenían niveles significativamente menores en la ratio TrK-B ( $p<0,001$ ). Esta ratio indica la expresión del receptor de BDNF y sus niveles bajos, por ende, indican una disminución en la actividad de BDNF. De hecho, aunque no había diferencias significativas, los pacientes con TB presentaban niveles menores de BDNF respecto a los controles.

En el análisis de regresión logística se encontró una asociación negativa entre BDNF y TB ( $B=-0,012$ ,  $OR=0,988$ ,  $p=0,046$ ). Por cada unidad incrementada de BDNF, se disminuía en 0,012 el riesgo de TB, tras controlar confusores (sexo, IMC, uso de cannabis y tabaco). Del mismo modo, se encontró una asociación negativa entre la ratio TrK-B y TB ( $B=-4,461$ ,  $OR=0,012$ ,  $p=0,007$ ). Por cada unidad incrementada de la ratio de BDNF, se disminuía en 0,988 el riesgo de TB, tras controlar confusores (sexo, IMC, uso de cannabis y tabaco).

Otros estudios ya han reportado BDNF disminuido en pacientes con TB respecto controles (Fernandes et al. 2011; Chiou and Huang 2019). Es importante recordar que el BDNF tiene un papel trascendental en el neurodesarrollo y plasticidad neuronal, así como en la supervivencia, diferenciación y función neuronal (Grande et al. 2010). Las alteraciones en los niveles de BDNF y en el ratio TrK-B podrían relacionarse con los cambios estructurales

cerebrales que otros estudios han encontrado en el TB (Wadhwa et al. 2019; S.-Y. Tsai et al. 2019).

No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con TB y controles en relación a niveles de NSE ( $p=0,87$ ) y TrK-A ( $p=0,59$ ), aunque los pacientes con TB tenían niveles de ambos marcadores mayores que los controles. En el análisis de regresión logística tampoco se encontró una asociación significativa entre TB y los marcadores NSE y TrK-A, tras controlar confusores (sexo, IMC, consumo de tabaco y cannabis).

NSE regula la supervivencia, diferenciación y regeneración neuronal, y se considera un biomarcador de estrés neuronal (Haque et al. 2018). Por ello, el incremento en sus niveles podría relacionarse con inflamación y muerte neuronal. Sin embargo, en nuestro estudio no hay diferencias significativas en los niveles de NSE entre pacientes con TB y controles sanos, ni tampoco una asociación significativa entre NSE y TB. Otros estudios realizados para evaluar NSE muestran resultados muy heterogéneos según se ha encontrado en un reciente meta-análisis (Bartoli et al. 2020). Respecto a nuestro estudio, habría que considerar las limitaciones propias del estudio, entre ellas el tamaño reducido de la muestra.

La unión del receptor TrK-A con su ligando NGF, conduce a la disminución en la translocación nuclear de NfKB e inhibición de la actividad de GSK3, lo que a su vez reduce la producción de citoquinas con una acción principalmente anti-inflamatoria (Minnone, Benedetti, and Bracci-laudiero 2017). En este estudio no hay diferencias significativas entre pacientes con TB y controles sanos, pero resulta llamativo que contrario a lo esperable, los pacientes poseían niveles mayores de TrK-A respecto a los controles sanos. Los niveles disminuidos de TrK-A, orientarían hacia una reducción de la actividad anti-inflamatoria y, por ende, hacia un estado pro-inflamatorio neto en los pacientes con TB. Son necesarios más estudios para definir el papel de NGF.

Respecto a s-100 B en nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas entre pacientes con TB y controles, aunque los niveles eran menores en el TB. Múltiples estudios han encontrado niveles más elevados de S100B en pacientes de mayor edad en comparación a jóvenes, y en pacientes de cualquier edad en comparación con controles sanos (M. L. Schroeter, Steiner, and Mueller 2011; da Rosa et al. 2016). La proteína ligante de calcio S100-B es responsable de la activación de NF-kB, pero también es un marcador de daño neuronal, según su concentración induce tanto la apoptosis como el crecimiento celular de neuronas y astrocitos (M. L. Schroeter, Steiner, and Mueller 2011). Su elevación en pacientes con TB podría indicar daño neuronal (M. Schroeter et al. 2013), y de hecho hay

estudios que han encontrado niveles de S100B significativamente menores en pacientes con TB tras tratamiento farmacológico en fase maniaca (M.-C. Tsai and Huang 2017). Nuevamente en nuestro estudio una limitación para obtener resultados respecto a este marcador puede ser el tamaño reducido de la muestra.

### 3. MARCADORES DE INFLAMACIÓN, ESTRÉS OXIDATIVO Y NEURONALES EN PACIENTES CON TB-NOS Y TB-1/TB-2

En nuestro estudio **entre los grupos de pacientes con TB-1/TB-2 y TB-NOS no había diferencias en los niveles de marcadores de inflamación y neuronales**. Respecto a los marcadores de estrés oxidativo, **solo había niveles mayores del antioxidante TAS en TB-NOS respecto a TB-1/TB-2**.

Múltiples estudios han descrito que los pacientes con TB-NOS tienen una edad inicio más temprana, suelen cursar con mayor intensidad de síntomas y menor tiempo libre de síntomas, y además, tienen peor pronóstico que pacientes con TB-1 y TB-2 (Birmaher et al. 2009; Hirneth et al. 2015; Birmaher et al. 2018). De hecho, de acuerdo a algunos estudios, más de la mitad de los pacientes con TB-NOS eventualmente progresan hacia TB-1, pero habiendo tenido un curso clínico peor, como ya se ha explicado, respecto a aquellos que desde el inicio se diagnosticaron como TB-1 (Axelson et al. 2011; Ribeiro-Fernández, Díez-Suárez, and Soutullo 2019).

Debido a que clínicamente el curso evolutivo y pronóstico de los pacientes con TB-NOS es peor, en esta tesis se planteó como hipótesis que este grupo de pacientes respecto a aquellos con TB-1/TB-2 podría tener un incremento en los marcadores pro-inflamatorios y oxidantes, así como un descenso de los anti-inflamatorios y anti-oxidantes, con diferencias también en los marcadores neuronales. A la fecha de inscripción de esta tesis no existen estudios publicados donde se haya realizado comparaciones en estos marcadores entre ambas poblaciones.

De todos los marcadores analizados solo hay niveles significativamente mayores del antioxidante TAS en TB-NOS respecto a TB-1/TB-2 ( $p=0,02$ ). Aunque no ha habido diferencias significativas, otros anti-oxidantes también mostraron niveles mayores en TB-NOS respecto a TB-1/TB-2 (GSH total, GSH libre y SOD). Estos datos quizás podrían orientar a un incremento de actividad antioxidante en TB-NOS respecto a TB-1/TB-2. Sin embargo, debido a que este es el primer estudio que evalúa las diferencias entre estos dos grupos y que no ha habido diferencias significativas excepto en un marcador, son necesarios más trabajos que corroboren y amplíen información al respecto.

Por otra parte, se encontró tendencia hacia la significancia de otros marcadores, con niveles menores de MDA ( $p=0,07$ ) e IL-6 ( $p=0,06$ ) en TB-NOS respecto a TB-1/TB-2, y niveles mayores de NSE ( $p=0,06$ ) en TB-NOS respecto a TB-1/TB-2. Sin embargo, estos datos al no

ser significativos y limitados en tanto que en otros marcadores no se observaron cambios relevantes, son insuficientes para establecer en nuestro estudio el incremento o la disminución en la actividad oxidante, pro-inflamatoria, anti-inflamatoria y en relación al estrés neuronal. Es importante mencionar que nuestra muestra es reducida, y este hecho podría haber influido en que no se encontrasen más diferencias significativas en los marcadores evaluados.

## 4. MARCADORES DE INFLAMACIÓN, ESTRÉS OXIDATIVO Y NEURONALES Y SU RELACIÓN CON VARIABLES CLÍNICAS EN PACIENTES CON TB

### 4.1. Antecedentes psiquiátricos y comorbilidad

En nuestro estudio no se encontró relación entre los marcadores evaluados y los antecedentes psiquiátricos familiares. Otros estudios si han encontrado una asociación positiva entre los antecedentes familiares de abuso de sustancias y suicidio con la proteína C Reactiva de alta sensibilidad (hs-PCR) (Goldstein et al. 2015). Sin embargo, este marcador no ha sido evaluado en esta tesis.

Por otra parte, se encontró que los **pacientes con TB y alguna comorbilidad psiquiátrica**, respecto a aquellos sin ninguna comorbilidad, presentaban **niveles mayores de la enzima oxidante e inflamatoria COX-2** ( $p=0,03$ ) **y menores del oxidante MDA** ( $p=0,004$ ). De forma específica, los **pacientes con TB y TDAH comórbido presentaban niveles mayores de NSE** ( $p=0,006$ ) **y de PPAR- $\gamma$**  ( $p=0,04$ ), que inhibe la vía de NfKB y tiene efecto anti-inflamatorio. También, se encontró que **los pacientes con TB y trastorno de conducta comórbido presentaban niveles menores de BDNF** ( $p=0,009$ ), **MDA** ( $p=0,03$ ) **y GSGG** ( $p=0,04$ ). Además, **los pacientes con TB y abuso y/o dependencia de tóxicos comórbido tenían niveles menores de TAS** ( $p=0,04$ ), **GSGG** ( $p=0,04$ ) **y GSH libre** ( $p=0,01$ ).

Otros estudios ya han explorado la relación entre trastornos comórbidos en pacientes con TB y marcadores de inflamación y estrés oxidativo. Por ejemplo, Goldstein et al. encontraron en pacientes adolescentes con TB una asociación positiva entre el trastorno comórbido por abuso de sustancias y hs-PCR. Sin embargo, son escasos los datos en relación a las diferencias en los niveles de marcadores de inflamación y estrés oxidativo, entre pacientes con TB y un trastorno comórbido, y aquellos que no tienen uno.

En nuestro estudio es llamativo el incremento de COX-2 en pacientes con TB que presentan alguna comorbilidad psiquiátrica, considerando que COX-2 es la enzima clave en la biosíntesis de múltiples mediadores inflamatorios, como prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos. Cuando se ha indagado por comorbilidades específicas, lo que ha encontrado es disminución de oxidantes (MDA y GSGG), antioxidantes (TAS y GSH libre) y de BDNF; así como, incremento de NSE. Hay estudios que han encontrado que el TDAH comórbido en pacientes con TB influye negativamente sobre la sintomatología, perfil neurocognitivo, curso clínico y funcionamiento global (Frías, Palma, and Farriols 2015). Lo mismo ocurre con pacientes con TB de inicio temprano y TUS comórbido, donde se han evidenciado tasas más

altas de intentos de suicidio y deterioro funcional (Cardoso et al. 2017). La comorbilidad psiquiátrica tiene alta prevalencia y efectos clínicos negativos en el TB en niños y adolescentes. Hay diferentes vías que podrían explicar la presencia de su alta comorbilidad y sus efectos clínicos, y quizás las vías que podrían estar involucradas, entre otras, podrían ser la inflamación y el estrés oxidativo. Los resultados de esta sección son una primera aproximación y más estudios respecto a esta posible relación son necesarios.

#### **4.2. *Curso previo de la enfermedad***

En nuestro estudio se encontró que en **los pacientes con otro episodio desde el diagnóstico de TB tenían reducción de la citoquina pro-inflamatoria IL1- $\beta$** , en comparación con aquellos que solo había tenido el episodio inicial. Sin embargo, a partir de un segundo episodio adicional las diferencias respecto a los que tenían un episodio inicial, desaparecían. Quizás este hallazgo podría indicar que en la medida que se van sucediendo más episodios, se va contrarrestando los mecanismos compensatorios que existen ante el incremento de la inflamación. Sin embargo, considerando que no es un estudio longitudinal y que solo se han comparado pacientes con diferentes números de episodios en el momento de su inclusión, resultan necesarios más estudios para determinar que sucede con IL1- $\beta$ .

Además, **el número de episodios afectivos desde el diagnóstico de TB se relacionaba en nuestros pacientes con los niveles de IL1- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , GSGG, GSH libre, SOD y NSE**. No hay estudios previos que hayan relacionado el número de episodios con estos mediadores, aunque si se ha reportado previamente una correlación positiva entre el número de episodios afectivos e IL-6 (Queissner et al. 2018). Sin embargo, el incremento de IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  ha sido reportado en múltiples estudios tanto en fases más agudas como crónicas del TB, y por ende, parece razonable considerar que pueda haber una relación entre estos mediadores y el número de episodios (Munkholm et al. 2013; Modabbernia et al. 2013; Bai et al. 2015; Barbosa et al. 2017; Miklowitz et al. 2016). Respecto a GSGG, GSH libre, SOD, esta descrita la importancia de los sistemas antioxidantes en el curso del TB. De hecho, se ha reportado que tratamientos farmacológicos como el litio se relacionan con la reducción de SOD en pacientes con TB (de Sousa et al. 2014). Para concluir, NSE es un marcador de estrés neuronal, pero aun los datos respecto a su papel en el TB son heterogéneos (Bartoli et al. 2020).

Los pacientes que habían tenido **algún ingreso hospitalario desde el diagnóstico** del TB respecto a aquellos que no habían requerido ingresos hospitalarios, tienen **niveles menores del antioxidante GSH total**. Este hallazgo es interesante, porque habría que

considerar que los pacientes que requieren un ingreso suelen ser los más graves, y, por ende, en los que más síntomas afectivos o inclusive psicóticos hay. Está bien descrito, que los paciente con FEP presentar niveles más reducidos de GSH y TAS (Fraguas et al. 2012, 2019). Por otro lado, **el número de ingresos hospitalarios en pacientes con TB se relaciona con los niveles de NSE**. Nuevamente, aunque NSE tiene actividad tanto inflamatoria como neutrófica (Haque et al. 2018), su papel en el TB aún está siendo estudiado.

### **4.3. Episodios afectivos y síntomas psicóticos**

En nuestro estudio se encontró que los **pacientes con TB y un episodio depresivo tienen niveles mayores de IFN- $\gamma$  respecto a aquellos sin episodio depresivo**. Otros estudios, han encontrado incremento de IFN- $\gamma$  en pacientes con TB pero en remisión tras un episodio depresivo (Agnieszka Remlinger-Molenda et al. 2012). De forma significativa, estudios más recientes han encontrado niveles más bajos de IFN- $\gamma$  en pacientes con TDM con una duración corta del episodio depresivo (menos de 6 meses) respecto a aquellos con una duración más larga (de 6 a 24 meses) (Buspavanich et al. 2021). Este último hallazgo podría ser relevante, en nuestro estudio la duración del episodio depresivo era menor a 6 meses, pero no tenemos evaluaciones posteriores de esta citoquina para poder hacer comparaciones. Por otra parte, en comparación con otros estudios, no se encontró disminución en los niveles de TNF- $\alpha$ R1 y hs-PCR (Bai et al. 2014; Jacoby et al. 2016), ni incremento en los niveles de 1L1- $\beta$  (A Remlinger-Molenda et al. 2012).

Además, **la intensidad del episodio depresivo se relacionó con los niveles de IL-6**. Otros estudios en la misma dirección, han encontrado que IL-6 está relacionada con los intentos de suicidio en pacientes adolescentes con TB (Goldstein et al. 2015). De forma significativa, en los pacientes con TDM los episodios depresivos parecen estar también asociados con IL-6, y de hecho la inflamación evaluada por esta citoquina y hs-CRP, podría predecir una futura depresión (Colasanto, Madigan, and Korczak 2020). El incremento de IL-6 podría favorecer la aparición de depresión a través de la activación de eje hipotálamo-hipófisis-adrenal o al influir sobre el metabolismo de los neurotransmisores involucrados (Ting, Yang, and Tsai 2020).

En **los pacientes con TB y un episodio maniaco o hipomaniaco y en comparación con aquellos sin un episodio de esas características, se encontró reducción del receptor de la citoquina pro-inflamatoria TNF- $\alpha$ R1**. Por otra parte, **la intensidad del episodio se relacionó con los niveles de TNF- $\alpha$ R1**. De forma opuesta a

nuestros resultados, en otros estudios se ha encontrado incremento de TNF- $\alpha$ R1 en pacientes con TB y en manía (Munkholm, Vinberg, and Vedel Kessing 2013). Sin embargo, aún falta por aclarar bien hasta que punto TNF- $\alpha$ R1 puede estar involucrado solo en los episodios maniacos en el TB. De hecho para algunos autores podría ser un marcador de estado y actividad en el TB, ya que hay diferencias en sus concentraciones entre fases agudas, sean depresivas o maniformes, y eutimia (Doganavsargil Baysal et al. 2019). En nuestro estudio ha resultado llamativo que también sean diferentes las concentraciones de TNF- $\alpha$ R1 de acuerdo a la intensidad del episodio maniaco o maniaco.

También se encontró **relación entre la intensidad del episodio maniaco o hipomaniaco con iNOS y TrKA**. No hay constancia de otros estudios que hayan encontrado algo parecido, pero es interesante encontrar en el nuestro una relación entre la intensidad del episodio maniaco o hipomaniaco con la actividad de la enzima pro-inflamatoria y oxidante iNOS y del receptor TrKA que regula los efectos de NGF. Respecto a NGF, hay estudios que indican que los pacientes con manía tienen niveles más elevados de este marcador respecto a controles sanos, pero más allá de eso, los niveles de NGF están significativamente relacionados con la duración de la enfermedad y también con el número de episodios maniacos previos (X. Liu et al. 2014) Quizás lo observado con NGF podría estar asociado a su rol compensatorio en la neuroprotección y angiogénesis. Son necesarios más estudios al respecto para corroborar esta relación.

Por otra parte, se encontró que **los pacientes con TB con síntomas psicóticos tenían reducción del estatus total antioxidante (TAS), del antioxidante GSH (total y libre) y de NSE, así como incremento del oxidante MDA**. Respecto a TAS y GSH, nuestros resultados corroboran la disminución de esos marcadores en pacientes con psicosis evidenciada en otros estudios (Micó et al. 2011; Fraguas et al. 2012, 2019). Lo mismo ocurre con MDA, nuestros resultados corroboran su incremento en pacientes con psicosis encontrado en otros estudios (Sarandol et al. 2015). Respecto a NSE, se han identificado disminución de este marcador en pacientes adolescentes con TB respecto a controles (Andreou et al. 2021). Además, se ha reportado que en la esquizofrenia respecto a los pacientes con un primer episodio psicótico (entre los que están incluidos pacientes con TB), mantienen niveles más bajos de NSE, del receptor de glucocorticoides y de cortisol (Y. Liu et al. 2020). Esto podría sugerir, que los pacientes con esquizofrenia tienen un eje hipotálamo-hipófisis-adrenal más dañado respecto a pacientes con FEP, siendo posible que entre los mecanismos involucrados este el incremento de la respuesta pro-inflamatoria y la reducción del estatus antioxidante (Fraguas et al. 2019), así como el daño neuronal, que contribuiría a que se haya encontrado disminución de NSE (Y. Liu et al. 2020).

En la **psicosis moderada o grave se encontró incremento de la citoquina pro-inflamatoria  $IFN\gamma$  y disminución de la prostaglandina pro-inflamatoria  $PGE_2$** . Aunque no hay datos concernientes al incremento de  $IFN\gamma$  según gravedad de la psicosis, se ha reportado el incremento de esta citoquina pro-inflamatoria durante exacerbaciones agudas en pacientes con FEP (Miller et al. 2011), y además, hay estudios que han encontrado que los pacientes que no responden al tratamiento antipsicótico tienen niveles mayores de  $IFN\gamma$  (Mondelli et al. 2015) En relación a  $PGE_2$ , aunque no hay datos que relacionen sus niveles con la gravedad de la psicosis, otros estudios han encontrado que los pacientes con FEP de inicio en la adolescencia tienen niveles mayores de  $PGE_2$  a los 6 meses respecto a la evaluación basal (Moreno et al. 2019). Nuestro estudio es transversal y solo se disponen de datos de una sola evaluación de los marcadores, pero resulta llamativo que los pacientes con psicosis más grave respecto a aquellos con psicosis más leve tengan niveles más bajos de  $PGE_2$ , una prostaglandina pro-inflamatoria que de acuerdo a estudios como el previo tiende a incrementarse según transcurre la enfermedad.

En esta tesis, **se encontró que los síntomas psicóticos positivos tenían una correlación negativa con el antioxidante GSH y el estatus total antioxidante (TAS)**. Estudios previos han reportado que la reducción en GSH está correlacionada con la puntuación en PANSS (general y en sus escalas positiva y negativa) en TB y esquizofrenia, (Nucifora et al. 2017) y que en pacientes con psicosis los cambios en la actividad de GPx y en GSH están relacionados con los cambios en los síntomas positivos (Conus et al. 2018). En relación a TAS, García et al. encontraron que entre TAS y PANSS había una correlación positiva tras un año de seguimiento de pacientes adolescentes con FEP, correlación que se mantenía a los dos años de seguimiento, pero no existía en la evaluación basal (García et al. 2018). Debido a que en nuestro estudio solo se cuenta con una evaluación basal, no es posible determinar si el sentido de la correlación variaría con el seguimiento y expondría resultados parecidos a los reportados en el estudio previamente citado. Un dato llamativo que se plantea en dicho estudio es que los pacientes con FEP de mayor gravedad presentaban al inicio una reserva antioxidante menor en la evaluación basal, y mayor en el seguimiento, lo cual podría ser el resultado de una adaptación de los sistemas de defensa antioxidante a largo plazo (García et al. 2018)

Por otra parte, **los síntomas psicóticos negativos tenían una correlación positiva con la prostaglandina anti-inflamatoria 15-d-PGJ<sub>2</sub>**. No hay otros estudios que hayan reportado esta correlación, pero si una correlación positiva entre síntomas psicóticos negativos y citoquinas pro-inflamatorias IL-6, IL-8, IL-10 y  $TNF-\alpha$  (Enache et al. 2021). En nuestro estudio la correlación positiva es con una prostaglandina anti-inflamatoria, lo que

quizás podría indicar una respuesta compensatoria ante el incremento de otros mediadores pro-inflamatorios.

#### **4.4. Funcionamiento y gravedad de la enfermedad**

En nuestro estudio **en los pacientes con TB había una correlación negativa entre la puntuación en la escala c-GAS para funcionamiento con la citoquina pro-inflamatoria IFN- $\gamma$  y una correlación positiva entre c-GAS con los niveles de la enzima antioxidante SOD.** De acuerdo a nuestros resultados y el sentido de correlaciones identificadas, los pacientes con mejor funcionamiento (mayor puntuación en escala c-GAS) tendrían niveles menores de la citoquina pro-inflamatoria IFN- $\gamma$  y mayores de la enzima antioxidante SOD. Si bien no hay otros estudios que hayan establecido la correlación entre estas variables, se ha descrito una correlación positiva entre TAS y c-GAS en pacientes con FEP (García et al. 2018). Por otro lado, **el nivel de funcionamiento evaluado por c-GAS se relacionaba con los niveles del antioxidante GSH (total)**, de tal forma que los pacientes con un peor funcionamiento mostraban niveles menores de GSH respecto a aquellos con un mejor funcionamiento. Este hallazgo reforzaría la relación entre los sistemas antioxidantes y el funcionamiento del paciente evaluado por c-GAS.

Para finalizar, un hallazgo a destacar es que **en los pacientes con TB la gravedad de la enfermedad según CGI se relacionaba con los niveles de la citoquina pro-inflamatoria IL-1 $\beta$ .** Es importante mencionar que el incremento de IL-1 $\beta$  ha sido reportado ya por múltiples estudios en adultos (algunos de ellos longitudinales) (Munkholm et al. 2013; Modabbernia et al. 2013; Bai et al. 2015; Barbosa et al. 2017; Miklowitz et al. 2016) y de forma más limitada, en pacientes con TB de inicio temprano (Miklowitz et al. 2016). Por ello, parece lógico considerar que su papel es clave en el TB. Si bien la correlación encontrada en nuestro estudio no ha sido reportada en otros, se ha relacionado a IL-1 $\beta$  con la gravedad de algunos síntomas. Por ejemplo, Vares et al. encontraron una relación correlación positiva en pacientes con TB-1 entre IL-1 $\beta$  y la puntuación en una escala para evaluación de síntomas depresivos (*Inventory for depressive symptomatology, IDS*) (Vares et al. 2020)

Por otra parte, **en los pacientes con TB e intentos de suicidio había un incremento del receptor de la citoquina pro-inflamatoria TNF- $\alpha$  R1 y de la citoquina pro-inflamatoria IL-6.** Otros estudios ya han encontrado relación entre la suicidabilidad y estas citoquinas. Por ejemplo, en pacientes adolescentes con TB se ha encontrado relación entre IL-6 y TNF- $\alpha$  y los intentos de suicidio, así como entre la conducta autolesiva y el segundo marcador (Goldstein et al. 2015). No solo en TB, también se ha encontrado relación entre TNF- $\alpha$  e

intentos de suicidio en pacientes con trastornos depresivos (Coryell et al. 2020), pero también en pacientes ingresados en un hospital tras intentos de suicidio o por ideación suicida con diferentes diagnósticos (TDM, TB, trastornos de ansiedad, trastorno por estrés post-traumático, TDAH, trastornos por uso de sustancias y trastornos de personalidad) (Melhem et al. 2017). Además, se han encontrado niveles más elevados de IL-6 en pacientes con depresión y ansiedad e ideación suicida (E. A. Dolsen et al. 2021). Con evidencia creciente, parece que IL-6 y TNF- $\alpha$  tienen un papel importante en la suicidabilidad, nuestro estudio corrobora esta asociación en TB de inicio temprano.

#### **4.5. Tratamiento farmacológico previo y actual**

En nuestro estudio **los pacientes con TB donde se había usado tratamiento antipsicótico previo a su inclusión al estudio presentaban incremento del antioxidante GSH total**, mientras que **los pacientes con TB que se encontraban durante el estudio en tratamiento antipsicótico presentaban disminución del receptor TNF- $\alpha$  R2**. Hay evidencia que sugiere que los antipsicóticos de segunda generación incrementan los niveles de SOD y GSH (Caruso et al. 2020). Respecto a TNF- $\alpha$ , se ha encontrado que pacientes *naive* con FEP presentan niveles más elevados de esta citoquina pro-inflamatoria que aquellos pacientes crónicos en tratamiento con risperidona (Lin et al. 2021). El receptor TNF- $\alpha$  R2 tiene un efecto anti-inflamatorio, por ello parecería razonable que si el tratamiento antipsicótico contribuye a la reducción de TNF- $\alpha$ , y por ende de la inflamación, pueda regularse la expresión de TNF- $\alpha$  R2 a la baja en pacientes en tratamiento antipsicótico previo o actual.

Por otra parte, **la mayor duración del tratamiento antipsicótico se relacionaba con reducción de la citoquina IL-1 $\beta$  y la prostaglandina PGE<sub>2</sub> pro-inflamatorias, y del antioxidante GSH total**. Además, **la mayor duración del tratamiento antipsicótico se relacionaba con un incremento de la enzima antioxidante GPx**. Un estudio previo ha encontrado que con el tratamiento antipsicótico los niveles de IL-1 $\beta$  se normalizan en pacientes con FEP (Miller et al. 2011). Por otra parte, hay estudios que demuestran que antipsicóticos como el aripiprazol inhiben la producción de PGE<sub>2</sub> a través de la supresión de los niveles de expresión de mRNA de genes relacionados con COX-2 (Yoo, Kim, and Cho 2018). Como ya ha mencionado, hay estudios que sugieren que los antipsicóticos de segunda generación incrementan los niveles de SOD y GSH (Caruso et al. 2020). Los hallazgos de esta tesis corroboran lo sugerido por estos estudios, sin embargo, más estudios son necesarios para corroborarlos.

Para finalizar, **los pacientes con más de 30 días de tratamiento antipsicótico tenían niveles más elevados de TrK-A, el receptor que regula los efectos de NGF.** Un estudio previo ha encontrado que en pacientes con esquizofrenia los niveles de NGF se reducen tras tratamiento antipsicótico (Jockers-Scherübl et al. 2006). Es importante mencionar que la unión de NGF a TrkA conduce a la disminución en la translocación nuclear de NF- $\kappa$ B e inhibición de la actividad de GSK3, lo que causa disminución en la producción de citoquinas inflamatorias (Minnone, Benedetti, and Bracci-laudiero 2017). Por ello, sería posible que a través de sus acciones NGF podría contribuir a los efectos anti-inflamatorios relacionados con el tratamiento antipsicótico. Otros estudios más recientes han encontrado que la expresión de TrKA en pacientes con FEP se incrementa tras un seguimiento de 1 año, pero también que el receptor TrKB relacionado con BDNF, podría tener un papel como predictor de funcionamiento tras 1 año de seguimiento en aquellos pacientes tratados con antipsicóticos (Martinez-Cengotitabengoa et al. 2015b).

## 5. LIMITACIONES

- a) **Tamaño muestral.** Aun cuando se han incluido 32 pacientes y 21 controles, el tamaño muestral pudo haber limitado nuestra capacidad para detectar diferencias, sobre todo al comparar sub-muestras de pacientes por tipo de diagnóstico (TB-NOS respecto a TB-1 y TB-2). Esto puede haber llevado a incurrir en un error tipo II (es decir, no rechazar la hipótesis nula cuando en realidad es falsa).
- b) **Características de la muestra.** Había diferencias significativas en la proporción de mujeres entre pacientes con TB y controles. Considerando que en esta tesis se comparan marcadores de inflamación y estrés oxidativo entre pacientes y controles, hubiera sido más conveniente que la proporción por sexo fuera parecida en ambos grupos.
- c) **Diseño del estudio.** El diseño transversal si bien provee de mucha información de la muestra en el momento en que se estudia, no permite realizar evaluaciones subsecuentes tanto de las manifestaciones clínicas, como de los marcadores de inflamación, estrés oxidativo y neuronales evaluados en esta tesis.
- d) **Falta de inclusión de marcadores.** Si bien en el estudio se incluyó una amplia variedad de marcadores hubiera sido conveniente incluir también a otros marcadores como homocisteína, proteína C reactiva y TBARS. Hay evidencia creciente que los relaciona con el TB y sus manifestaciones clínicas.
- e) **Evaluación de marcadores en pacientes.** Desafortunadamente no fue posible en todos los pacientes evaluar todos los marcadores. Por ejemplo, IL-6 fue evaluada solo en 21 pacientes y 18 controles. Lo deseable hubiera sido que en todos los pacientes se hubieran evaluado todos los marcadores incluidos en esta tesis.

## 6. FORTALEZAS

- a) **Población seleccionada.** Es importante resaltar que gran parte de los estudios existentes para evaluar marcadores de inflamación y estrés oxidativo en trastorno bipolar han sido realizados en adultos, mientras que el presente estudio se ha realizado en población infanto-juvenil. Debido a ello, los pacientes incluidos están en fases iniciales de la enfermedad, muchos de ellos inmediatamente después de haber sido diagnosticados y tras el primer episodio afectivo. Siendo así, en esta población infanto-juvenil el impacto de posibles factores intrínsecos (propios de la enfermedad y del paciente) y extrínsecos (ambientales) sobre los marcadores de inflamación y estrés oxidativo es menor.
- b) **Marcadores incluidos.** En total, en este trabajo se estudian 29 mediadores, 20 relacionados con la inflamación (IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TNF $\alpha$ R1, TACE, MCP1, NF-kB, S100-B, PGE<sub>2</sub>, 15-d-PGJ<sub>2</sub>, I $\kappa$ B- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$ , TNF $\alpha$ R2, IL-6, BDNF, TrK-B, NSE, TrKA, iNOS y COX-2) y 11 con el estrés oxidativo (NO, MDA, GSGG, iNOS, COX-2, TAS, GSH total, GSH libre, GPx, SOD, Catalasa). Son pocos los estudios que han realizado una evaluación tan completa de mediadores de inflamación y estrés oxidativo, y es precisamente está, una de las fortalezas de este trabajo.
- c) **Evaluación clínica completa.** En este estudio se ha realizado una evaluación clínica exhaustiva que ha incluido una entrevista minuciosa para recuperar información relativa a la edad de inicio, duración de la enfermedad, número de episodios y duración, síntomas prodrómicos y tratamiento psicofarmacológico. Por otra parte, se emplearon múltiples instrumentos de evaluación clínica para evaluar los síntomas afectivos y psicóticos, el ajuste premórbido, el funcionamiento y la gravedad de la enfermedad.

## 7. CONCLUSIÓN GENERAL E IMPLICACIONES PARA EL FUTURO

En nuestro estudio se ha encontrado que en el TB de inicio temprano hay incremento (1L1- $\beta$  y TNF- $\alpha$ ) y reducción (IL-6 y TACE) de mediadores pro-inflamatorios. Aunque es importante resaltar que si bien el incremento era significativo solo en 1L1- $\beta$  y TNF- $\alpha$ , 8 de los 12 marcadores pro-inflamatorios estaban incrementados. Es posible que el tamaño muestral pueda haber limitado nuestra capacidad para detectar diferencias significativas y poder establecer una respuesta pro-inflamatoria neta.

Por otro lado, y de forma más clara, se ha encontrado que en el TB de inicio temprano hay una reducción de la respuesta anti-inflamatoria (disminución de 15-d-PGJ<sub>2</sub> y del receptor TNF- $\alpha$  R2) y de la actividad antioxidante (disminución de TAS, GSH libre, GPx y SOD), así como un incremento de la actividad oxidante (aumento de NO, MDA y GSSG). Además, los pacientes con TB de inicio temprano presentan una menor expresión del receptor TrKB, y por consiguiente una menor activación de BDNF.

Respecto a la relación entre los marcadores evaluados y las manifestaciones clínicas, los resultados son muy heterogéneos, ya que no hay un claro predominio una respuesta pro-inflamatoria u oxidante y la gravedad de las manifestaciones clínicas. La excepción, son los síntomas psicóticos que se relacionaron con una reducción de la actividad antioxidante (TAS, GSH) e incremento de la actividad oxidante (MDA), un hallazgo bien documentado en pacientes con FEP. Además, la gravedad de los síntomas psicóticos se relacionó con el incremento de la citoquina pro-inflamatoria IFN $\gamma$ , y se encontró una correlación negativa entre síntomas psicóticos positivos y la actividad antioxidante (TAS y GSH) y una correlación positiva entre síntomas psicóticos negativos y 15-d-PGJ<sub>2</sub>.

Por otro lado, en nuestro estudio en el TB de inicio temprano hay una correlación negativa entre mejor funcionamiento y los niveles de la citoquina pro-inflamatoria IFN- $\gamma$  y una correlación positiva entre mejor funcionamiento y los niveles de la enzima antioxidante SOD. Además, la gravedad de la enfermedad se relaciona con los niveles de la citoquina pro-inflamatoria 1L1- $\beta$ . Además, TNF- $\alpha$  R1 e IL-6 con actividad pro-inflamatoria están relacionadas con los intentos de suicidio. Nuevamente estos datos corroboran lo que se ha reportado en múltiples estudios en una muestra infanto-juvenil con TB.

Sin embargo, nuestro estudio tiene como una de las principales limitaciones su diseño transversal y el tamaño muestral. Por ello, los resultados de este trabajo podrían ser corroborados en sucesivos estudios que incluyen un número mayor de pacientes y donde se

realizarán un seguimiento con múltiples evaluaciones, por ejemplo, a los 6, 12 y 24 meses. Sería interesante ver cuál sería el comportamiento de los marcadores a lo largo del tiempo, y de qué forma variarían sus niveles y podrían relacionarse con las reagudizaciones o el alcance de la remisión en los pacientes.

Respecto a las diferencias en marcadores de inflamación y estrés oxidativo entre pacientes con TB-NOS y pacientes con TB-1 y TB-2 solo se encontró reducción de TAS. Es posible que en una muestra que incluyera un mayor número de participantes de cada grupo y en donde hiciera un seguimiento, se identificaran más diferencias en los marcadores evaluados y como varían sus niveles a lo largo del tiempo. Además, considerado que hay múltiples estudios que reportan tasas significativas de conversión desde TB-NOS a TB-1, sería un buen tema para otro estudio analizar si las variaciones en los niveles de los marcadores de inflamación y estrés oxidativo se relacionan con la estabilidad diagnóstica y el diagnóstico de conversión.



## VIII. CONCLUSIONES



1. Los pacientes con TB de inicio temprano respecto a controles presentan tanto incremento (1L1- $\beta$  y TNF- $\alpha$ ) como reducción (IL-6 y TACE) de mediadores pro-inflamatorios. En contraste, es más clara la reducción de la respuesta anti-inflamatoria con niveles más reducidos de 15-d-PGJ<sub>2</sub> y del receptor TNF- $\alpha$  R2 en pacientes respecto a controles.
2. Los pacientes con TB de inicio temprano respecto a controles presentan un incremento de la actividad oxidante indicada por el incremento de NO, MDA y GSSG. Por otra parte, mantiene una disminución de la actividad antioxidante indicada por la reducción de TAS, GSH libre, GPx y SOD.
3. Los pacientes con TB de inicio temprano respecto a controles presentan una menor expresión del receptor TrKB, y por consiguiente una menor activación de BDNF. Sin embargo, no hay diferencias entre pacientes y controles en el marcador de estrés neuronal NSE.
4. Los pacientes con TB de inicio temprano y síntomas psicóticos mostraron una reducción de la actividad antioxidante (TAS, GSH) e incremento de la actividad oxidante (MDA). La gravedad de los síntomas psicóticos se relacionó con el incremento de la citoquina pro-inflamatoria IFN $\gamma$ . Además, hay una correlación negativa entre síntomas psicóticos positivos y la actividad antioxidante (TAS y GSH) y una correlación positiva entre síntomas psicóticos negativos y 15-d-PGJ<sub>2</sub>.
5. En el TB de inicio temprano hay una correlación negativa entre mejor funcionamiento y los niveles de la citoquina pro-inflamatoria IFN- $\gamma$  y una correlación positiva entre mejor funcionamiento y los niveles de la enzima antioxidante SOD. Por otro lado, la gravedad de la enfermedad se relaciona con los niveles de la citoquina pro-inflamatoria 1L1- $\beta$ . Además, TNF- $\alpha$  R1 e IL-6 con actividad pro-inflamatoria están relacionadas con los intentos de suicidio.
6. Los pacientes con TB-NOS respecto a los pacientes con TB-1 y TB-2, tienen niveles mayores del antioxidante TAS. Sin embargo, no hay diferencias entre ambos grupos en ningún otro de los marcadores de inflamación, estrés oxidativo y neuronales evaluados en esta tesis doctoral.



## **IX. REFERENCIAS**



- Adam-Vizi, Vera, and Christos Chinopoulos. 2006. "Bioenergetics and the Formation of Mitochondrial Reactive Oxygen Species." *Trends in Pharmacological Sciences* 27 (12): 639–45. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2006.10.005>.
- Adibhatla, Rao Muralikrishna, and James Franklin Hatcher. 2010. "Lipid Oxidation and Peroxidation in CNS Health and Disease: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities." *Antioxidants & Redox Signaling* 12 (1): 125–69. <https://doi.org/10.1089/ars.2009.2668>.
- Agrawal, Arpana, John I. Nurnberger, and Michael T. Lynskey. 2011. "Cannabis Involvement in Individuals with Bipolar Disorder." *Psychiatry Research* 185 (3): 459–61. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.07.007>.
- Akarsu, Süleyman, Abdullah Bolu, Emre Aydemir, Selma Bozkurt Zincir, Yasemin Gülcan Kurt, Serkan Zincir, Murat Erdem, and Özcan Uzun. 2018. "The Relationship between the Number of Manic Episodes and Oxidative Stress Indicators in Bipolar Disorder." *Psychiatry Investigation* 15 (5): 514–19. <https://doi.org/10.30773/pi.2016.12.31>.
- Alonso, J., M. Petukhova, G. Vilagut, S. Chatterji, S. Heeringa, T. B. Üstün, A. O. Alhamzawi, et al. 2011. "Days out of Role Due to Common Physical and Mental Conditions: Results from the WHO World Mental Health Surveys." *Molecular Psychiatry* 16 (12): 1234–46. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.101>.
- American Psychiatric Association. 2002. *Manual Diagnóstico y Estadístico de Los Trastornos Mentales. Texto Revisado. DSM-IV-TR*. Barcelona: Masson.
- . 2018. *Manual Diagnóstico y Estadístico de Los Trastornos Mentales. DSM-5. 5ª*. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Andreaza, Ana, M Kauer-Sant'Anna, B Frey, L Stertz, C Zanotto, L Ribeiro, K Giasson, et al. 2008. "Effects of Mood Stabilizers on DNA Damage in an Animal Model of Mania." *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN* 33 (6): 516–24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18982174>.
- Andreazza, Ana C., Li Shao, Jun-Feng Wang, and L. Trevor Young. 2010. "Mitochondrial Complex I Activity and Oxidative Damage to Mitochondrial Proteins in the Prefrontal Cortex of Patients With Bipolar Disorder." *Archives of General Psychiatry* 67 (4): 360. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.22>.
- Andreou, Dimitrios, Nils Eiel Steen, Kjetil Nordbø Jørgensen, Runar Elle Smelror, Kirsten Wedervang-Resell, Stener Nerland, Lars T. Westlye, et al. 2021. "Lower Circulating Neuron-Specific Enolase Concentrations in Adults and Adolescents with Severe Mental Illness." *Psychological Medicine*, August, 1–10. <https://doi.org/10.1017/S0033291721003056>.
- Arango, Celso, Elena Dragioti, Marco Solmi, Samuele Cortese, Katharina Domschke, Robin M. Murray, Peter B. Jones, et al. 2021. "Risk and Protective Factors for Mental Disorders beyond Genetics: An Evidence-based Atlas." *World Psychiatry* 20 (3): 417–36. <https://doi.org/10.1002/wps.20894>.
- Arnold, LE, C Demeter, K Mount, T Frazier, E Youngstrom, M Fristad, B Birmaher, RL Findling, S Horwitz, and RA Kowatch. 2011. "Pediatric Bipolar Spectrum Disorder and ADHD: Comparison and Comorbidity in the LAMS Clinical Sample." *Bipolar Disorders* 13 (5–6): 509–21. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00948.x>.Pediatric.
- Axelson, David A., Boris Birmaher, Michael A. Strober, Benjamin I. Goldstein, Wonho Ha, Mary Kay Gill, Tina R. Goldstein, et al. 2011. "Course of Subthreshold Bipolar Disorder in Youth: Diagnostic Progression From Bipolar Disorder Not Otherwise Specified." *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 50 (10): 1001-1016.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.07.005>.
- Bai, Ya-Mei, Tung-Ping Su, Cheng-Ta Li, Shih-Jen Tsai, Mu-Hong Chen, Pei-Chi Tu, and Wen-Fei Chiou. 2015. "Comparison of Pro-Inflammatory Cytokines among Patients with Bipolar Disorder and Unipolar Depression and Normal Controls." *Bipolar Disorders* 17 (3): 269–77. <https://doi.org/10.1111/bdi.12259>.
- Bai, Ya-Mei, Tung-Ping Su, Shih-Jen Tsai, Chiou Wen-Fei, Cheng-Ta Li, Tu Pei-Chi, and Chen Mu-Hong. 2014.

- “Comparison of Inflammatory Cytokine Levels among Type I/Type II and Manic/Hypomanic/Euthymic/Depressive States of Bipolar Disorder.” *Journal of Affective Disorders* 166 (September): 187–92. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.05.009>.
- Banerjee, Ushasi, Anindya Dasgupta, Jayanta Kumar Rout, and Om Prakash Singh. 2012. “Effects of Lithium Therapy on Na<sup>+</sup>–K<sup>+</sup>–ATPase Activity and Lipid Peroxidation in Bipolar Disorder.” *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 37 (1): 56–61. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.12.006>.
- Barbosa, IG., Gabriela Neves Vaz, Natalia Pessoa Rocha, Rodrigo Machado-Vieira, Marcio Rogerio Diniz Ventura, Rodrigo B. Huguet, Moises E. Bauer, Michael Berk, and Antônio L. Teixeira. 2017. “Plasma Levels of Tumor Necrosis Factor Superfamily Molecules Are Increased in Bipolar Disorder.” *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 15 (3): 269–75. <https://doi.org/10.9758/cpn.2017.15.3.269>.
- Barbosa, IG, IB Morato, AS Miranda, ME Bauer, JC. Soares, and AL Teixeira. 2014. “A Preliminary Report of Increased Plasma Levels of IL-33 in Bipolar Disorder: Further Evidence of pro-Inflammatory Status.” *Journal of Affective Disorders* 157 (March): 41–44. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.12.042>.
- Barichello, T, M Badawy, MR Pitcher, P Saigai, and JS Generoso. 2016. “Exposure to Perinatal Infections and Bipolar Disorder: A Systematic Review.” *Current Molecular Medicine*. 16 (2): 106–18.
- Barros, João Luís Vieira Monteiro de, Izabela Guimarães Barbosa, Haitham Salem, Natalia Pessoa Rocha, Arthur Kummer, Olaoluwa O. Okusaga, Jair C. Soares, and Antonio Lucio Teixeira. 2017. “Is There Any Association between Toxoplasma Gondii Infection and Bipolar Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Journal of Affective Disorders* 209 (February): 59–65. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.11.016>.
- Bartoli, Francesco, Błażej Misiak, Cristina Crocamo, and Giuseppe Carrà. 2020. “Glial and Neuronal Markers in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis Testing S100B and NSE Peripheral Blood Levels.” *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 101 (July): 109922. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109922>.
- Bavaresco, Daniela V., Maria Inês da Rosa, Maria Laura Rodrigues Uggioni, Sarah D. Ferraz, Tamires R. Pacheco, Helena C. Zuehl Dal Toé, Andressa P. da Silveira, et al. 2020. “Increased Inflammatory Biomarkers and Changes in Biological Rhythms in Bipolar Disorder: A Case-Control Study.” *Journal of Affective Disorders* 271 (June): 115–22. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.073>.
- Bechdolf, Andreas, Aswin Ratheesh, Sue M Cotton, Barnaby Nelson, Andrew M Chanen, Jennifer Betts, Tiffany Bingmann, Alison R Yung, Michael Berk, and Patrick D McGorry. 2014. “The Predictive Validity of Bipolar At-Risk (Prodromal) Criteria in Help-Seeking Adolescents and Young Adults: A Prospective Study.” *Bipolar Disorders* 16 (5): 493–504. <https://doi.org/10.1111/bdi.12205>.
- Benedetti, Francesco, Sara Poletti, Thomas A. Hoogenboezem, Elena Mazza, Oliver Ambrée, Harm de Wit, Annemarie J.M. Wijkhuijs, et al. 2016. “Inflammatory Cytokines Influence Measures of White Matter Integrity in Bipolar Disorder.” *Journal of Affective Disorders* 202 (September): 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.047>.
- Bengesser, S.A., N. Lackner, A. Birner, F.T. Fellendorf, M. Platzer, A. Mitteregger, R. Unterweger, et al. 2015. “Peripheral Markers of Oxidative Stress and Antioxidative Defense in Euthymia of Bipolar Disorder—Gender and Obesity Effects.” *Journal of Affective Disorders* 172 (February): 367–74. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.014>.
- Berk, M., F. Kapczinski, A.C. Andreazza, O.M. Dean, F. Giorlando, M. Maes, M. Yücel, et al. 2011. “Pathways Underlying Neuroprogression in Bipolar Disorder: Focus on Inflammation, Oxidative Stress and Neurotrophic Factors.” *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 35 (3): 804–17. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.10.001>.
- Bermudez, Sara, Guzal Khayrullina, Yujia Zhao, and Kimberly R. Byrnes. 2016. “NADPH Oxidase Isoform

- Expression Is Temporally Regulated and May Contribute to Microglial/Macrophage Polarization after Spinal Cord Injury." *Molecular and Cellular Neuroscience* 77 (December): 53–64.  
<https://doi.org/10.1016/j.mcn.2016.10.001>.
- Biederman, J, CR Petty, D Byrne, P Wong, J Wozniak, and SV Faraone. 2009. "RISK FOR SWITCH FROM UNIPOLAR TO BIPOLAR DISORDER IN YOUTH WITH ADHD : A LONG TERM PROSPECTIVE." *Journal of Affective Disorders* 119: 16–21. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.02.024>.
- Birmaher, Boris. 2013. "Bipolar Disorder in Children and Adolescents." *Child and Adolescent Mental Health* 18 (3): 140–48. <https://doi.org/10.1111/camh.12021>.
- Birmaher, Boris, and David Axelson. 2006. "Course and Outcome of Bipolar Spectrum Disorder in Children and Adolescents: A Review of the Existing Literature." *Development and Psychopathology* 18 (4): 1023–35. <https://doi.org/10.1017/S0954579406060500>.
- Birmaher, Boris, David Axelson, Benjamin Goldstein, Michael Strober, Mary Kay Gill, Jeffrey Hunt, Patricia Houck, et al. 2009. "Four-Year Longitudinal Course of Children and Adolescents With Bipolar Spectrum Disorders: The Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) Study." *American Journal of Psychiatry* 166 (7): 795–804. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.08101569>.
- Birmaher, Boris, John A. Merranko, Tina R. Goldstein, Mary Kay Gill, Benjamin I Goldstein, Heather Hower, Shirley Yen, et al. 2018. "A Risk Calculator to Predict the Individual Risk of Conversion From Subthreshold Bipolar Symptoms to Bipolar Disorder I or II in Youth." *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 57 (10): 755-763.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.05.023>.
- Black, Jessica J., Jaimee L. Heffner, Robert M. Anthenelli, Jennifer N. Beavers, Allison Albertz, Thomas Blom, Caleb Adler, and Melissa P. DelBello. 2012. "Diagnosing Alcohol and Cannabis Use Disorders in Adolescents With Bipolar Disorder: A Preliminary Investigation." *Journal of Dual Diagnosis* 8 (1): 13–18. <https://doi.org/10.1080/15504263.2012.647349>.
- Brambilla, P., M. Bellani, M. Isola, A. Bergami, V. Marinelli, N. Dusi, G. Rambaldelli, et al. 2014. "Increased M1/Decreased M2 Signature and Signs of Th1/Th2 Shift in Chronic Patients with Bipolar Disorder, but Not in Those with Schizophrenia." *Translational Psychiatry* 4 (7): e406–e406. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.46>.
- Branco, Anna Cláudia Calvielli Castelo, Fábio Seiti Yamada Yoshikawa, Anna Julia Pietrobon, and Maria Notomi Sato. 2018. "Role of Histamine in Modulating the Immune Response and Inflammation." *Mediators of Inflammation* 2018: 1–10. <https://doi.org/10.1155/2018/9524075>.
- Bravo-Saquicela, Diana M., Angelo Sabag, Leandro F. M. Rezende, and Juan Pablo Rey-Lopez. 2022. "Has the Prevalence of Childhood Obesity in Spain Plateaued? A Systematic Review and Meta-Analysis." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 19 (9): 5240. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095240>.
- Brill, N., A. Reichenberg, M. Weiser, and J. Rabinowitz. 2008. "Validity of the Premorbid Adjustment Scale." *Schizophrenia Bulletin* 34 (5): 981–83. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm128>.
- Brotman, Melissa A., Mariana Schmajuk, Brendan A. Rich, Daniel P. Dickstein, Amanda E. Guyer, E. Jane Costello, Helen L. Egger, Adrian Angold, Daniel S. Pine, and Ellen Leibenluft. 2006. "Prevalence, Clinical Correlates, and Longitudinal Course of Severe Mood Dysregulation in Children." *Biological Psychiatry* 60 (9): 991–97. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.08.042>.
- Brown, Nicole C., Ana C. Andreazza, and L. Trevor Young. 2014. "An Updated Meta-Analysis of Oxidative Stress Markers in Bipolar Disorder." *Psychiatry Research* 218 (1–2): 61–68. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.04.005>.
- Busner, Joan, and Steven D Targum. 2007. "The Clinical Global Impressions Scale: Applying a Research Tool in

- Clinical Practice." *Psychiatry (Edgmont (Pa. : Township))* 4 (7): 28–37.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20526405>.
- Buspavanich, Pichit, Mazda Adli, Hubertus Himmerich, Maximilian Berger, Marlene Busche, Peter Schlattmann, Sandra Bopp, et al. 2021. "Faster Speed of Onset of the Depressive Episode Is Associated with Lower Cytokine Serum Levels (IL-2, -4, -6, -10, TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$ ) in Patients with Major Depression." *Journal of Psychiatric Research* 141 (September): 287–92. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.06.033>.
- Cannon-Spoor, HE, SG Potkin, and RJ Wyatt. 1982. "Measurement of Premorbid Adjustment in Chronic Schizophrenia." *Schizophrenia Bulletin* 8 (3): 470–84. <https://doi.org/10.1093/schbul/8.3.470>.
- Capuron, Lucile, Giuseppe Pagnoni, Daniel F. Drake, Bobbi J. Woolwine, James R. Spivey, Ronald J. Crowe, John R. Votaw, Mark M. Goodman, and Andrew H. Miller. 2012. "Dopaminergic Mechanisms of Reduced Basal Ganglia Responses to Hedonic Reward During Interferon Alfa Administration." *Archives of General Psychiatry* 69 (10): 1044. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.2094>.
- Capuzzi, Enrico, Francesco Bartoli, Cristina Crocamo, Massimo Clerici, and Giuseppe Carrà. 2017. "Acute Variations of Cytokine Levels after Antipsychotic Treatment in Drug-Naïve Subjects with a First-Episode Psychosis: A Meta-Analysis." *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 77 (June): 122–28. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.03.003>.
- Cardoso, Taiane de Azevedo, Karen Jansen, Cristian Patrick Zeni, João Quevedo, Giovana Zunta-Soares, and Jair C. Soares. 2017. "Clinical Outcomes in Children and Adolescents With Bipolar Disorder and Substance Use Disorder Comorbidity." *The Journal of Clinical Psychiatry* 78 (3): e230–33. <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10293>.
- Carlson, GABRIELLE A., and STEPHANIE E. Meyer. 2006. "Phenomenology and Diagnosis of Bipolar Disorder in Children, Adolescents, and Adults: Complexities and Developmental Issues." *Development and Psychopathology* 18 (04). <https://doi.org/10.1017/S0954579406060470>.
- Caruso, Giuseppe, Margherita Grasso, Annamaria Fidilio, Fabio Tascetta, Filippo Drago, and Filippo Caraci. 2020. "Antioxidant Properties of Second-Generation Antipsychotics: Focus on Microglia." *Pharmaceuticals* 13 (12): 457. <https://doi.org/10.3390/ph13120457>.
- Cataldo, Anne M., Donna L. McPhie, Nicholas T. Lange, Steven Punzell, Sarah Elmiligy, Nancy Z. Ye, Michael P. Froimowitz, et al. 2010. "Abnormalities in Mitochondrial Structure in Cells from Patients with Bipolar Disorder." *The American Journal of Pathology* 177 (2): 575–85. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.081068>.
- Centro Cochrane Iberoamericano. 2009. *Guía de Práctica Clínica Sobre La Prevención y El Tratamiento de La Obesidad Infanto-Juvenil*. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. [http://agapap.org/datos/obesidad\\_prevencion\\_guiaPC.pdf](http://agapap.org/datos/obesidad_prevencion_guiaPC.pdf).
- Cervantes, P, S Gelber, F N Kin, V N Nair, and G Schwartz. 2001. "Circadian Secretion of Cortisol in Bipolar Disorder." *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN* 26 (5): 411–16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11762208>.
- Chemaly, Melody, Victoria McGilligan, Mark Gibson, Matthias Clauss, Steven Watterson, H Denis Alexander, Anthony John, and Aaron Peace. 2017. "Role of Tumour Necrosis Factor Alpha Converting Enzyme ( TACE / ADAM17 ) and Associated Proteins in Coronary Artery." *Archives of Cardiovascular Diseases* 110 (12): 700–711. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2017.08.002>.
- Chen, Mu-Hong, Ying-Sheue Chen, Ju-Wei Hsu, Kai-Lin Huang, Cheng-Ta Li, Wei-Chen Lin, Wen-Han Chang, et al. 2015. "Comorbidity of ADHD and Subsequent Bipolar Disorder among Adolescents and Young Adults with Major Depression: A Nationwide Longitudinal Study." *Bipolar Disorders* 17 (3): 315–22. <https://doi.org/10.1111/bdi.12266>.

- Chenn, L, H Deng, H Cui, J Fang, Z Zuo, J Deng, Y Li, X Wang, and L Zhao. 2018. "Inflammatory Responses and Inflammation-Associated Diseases in Organs." *Oncotarget* 9 (6).  
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>.
- Chiou, Yu-Jie, and Tiao-Lai Huang. 2019. "Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Bipolar Disorder." *Psychiatry Research* 274 (April): 395–99. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.02.051>.
- Colasanto, Marlena, Sheri Madigan, and Daphne J. Korczak. 2020. "Depression and Inflammation among Children and Adolescents: A Meta-Analysis." *Journal of Affective Disorders* 277 (December): 940–48.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.025>.
- Colom, Francesc, Eduard Vieta, Anabel Martínez-Arán, Margarida Garcia-Garcia, María Reinares, Carla Torrent, José Manuel Goikolea, Sebastià Banús, and Manel Salamero. 2002. "[Spanish Version of a Scale for the Assessment of Mania: Validity and Reliability of the Young Mania Rating Scale]." *Medicina Clinica* 119 (10): 366–71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12372167>.
- Conus, Philippe, Craig Macneil, and Patrick D McGorry. 2014. "Public Health Significance of Bipolar Disorder: Implications for Early Intervention and Prevention." *Bipolar Disorders* 16 (5): 548–56.  
<https://doi.org/10.1111/bdi.12137>.
- Conus, Philippe, Larry J Seidman, Margot Fournier, Lijing Xin, Martine Cleusix, Philipp S Baumann, Carina Ferrari, et al. 2018. "N-Acetylcysteine in a Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial: Toward Biomarker-Guided Treatment in Early Psychosis." *Schizophrenia Bulletin* 44 (2): 317–27.  
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbx093>.
- Cook, Stephen, Michael Weitzman, Peggy Auinger, Michael Nguyen, and William H. Dietz. 2003. "Prevalence of a Metabolic Syndrome Phenotype in Adolescents." *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 157 (8): 821. <https://doi.org/10.1001/archpedi.157.8.821>.
- Corell, C, M Solmi, N Veronese, B Bortolato, S Rosson, P Santonastaso, S Thapa-Chhreti, et al. 2017. "Prevalence, Incidence and Mortality from Cardiovascular Disease in Patients with Pooled and Specific Severe Mental Illness: A Large-Scale Meta-Analysis of 3,211,768 Patients and 113,383,368 Controls." *World Psychiatry* 16 (2): 163–80. <https://doi.org/10.1002/wps.20420>.
- Correll, CU, EM Sheridan, and MP DelBello. 2010. "Antipsychotic and Mood Stabilizer Efficacy and Tolerability in Pediatric and Adult Patients with Bipolar I Mania: A Comparative Analysis of Acute, Randomized, Placebo-Controlled Trials." *Bipolar Disorders* 12 (2): 116–41.
- Coryell, William, Jess Fiedorowicz, Andrew C. Leon, Jean Endicott, and Martin B. Keller. 2013. "Age of Onset and the Prospectively Observed Course of Illness in Bipolar Disorder." *Journal of Affective Disorders* 146 (1): 34–38. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.08.031>.
- Coryell, William, Holly Wilcox, Simon J Evans, Ghanshyam N. Pandey, Lorraine Jones-Brando, Faith Dickerson, and Robert Yolken. 2020. "Latent Infection, Inflammatory Markers and Suicide Attempt History in Depressive Disorders." *Journal of Affective Disorders* 270 (June): 97–101.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.057>.
- Craddock, Nick, and Pamela Sklar. 2009. "Genetics of Bipolar Disorder: Successful Start to a Long Journey." *Trends in Genetics* 25 (2): 99–105. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2008.12.002>.
- . 2013. "Genetics of Bipolar Disorder." *The Lancet* 381 (9878): 1654–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60855-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60855-7).
- Crump, Casey, Kristina Sundquist, Marilyn A. Winkleby, and Jan Sundquist. 2013. "Comorbidities and Mortality in Bipolar Disorder: A Swedish National Cohort Study." *JAMA Psychiatry* 70 (9): 931–39.  
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1394>.
- Daban, C., E. Vieta, P. Mackin, and A.H. Young. 2005. "Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Bipolar

- Disorder." *Psychiatric Clinics of North America* 28 (2): 469–80. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2005.01.005>.
- Dargél, Aroldo A., Ophelia Godin, Flávio Kapczinski, David J. Kupfer, and Marion Leboyer. 2015. "C-Reactive Protein Alterations in Bipolar Disorder." *The Journal of Clinical Psychiatry* 76 (02): 142–50. <https://doi.org/10.4088/JCP.14r09007>.
- DelBello, Melissa P., Robert Goldman, Debra Phillips, Ling Deng, Josephine Cucchiaro, and Antony Loebel. 2017. "Efficacy and Safety of Lurasidone in Children and Adolescents With Bipolar I Depression: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study." *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 56 (12): 1015–25. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.10.006>.
- Dell'Osso, Bernardo, Rita Cafaro, and Terence A. Ketter. 2021. "Has Bipolar Disorder Become a Predominantly Female Gender Related Condition? Analysis of Recently Published Large Sample Studies." *International Journal of Bipolar Disorders* 9 (1): 3. <https://doi.org/10.1186/s40345-020-00207-z>.
- Deshmane, Satish L., Sergey Kremlev, Shohreh Amini, and Bassel E. Sawaya. 2009. "Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview." *Journal of Interferon & Cytokine Research* 29 (6): 313–26. <https://doi.org/10.1089/jir.2008.0027>.
- Dios, Consuelo de, Jose Manuel Goikolea, Francesc Colom, Carmen Moreno, and Eduard Vieta. 2014. "Los Trastornos Bipolares En Las Nuevas Clasificaciones: DSM-5 y CIE-11." *Revista de Psiquiatría y Salud Mental* 7 (4): 179–85. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2014.07.005>.
- Doganavsargil Baysal, Ozge, Ali Erdogan, Buket Cinemre, Halide Akbas, Semiha Sen Kaya, and Sema Kus. 2019. "Levels of TNF Alpha , Soluble TNF Receptors (STNF-R1, STNF-R2) in Bipolar Disorder." *Archives of Neuropsychiatry*. <https://doi.org/10.29399/npa.24844>.
- Dolsen, Emily A., Aric A. Prather, Femke Lamers, and Brenda W. J. H. Penninx. 2021. "Suicidal Ideation and Suicide Attempts: Associations with Sleep Duration, Insomnia, and Inflammation." *Psychological Medicine* 51 (12): 2094–2103. <https://doi.org/10.1017/S0033291720000860>.
- Dolsen, Michael R., Adriane M. Soehner, and Allison G. Harvey. 2018. "Proinflammatory Cytokines, Mood, and Sleep in Interepisode Bipolar Disorder and Insomnia." *Psychosomatic Medicine* 80 (1): 87–94. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000529>.
- Donnelly, S. 1998. "Patient Management Strategies for Interferon Alfa-2b as Adjuvant Therapy of High-Risk Melanoma." *Oncology Nursing Forum* 25 (5): 921–27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9644709>.
- Dresselhaus, Erica C., and Mollie K. Meffert. 2019. "Cellular Specificity of NF-KB Function in the Nervous System." *Frontiers in Immunology* 10 (May). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01043>.
- Du, J., Y. Wang, R. Hunter, Y. Wei, R. Blumenthal, C. Falke, R. Khairova, et al. 2009. "Dynamic Regulation of Mitochondrial Function by Glucocorticoids." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106 (9): 3543–48. <https://doi.org/10.1073/pnas.0812671106>.
- Duffy, Anne. 2009. "The Early Course of Bipolar Disorder in Youth at Familial Risk." *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 18 (3): 200–205.
- Duffy, Anne, Martin Alda, Tomas Hajek, Simon B. Sherry, and Paul Grof. 2010. "Early Stages in the Development of Bipolar Disorder." *Journal of Affective Disorders* 121 (1–2): 127–35. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.05.022>.
- Duffy, Anne, Julie Horrocks, Robert Milin, Sarah Doucette, Greg Persson, and Paul Grof. 2012. "Adolescent Substance Use Disorder during the Early Stages of Bipolar Disorder: A Prospective High-Risk Study." *Journal of Affective Disorders* 142 (1–3): 57–64. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.04.010>.
- Duffy, Anne, Steven Jones, Sarah Goodday, and Richard Bentall. 2015. "Candidate Risks Indicators for Bipolar Disorder: Early Intervention Opportunities in High-Risk Youth." *International Journal of Neuropsychopharmacology* 19 (1): 1–10. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv071>.

- Dyrborg, J, FW Larsen, S Nielsen, J Byman, BB Nielsen, and F Gaurtè-Delay. 2000. "The Children's Global Assessment Scale (CGAS) and Global Assessment of Psychosocial Disability (GAPD) in Clinical Practice—Substance and Reliability as Judged by Intraclass Correlations." *European Child & Adolescent Psychiatry* Sep (9(3)): 195–201.
- Eaves, Lindon, Judy Silberg, and Alaattin Erkanli. 2003. "Resolving Multiple Epigenetic Pathways to Adolescent Depression." *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 44 (7): 1006–14. <https://doi.org/10.1111/1469-7610.00185>.
- Eisenberger, Naomi I, Elliot T Berkman, Tristen K Inagaki, Lian T Rameson, Nehjla M Mashal, and Michael R Irwin. 2010. "Inflammation-Induced Anhedonia: Endotoxin Reduces Ventral Striatum Responses to Reward." *Biological Psychiatry* 68 (8): 748–54. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.06.010>.
- Elias, Liana R., Kamilla W. Miskowiak, Antônio M.O. Vale, Cristiano A. Köhler, Hanne L. Kjørstad, Brendon Stubbs, Lars V. Kessing, et al. 2017. "Cognitive Impairment in Euthymic Pediatric Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 56 (4): 286–96. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.01.008>.
- Enache, Daniela, Naghmeh Nikkheslat, Dina Fathalla, B. Paul Morgan, Shôn Lewis, Richard Drake, Bill Deakin, et al. 2021. "Peripheral Immune Markers and Antipsychotic Non-Response in Psychosis." *Schizophrenia Research* 230 (April): 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.12.020>.
- Enger, Cheryl, Meghan E. Jones, Ludmila Kryzhanovskaya, Michael Doherty, and Andrew T. McAfee. 2013. "Risk of Developing Diabetes and Dyslipidemia among Adolescents with Bipolar Disorder or Schizophrenia." *International Journal of Adolescent Medicine and Health* 25 (1): 3–11. <https://doi.org/10.1515/ijamh-2013-0002>.
- Estrada, Elena, Sarah M. Hartz, Jeffrey Tran, Donald M. Hilty, Pamela Sklar, Jordan W. Smoller, Michele T. Pato, and Carlos N. Pato. 2016. "Nicotine Dependence and Psychosis in Bipolar Disorder and Schizoaffective Disorder, Bipolar Type." *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 171 (4): 521–24. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32385>.
- Faedda, Gianni L., Ciro Marangoni, Giulia Serra, Paola Salvatore, Gabriele Sani, Gustavo H. Vázquez, Leonardo Tondo, Paolo Girardi, Ross J. Baldessarini, and Athanasios Koukopoulos†. 2015. "Precursors of Bipolar Disorders: A Systematic Literature Review of Prospective Studies." *The Journal of Clinical Psychiatry* 76 (05): 614–24. <https://doi.org/10.4088/JCP.13r08900>.
- Faedda, Gianni L., Giulia Serra, Ciro Marangoni, Paola Salvatore, Gabriele Sani, Gustavo H. Vázquez, Leonardo Tondo, Paolo Girardi, Ross J. Baldessarini, and Athanasios Koukopoulos. 2014. "Clinical Risk Factors for Bipolar Disorders: A Systematic Review of Prospective Studies." *Journal of Affective Disorders* 168 (October): 314–21. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.07.013>.
- Faraone, S, J Glatt, and MT Tsuang. 2003. "The Genetics of Pediatric-Onset Bipolar Disorder." *Biological Psychiatry* 53 (11): 970–77. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01893-0](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01893-0).
- Felger, Jennifer C. 2018. "Imaging the Role of Inflammation in Mood and Anxiety-Related Disorders." *Current Neuropharmacology* 16 (5): 533–58. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666171123201142>.
- Felger, Jennifer C., and Andrew H. Miller. 2012. "Cytokine Effects on the Basal Ganglia and Dopamine Function: The Subcortical Source of Inflammatory Malaise." *Frontiers in Neuroendocrinology* 33 (3): 315–27. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2012.09.003>.
- Felger, Jennifer C, Jiyoung Mun, Heather L Kimmel, Jonathon A Nye, Daniel F Drake, Carla R Hernandez, Amanda A Freeman, et al. 2013. "Chronic Interferon-α Decreases Dopamine 2 Receptor Binding and Striatal Dopamine Release in Association with Anhedonia-like Behavior in Nonhuman Primates." *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 38

- (11): 2179–87. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.115>.
- Fernandes, Brisa Simões, Clarissa Severino Gama, Marcia Kauer-Sant'Anna, Maria Ines Lobato, Paulo Belmonte-de-Abreu, and Flavio Kapczinski. 2009. "Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor in Bipolar and Unipolar Depression: A Potential Adjunctive Tool for Differential Diagnosis." *Journal of Psychiatric Research* 43 (15): 1200–1204. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.04.010>.
- Fernandes, Brisa Simões, Clarissa Severino Gama, Keila Maria Ceresér, Lakshmi N. Yatham, Gabriel Rodrigo Fries, Gabriela Colpo, David de Lucena, Mauricio Kunz, Fabiano Alves Gomes, and Flavio Kapczinski. 2011. "Brain-Derived Neurotrophic Factor as a State-Marker of Mood Episodes in Bipolar Disorders: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis." *Journal of Psychiatric Research* 45 (8): 995–1004. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.03.002>.
- Findling, Robert L, Ekaterina Stepanova, Eric A Youngstrom, and Andrea S Young. 2018. "Progress in Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorder among Children and Adolescents: An International Perspective." *Evidence Based Mental Health* 21 (4): 177 LP – 181. <https://doi.org/10.1136/eb-2018-102912>.
- First, M, I Spitzer, L Robert, M Gibbon, and J Williams. 2002. *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition (SCID-I/P)*. Edited by Research B. New York S.
- Fraguas, David, Covadonga M. Díaz-Caneja, Miriam Ayora, Fabián Hernández-Álvarez, Alberto Rodríguez-Quiroga, Sandra Recio, Juan C Leza, and Celso Arango. 2018. "Oxidative Stress and Inflammation in First-Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Schizophrenia Bulletin* 20 (6): 435–44. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby125>.
- Fraguas, David, Covadonga M Díaz-Caneja, Miriam Ayora, Fabián Hernández-Álvarez, Alberto Rodríguez-Quiroga, Sandra Recio, Juan C Leza, and Celso Arango. 2019. "Oxidative Stress and Inflammation in First-Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Schizophrenia Bulletin* 45 (4): 742–51. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby125>.
- Fraguas, David, Ana Gonzalez-Pinto, Juan Antonio Micó, Santiago Reig, Mara Parellada, Mónica Martínez-Cengotitabengoa, Josefina Castro-Fornieles, et al. 2012. "Decreased Glutathione Levels Predict Loss of Brain Volume in Children and Adolescents with First-Episode Psychosis in a Two-Year Longitudinal Study." *Schizophrenia Research* 137 (1–3): 58–65. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.01.040>.
- Frias, Álvaro, Cárol Palma, and Núria Farriols. 2015. "Comorbidity in Pediatric Bipolar Disorder: Prevalence, Clinical Impact, Etiology and Treatment." *Journal of Affective Disorders* 174 (March): 378–89. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.12.008>.
- Fries, Gabriel R., Isabelle E. Bauer, Giselli Scaini, Mon-Ju Wu, Iram F. Kazimi, Samira S. Valvassori, Giovana Zunta-Soares, Consuelo Walss-Bass, Jair C. Soares, and Joao Quevedo. 2017. "Accelerated Epigenetic Aging and Mitochondrial DNA Copy Number in Bipolar Disorder." *Translational Psychiatry* 7 (12): 1283. <https://doi.org/10.1038/s41398-017-0048-8>.
- Fries, Gabriel R., Madeline J. Zamzow, Taylor Andrews, Omar Pink, Giselli Scaini, and Joao Quevedo. 2020. "Accelerated Aging in Bipolar Disorder: A Comprehensive Review of Molecular Findings and Their Clinical Implications." *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 112 (May): 107–16. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.01.035>.
- Fristad, Mary A., Hannah Wolfson, Guillermo Perez Algorta, Eric A. Youngstrom, L. Eugene Arnold, Boris Birmaher, Sarah Horwitz, David Axelson, Robert A. Kowatch, and Robert L. Findling. 2016. "Disruptive Mood Dysregulation Disorder and Bipolar Disorder Not Otherwise Specified: Fraternal or Identical Twins?" *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 26 (2): 138–46. <https://doi.org/10.1089/cap.2015.0062>.
- Gama, Clarissa Severino, Maurício Kunz, Pedro V.S. Magalhães, and Flavio Kapczinski. 2013. "Staging and

- Neuroprogression in Bipolar Disorder: A Systematic Review of the Literature." *Revista Brasileira de Psiquiatria* 35 (1): 70–74. <https://doi.org/10.1016/j.rbp.2012.09.001>.
- García-Álvarez, L., J.R. Caso, M.P. García-Portilla, L. de la Fuente-Tomás, L. González-Blanco, P. Sáiz Martínez, J.C. Leza, and J. Bobes. 2018. "Regulation of Inflammatory Pathways in Schizophrenia: A Comparative Study with Bipolar Disorder and Healthy Controls." *European Psychiatry* 47 (January): 50–59. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.09.007>.
- García-Bueno, Borja, Miquel Bioque, Karina S. Mac-Dowell, M. Fe Barcones, Monica Martínez-Cengotitabengoa, Laura Pina-Camacho, Roberto Rodríguez-Jiménez, et al. 2014a. "Pro-/Anti-Inflammatory Dysregulation in Patients With First Episode of Psychosis: Toward an Integrative Inflammatory Hypothesis of Schizophrenia." *Schizophrenia Bulletin* 40 (2): 376–87. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt001>.
- . 2014b. "Pro-/Anti-Inflammatory Dysregulation in Patients With First Episode of Psychosis: Toward an Integrative Inflammatory Hypothesis of Schizophrenia." *Schizophrenia Bulletin* 40 (2): 376–87. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt001>.
- García-Bueno, Borja, Miquel Bioque, Karina S. MacDowell, Javier Santabarbara, Monica Martinez-Cengotitabengoa, Carmen Moreno, Pilar A. Saiz, et al. 2015. "Pro-/Antiinflammatory Dysregulation in Early Psychosis: Results from a 1-Year Follow-Up Study." *International Journal of Neuropsychopharmacology* 18 (2): 1–10. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu037>.
- García, Saínza, Susana Alberich, Karina S MacDowell, Mónica Martínez-Cengotitabengoa, Purificación López, Iñaki Zorrilla, Juan Carlos Leza, and Ana González-Pinto. 2019. "Association Between Medication Adherence and Oxidative Stress in Patients With First-Episode Mania." *Frontiers in Psychiatry* 10: 162. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00162>.
- García, Saínza, Susana Alberich, Mónica Martínez-Cengotitabengoa, Celso Arango, Josefina Castro-Fornieles, Mara Parellada, Inmaculada Baeza, et al. 2018. "The Complex Association between the Antioxidant Defense System and Clinical Status in Early Psychosis." Edited by Therese van Amelsvoort. *PLOS ONE* 13 (4): e0194685. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194685>.
- Gassó, Patricia, Vanessa Sánchez-Gistau, Sergi Mas, Gisela Sugranyes, Natalia Rodríguez, Daniel Boloc, Elena de la Serna, et al. 2016. "Association of CACNA1C and SYNE1 in Offspring of Patients with Psychiatric Disorders." *Psychiatry Research* 245 (November): 427–35. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.08.058>.
- Gibbs, Melanie, Catherine Winsper, Steven Marwaha, Eleanor Gilbert, Matthew Broome, and Swaran P. Singh. 2015. "Cannabis Use and Mania Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Journal of Affective Disorders* 171 (January): 39–47. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.09.016>.
- Godwin, GM, PM Haddad, IN Ferrier, JK Aronson, and TRH Barnes. 2016. "Evidence-Based Guidelines for Treating Bipolar Disorder: Revised Third Edition Recommendations from the British Journal of Psychopharmacology Association for Psychopharmacology." *Journal of Psychopharmacology* 30 (6): 495–553.
- Goldsmith, D R, M H Rapaport, and B J Miller. 2016. "A Meta-Analysis of Blood Cytokine Network Alterations in Psychiatric Patients: Comparisons between Schizophrenia, Bipolar Disorder and Depression." *Molecular Psychiatry* 21 (12): 1696–1709. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.3>.
- Goldstein, Tina R., Wonho Ha, David A. Axelson, Benjamin I. Goldstein, Fangzi Liao, Mary Kay Gill, Neal D. Ryan, et al. 2012. "Predictors of Prospectively Examined Suicide Attempts Among Youth With Bipolar Disorder." *Archives of General Psychiatry* 69 (11). <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.650>.
- Goldsteinn, Benjamin, David Kemp, Joanna Soczynska, and Roger McIntyre. 2009. "Inflammation and the Phenomenology, Pathophysiology, Comorbidity, and Treatment of Bipolar Disorder: A Systematic Review of the Literature." *The Journal of Clinical Psychiatry* 70 (8): 1078–90.

- <https://doi.org/10.4088/JCP.08r04505>.
- Goldstein, B, F Lotrich, D Axelson, M Gill, H Hower, T Goldstein, J Fan, et al. 2015. "Inflammatory Markers Among Adolescents and Young Adults With Bipolar Spectrum Disorders." *The Journal of Clinical Psychiatry* 76 (11): 1556–63. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09395>.
- Gordon-Smith, Katherine, Katie J. S. Lewis, Francisco M. Vallejo Auñón, Arianna Di Florio, Amy Perry, Nick Craddock, Ian Jones, and Lisa Jones. 2020. "Patterns and Clinical Correlates of Lifetime Alcohol Consumption in Women and Men with Bipolar Disorder: Findings from the UK Bipolar Disorder Research Network." *Bipolar Disorders* 22 (7): 731–38. <https://doi.org/10.1111/bdi.12905>.
- Grande, Iria, Gabriel Rodrigo Fries, Mauricio Kunz, and Flavio Kapczinski. 2010. "The Role of BDNF as a Mediator of Neuroplasticity in Bipolar Disorder." *Psychiatry Investigation* 7 (4): 243–50. <https://doi.org/10.4306/pi.2010.7.4.243>.
- Grupo colaborativo español para el estudio de los factores de riesgo cardiovascular en la infancia y la adolescencia. 1995. "Factores de Riesgo Cardiovascular En La Infancia y La Adolescencia En España. Estudio Ricardín II: Valores de Referencia." *Anales Españoles de Pediatría* 43: 11–17.
- Guan, Zhiwei, and Jidong Fang. 2006. "Peripheral Immune Activation by Lipopolysaccharide Decreases Neurotrophins in the Cortex and Hippocampus in Rats." *Brain, Behavior, and Immunity* 20 (1): 64–71. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2005.04.005>.
- Guloksuz, Sinan, Esin Aktas Cetin, Turan Cetin, Gunnur Deniz, E. Timucin Oral, and David J. Nutt. 2010. "Cytokine Levels in Euthymic Bipolar Patients." *Journal of Affective Disorders* 126 (3): 458–62. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.04.027>.
- Halliwell, Barry. 2011. "Free Radicals and Antioxidants – Quo Vadis?" *Trends in Pharmacological Sciences* 32 (3): 125–30. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2010.12.002>.
- Hamilton, M. 1960. "A RATING SCALE FOR DEPRESSION." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 23 (1): 56–62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>.
- Haque, Azizul, Rachel Polcyn, Denise Matzelle, and Naren L. Banik. 2018. "New Insights into the Role of Neuron-Specific Enolase in Neuro-Inflammation, Neurodegeneration, and Neuroprotection." *Brain Sciences* 8 (2). <https://doi.org/10.3390/brainsci8020033>.
- Haroon, Ebrahim, Jennifer C Felger, Bobbi J Woolwine, Xiangchuan Chen, Samir Parekh, James R Spivey, Xiaoping P Hu, and Andrew H Miller. 2015. "Age-Related Increases in Basal Ganglia Glutamate Are Associated with TNF, Reduced Motivation and Decreased Psychomotor Speed during IFN-Alpha Treatment: Preliminary Findings." *Brain, Behavior, and Immunity* 46 (May): 17–22. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.12.004>.
- Haroon, Ebrahim, Andrew H Miller, and Gerard Sanacora. 2017. "Inflammation, Glutamate, and Glia: A Trio of Trouble in Mood Disorders." *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 42 (1): 193–215. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.199>.
- Heffner, Jaimee L, Melissa P DelBello, David E Fleck, Robert M Anthenelli, and Stephen M Strakowski. 2008. "Cigarette Smoking in the Early Course of Bipolar Disorder: Association with Ages-at-Onset of Alcohol and Marijuana Use." *Bipolar Disorders* 10 (7): 838–45. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2008.00630.x>.
- Hirneith, Stephen J., Philip L. Hazell, Tanya L. Hanstock, and Terry J. Lewin. 2015. "Bipolar Disorder Subtypes in Children and Adolescents: Demographic and Clinical Characteristics from an Australian Sample." *Journal of Affective Disorders* 175 (April): 98–107. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.12.021>.
- Hollingshead, AB, and FC Redlich. 2007. "Social Class and Mental Illness: A Community Study." *American Journal of Public Health* 97 (10): 1756–57. <https://doi.org/10.2105/AJPH.97.10.1756>.
- Hope, Sigrun, Thor Ueland, Nils Eiel Steen, Ingrid Dieset, Steinar Lorentzen, Akiha O. Berg, Ingrid Agartz, Pål

- Aukrust, and Ole A. Andreassen. 2013. "Interleukin 1 Receptor Antagonist and Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor 1 Are Associated with General Severity and Psychotic Symptoms in Schizophrenia and Bipolar Disorder." *Schizophrenia Research* 145 (1–3): 36–42. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.12.023>.
- Horiuchi, T., H. Mitoma, S.-i. Harashima, H. Tsukamoto, and T. Shimoda. 2010. "Transmembrane TNF- : Structure, Function and Interaction with Anti-TNF Agents." *Rheumatology* 49 (7): 1215–28. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq031>.
- Hou, Liping, Sarah E. Bergen, Nirmala Akula, Jie Song, Christina M. Hultman, Mikael Landén, Mazda Adli, et al. 2016. "Genome-Wide Association Study of 40,000 Individuals Identifies Two Novel Loci Associated with Bipolar Disorder." *Human Molecular Genetics* 25 (15): 3383–94. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw181>.
- Howes, O. D., and I. Falkenberg. 2011. "Early Detection and Intervention in Bipolar Affective Disorder: Targeting the Development of the Disorder." *Current Psychiatry Reports* 13 (6): 493–99. <https://doi.org/10.1007/s11920-011-0229-8>.Early.
- Huang, Tiao-Lai, Yi-Yung Hung, Chien-Te Lee, and Rong-Fu Chen. 2012. "Serum Protein Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Tropomyosin-Related Kinase B in Bipolar Disorder: Effects of Mood Stabilizers." *Neuropsychobiology* 65 (2): 65–69. <https://doi.org/10.1159/000328991>.
- Instituto Nacional de Estadística. 2021. "No Title." Defunciones Según La Causa de Muerte 2020. 2021.
- Ivashkiv, Lionel B. 2018. "IFN $\gamma$ : Signalling, Epigenetics and Roles in Immunity, Metabolism, Disease and Cancer Immunotherapy." *Nature Reviews Immunology* 18 (9): 545–58. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0029-z>.
- Jacoby, Anne Sophie, Klaus Munkholm, Maj Vinberg, Bente Klarlund Pedersen, and Lars Vedel Kessing. 2016. "Cytokines, Brain-Derived Neurotrophic Factor and C-Reactive Protein in Bipolar I Disorder – Results from a Prospective Study." *Journal of Affective Disorders* 197 (June): 167–74. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.040>.
- Jerrell, Jeanette M., and Margaret A. Shugart. 2004. "A Comparison of the Phenomenology and Treatment of Youths and Adults with Bipolar I Disorder in a State Mental Health System." *Journal of Affective Disorders* 80 (1): 29–35. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(03\)00045-4](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(03)00045-4).
- Jiménez-Fernández, Sara, Manuel Gurpegui, Daniel Garrote-Rojas, Luis Gutiérrez-Rojas, María D. Carretero, and Christoph U. Correll. 2021. "Oxidative Stress Parameters and Antioxidants in Patients with Bipolar Disorder: Results from a Meta-analysis Comparing Patients, Including Stratification by Polarity and Euthymic Status, with Healthy Controls." *Bipolar Disorders* 23 (2): 117–29. <https://doi.org/10.1111/bdi.12980>.
- Jockers-Scherübl, Maria C., Johannes Rentzsch, Heidi Danker-Hopfe, Nicole Radzei, Falk Schürer, Sharif Bahri, and Rainer Hellweg. 2006. "Adequate Antipsychotic Treatment Normalizes Serum Nerve Growth Factor Concentrations in Schizophrenia with and without Cannabis or Additional Substance Abuse." *Neuroscience Letters* 400 (3): 262–66. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.02.056>.
- Johnson, Jeffrey G., Patricia Cohen, and Judith S. Brook. 2000. "Associations Between Bipolar Disorder and Other Psychiatric Disorders During Adolescence and Early Adulthood: A Community-Based Longitudinal Investigation." *American Journal of Psychiatry* 157 (10): 1679–81. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1679>.
- Jolin, Edith M., Elizabeth B. Weller, and Ronald A. Weller. 2008. "Anxiety Symptoms and Syndromes in Bipolar Children and Adolescents." *Current Psychiatry Reports* 10 (2): 123–29. <https://doi.org/10.1007/s11920-008-0022-5>.
- Joshi, Gagan, and Timothy Wilens. 2009. "Comorbidity in Pediatric Bipolar Disorder." *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 18 (2): 291–319. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2008.12.005>.
- Joshi, Gagan, Janet Wozniak, Eric Mick, Robert Doyle, Paul Hammerness, Anna Georgiopoulos, Meghan

- Kotarski, et al. 2010. "A Prospective Open-Label Trial of Extended-Release Carbamazepine Monotherapy in Children with Bipolar Disorder." *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 20 (1): 7–14. <https://doi.org/10.1089/cap.2008.0162>.
- Judd, Lewis L., and Hagop S. Akiskal. 2003. "The Prevalence and Disability of Bipolar Spectrum Disorders in the US Population: Re-Analysis of the ECA Database Taking into Account Subthreshold Cases." *Journal of Affective Disorders* 73 (1–2): 123–31. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(02\)00332-4](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(02)00332-4).
- Jun, Chansoo, Yera Choi, Soo Mee Lim, Sujin Bae, Young Sun Hong, Jieun E. Kim, and In Kyoon Lyoo. 2014. "Disturbance of the Glutamatergic System in Mood Disorders." *Experimental Neurobiology* 23 (1): 28. <https://doi.org/10.5607/en.2014.23.1.28>.
- Kang, K, Y-J Kim, Y-H Kim, J N Roh, J-M Nam, P-Y Kim, W-S Ryu, S-H Lee, and B-W Yoon. 2012. "Lithium Pretreatment Reduces Brain Injury after Intracerebral Hemorrhage in Rats." *Neurological Research* 34 (5): 447–54. <https://doi.org/10.1179/1743132812Y.0000000015>.
- Kapczinski, Flávio, Benício N Frey, Ana C Andreazza, Márcia Kauer-Sant'Anna, Ângelo B M Cunha, and Robert M Post. 2008. "Increased Oxidative Stress as a Mechanism for Decreased BDNF Levels in Acute Manic Episodes." *Revista Brasileira de Psiquiatria* 30 (3): 243–45. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462008000300011>.
- Kauer-Sant'Anna, Marcia, Flávio Kapczinski, Ana C. Andreazza, David J. Bond, Raymond W. Lam, L. Trevor Young, and Lakshmi N. Yatham. 2009. "Brain-Derived Neurotrophic Factor and Inflammatory Markers in Patients with Early- vs. Late-Stage Bipolar Disorder." *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 12 (04): 447. <https://doi.org/10.1017/S1461145708009310>.
- Kaufman, JOAN, BORIS Birmaher, DAVID Brent, UMA Rao, CYNTHIA Flynn, PAULA Moreci, DOUGLAS Williamson, and Neal Ryan. 1997. "Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): Initial Reliability and Validity Data." *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 36 (7): 980–88. <https://doi.org/10.1097/00004583-199707000-00021>.
- Kay, S. R., A. Fiszbein, and L. A. Opler. 1987. "The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia." *Schizophrenia Bulletin* 13 (2): 261–76. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>.
- Keller, Martin B. 1987. "The Longitudinal Interval Follow-up Evaluation." *Archives of General Psychiatry* 44 (6): 540. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1987.01800180050009>.
- Kenneson, Aileen, Jennifer S. Funderburk, and Stephen A. Maisto. 2013. "Substance Use Disorders Increase the Odds of Subsequent Mood Disorders." *Drug and Alcohol Dependence* 133 (2): 338–43. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.06.011>.
- Kessing, Lars Vedel, and Per Kragh Andersen. 2017. "Evidence for Clinical Progression of Unipolar and Bipolar Disorders." *Acta Psychiatrica Scandinavica* 135 (1): 51–64. <https://doi.org/10.1111/acps.12667>.
- Kessing, Lars Vedel, Klaus Munkholm, Maria Faurholt-Jepsen, Kamilla Woznica Miskowiak, Lars Bo Nielsen, Ruth Frikke-Schmidt, Claus Ekstrøm, et al. 2017. "The Bipolar Illness Onset Study: Research Protocol for the BIO Cohort Study." *BMJ Open* 7 (6): e015462. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015462>.
- Kessler, Ronald C., Patricia Berglund, Olga Demler, Robert Jin, Kathleen R. Merikangas, and Ellen E. Walters. 2005. "Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication." *Archives of General Psychiatry* 62 (6): 593. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.593>.
- Kim, Yong-Ku, Hyun-Gang Jung, Aye-Mu Myint, Hyun Kim, and Sun-Hwa Park. 2007. "Imbalance between Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines in Bipolar Disorder." *Journal of Affective Disorders* 104 (1–3): 91–95. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.02.018>.

- Klein, Anders B., Rebecca Williamson, Martin A. Santini, Christoffer Clemmensen, Anders Ettrup, Maribel Rios, Gitte M. Knudsen, and Susana Aznar. 2011. "Blood BDNF Concentrations Reflect Brain-Tissue BDNF Levels across Species." *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 14 (03): 347–53. <https://doi.org/10.1017/S1461145710000738>.
- Korbecki, Jan, Irena Baranowska-Bosiacka, Izabela Gutowska, and Dariusz Chlubek. 2014. "Cyclooxygenase Pathways." *Acta Biochimica Polonica* 61 (4). [https://doi.org/10.18388/abp.2014\\_1825](https://doi.org/10.18388/abp.2014_1825).
- Kowatch, Robert A, Eric A Youngstrom, Arman Danielyan, and Robert L Findling. 2005. "Review and Meta-Analysis of the Phenomenology and Clinical Characteristics of Mania in Children and Adolescents." *Bipolar Disorders* 7 (6): 483–96. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2005.00261.x>.
- Kumar, Alok, James P. Barrett, Dulce-Mariely Alvarez-Croda, Bogdan A. Stoica, Alan I. Faden, and David J. Loane. 2016. "NOX2 Drives M1-like Microglial/Macrophage Activation and Neurodegeneration Following Experimental Traumatic Brain Injury." *Brain, Behavior, and Immunity* 58 (November): 291–309. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.07.158>.
- Kunz, Maurício, Clarissa Severino Gama, Ana Cristina Andreatza, Mirian Salvador, Keila Mendes Ceresér, Fabiano Alves Gomes, Paulo Silva Belmonte-de-Abreu, Michael Berk, and Flavio Kapczinski. 2008. "Elevated Serum Superoxide Dismutase and Thiobarbituric Acid Reactive Substances in Different Phases of Bipolar Disorder and in Schizophrenia." *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 32 (7): 1677–81. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.07.001>.
- Kupfer, David J. 2005. "The Increasing Medical Burden in Bipolar Disorder." *JAMA* 293 (20): 2528. <https://doi.org/10.1001/jama.293.20.2528>.
- Laar, Margriet van, Saskia van Dorsselaer, Karin Monshouwer, and Ron de Graaf. 2007. "Does Cannabis Use Predict the First Incidence of Mood and Anxiety Disorders in the Adult Population?" *Addiction* 102 (8): 1251–60. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2007.01875.x>.
- Lachmann, Helen J., Pierre Quartier, Alexander So, and Philip N. Hawkins. 2011. "The Emerging Role of Interleukin-1 $\beta$  in Autoinflammatory Diseases." *Arthritis & Rheumatism* 63 (2): 314–24. <https://doi.org/10.1002/art.30105>.
- Lala, Sonali V., and Martha Sajatovic. 2012. "Medical and Psychiatric Comorbidities Among Elderly Individuals With Bipolar Disorder." *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 25 (1): 20–25. <https://doi.org/10.1177/0891988712436683>.
- Laursen, Thomas Munk. 2011. "Life Expectancy among Persons with Schizophrenia or Bipolar Affective Disorder." *Schizophrenia Research* 131 (1–3): 101–4. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.008>.
- Leiu, X, T Zhang, S He, B Hong, Z Chen, D Peng, Y Wu, et al. 2014. "Elevated Serum Levels of FGF-2, NGF and IGF-1 in Patients with Manic Episode of Bipolar Disorder." *Psychiatry Research* 218 (1–2): 54–60. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.03.042>.
- Leucht, Stefan, John M. Kane, Werner Kissling, Johannes Hamann, Eva Etschel, and Rolf Engel. 2005. "Clinical Implications of Brief Psychiatric Rating Scale Scores." *British Journal of Psychiatry* 187 (4): 366–71. <https://doi.org/10.1192/bjp.187.4.366>.
- Lex, Claudia, Eva Bözner, and Thomas D. Meyer. 2017. "Does Stress Play a Significant Role in Bipolar Disorder? A Meta-Analysis." *Journal of Affective Disorders* 208 (January): 298–308. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.08.057>.
- Li, Christine, Boris Birmaher, Brian Rooks, Mary Kay Gill, Heather Hower, David A. Axelson, Daniel P. Dickstein, et al. 2019. "High Prevalence of Metabolic Syndrome Among Adolescents and Young Adults With Bipolar Disorder." *The Journal of Clinical Psychiatry* 80 (4). <https://doi.org/10.4088/JCP.18m12422>.
- Lin, Chen, Ke Chen, Jianjin Yu, Wei Feng, Weihong Fu, Fude Yang, Xiangyang Zhang, and Dachun Chen. 2021.

- “Relationship between TNF- $\alpha$  Levels and Psychiatric Symptoms in First-Episode Drug-Naïve Patients with Schizophrenia before and after Risperidone Treatment and in Chronic Patients.” *BMC Psychiatry* 21 (1): 561. <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03569-5>.
- Liu, Xiaohua, Tianhong Zhang, Shen He, Bo Hong, Zheng Chen, Daihui Peng, Yan Wu, et al. 2014. “Elevated Serum Levels of FGF-2, NGF and IGF-1 in Patients with Manic Episode of Bipolar Disorder.” *Psychiatry Research* 218 (1–2): 54–60. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.03.042>.
- Liu, Yong, Yamei Tang, Cunyan Li, Huai Tao, Xiudeng Yang, Xianghui Zhang, and Xuyi Wang. 2020. “Altered Expression of Glucocorticoid Receptor and Neuron-Specific Enolase mRNA in Peripheral Blood in First-Episode Schizophrenia and Chronic Schizophrenia.” *Frontiers in Psychiatry* 11 (August). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00760>.
- Liu, Zhongyuan, Xinqiang Yao, Wangsheng Jiang, Wei Li, Siyuan Zhu, Congrui Liao, Lin Zou, Ruoting Ding, and Jianting Chen. 2020. “Advanced Oxidation Protein Products Induce Microglia-Mediated Neuroinflammation via MAPKs-NF-KB Signaling Pathway and Pyroptosis after Secondary Spinal Cord Injury.” *Journal of Neuroinflammation* 17 (1): 90. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01751-2>.
- Lopez-Castejon, Gloria, and David Brough. 2011. “Understanding the Mechanism of IL-1 $\beta$  Secretion.” *Cytokine & Growth Factor Reviews* 22 (4): 189–95. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2011.10.001>.
- Luby, Joan L., and Neha Navsaria. 2010. “Pediatric Bipolar Disorder: Evidence for Prodromal States and Early Markers.” *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 51 (4): 459–71. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2010.02210.x>.
- Lundberg, Martin, Vincent Millischer, Lena Backlund, Lina Martinsson, Peter Stenvinkel, Carl M. Sellgren, Catharina Lavebratt, and Martin Schalling. 2020. “Lithium and the Interplay Between Telomeres and Mitochondria in Bipolar Disorder.” *Frontiers in Psychiatry* 11 (September). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.586083>.
- Macêdo, Danielle S., David F. de Lucena, Ana Isabelle G. Queiroz, Rafaela C. Cordeiro, Maíra M. Araújo, Francisca Cléa Sousa, Silvânia M. Vasconcelos, et al. 2013. “Effects of Lithium on Oxidative Stress and Behavioral Alterations Induced by Lisdexamfetamine Dimesylate: Relevance as an Animal Model of Mania.” *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 43 (June): 230–37. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.01.007>.
- Machado-Vieira, Rodrigo. 2011. “Effects of Lithium on Oxidative Stress Parameters in Healthy Subjects.” *Molecular Medicine Reports*, December. <https://doi.org/10.3892/mmr.2011.732>.
- Mackinnon, Dean F., Peter P. Zandi, Jennifer Cooper, James B. Potash, Sylvia G. Simpson, Elliot Gershon, John Nurnberger, Theodore Reich, and J. Raymond DePaulo. 2002. “Comorbid Bipolar Disorder and Panic Disorder in Families With a High Prevalence of Bipolar Disorder.” *American Journal of Psychiatry* 159 (1): 30–35. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.1.30>.
- Maes, M, Kamila Landucci Bonifacio, Nayara Rampazzo Morelli, Heber Odebrecht Vargas, Décio Sabbatini Barbosa, André F. Carvalho, and Sandra Odebrecht Vargas Nunes. 2019. “Major Differences in Neurooxidative and Neuronitrosative Stress Pathways Between Major Depressive Disorder and Types I and II Bipolar Disorder.” *Molecular Neurobiology* 56 (1): 141–56. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1051-7>.
- Magalhães, Pedro V. S., Karen Jansen, Ricardo Tavares Pinheiro, Gabriela Delevati Colpo, Leonardo Lisboa da Motta, Fábio Klamt, Ricardo Azevedo da Silva, and Flávio Kapczinski. 2012. “Peripheral Oxidative Damage in Early-Stage Mood Disorders: A Nested Population-Based Case-Control Study.” *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 15 (08): 1043–50. <https://doi.org/10.1017/S1461145711001532>.
- Majer, Matthias, Leonie A M Welberg, Lucile Capuron, Giuseppe Pagnoni, Charles L Raison, and Andrew H

- Miller. 2008. "IFN-Alpha-Induced Motor Slowing Is Associated with Increased Depression and Fatigue in Patients with Chronic Hepatitis C." *Brain, Behavior, and Immunity* 22 (6): 870–80. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.12.009>.
- Manji, Husseini, Tadafumi Kato, Nicholas A. Di Prospero, Seth Ness, M. Flint Beal, Michael Krams, and Guang Chen. 2012. "Impaired Mitochondrial Function in Psychiatric Disorders." *Nature Reviews Neuroscience* 13 (5): 293–307. <https://doi.org/10.1038/nrn3229>.
- Manley, Gerard. 2013. "Identification of Risk Loci with Shared Effects on Five Major Psychiatric Disorders: A Genome-Wide Analysis." *The Lancet* 381 (9875): 1371–79. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62129-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62129-1).
- Mansur, Rodrigo B, Camila M Santos, Lucas B Rizzo, Graciele R Cunha, Elson Asevedo, Mariane N Noto, Mariana Pedrini, et al. 2016. "Inter-Relation between Brain-Derived Neurotrophic Factor and Antioxidant Enzymes in Bipolar Disorder." *Bipolar Disorders* 18 (5): 433–39. <https://doi.org/10.1111/bdi.12418>.
- Manu, Peter, Christoph U. Correll, Martien Wampers, Alex J. Mitchell, Michel Probst, Davy Vancampfort, and Marc De Hert. 2014. "Markers of Inflammation in Schizophrenia: Association vs. Causation." *World Psychiatry* 13 (2): 189–92. <https://doi.org/10.1002/wps.20117>.
- Marangoni, Ciro, Mariely Hernandez, and Gianni L. Faedda. 2016. "The Role of Environmental Exposures as Risk Factors for Bipolar Disorder: A Systematic Review of Longitudinal Studies." *Journal of Affective Disorders* 193 (March): 165–74. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.12.055>.
- Martinez-Cengotitabengoa, M., K.S. MacDowell, S. Alberich, F.J. Diaz, B. Garcia-Bueno, R. Rodriguez-Jimenez, M. Bioque, et al. 2015a. "BDNF and NGF Signalling in Early Phases of Psychosis: Relationship With Inflammation and Response to Antipsychotics After 1 Year." *Schizophrenia Bulletin* 42 (1): sbv078. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv078>.
- . 2015b. "BDNF and NGF Signalling in Early Phases of Psychosis: Relationship With Inflammation and Response to Antipsychotics After 1 Year." *Schizophrenia Bulletin*, June, sbv078. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv078>.
- Martínez-Cengotitabengoa, Mónica, Karina Soledad Mac-Dowell, Juan Carlos Leza, Juan Antonio Micó, Miryam Fernandez, Enrique Echevarría, Julio Sanjuan, Julián Elorza, and Ana González-Pinto. 2012. "Cognitive Impairment Is Related to Oxidative Stress and Chemokine Levels in First Psychotic Episodes." *Schizophrenia Research* 137 (1–3): 66–72. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.03.004>.
- Martínez-Cengotitabengoa, Mónica, Juan Antonio Micó, Celso Arango, Josefina Castro-Fornieles, Montserrat Graell, Beatriz Payá, Juan Carlos Leza, et al. 2014. "Basal Low Antioxidant Capacity Correlates with Cognitive Deficits in Early Onset Psychosis. A 2-Year Follow-up Study." *Schizophrenia Research* 156 (1): 23–29. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.03.025>.
- Martinuzzi, Emanuela, Susana Barbosa, Philippe Courtet, Emilie Olié, Sébastien Guillaume, El Chérif Ibrahim, Douglas Daoudlarian, Laetitia Davidovic, Nicolas Glaichenhaus, and Raoul Belzeaux. 2021. "Blood Cytokines Differentiate Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder during a Major Depressive Episode: Initial Discovery and Independent Sample Replication." *Brain, Behavior, & Immunity - Health* 13 (May): 100232. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100232>.
- Marwaha, Steven, Catherine Winsper, Paul Bebbington, and Daniel Smith. 2018. "Cannabis Use and Hypomania in Young People: A Prospective Analysis." *Schizophrenia Bulletin* 44 (6): 1267–74. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx158>.
- Mashima, Ryuichi, and Torayuki Okuyama. 2015. "The Role of Lipoxygenases in Pathophysiology; New Insights and Future Perspectives." *Redox Biology* 6: 297–310. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.08.006>.
- Masi, G, M Mucci, C Pfnanner, S Berloff, A Magazú, and G Perugi. 2012. "No Developmental Pathways for

- Different Subtypes of Early-Onset Bipolarity in Youths." *The Journal of Clinical Psychiatry* 73 (10): 1335–41. <https://doi.org/10.4088/JCP.11m07504>.
- Masi, G, G Perugi, S Millepiedi, M Mucci, C Pfanner, S Berloff, C Pari, A Gagliano, F D'Amico, and H Akiskal. 2010. "Pharmacological Response in Juvenile Bipolar Disorder Subtypes: A Naturalistic Retrospective Examination." *Psychiatry Research* 177 (1–2): 192–98. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.01.022>.
- McCarroll, Steven A. 2008. "Extending Genome-Wide Association Studies to Copy-Number Variation." *Human Molecular Genetics* 17 (R2): 135–42. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn282>.
- McClellan, Jon, Robert Kowatch, and Robert L. Findling. 2007. "Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Bipolar Disorder." *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 46 (1): 107–25. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000242240.69678.c4>.
- Melhem, Nadine M., Sara Munroe, Anna Marsland, Katarina Gray, David Brent, Giovanna Porta, Antoine Douaihy, et al. 2017. "Blunted HPA Axis Activity Prior to Suicide Attempt and Increased Inflammation in Attempters." *Psychoneuroendocrinology* 77 (March): 284–94. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.01.001>.
- Merikangas, Kathleen R., Hagop S. Akiskal, Jules Angst, Paul E. Greenberg, Robert M. A. Hirschfeld, Maria Petukhova, and Ronald C. Kessler. 2007. "Lifetime and 12-Month Prevalence of Bipolar Spectrum Disorder in the National Comorbidity Survey Replication." *Archives of General Psychiatry* 64 (5): 543. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.5.543>.
- Merikangas, Kathleen R, Robert Jin, Jian-Ping He, Ronald C Kessler, Sing Lee, Nancy A Sampson, Maria Carmen Viana, et al. 2011. "Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative." *Archives of General Psychiatry* 68 (3): 241–51. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.12>.
- Meter, A. Van, Coty Burke, Eric A. Youngstrom, Gianni L. Faedda, and Christoph U. Correll. 2016. "The Bipolar Prodrome: Meta-Analysis of Symptom Prevalence Prior to Initial or Recurrent Mood Episodes." *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 55 (7): 543–55. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.04.017>.
- Meter, A Van, Coty Burke, Robert A Kowatch, Robert L Findling, and Eric A Youngstrom. 2016. "Ten-Year Updated Meta-Analysis of the Clinical Characteristics of Pediatric Mania and Hypomania." *Bipolar Disorders* 18 (1): 19–32. <https://doi.org/10.1111/bdi.12358>.
- Meter, A Van, Ana Lúcia R. Moreira, and Eric Youngstrom. 2019. "Updated Meta-Analysis of Epidemiologic Studies of Pediatric Bipolar Disorder." *The Journal of Clinical Psychiatry* 80 (3). <https://doi.org/10.4088/JCP.18r12180>.
- Meter, A Van, Ana Lúcia R. Moreira, and Eric A. Youngstrom. 2011. "Meta-Analysis of Epidemiologic Studies of Pediatric Bipolar Disorder." *The Journal of Clinical Psychiatry* 72 (09): 1250–56. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06290>.
- Micó, Juan A., Maria O. Rojas-Corrales, Juan Gibert-Rahola, Mara Parellada, Dolores Moreno, David Fraguas, Montserrat Graell, et al. 2011. "Reduced Antioxidant Defense in Early Onset First-Episode Psychosis: A Case-Control Study." *BMC Psychiatry* 11 (1): 26. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-11-26>.
- Miklowitz, David J., Larissa C. Portnoff, Casey C. Armstrong, Danielle Keenan-Miller, Elizabeth C. Breen, Keely A. Muscatell, Naomi I. Eisenberger, and Michael R. Irwin. 2016. "Inflammatory Cytokines and Nuclear Factor-Kappa B Activation in Adolescents with Bipolar and Major Depressive Disorders." *Psychiatry Research* 241 (6): 315–22. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.120>.
- Miller, Brian J., Peter Buckley, Wesley Seabolt, Andrew Mellor, and Brian Kirkpatrick. 2011. "Meta-Analysis of Cytokine Alterations in Schizophrenia: Clinical Status and Antipsychotic Effects." Edited by Halvard Bönig.

- Biological Psychiatry* 70 (7): 663–71. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.04.013>.
- Minnone, Gaetana, Fabrizio De Benedetti, and Luisa Bracci-laudiero. 2017. "NGF and Its Receptors in the Regulation of Inflammatory Response." <https://doi.org/10.3390/ijms18051028>.
- Mittal, Manish, Mohammad Rizwan Siddiqui, Khiem Tran, Sekhar P. Reddy, and Asrar B. Malik. 2014. "Reactive Oxygen Species in Inflammation and Tissue Injury." *Antioxidants & Redox Signaling* 20 (7): 1126–67. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.5149>.
- Modabbernia, Amirhossein, Shervin Taslimi, Elisa Brietzke, and Mandana Ashrafi. 2013. "Cytokine Alterations in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis of 30 Studies." *Biological Psychiatry* 74 (1): 15–25. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.007>.
- Moffitt, Terrie E., Avshalom Caspi, and Michael Rutter. 2005. "Strategy for Investigating Interactions Between Measured Genes and Measured Environments." *Archives of General Psychiatry* 62 (5): 473–81. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.5.473>.
- Mohite, Satyajit, Hanjing Wu, Shiva Sharma, Luca Lavagnino, Cristian P. Zeni, Terrence T. Currie, Jair C. Soares, and Teresa A. Pigott. 2020. "Higher Prevalence of Metabolic Syndrome in Child-Adolescent Patients with Bipolar Disorder." *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 18 (2): 279–88. <https://doi.org/10.9758/cpn.2020.18.2.279>.
- Mondelli, Valeria, Simone Ciufolini, Martino Belvederi Murri, Stefania Bonaccorso, Marta Di Forti, Annalisa Giordano, Tiago R. Marques, et al. 2015. "Cortisol and Inflammatory Biomarkers Predict Poor Treatment Response in First Episode Psychosis." *Schizophrenia Bulletin* 41 (5): 1162–70. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv028>.
- Mørch, R. H., I. Dieset, A. Faerden, S. Hope, M. Aas, M. Nerhus, E. S. Gardsjord, et al. 2017. "Persistent Increase in TNF and IL-1 Markers in Severe Mental Disorders Suggests Trait-Related Inflammation: A One Year Follow-up Study." *Acta Psychiatrica Scandinavica* 136 (4): 400–408. <https://doi.org/10.1111/acps.12783>.
- Moreno, Carmen, Gonzalo Laje, Carlos Blanco, Huiping Jiang, Andrew B. Schmidt, and Mark Olfson. 2007. "National Trends in the Outpatient Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorder in Youth." *Archives of General Psychiatry* 64 (9): 1032. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.9.1032>.
- Moreno, M Parellada, KS MacDowell, B García-Bueno, B Cabrera, A González-Pinto, P Saiz, et al. 2019. "Differences in the Regulation of Inflammatory Pathways in Adolescent- and Adult-Onset First-Episode Psychosis." *European Child & Adolescent Psychiatry* 28 (10): 1395–1405. <https://doi.org/10.1007/s00787-019-01295-8>.
- Muneer, Ather. 2016. "Bipolar Disorder: Role of Inflammation and the Development of Disease Biomarkers." *Psychiatry Investigation* 13 (1): 18. <https://doi.org/10.4306/pi.2016.13.1.18>.
- Munesue, T, Y Ono, K Mutoh, K Shimoda, H Nakatani, and M Kikuchi. 2008. "High Prevalence of Bipolar Disorder Comorbidity in Adolescents and Young Adults with High-Functioning Autism Spectrum Disorder: A Preliminary Study of 44 Outpatients." *Journal of Affective Disorders* 111 (2–3): 170–75.
- Munkholm, Klaus, Julie Vestergaard Braüner, Lars Vedel Kessing, and Maj Vinberg. 2013. "Cytokines in Bipolar Disorder vs. Healthy Control Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Journal of Psychiatric Research* 47 (9): 1119–33. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.05.018>.
- Munkholm, Klaus, Maj Vinberg, and Lars Vedel Kessing. 2013. "Cytokines in Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Journal of Affective Disorders* 144 (1–2): 16–27. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.06.010>.
- Munkholm, Klaus, Pia Weikop, Lars Vedel Kessing, and Maj Vinberg. 2015. "Elevated Levels of IL-6 and IL-18 in Manic and Hypomanic States in Rapid Cycling Bipolar Disorder Patients." *Brain, Behavior, and Immunity*

- 43 (January): 205–13. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.09.021>.
- Musliner, K. L., and S. D. Østergaard. 2018. "Patterns and Predictors of Conversion to Bipolar Disorder in 91 587 Individuals Diagnosed with Unipolar Depression." *Acta Psychiatrica Scandinavica* 137 (5): 422–32. <https://doi.org/10.1111/acps.12869>.
- Nahman, Sigalit, RH Belmaker, and Abed N Azab. 2012. "Effects of Lithium on Lipopolysaccharide-Induced Inflammation in Rat Primary Glia Cells." *Innate Immunity* 18 (3): 447–58. <https://doi.org/10.1177/1753425911421512>.
- National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. 2010. *Depression: The Treatment and Management of Depression in Adults*. Leicester.
- Navarro-Yepes, Juliana, Michaela Burns, Annadurai Anandhan, Oleh Khalimonchuk, Luz Maria del Razo, Betzabet Quintanilla-Vega, Aglaia Pappa, Mihalis I. Panayiotidis, and Rodrigo Franco. 2014. "Oxidative Stress, Redox Signaling, and Autophagy: Cell Death Versus Survival." *Antioxidants & Redox Signaling* 21 (1): 66–85. <https://doi.org/10.1089/ars.2014.5837>.
- Newton, Dwight F., Melanie R. Naiberg, Ana C. Andreazza, Gustavo Scola, Daniel P. Dickstein, and Benjamin I. Goldstein. 2017. "Association of Lipid Peroxidation and Brain-Derived Neurotrophic Factor with Executive Function in Adolescent Bipolar Disorder." *Psychopharmacology* 234 (4): 647–56. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4500-x>.
- Niv, Noosha, Amy N. Cohen, Greer Sullivan, and Alexander S. Young. 2007. "The MIRECC Version of the Global Assessment of Functioning Scale: Reliability and Validity." *Psychiatric Services* 58 (4): 529–35. <https://doi.org/10.1176/ps.2007.58.4.529>.
- Nucifora, L G, T Tanaka, L N Hayes, M Kim, B J Lee, T Matsuda, F C Nucifora Jr, et al. 2017. "Reduction of Plasma Glutathione in Psychosis Associated with Schizophrenia and Bipolar Disorder in Translational Psychiatry." *Translational Psychiatry* 7 (8): e1215–e1215. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.178>.
- O'Mahony, E., A. Corvin, R. O'Connell, C. Comerford, B. Larsen, I. R. JONES, F. McCANDLESS, et al. 2002. "Sibling Pairs with Affective Disorders: Resemblance of Demographic and Clinical Features." *Psychological Medicine* 32 (1): 55–61. <https://doi.org/10.1017/s0033291701004986>.
- Oladunjoye, Adeolu Funso, Syed Zane Kaleem, Aishwarya Suresh, Vikram Sahni, Matthew J. Thoonkuzhy, Gibson Anugwom, Olubunmi Oladunjoye, David Otuada, Joseph Ikekwere, and Eduardo D Espiridon. 2022. "Cannabis Use and Medication Nonadherence in Bipolar Disorder: A Nationwide Inpatient Sample Database Analysis." *Journal of Affective Disorders* 299 (February): 174–79. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.11.067>.
- Olmez, Inan, and Huseyin Ozyurt. 2012. "Reactive Oxygen Species and Ischemic Cerebrovascular Disease." *Neurochemistry International* 60 (2): 208–12. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2011.11.009>.
- Oquendo, Maria A., Dianne Currier, Shang-Min Liu, Deborah S. Hasin, Bridget F. Grant, and Carlos Blanco. 2010. "Increased Risk for Suicidal Behavior in Comorbid Bipolar Disorder and Alcohol Use Disorders." *The Journal of Clinical Psychiatry* 71 (07): 902–9. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05198gry>.
- Palmier-Claus, J. E., K. Berry, S. Bucci, W. Mansell, and F. Varese. 2016. "Relationship between Childhood Adversity and Bipolar Affective Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis." *British Journal of Psychiatry* 209 (6): 454–59. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.179655>.
- Palomino, Aitor, Ainara Vallejo-Illarramendi, Ana González-Pinto, Ana Aldama, Cristina González-Gómez, Fernando Mosquera, Gixane González-García, and Carlos Matute. 2006. "Decreased Levels of Plasma BDNF in First-Episode Schizophrenia and Bipolar Disorder Patients." *Schizophrenia Research* 86 (1–3): 321–22. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.05.028>.
- Pancheri, P, A Picardi, M Pasquini, P Gaetano, and M Biondi. 2002. "Psychopathological Dimensions of

- Depression: A Factor Study of the 17-Item Hamilton Depression Rating Scale in Unipolar Depressed Outpatients." *Journal of Affective Disorders* 68 (1): 41–47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869781>.
- Pandurangi, Ananda K., and Peter F. Buckley. 2019. "Inflammation, Antipsychotic Drugs, and Evidence for Effectiveness of Anti-Inflammatory Agents in Schizophrenia." In , 227–44. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2019\\_91](https://doi.org/10.1007/7854_2019_91).
- Parck, Keigan, and William Bowers. 2010. "Tumor Necrosis Factor-Alpha Mediated Signaling in Neuronal Homeostasis and Dysfunction." *Cellular Signalling* 22 (7): 977–83. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2010.01.010>.
- Park, SE, K Sapkota, S Kim, H Kim, and SJ Kim. 2011. "Kaempferol Acts through Mitogen-Activated Protein Kinases and Protein Kinase B/AKT to Elicit Protection in a Model of Neuroinflammation in BV2 Microglial Cells." *British Journal of Pharmacology* 164 (3): 1008–25. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01389.x>.
- Parkhurst, Christopher N, Guang Yang, Ipe Ninan, Jeffrey N Savas, John R Yates Iii, Juan J Lafaille, Barbara L Hempstead, Dan R Littman, and Wen-biao Gan. 2014. "Microglia Promote Learning-Dependent Synapse Formation through BDNF." *Cell* 155 (7): 1596–1609. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.030>.Microglia.
- Parkk, J, J Min, B Kim, U Chae, JW Yun, M Choi, I Kong, K Chang, and D Lee. 2015. "Mitochondrial ROS Govern the LPS-Induced pro-Inflammatory Response in Microglia Cells by Regulating MAPK and NF-KB Pathways." *Neuroscience Letters* 584 (January): 191–96. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.10.016>.
- Pedersen, Geir, and Sigmund Karterud. 2012. "The Symptom and Function Dimensions of the Global Assessment of Functioning (GAF) Scale." *Comprehensive Psychiatry* 53 (3): 292–98. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2011.04.007>.
- Pedrotti Moreira, Fernanda, Taiane C. Cardoso, Thaíse C. Mondin, Carolina D. Wiener, Luciano D. de Mattos Souza, Jean P. Oses, Karen Jansen, and Ricardo A. Silva. 2019. "Serum Level of Nerve Growth Factor Is a Potential Biomarker of Conversion to Bipolar Disorder in Women with Major Depressive Disorder." *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 73 (9): 590–93. <https://doi.org/10.1111/pcn.12896>.
- Peralta Martín, V, and M J Cuesta Zorita. 1994. "[Validation of Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) in a Sample of Spanish Schizophrenic Patients]." *Actas Luso-Espanolas de Neurologia, Psiquiatria y Ciencias Afines* 22 (4): 171–77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7810373>.
- Pérez-Ríos, Mónica, María Isolina Santiago-Pérez, Rosaura Leis, Ana Martínez, Alberto Malvar, Xurxo Hervada, and Jorge Suanzes. 2018. "Exceso Ponderal y Obesidad Abdominal En Niños y Adolescentes Gallegos." *Anales de Pediatría* 89 (5): 302–8. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.11.007>.
- Perlis, Roy H, Ellen B Dennehy, David J Miklowitz, Melissa P DelBello, Michael Ostacher, Joseph R Calabrese, Rebecca M Ametrano, et al. 2009. "Retrospective Age at Onset of Bipolar Disorder and Outcome during Two-Year Follow-up: Results from the STEP-BD Study." *Bipolar Disorders* 11 (4): 391–400. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00686.x>.
- Perrone, Maria Grazia, Antonella Centonze, Morena Miciaccia, Savina Ferorelli, and Antonio Scilimati. 2020. "Cyclooxygenase Inhibition Safety and Efficacy in Inflammation-Based Psychiatric Disorders." *Molecules* 25 (22): 5388. <https://doi.org/10.3390/molecules25225388>.
- Pfaffenseller, Bianca, Gabriel R Fries, Bianca Wollenhaupt-Aguiar, Gabriela D Colpo, Laura Stertz, Bruna Panizzutti, Pedro VS Magalhães, and Flávio Kapczinski. 2013. "Neurotrophins, Inflammation and Oxidative Stress as Illness Activity Biomarkers in Bipolar Disorder." *Expert Review of Neurotherapeutics* 13 (7): 827–42. <https://doi.org/10.1586/14737175.2013.811981>.
- Pinto, Jairo Vinícius, Leonardo Simão Medeiros, Gabriel Santana da Rosa, Carlos Eduardo Santana de Oliveira, José Alexandre de Souza Crippa, Ives Cavalcante Passos, and Márcia Kauer-Sant'Anna. 2019. "The

- Prevalence and Clinical Correlates of Cannabis Use and Cannabis Use Disorder among Patients with Bipolar Disorder: A Systematic Review with Meta-Analysis and Meta-Regression." *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 101 (June): 78–84. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.04.004>.
- Powell, Timothy R, Danai Dima, Sophia Frangou, and Gerome Breen. 2018. "Telomere Length and Bipolar Disorder." *Neuropsychopharmacology* 43 (2): 445–53. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.125>.
- Prieto, M. L., A. B. Cuéllar-Barboza, W. V. Bobo, V. L. Roger, F. Bellivier, M. Leboyer, C. P. West, and M. A. Frye. 2014. "Risk of Myocardial Infarction and Stroke in Bipolar Disorder: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis." *Acta Psychiatrica Scandinavica* 130 (5): 342–53. <https://doi.org/10.1111/acps.12293>.
- Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Disorder Workgroup. 2011. "Large-Scale Genome-Wide Association Analysis of Bipolar Disorder Identifies a New Susceptibility Locus near ODZ4." *Nature Genetics* 43 (10): 977–83. <https://doi.org/10.1038/ng.943>.
- Queisner, R, M Lenger, A Birner, N Dalkner, F Fellendorf, S Bengesser, M Platzer, et al. 2021. "The Association between Anti-Inflammatory Effects of Long-Term Lithium Treatment and Illness Course in Bipolar Disorder." *Journal of Affective Disorders* 281 (February): 228–34. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.063>.
- Queisner, Robert, René Pilz, Nina Dalkner, Armin Birner, Susanne A. Bengesser, Martina Platzer, Frederike T. Fellendorf, et al. 2018. "The Relationship between Inflammatory State and Quantity of Affective Episodes in Bipolar Disorder." *Psychoneuroendocrinology* 90 (April): 61–67. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.01.024>.
- Rahman, Taibur, Ismail Hosen, M. M. Towhidul Islam, and Hossain Uddin Shekhar. 2012. "Oxidative Stress and Human Health." *Advances in Bioscience and Biotechnology* 03 (07): 997–1019. <https://doi.org/10.4236/abb.2012.327123>.
- Raison, Charles L, David B Rye, Bobbi J Woolwine, Gerald J Vogt, Breanne M Bautista, James R Spivey, and Andrew H Miller. 2010. "Chronic Interferon-Alpha Administration Disrupts Sleep Continuity and Depth in Patients with Hepatitis C: Association with Fatigue, Motor Slowing, and Increased Evening Cortisol." *Biological Psychiatry* 68 (10): 942–49. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.04.019>.
- Ramos-Brieva, J A, and A Cordero Villafáfila. 1986. "[Validation of the Castillian Version of the Hamilton Rating Scale for Depression]." *Actas Luso-Espanolas de Neurologia, Psiquiatria y Ciencias Afines* 14 (4): 324–34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3776732>.
- Rasic, Daniel, Tomas Hajek, Martin Alda, and Rudolf Uher. 2014. "Risk of Mental Illness in Offspring of Parents with Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Family High-Risk Studies." *Schizophrenia Bulletin* 40 (1): 28–38. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt114>.
- Regueiro González, J, E Martínez Naves, C López Larrea, S González Rodríguez, and A Corell Almuzara. 2022. *Inmunología. Biología y Patología Del Sistema Inmunitario*. 5a edición. Barcelona: Editorial Médica Panamericana.
- Remlinger-Molenda, A, P Wojciak, M Michalak, and J Rybakoski. 2012. "Activity of Selected Cytokines in Bipolar Patients during Manic and Depressive Episodes." *Polskie Towarzystwo Psychiatryczne* 46 (4): 599–611.
- Remlinger-Molenda, Agnieszka, Pawel Wojciak, Michal Michalak, Jacek Karczewski, and Janusz K. Rybakowski. 2012. "Selected Cytokine Profiles during Remission in Bipolar Patients." *Neuropsychobiology* 66 (3): 193–98. <https://doi.org/10.1159/000339949>.
- Ribeiro-Fernández, María, Azucena Díez-Suárez, and César Soutullo. 2019. "Phenomenology and Diagnostic Stability of Paediatric Bipolar Disorder in a Spanish Sample." *Journal of Affective Disorders* 242 (June 2018): 224–33. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.08.072>.
- Ricciotti, Emanuela, and Garret A. FitzGerald. 2011. "Prostaglandins and Inflammation." *Arteriosclerosis*,

- Thrombosis, and Vascular Biology* 31 (5): 986–1000. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.207449>.
- Rizzo, Lucas Bortolotto, Leonardo Gazzi Costa, Rodrigo B. Mansur, Walter Swardfager, SÍntia Iole Belangero, Rodrigo Grassi-Oliveira, Roger S. McIntyre, Moisés E. Bauer, and Elisa Brietzke. 2014. “The Theory of Bipolar Disorder as an Illness of Accelerated Aging: Implications for Clinical Care and Research.” *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 42 (May): 157–69. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.02.004>.
- Roda, Ângela, Inês Chendo, and Mauricio Kunz. 2014. “Biomarkers and Staging of Bipolar Disorder: A Systematic Review.” *Trends in Psychiatry and Psychotherapy* 37 (1): 03–11. <https://doi.org/10.1590/2237-6089-2014-0002>.
- Rosa, Maria Inês da, Carla Simon, Antonio Jose Grande, Tatiana Barichello, Jean Pierre Oses, and João Quevedo. 2016. “Serum S100B in Manic Bipolar Disorder Patients: Systematic Review and Meta-Analysis.” *Journal of Affective Disorders* 206 (December): 210–15. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.07.030>.
- Rup, Jennifer, Tom P. Freeman, Chris Perlman, and David Hammond. 2021. “Cannabis and Mental Health: Prevalence of Use and Modes of Cannabis Administration by Mental Health Status.” *Addictive Behaviors* 121 (October): 106991. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2021.106991>.
- Sala, R, DA Axelson, J Castro-Fornieles, BI Goldstein, W Ha, F Liao, MK Gill, et al. 2012. “Factors Associated with the Persistence and Onset of New Anxiety Disorders in Youth with Bipolar Spectrum Disorders.” *The Journal of Clinical Psychiatry* 73 (1): 87–94.
- Sala, R, David A. Axelson, Josefina Castro-Fornieles, Tina R. Goldstein, Wonho Ha, Fangzi Liao, Mary Kay Gill, et al. 2010. “Comorbid Anxiety in Children and Adolescents With Bipolar Spectrum Disorders.” *The Journal of Clinical Psychiatry* 71 (10): 1344–50. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05845gre>.
- Sala, R, MA Strober, DA Axelson, MK Gill, J Castro-Fornieles, TR Goldstein, BI Goldstein, et al. 2014. “Effects of Comorbid Anxiety Disorders on the Longitudinal Course of Pediatric Bipolar Disorders.” *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 53 (1): 72–81. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24342387>.
- Sánchez-Cruz, José-Juan, José J. Jiménez-Moleón, Fidel Fernández-Quesada, and María J. Sánchez. 2013. “Prevalence of Child and Youth Obesity in Spain in 2012.” *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 66 (5): 371–76. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2012.10.012>.
- Sanchez-Moreno, J., C. M. Bonnín, A. González-Pinto, B. L. Amann, B. Solé, V. Balanzá-Martínez, C. Arango, et al. 2018. “Factors Associated with Poor Functional Outcome in Bipolar Disorder: Sociodemographic, Clinical, and Neurocognitive Variables.” *Acta Psychiatrica Scandinavica* 138 (2): 145–54. <https://doi.org/10.1111/acps.12894>.
- Sarandol, Asli, Emre Sarandol, Hacer Ebru Acikgoz, Salih Saygin Eker, Cengiz Akkaya, and Melehat Dirican. 2015. “First-Episode Psychosis Is Associated with Oxidative Stress: Effects of Short-Term Antipsychotic Treatment.” *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 69 (11): 699–707. <https://doi.org/10.1111/pcn.12333>.
- Scheller, Jürgen, Athena Chalaris, Dirk Schmidt-Arras, and Stefan Rose-John. 2011. “The Pro- and Anti-Inflammatory Properties of the Cytokine Interleukin-6.” *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research* 1813 (5): 878–88. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2011.01.034>.
- Scher, Jose U., and Michael H. Pillinger. 2009. “The Anti-Inflammatory Effects of Prostaglandins.” *Journal of Investigative Medicine* 57 (6): 703–8. <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e31819aaa76>.
- Schroeter, Matthias L., Johann Steiner, and Karsten Mueller. 2011. “Glial Pathology Is Modified by Age in Mood Disorders — A Systematic Meta-Analysis of Serum S100B in Vivo Studies.” *Journal of Affective Disorders* 134 (1–3): 32–38. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.11.008>.
- Schroeter, Matthias, Julia Sacher, Johann Steiner, Peter Schoenknecht, and Karsten Mueller. 2013. “Serum S100B Represents a New Biomarker for Mood Disorders.” *Current Drug Targets* 14 (11): 1237–48.

- <https://doi.org/10.2174/13894501113149990014>.
- Selek, Salih, Abdurrahman Altindag, Gulben Saracoglu, and Nurten Aksoy. 2015. "Oxidative Markers of Myeloperoxidase and Catalase and Their Diagnostic Performance in Bipolar Disorder." *Journal of Affective Disorders* 181 (August): 92–95. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.03.058>.
- Shabab, Tara, Ramin Khanabdali, Soheil Zorofchian Moghadamtousi, Habsah Abdul Kadir, and Gokula Mohan. 2017. "Neuroinflammation Pathways: A General Review." *International Journal of Neuroscience* 127 (7): 624–33. <https://doi.org/10.1080/00207454.2016.1212854>.
- Silberg, Judy L., Hermine Maes, and Lindon J. Eaves. 2010. "Genetic and Environmental Influences on the Transmission of Parental Depression to Children's Depression and Conduct Disturbance: An Extended Children of Twins Study." *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 51 (6): 734–44. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2010.02205.x>.
- Simhandl, Christian, Joaquim Radua, Barbara König, and Benedikt L Amann. 2016. "Prevalence and Impact of Comorbid Alcohol Use Disorder in Bipolar Disorder: A Prospective Follow-up Study." *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 50 (4): 345–51. <https://doi.org/10.1177/0004867415585855>.
- Simpson, Dominic S. A., and Peter L. Oliver. 2020. "ROS Generation in Microglia: Understanding Oxidative Stress and Inflammation in Neurodegenerative Disease." *Antioxidants* 9 (8): 743. <https://doi.org/10.3390/antiox9080743>.
- Siwek, Marcin, Magdalena Sowa-Kucma, Krzysztof Styczen, Paulina Misztak, Bernadeta Szewczyk, Roman Topor-Madry, Gabriel Nowak, Dominika Dudek, and Janusz K. Rybakowski. 2016. "Thiobarbituric Acid-Reactive Substances: Markers of an Acute Episode and a Late Stage of Bipolar Disorder." *Neuropsychobiology* 73 (2): 116–22. <https://doi.org/10.1159/000444491>.
- Skjelstad, Dag V., Ulrik F. Malt, and Arne Holte. 2010. "Symptoms and Signs of the Initial Prodrome of Bipolar Disorder: A Systematic Review." *Journal of Affective Disorders* 126 (1–2): 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.10.003>.
- Smoller, Jordan W., and Christine T. Finn. 2003. "Family, Twin, and Adoption Studies of Bipolar Disorder." *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* 123C (1): 48–58. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.20013>.
- Solleiro-Villavicencio, Helena, and Selva Rivas-Arancibia. 2018. "Effect of Chronic Oxidative Stress on Neuroinflammatory Response Mediated by CD4+T Cells in Neurodegenerative Diseases." *Frontiers in Cellular Neuroscience* 12 (April). <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00114>.
- Solmi, Marco, Manu Suresh Sharma, Emanuele F. Osimo, Michele Fornaro, Beatrice Bortolato, Giovanni Croatto, Alessandro Miola, et al. 2021. "Peripheral Levels of C-Reactive Protein, Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , Interleukin-6, and Interleukin-1 $\beta$  across the Mood Spectrum in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis of Mean Differences and Variability." *Brain, Behavior, and Immunity* 97 (October): 193–203. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.07.014>.
- Sorrells, Shawn F., Javier R. Caso, Carolina D. Munhoz, and Robert M. Sapolsky. 2009. "The Stressed CNS: When Glucocorticoids Aggravate Inflammation." *Neuron* 64 (1): 33–39. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.09.032>.
- Sorrells, Shawn F., and Robert M Sapolsky. 2007. "An Inflammatory Review of Glucocorticoid Actions in the CNS." *Brain, Behavior, and Immunity* 21 (3): 259–72. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.11.006>.
- Sousa, Rafael T. de, Martinus T. van de Bilt, Breno S. Diniz, Rodolfo B. Ladeira, Luis V. Portela, Diogo O. Souza, Orestes V. Forlenza, Wagner F. Gattaz, and Rodrigo Machado-Vieira. 2011. "Lithium Increases Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor in Acute Bipolar Mania: A Preliminary 4-Week Study." *Neuroscience Letters* 494 (1): 54–56. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.02.054>.

- Sousa, Rafael T. de, Carlos A. Zarate, Marcus V. Zanetti, Alana C. Costa, Leda L. Talib, Wagner F. Gattaz, and Rodrigo Machado-Vieira. 2014. "Oxidative Stress in Early Stage Bipolar Disorder and the Association with Response to Lithium." *Journal of Psychiatric Research* 50 (2): 36–41. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.11.011>.
- Sowa-Kućma, Magdalena, Krzysztof Styczeń, Marcin Siwek, Paulina Misztak, Rafał J. Nowak, Dominika Dudek, Janusz K. Rybakowski, Gabriel Nowak, and Michael Maes. 2018. "Are There Differences in Lipid Peroxidation and Immune Biomarkers between Major Depression and Bipolar Disorder: Effects of Melancholia, Atypical Depression, Severity of Illness, Episode Number, Suicidal Ideation and Prior Suicide Attempts." *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 81 (February): 372–83. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.08.024>.
- Spencer, TJ, J Biederman, J Wozniak, SV Faraone, TE Wilens, and E Mick. 2001. "Parsing Pediatric Bipolar Disorder from Its Associated Comorbidity with the Disruptive Behavior Disorders." *Biological Psychiatry* 49 (12): 1062–70.
- Squassina, Alessio, Claudia Pisanu, Nathan Corbett, and Martin Alda. 2017. "Telomere Length in Bipolar Disorder and Lithium Response." *European Neuropsychopharmacology* 27 (6): 560–67. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.10.008>.
- Steinbuechel, Petra H, Timothy E Wilens, Joel J Adamson, and Stephanie Sgambati. 2009. "Posttraumatic Stress Disorder and Substance Use Disorder in Adolescent Bipolar Disorder." *Bipolar Disorders* 11 (2): 198–204. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2008.00652.x>.
- Stojanović, Ivana, Srđan Ljubisavljević, Ivana Stevanović, Radmila Pavlović, Tatjana Cvetković, Vidosava B. Đorđević, Dušica Pavlović, Slobodan Vojinović, and Jelena Bašić. 2012. "Nitric Oxide – Mediated Signalization and Nitrosative Stress in Neuropathology / Azot Oksid – Posredovana Signalizacija i Nitrozativni Stres u Neuropatologiji." *Journal of Medical Biochemistry* 31 (4): 295–300. <https://doi.org/10.2478/v10011-012-0030-1>.
- Sultan, Alysha A., Megan A. Hird, Mikaela K. Dimick, Bradley J. MacIntosh, and Benjamin I. Goldstein. 2021. "Cannabis Use and Resting State Functional Connectivity in Adolescent Bipolar Disorder." *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 46 (5): E559–67. <https://doi.org/10.1503/jpn.200228>.
- Tang, Guixian, Pan Chen, Guanmao Chen, Shuming Zhong, JiaYing Gong, Hui Zhong, Tao Ye, et al. 2021. "Inflammation Is Correlated with Abnormal Functional Connectivity in Unmedicated Bipolar Depression: An Independent Component Analysis Study of Resting-State fMRI." *Psychological Medicine*, February, 1–11. <https://doi.org/10.1017/S003329172100009X>.
- Tatay-Manteiga, Amparo, Vicent Balanza-Martinez, Giovana Bristot, Rafael Tabares-Seisdedos, Flavio Kapczinski, and Omar Cauli. 2019. "Peripheral Oxidative Stress Markers in Patients with Bipolar Disorder during Euthymia and Siblings." *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets* 19 (March). <https://doi.org/10.2174/1871530319666190307165355>.
- Tatro, Erick T., Ian P. Everall, Marcus Kaul, and Cristian L. Achim. 2009. "Modulation of Glucocorticoid Receptor Nuclear Translocation in Neurons by Immunophilins FKBP51 and FKBP52: Implications for Major Depressive Disorder." *Brain Research* 1286 (August): 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.06.036>.
- Ting, Emily Yi-Chih, Albert C. Yang, and Shih-Jen Tsai. 2020. "Role of Interleukin-6 in Depressive Disorder." *International Journal of Molecular Sciences* 21 (6): 2194. <https://doi.org/10.3390/ijms21062194>.
- Tsai, Meng-Chang, and Tiao-Lai Huang. 2015. "Thiobarbituric Acid Reactive Substances (TBARS) Is a State Biomarker of Oxidative Stress in Bipolar Patients in a Manic Phase." *Journal of Affective Disorders* 173 (March): 22–26. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.045>.
- . 2017. "Decreased S100B Serum Levels after Treatment in Bipolar Patients in a Manic Phase."

- Comprehensive Psychiatry* 74 (April): 27–34. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2016.12.008>.
- Tsai, Shang-Ying, Ariel G. Gildengers, Jung-Lung Hsu, Kuo-Hsuan Chung, Pao-Huan Chen, and Yu-Jui Huang. 2019. “Inflammation Associated with Volume Reduction in the Gray Matter and Hippocampus of Older Patients with Bipolar Disorder.” *Journal of Affective Disorders* 244 (February): 60–66. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.10.093>.
- Tu, Pei-Chi, Cheng-Ta Li, Wei-Chen Lin, Mu-Hong Chen, Tung-Ping Su, and Ya-Mei Bai. 2017. “Structural and Functional Correlates of Serum Soluble IL-6 Receptor Level in Patients with Bipolar Disorder.” *Journal of Affective Disorders* 219 (September): 172–77. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.04.036>.
- Uher, Rudolf. 2014. “Gene-Environment Interactions in Severe Mental Illness.” *Frontiers in Psychiatry* 5 (MAY): 1–9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00048>.
- Vancampfort, Davy, Alex J. Mitchell, Marc De Hert, Pascal Sienaert, Michel Probst, Roselien Buys, and Brendon Stubbs. 2015. “Prevalence and Predictors of Type 2 Diabetes Mellitus in People With Bipolar Disorder.” *The Journal of Clinical Psychiatry* 76 (11): 1490–99. <https://doi.org/10.4088/JCP.14r09635>.
- Vares, Edgar Arrua, Sarah Lehmann, Cathrin Sauer, Carmine Pariante, Falk Wieland, Bettina Soltmann, Michael Bauer, and Philipp Ritter. 2020. “Association of Pro-Inflammatory Cytokines with Clinical Features in Euthymic Patients with Bipolar-I-Disorder.” *Journal of Affective Disorders* 277 (December): 450–55. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.07.125>.
- Vitiello, Benedetto, Mark A Riddle, Gayane Yenokyan, D Ph, David A Axelson, Karen D Wagner, D Ph, et al. 2012. “Treatment Moderators and Predictors of Outcome in the Treatment of Early Age Mania (TEAM) Study.” *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 51 (9): 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.07.001.Treatment>.
- Wadhwa, Riya, Wei Wen, Andrew Frankland, Vivian Leung, Carina Sinbandhit, Angela Stuart, Laughlin Dawes, et al. 2019. “White Matter Hyperintensities in Young Individuals with Bipolar Disorder or at High Genetic Risk.” *Journal of Affective Disorders* 245 (February): 228–36. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.10.368>.
- Wang, Dong, Hong Li, Xiangdong Du, Jun Zhou, Liu Yuan, Honghong Ren, Xiaonan Yang, Guangya Zhang, and Xiaogang Chen. 2020. “Circulating Brain-Derived Neurotrophic Factor, Antioxidant Enzymes Activities, and Mitochondrial DNA in Bipolar Disorder: An Exploratory Report.” *Frontiers in Psychiatry* 11 (September). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.514658>.
- Watkins, C. C., A. Sawa, and M. G. Pomper. 2014. “Glia and Immune Cell Signaling in Bipolar Disorder: Insights from Neuropharmacology and Molecular Imaging to Clinical Application.” *Translational Psychiatry* 4 (1): e350-10. <https://doi.org/10.1038/tp.2013.119>.
- Wechsler, D. 2001. WAIS-III. Escala de Inteligencia Wechsler Para Adultos-III, issued 2001.
- . 2005. WISC IV. Escala de inteligencia Wechsler para niños IV, issued 2005.
- Wiener, Carolina David, Karen Jansen, Gabriele Ghisleni, Manuella Pinto Kaster, Luciano Dias de Mattos Souza, Diogo Rizzato Lara, Luiz Valmor Portela, Ricardo Azevedo da Silva, and Jean Pierre Oses. 2013. “Reduced Serum Levels of Neuron Specific Enolase (NSE) in Drug-Naïve Subjects with Major Depression and Bipolar Disorder.” *Neurochemical Research* 38 (7): 1394–98. <https://doi.org/10.1007/s11064-013-1036-x>.
- Windfuhr, Kirsten, David While, Isabelle Hunt, Pauline Turnbull, Rebecca Lowe, Jimmy Burns, Nicola Swinson, et al. 2008. “Suicide in Juveniles and Adolescents in the United Kingdom.” *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 49 (11): 1155–65. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2008.01938.x>.
- Wolitzky-Taylor, Kate, Halina Dour, Richard Zinbarg, Susan Mineka, Suzanne Vrshek-Schallhorn, Alyssa Epstein, Lyuba Bobova, et al. 2014. “EXPERIENCING CORE SYMPTOMS OF ANXIETY AND UNIPOLAR MOOD DISORDERS IN LATE ADOLESCENCE PREDICTS DISORDER ONSET IN EARLY

- ADULTHOOD." *Depression and Anxiety* 31 (3): 207–13. <https://doi.org/10.1002/da.22250>.
- World Medical Association. 2013. "World Medical Association Declaration of Helsinki." *JAMA* 310 (20): 2191. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>.
- Wozniak, J, J Biederman, SV Faraone, J Frazier, J Kim, R Millstein, J Gershon, A Thornell, K Cha, and JB Snyder. 1997. "Mania in Children with Pervasive Developmental Disorder Revisited." *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 36 (11): 1552–59.
- Wozniak, Janet, Joseph Biederman, Anne Kwon, Eric Mick, Stephen Faraone, Kristin Orlovsky, Lauren Schnare, Christine Cargol, and Anne van Grondelle. 2005. "How Cardinal Are Cardinal Symptoms in Pediatric Bipolar Disorder? An Examination of Clinical Correlates." *Biological Psychiatry* 58 (7): 583–88. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.08.014>.
- Xu, Danfeng, Di Lian, Jing Wu, Ying Liu, Mingjie Zhu, Jiaming Sun, Dake He, and Ling Li. 2017. "Brain-Derived Neurotrophic Factor Reduces Inflammation and Hippocampal Apoptosis in Experimental Streptococcus Pneumoniae Meningitis." *Journal of Neuroinflammation* 14 (1): 156. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0930-6>.
- Yang, Peng, Anatol Manaenko, Feng Xu, Liyan Miao, Gaiqing Wang, Xuezheng Hu, Zhen-Ni Guo, et al. 2016. "Role of PDGF-D and PDGFR- $\beta$  in Neuroinflammation in Experimental ICH Mice Model." *Experimental Neurology* 283 (September): 157–64. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.06.010>.
- Yang, Sujuan, Julie Wang, David Douglass Brand, and Song Guo Zheng. 2018. "Role of TNF – TNF Receptor 2 Signal in Regulatory T Cells and Its Therapeutic Implications." *Front Immunol* 9 (April). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00784>.
- Yatham, Lakshmi, Sidney Kennedy, Sagar Parikh, Ayal Schaffer, David Bond, Benicio Frey, and Verinder Sharma. 2018. "Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 Guidelines for the Management of Patients with Bipolar Disorder." *Bipolar Disorders* 20 (2): 97–170.
- Yen, S., R. Stout, H. Hower, M. A. Killam, L. M. Weinstock, D. R. Topor, D. P. Dickstein, et al. 2016. "The Influence of Comorbid Disorders on the Episodicity of Bipolar Disorder in Youth." *Acta Psychiatrica Scandinavica* 133 (4): 324–34. <https://doi.org/10.1111/acps.12514>.
- Yoo, Sulgi, Mi-Yeon Kim, and Jae Youl Cho. 2018. "Syk and Src-Targeted Anti-Inflammatory Activity of Aripiprazole, an Atypical Antipsychotic." *Biochemical Pharmacology* 148 (February): 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.12.006>.
- Young, R C, J T Biggs, V E Ziegler, and D A Meyer. 1978. "A Rating Scale for Mania: Reliability, Validity and Sensitivity." *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 133 (November): 429–35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/728692>.
- Youngstrom, Eric A., Carla Kmett Danielson, Robert L. Findling, Barbara L Gracious, and Joseph R. Calabrese. 2002. "Factor Structure of the Young Mania Rating Scale for Use With Youths Ages 5 to 17 Years." *Journal of Clinical Child Psychology* 31 (4): 567–72. <https://doi.org/10.1207/153744202320802232>.
- Youngstrom, Eric A, Boris Birmaher, and Robert L Findling. 2008. "Pediatric Bipolar Disorder: Validity, Phenomenology, and Recommendations for Diagnosis." *Bipolar Disorders* 10 (1p2): 194–214. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00563.x>.
- Yumru, Mehmet, Haluk A. Savas, Aysun Kalenderoglu, Mahmut Bulut, Hakim Celik, and Ozcan Erel. 2009. "Oxidative Imbalance in Bipolar Disorder Subtypes: A Comparative Study." *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 33 (6): 1070–74. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.06.005>.
- Zaqueu, Livia, Maria Crista Triguero Veloz Teixeira, Rosane Lowenthal, Jair J. Mari, Eurípedes Constantino

- Miguel, Luís Augusto Rohde, and Cristiane Silvestre Paula. 2021. "Disability in Children and Adolescents: The Extent of the Impact on Psychiatric Disorders and Educational Deficits." *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*. <https://doi.org/10.47626/2237-6089-2020-0059>.
- Zeschel, Eike, Christoph U. Correll, Ida S. Haussleiter, Seza Krüger-Özgürdal, Karolina Leopold, Andrea Pfennig, Andreas Bechdorf, Michael Bauer, and Georg Juckel. 2013. "The Bipolar Disorder Prodrome Revisited: Is There a Symptomatic Pattern?" *Journal of Affective Disorders* 151 (2): 551–60. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.06.043>.
- Zhan, Z, Y Wu, and H Schluesener. 2012. "Valproic Acid Ameliorates Inflammation in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Rats." *Neuroscience* 221 (September): 140–50. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.07.013>.
- Zhang, Wei, Jun-hua Gao, Zhao-fen Yan, Xi-yan Huang, Peng Guo, Li Sun, Zhuo Liu, et al. 2018. "Minimally Toxic Dose of Lipopolysaccharide and  $\alpha$ -Synuclein Oligomer Elicit Synergistic Dopaminergic Neurodegeneration: Role and Mechanism of Microglial NOX2 Activation." *Molecular Neurobiology* 55 (1): 619–32. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0308-2>.