

**UNIVERSIDAD DE OVIEDO**

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**Biomarcadores inflamatorios en pacientes con Trastorno Bipolar**

Trabajo Fin de Grado



Universidad de Oviedo

**Elena García Sol**

6º Curso, Grado en Medicina

Tutor: Julio Bobes

Cotutoras: Leticia González Blanco y Leticia García Álvarez

Oviedo, Junio 2020

## INDICE

RESUMEN.....	3
1-INTRODUCCIÓN.....	4
2-OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	7
3-MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
3.1. Diseño del estudio.....	8
3.2. Participantes del estudio: criterios de inclusión y de exclusión.....	8
3.3 Evaluación .....	9
3.3.1. Protocolo ad hoc de características demográficas y clínicas.....	9
3.3.2 Evaluación psicométrica.....	9
3.3.3. Evaluación biológica.....	11
3.4 Análisis estadístico.....	12
3.5 Aspectos éticos.....	12
4-RESULTADOS.....	14
4.1. Análisis descriptivo.....	14
4.2. Biomarcadores inflamatorios.....	18
5- DISCUSIÓN.....	20
6-CONCLUSIONES.....	24
7-BIBLIOGRAFÍA.....	25
8-ANEXOS.....	32

## RESUMEN

**Introducción:** Estudios previos apoyan la participación del sistema inmune y las vías inflamatorias como base etiopatogénica del Trastorno Bipolar (TB), por lo que es de gran interés su estudio. La relación entre biomarcadores inflamatorios y evolución del TB permitiría entender mejor la fisiopatología y servir como herramienta para un mejor tratamiento y control evolutivo del mismo.

**Objetivos:** Descubrir si existen diferencias en los niveles de biomarcadores inflamatorios en sangre, específicamente las citoquinas TNF-alfa y IL-1 Receptor Antagonista (RA), en las distintas fases clínicas del TB (eutimia, depresión o hipomanía/manía), así como observar la relación entre esos biomarcadores y ciertas variables psicopatológicas, cognitivas o funcionales en pacientes con TB.

**Material y métodos:** Estudio naturalístico, transversal y multicéntrico, realizado en una muestra de 109 pacientes con TB a seguimiento en Centros de Salud Mental del Área Sanitaria de Oviedo (CSM I y CSM II).

**Resultados:** No se encuentran diferencias en las cifras de TNF-alfa ni IL-1RA en función del episodio actual, ni relación con la gravedad psicopatológica y/o cognitiva de los individuos. A nivel funcional, encontramos una correlación entre niveles superiores de TNF-alfa y un mayor deterioro en la funcionalidad laboral.

**Conclusiones:** No se identifican diferencias en los biomarcadores analizados en función de la fase evolutiva de la enfermedad. Se aprecia un mayor deterioro en la funcionalidad laboral con unos niveles más altos de TNF-alfa.

## 1. INTRODUCCIÓN

El Trastorno Bipolar (TB) es una enfermedad crónica, multifactorial y debilitante que se caracteriza por fluctuaciones en el estado de ánimo, alternando episodios maníacos, depresivos, mixtos y fases de recuperación sintomática. Este trastorno tiene una prevalencia global de un 3% en la población general <sup>[1]</sup>. El TB constituye una importante carga sanitaria y socioeconómica y ha sido calificada como la sexta causa de discapacidad por la OMS <sup>[2,3]</sup>.

Las hipótesis biológicas actuales sobre los procesos fisiopatológicos del TB manejan elementos que provienen de la genética, los sistemas de neurotransmisores y factores neurotróficos, la inflamación y autoinmunidad, la actividad del eje estrés, la cronobiología, el estrés oxidativo, y disfunciones mitocondriales <sup>[4]</sup>. Cada vez son más los estudios que apoyan la importante labor del sistema inmune y las vías inflamatorias como base etiopatogénica del TB. Estas vías también se encuentran alteradas en otros trastornos neuropsiquiátricos como el trastorno depresivo mayor, esquizofrenia, trastorno de pánico o trastorno obsesivo-compulsivo <sup>[5]</sup>. Además, existen evidencias sobre una mayor incidencia de enfermedades autoinmunes en pacientes con TB, y de la misma forma, pacientes con enfermedades autoinmunes tales como hepatitis autoinmune, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Crohn o lupus eritematoso sistémico, tendrían mayor riesgo de padecer TB <sup>[1]</sup>.

Varios estudios han encontrado una relación significativa entre el TB y cambios en la plasticidad y la supervivencia neuronal, influenciada por la acción de neurotransmisores, hormonas, neurotrofinas y diversos biomarcadores inflamatorios (citocinas, proteínas de fase aguda como Proteína C Reactiva (PCR) o proteínas del

complemento) <sup>[6,7]</sup>. Este hallazgo sostiene que los marcadores inflamatorios están implicados en la patogénesis del TB, tanto a nivel neurológico como sistémico <sup>[8]</sup>.

Es importante tener en cuenta la variación en los niveles de estos biomarcadores en diferentes fases de progresión de la enfermedad, entendiendo así mejor la fisiopatología y sirviendo como herramienta para encontrar las dianas terapéuticas más precisas sobre las que se podría actuar. Así, en las fases agudas del TB se ha identificado una elevación en los niveles de citoquinas proinflamatorias, activación de neutrófilos, proliferación de células B, síntesis de proteínas de fase aguda y un aumento de la permeabilidad vascular <sup>[9]</sup>.

### **1.1. Citoquinas en el trastorno bipolar**

Las citoquinas son proteínas de secreción que regulan las respuestas somáticas ante inflamaciones, lesiones, infecciones y reacciones inmunes <sup>[10]</sup>. Estas moléculas podrían alterar la secreción de serotonina y catecolaminas, provocando cambios en el humor de los pacientes. De forma similar a los neurotransmisores y hormonas, las citoquinas pueden actuar a través del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal controlando el mantenimiento del equilibrio en respuesta a factores de estrés. Las citoquinas incluyen citoquinas proinflamatorias tales como interleuquina (IL)-1, IL-6, IL-12, IL-18 o Tumor Necrosis Factor (TNF) alfa y antiinflamatorias como IL-10, Interferón (IFN) alfa y factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta) <sup>[11]</sup>.

Se han estudiado diversas citoquinas en sangre de pacientes con TB <sup>[12]</sup>. Cuando los pacientes con TB en fases de manía y depresión se comparan con los controles sanos, se evidencia un aumento de citoquinas proinflamatorias y una disminución de las

antiinflamatorias <sup>[7]</sup>. Concretamente, en episodios agudos de la enfermedad se ha identificado una elevación de los niveles de TNF-alfa, IL-2 Receptor (R), IL-1, IL-6 y TNF-1R, entre otros <sup>[13]</sup>. Esta elevación en el nivel de citoquinas parece desvanecerse durante la fase eutímica, lo que sugiere que la inflamación puede ser un marcador de estado de los episodios agudos en lugar de un rasgo que afecta todo el curso de la enfermedad <sup>[14]</sup>. Tanto TNF-alfa como el resto de citoquinas pueden tener relación con la progresión del TB y se plantea si pueden considerarse marcadores de estadiaje de la enfermedad.

Además, algunos de estos estudios sugieren que la elevación de estos marcadores inflamatorios no se observa de manera sistemática en todos los pacientes con la enfermedad, sino tan sólo en algunos subgrupos <sup>[15,16]</sup>. Por este motivo, es interesante identificar estos “fenotipos inflamatorios” del TB, ya que una mayor respuesta inflamatoria podría suponer una ventaja de cara a la identificación de nuevas dianas terapéuticas.

## **2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

### **Objetivo:**

Descubrir si existen diferencias en los niveles de biomarcadores inflamatorios en sangre, específicamente las citoquinas TNF-alfa y IL-1 Receptor Antagonista (RA), en las distintas fases clínicas del TB (eutimia, depresión o hipomanía/manía), así como observar la relación entre esos biomarcadores y ciertas variables psicopatológicas, cognitivas o funcionales en pacientes con TB.

### **Hipótesis:**

1. En los pacientes con TB existen diferencias en los niveles de las citoquinas TNF-alfa e IL-1 RA en sangre periférica en función del momento evolutivo de la enfermedad (fase de eutimia, depresión o hipomanía/manía).
2. En los pacientes con TB existe relación entre los niveles de TNF-alfa e IL-1 RA y la gravedad a nivel psicopatológico, cognitivo y/o funcional.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **3.1. Diseño del estudio**

El presente trabajo constituye un subproyecto del estudio original "Estadía en el Trastorno Bipolar" (PI11/02493). Se trata de un estudio naturalístico, transversal y multicéntrico, realizado a partir de una muestra de pacientes con TB con tratamiento de mantenimiento y en seguimiento ambulatorio.

#### **3.2. Participantes del estudio**

La muestra se compone de 109 pacientes con diagnóstico de TB, en seguimiento ambulatorio en diferentes Centros de Salud Mental pertenecientes al Área Sanitaria de Oviedo (CSM I y CSM II). Para algunos análisis del estudio, la muestra se subdividió en función de la fase en la que se encontraban los sujetos en ese momento (N=39 eutimia, N=38 depresión y N=30 manía/hipomanía).

#### **Criterios de inclusión**

- Diagnóstico de TB, según criterios DSM-5, en seguimiento ambulatorio en el centro de reclutamiento (bien en tratamiento farmacológico, psicológico, ambos, o solo a seguimiento sin tratamiento).
- Edad mayor de 18 años.
- Consentimiento informado firmado.

#### **Criterios de exclusión**

- Consentimiento informado no firmado.

### **3.3. Evaluación**

Las evaluaciones se realizaron en la visita basal de inclusión en el estudio, utilizando los cuestionarios y escalas psicométricas que se detallan a continuación

#### **3.3.1. Protocolo ad hoc de características demográficas y clínicas**

En el protocolo utilizado se recogieron una serie de datos demográficos de los pacientes, entre otros, la edad, el sexo, el estado civil, el nivel de estudios, o la situación laboral actual. Se evaluaron, así mismo, las características clínicas del TB en cada uno de los pacientes, especificando el tipo (según el DSM-5), edad al diagnóstico y edad con la que presentaron el primer episodio, las características del último episodio y el curso del trastorno en cada uno de los pacientes desde su diagnóstico. Igualmente, se recogieron otra serie de datos como el consumo de tabaco o alcohol, o el tratamiento farmacológico prescrito para su TB.

Además, se recogieron datos antropométricos {peso, altura, índice de masa corporal (IMC) y perímetro abdominal} y se realizaron controles analíticos (incluyendo los marcadores de inflamación).

#### **3.3.2. Evaluación psicométrica**

Para realizar la evaluación se utilizaron las versiones en español de diferentes instrumentos de evaluación psicométrica.

##### **3.3.2.1. Psicopatología**

- Escala de Impresión Clínica Global para el TB Modificada (CGI-BP-M)<sup>[17]</sup>: adaptación de la escala CGI para ser utilizada en el TB. Es una escala heteroaplicada de 3 ítems, de

tipo descriptivo, que proporciona información cualitativa sobre la gravedad del cuadro, evaluando la sintomatología maníaca, depresiva y general del TB, así como el curso de la enfermedad a corto y largo plazo.

- **Escala de Young para la evaluación de la manía (YMRS)** <sup>[18]</sup>: escala heteroaplicada, constituida por 11 ítems, que evalúa la intensidad de la manía en el TB. Proporciona una puntuación total que oscila entre 0 y 60 puntos, correlacionándose una mayor puntuación con mayor gravedad del cuadro maníaco.

- **Escala de Hamilton para la depresión (HDRS)** <sup>[19]</sup>: escala heteroaplicada, formada por 17 ítems, que evalúa la gravedad de un cuadro depresivo y su perfil sintomatológico. Proporciona una puntuación global y una puntuación en cuatro índices: melancolía, ansiedad, sueño y vitalidad.

- **Escala de Hamilton para la ansiedad (HARS)** <sup>[20]</sup>: escala heteroaplicada formada por 14 ítems, cuyo objetivo es valorar la intensidad de la ansiedad, evaluando sus aspectos físicos, psíquicos y conductuales.

#### **3.3.2.2. Cognición**

- **Screening para el deterioro cognitivo en psiquiatría (SCIP)** <sup>[21]</sup>: escala heteroaplicada de 5 ítems, que funciona como cribado de deterioro cognitivo, cuantificando su naturaleza y gravedad en varios trastornos afectivos y psicóticos.

#### **3.3.2.3. Funcionalidad**

- **Prueba breve de evaluación del funcionamiento (FAST)** <sup>[22]</sup>: escala heteroaplicada diseñada para la valoración clínica del deterioro en el funcionamiento específico de los

pacientes con trastornos mentales, incluido el TB. Está formada por 24 ítems, que se agrupan en 6 áreas de funcionamiento: autonomía, funcionamiento laboral, funcionamiento cognitivo, finanzas, relaciones interpersonales y ocio. Proporciona una puntuación entre 0 y 72, conllevando valores mayores una mayor dificultad en el funcionamiento del sujeto.

- **Escala de evaluación de la actividad global (EEAG)** <sup>[23]</sup>: escala descriptiva heteroaplicada utilizada para evaluar el funcionamiento general de los pacientes psiquiátricos. Está formada por un solo ítem, cuya puntuación varía desde 1 a 100, representando este valor el mayor nivel de actividad y máximo grado de funcionamiento.

### **3.3.3. Evaluación biológica.**

#### **Procesamiento de las muestras de sangre**

Las muestras sanguíneas fueron obtenidas mediante punción venosa a primera hora de la mañana, estando el paciente en ayunas. El análisis de los niveles de citoquinas en las muestras extraídas se llevó a cabo en la Facultad de Medicina de Oviedo. Los biomarcadores inflamatorios se midieron por duplicado a partir de plasma congelado y muestras de suero mediante ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA) disponibles comercialmente, de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. Para el análisis se utilizó el promedio de las dos mediciones.

Los niveles de TNF-alfa (Invitrogen Corp., CA, EE.UU.) se analizaron en muestras de suero. Los niveles de IL-1RA (Invitrogen by Thermo Fisher Scientific., GA, EE. UU.) se midieron en muestras de plasma. La sensibilidad de los test fue de 0,049 a 1,7 pg/ml

para TNF-alfa y de 4 a 100 pg/ml para IL-1RA. Para nuestro estudio utilizamos los valores de estas dos citoquinas (TNF-alfa y IL-1 RA) para analizar la asociación entre las cifras de estos biomarcadores y las características de la enfermedad.

### **3.4. Análisis estadístico**

El análisis de los datos se realizó utilizando el Paquete de Software para Ciencias Sociales para Windows, versión 23 del software (SPSS, Inc., Chicago, IL, EE. UU.) junto con el programa JASP. El nivel de significación estadística se estableció para un nivel de confianza ( $\alpha$ ) del 95%.

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de los datos sociodemográficos, clínicos, psicopatológicos, cognitivos y funcionales de los pacientes incluidos en el estudio. Las variables cualitativas se expresaron mediante las frecuencias absolutas y los porcentajes, mientras que en las variables cuantitativas se utilizaron los estadísticos media y desviación estándar.

Posteriormente, para analizar las diferencias en las concentraciones de los biomarcadores analizados (TNF-alfa y IL-1 RA) entre los tres grupos según la fase clínica de la enfermedad se utilizó la prueba ANOVA. Por otro lado, para analizar la relación entre las concentraciones de los biomarcadores analizados y las variables clínicas se emplearon las pruebas T Student (t) en el caso de variables categóricas, y correlaciones parciales (controlando por edad, sexo, e IMC) para variables continuas.

### **3.5. Aspectos éticos**

Los investigadores se comprometieron a respetar todos los aspectos establecidos en la legislación vigente en materia de investigación clínica establecidos en la Declaración de

Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina y en la Declaración Universal de la UNESCO sobre los derechos humanos, así como a cumplir los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la garantía de los derechos digitales (Ley Orgánica 3/2008) y los demás requisitos establecidos por la legislación española al respecto. El estudio actual fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario Central de Asturias como Proyecto de Investigación (Ref. 264/20).

Todos los pacientes y/o sus representantes legales firmaron el consentimiento informado previamente a la inclusión en el estudio "Estadía en el Trastorno Bipolar" para el cual se analizaron diferentes marcadores clínicos y biológicos.

## **4. RESULTADOS**

### **4.1. Análisis descriptivo**

La edad media de la muestra de pacientes analizada (n=109) es de 49,99 años (DT 12,92). De la muestra, un 33,9% eran varones (n=37) y el 66,1% restante mujeres (n=72). Un 44% de los participantes estaban casados o tenían pareja, y un 27,5% vivían con su familia de origen, mientras que un 59,6% vivían con familia propia.

En cuanto a la actividad laboral, un 16,5% de los individuos desempeñaban algún trabajo, mientras que un 45,9% tenían incapacidad laboral (ya fuera esta temporal o permanente, causada por el TB o por otro motivo). Un porcentaje importante de los participantes (33,9%) habían finalizado estudios de Bachiller/FP/COU y un 25,7% tenían un título universitario. Un 42,5% de los pacientes referían ser fumadores y un 32% consumían alcohol.

Sobre los aspectos clínicos, la edad media al inicio del TB era de 26,42 años (DT 10,63) con un retraso en el diagnóstico en torno a 10 años (media de 37,58 años con DT 13,21). La cifra media de ingresos de los pacientes del estudio fue 2,31 (DT 3,07). Un 59,3% de los pacientes padecían TB tipo I, un 38,9% tipo II y tan solo se encontró un caso de TB inducido por sustancias y otro caso de ciclotimia en nuestra muestra.

El tipo de episodio más reciente fue el depresivo en 57 de los participantes del estudio (53,8%). En cuanto al número medio de episodios previos de cada tipo a lo largo de la vida, los más frecuentes eran los episodios depresivos con un valor medio de 6,85 (DT 11,54), seguido de 4,60 episodios hipomaniacos (DT 10,54) y 2,11 episodios maniacos (DT 2,93). La mayoría de los pacientes (61,5%) no referían ningún intento autolítico, un

16,5% habían realizado un único intento y el resto (21,1%) habían superado esa cifra. Respecto al tratamiento farmacológico, lo más utilizado eran fármacos benzodiazepínicos, que consumía un 83% de los individuos, siendo los eutimizantes, antipsicóticos y antidepresivos utilizados en un 74,31%, 75,22% y 73,39% respectivamente.

Respecto a datos biológicos de los pacientes de la muestra, el índice de masa corporal (IMC) medio era de 29,54 kg/m<sup>2</sup> (DE 5,44).

Tras analizar las concentraciones de citoquinas TNF-alfa y IL-1RA en las muestras de los 109 pacientes, no encontramos ninguna correlación estadísticamente significativa entre ambos biomarcadores. La concentración media de IL-1RA fue de 216,41 pg/ml (DT 138,68), mientras que el valor medio de TNF-alfa fue de 0,76 pg/ml (DT 0,36).

**Tabla 1. Datos sociodemográficos**

		<b>N (%) o media (DT)</b>
<b>Sexo</b>	Varón	37 (33,9%)
	Mujer	72 (66,1%)
<b>Edad</b>		49,99 (12,92)
<b>Estado civil</b>	Nunca casado	33 (30,3%)
	Casado o pareja de hecho	48 (44%)
	Viudo o separado	28 (25,7%)
<b>Estudios finalizados</b>	Nunca escolarizado	3 (2,8%)
	Primaria	26 (23,9%)
	Secundaria/BUP/FP	15 (13,8%)
	Bachiller-FP-COU	37 (33,9%)
	Universitarios	28 (25,7%)
<b>Trabajo actual</b>	Ocupado	16 (16,5%)
	Desempleado y otros	41 (37,6%)
	Incapacidad Laboral	50 (45,9%)

**Tabla 2. Datos clínicos**

		<b>N (%) o media (DT)</b>
<b>Edad de inicio TB</b>		26,42 (10,36)
<b>Edad de diagnóstico TB</b>		37,58 (13,21)
<b>Número de ingresos</b>		2,31 (3,06)
<b>Consumo de tabaco (sí)</b>		45 (42,5%) **
<b>Consumo de alcohol (sí)</b>		33 (32%)*
<b>Tratamiento farmacológico</b>	Eutimizantes	81 (74,31%)
	Antipsicóticos	82 (75,22%)
	Antidepresivos	80 (73,39%)
	Benzodiacepinas	90 (82,57%)
<b>Tipo de TB</b>	TB I	64 (59,3%) ***
	TB II	42 (38,9%) ***
<b>Episodio más reciente</b>	Maniaco	17 (16%) **
	Hipomaniaco	28 (26,4%) **
	Depresivo	57 (53,8%) **
<b>Episodio actual</b>	Eutimia	39 (36,4%)
	Manía/Hipomanía	30 (28,1%)
	Depresivo	38 (35,5%)
<b>Nº episodios de cada tipo</b>	Manía	2,11 (2,92)
	Hipomanía	4,60 (10,54)
	Distimia	0,63 (1,55)
	Depresivo	6,85 (11,54)
	Mixto	2,77 (8,47)
<b>Patrón dominante</b>	Depresivo	47 (43,5%) ***
	Maniaco-hipomaniaco	34 (31,5%) ***
	Mixto	27 (25%) ***
<b>Intentos autolíticos</b>	Ninguno	67 (61,5%) ***
	Uno	18 (16,5%) ***
	Dos o más	23 (21,1%) ***

TB = trastorno bipolar, \*N= 103 (6 datos perdidos), \*\*N=106 (3 datos perdidos), \*\*\*N= 108 (1 dato perdido).

## **4.2. Biomarcadores inflamatorios**

### **4.2.1. Biomarcadores inflamatorios y características sociodemográficas**

Existen diferencias significativas en la concentración de TNF-alfa en función del sexo, encontrándose cifras más elevadas en varones [valor medio de 0,90 pg/ml (DT 0,36) en varones frente a 0,69 pg/ml (DT 0,34) en mujeres]. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en función del estado civil, convivencia, nivel de estudios o actividad laboral ( $p > 0,05$ ).

Se encontró una correlación positiva estadísticamente significativa entre la edad y la cifra de TNF-alfa ( $r = 0,223$  y  $p = 0,02$ ) y una correlación negativa entre la edad y las concentraciones de IL-1RA ( $r = -0,240$  y  $p = 0,01$ ). De manera que en varones y en individuos de mayor edad se observaron mayores cifras de TNF-alfa, mientras que los niveles de IL-1 RA eran menores cuanto mayor era la edad del paciente.

### **4.2.2. Biomarcadores inflamatorios y otros potenciales factores de confusión**

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las citoquinas analizadas y el hábito de fumar, ni entre estas y el consumo de alcohol. Existe una correlación positiva ( $r = 0,220$  y  $p = 0,03$ ) entre cifras de IL1-RA y el IMC de los pacientes. Por el contrario, no se encontró relación entre el IMC y el TNF-alfa.

### **4.2.3. Biomarcadores inflamatorios y fases evolutivas del trastorno bipolar**

De los pacientes de la muestra evaluados, 39 (36,4%) se encontraban en eutimia en el momento de la evaluación, 38 (35,5%) reunían criterios de depresión y 30 (28,1%) se encontraban en fase maníaca/hipomaníaca. No existen diferencias significativas en las

cifras de TNF-alfa ( $F=2,06$  y  $p=0,13$ ) ni IL-1RA ( $F= 1,25$  y  $p=0,29$ ) en función del tipo de episodio actual (eutimia, hipomanía/manía o depresivo).

Por otro lado, teniendo en cuenta los potenciales factores de confusión (edad, sexo e IMC) no se ha detectado ninguna correlación estadísticamente significativa ( $p>0.05$ ) entre las cifras de los biomarcadores (TNF-alfa e IL-1RA) y el número de ingresos o el número de episodios de cada tipo (manía, hipomanía, distimia, depresión y episodio mixto).

#### **4.2.4. Citoquinas y otros aspectos clínicos del trastorno bipolar**

No existen diferencias significativas en las cifras de TNF-alfa ( $t=0,353$  y  $p=0,725$ ) ni IL-1RA ( $t=0,443$  y  $p=0,658$ ) en función del tipo de TB (tipo I o II). El valor medio de IL-1RA en TB I era de 222,16 pg/ml (DT 143,96) y en TB II de 209,77 pg/ml (DT 135,74). El valor medio de TNF-alfa en TBI era de 0,77 pg/ml (DT 0,36), mientras que en TBII era de 0,75 pg/ml (DT 0,36).

Tampoco existen diferencias significativas en las cifras de TNF-alfa ( $F=0,731$  y  $p=0,484$ ) ni IL-1RA ( $F=1,367$  y  $p=0,259$ ) en función del patrón predominante, donde el valor medio de IL-1RA era de 222,40 pg/ml (DT 120,56) en individuos con patrón depresivo, 188,24 pg/ml (DT 128,06) en manía-hipomanía y 246,10 pg/ml (DT 175,33) en el patrón mixto. Por su parte, TNF-alfa presentaba un valor medio de 0,76 pg/ml (DT 0,35) en patrón depresivo, 0,82 pg/ml (DT 0,34) en maníaco-hipomaniaco y 0,70 pg/ml (DT 0,38) en el patrón mixto.

Por otro lado, no existen diferencias significativas en las cifras de TNF-alfa ( $t= -0.177$  y  $p=0,860$ ) ni IL-1RA ( $t= 0,152$  y  $p=0,879$ ) entre pacientes que no habían cometido ningún intento autolítico (67 sujetos) y los que habían cometido uno o más intentos

(41 sujetos). El valor medio de IL-1RA era de 219,39 pg/ml (DT 106,74) en pacientes que habían cometido uno o más intentos, y de 215,17 pg/ml (DT 156,64) en los que no habían cometido ninguno. En cuanto a TNF-alfa, esta presentaba un valor medio de 0,76 pg/ml (DT 0,35) entre los que habían cometido algún intento autolítico, y de 0,77 pg/ml (DT 0,37) entre los que no.

A nivel de gravedad clínica, no se detecta ninguna correlación estadísticamente significativa entre niveles de biomarcadores IL-1RA y TNF-alfa y las puntuaciones de gravedad psicopatológica con las escalas utilizadas (Escala de Young para la evaluación de la manía-YMRS, Escala de Hamilton para la depresión-HDRS, Escala de Hamilton para la ansiedad-HARS, CGI General, CGI de Depresión, CGI de Manía). Tampoco se observó correlación con la gravedad del deterioro cognitivo del paciente a nivel global, ni en las subescalas del aprendizaje verbal, la repetición de consonantes, la fluidez verbal, el aprendizaje diferido, y el seguimiento visomotor (medidas con la SCIP).

Respecto al nivel de funcionalidad del paciente, evaluado con la Prueba breve de evaluación del funcionamiento (FAST) y la Escala de evaluación de la actividad global (EEAG), tan sólo se identificó una correlación estadísticamente significativa ( $r=0,205$ ,  $p=0,047$ ) entre la funcionalidad laboral y las cifras de TNF-alfa, teniendo en cuenta como factores confusores la edad, sexo e IMC del paciente. No se identifica ninguna otra correlación estadísticamente significativa con las otras subescalas o puntuación total.

## 5. DISCUSIÓN

El presente estudio pretendía identificar posibles diferencias en los niveles de los biomarcadores inflamatorios analizados en función del estadio del trastorno bipolar, y si niveles más elevados de los mismos se asociaban a mayor gravedad clínica a nivel psicopatológico, cognitivo o funcional. Nuestros resultados no apoyan la hipótesis sobre la presencia de variaciones en los niveles IL-1RA y TNF-alfa en distintos episodios de la enfermedad (eutimia, depresión o manía/hipomanía), ni encuentran una relación significativa entre las concentraciones de estos biomarcadores y la gravedad psicopatológica o el déficit cognitivo de los participantes. No obstante, uno de los principales hallazgos de este estudio es la evidencia de un mayor deterioro en la funcionalidad laboral del paciente con trastorno bipolar cuanto mayores son sus cifras de TNF-alfa.

De las dos biomoléculas estudiadas, TNF-alfa, desempeña un papel proinflamatorio, ante un daño tisular o una infección, actúa tanto por sí mismo como a través de la regulación de otros mediadores inflamatorios (como IL-1 e IL-6). TNF-alfa actúa a nivel celular, favoreciendo el reclutamiento de linfocitos y neutrófilos, activando macrófagos y promoviendo el reconocimiento de antígenos, y a nivel tisular produce la remodelación y recuperación de los tejidos. También promueve una activación del Sistema Inmune a nivel cerebral, involucrando a las células de la microglía <sup>[24]</sup>. Esta citoquina es capaz de activar endotelios y de producir daño vascular y participa en la activación de apoptosis produciendo muerte celular <sup>[25]</sup>. Por el contrario, IL-1RA tiene actividad antiinflamatoria, inhibiendo la unión de IL1  $\alpha$  y  $\beta$  a sus receptores y dificultando la respuesta inflamatoria normal del organismo. La IL-1RA se considera un

mejor representante de la actividad del sistema de la IL-1 por ser más estable que la IL-1 por sí misma <sup>[26]</sup>. En este sentido, un adecuado equilibrio entre la respuesta proinflamatoria y antiinflamatoria resulta esencial en el individuo sano.

Existen en la literatura datos heterogéneos sobre la variación en los niveles de estas citocinas en distintas fases de la enfermedad. Si bien algunos estudios no identifican diferencias entre las distintas fases, como ocurre con nuestros resultados <sup>[27]</sup>, en otras publicaciones sí se evidencia una elevación de TNF-alfa y otras citoquinas proinflamatorias (como IL-6) en las fases agudas de la enfermedad <sup>[28]</sup>. Además, algunas fuentes identifican cómo el TNF-alfa se eleva a medida que la enfermedad progresa <sup>[29]</sup> y, entre otros, un metaanálisis reciente <sup>[30]</sup> descubrió una elevación de este biomarcador inflamatorio en fases agudas de la enfermedad (no en eutimia), cuyas cifras podían estabilizarse una vez tratado el episodio agudo <sup>[31]</sup>.

Son varios los estudios que comparten la idea de que TNF-alfa se asocia a una peor evolución de la enfermedad, más duradera <sup>[32,33]</sup>, a una mayor intensidad de los síntomas, apareciendo brotes con más frecuencia y magnitud, implicando un mayor número de ingresos hospitalarios <sup>[34]</sup>, en contra de nuestros hallazgos. Además, los estudios longitudinales que analizaban varios de estos biomarcadores inflamatorios, evidenciaron diferencias en las concentraciones de TNF-alfa en estadíos iniciales frente a estadíos evolucionados del TB <sup>[35]</sup>, encontrándose cifras significativamente superiores en sujetos con enfermedad de más de diez años de duración, al compararlos con sujetos en estadíos iniciales <sup>[32,33]</sup>.

El hecho de que en nuestro estudio no encontremos diferencias en las concentraciones de los biomarcadores analizados en las distintas fases de la enfermedad, quizá pueda deberse a que tan sólo un subgrupo de estos pacientes presente algún grado de inflamación, tal como recoge un metaanálisis, que describe que tan solo un tercio de los pacientes presentan inflamación de bajo grado en las fases depresivas <sup>[36]</sup>.

Por otra parte, algunas fuentes describen una relación positiva entre las cifras de TNF-alfa y la gravedad de los episodios y el deterioro a nivel funcional y cognitivo de los pacientes <sup>[37]</sup>. A nivel psicopatológico o cognitivo, no identificamos una mayor gravedad o deterioro vinculado a una alteración de los biomarcadores analizados, al considerar factores confusores como la edad, sexo o el IMC. La asociación entre TNF-alfa y la función ejecutiva tampoco se evidencia en algunas otras publicaciones existentes <sup>[38]</sup>.

Sin embargo, nuestros resultados evidencian un mayor deterioro en la funcionalidad del paciente, específicamente a nivel laboral, en relación a cifras superiores de TNF-alfa. Hasta donde conocemos, no se ha analizado previamente la relación entre esta citoquina y el nivel de funcionalidad en pacientes con TB.

En relación al estudio de la IL-1RA en pacientes con TB los estudios son mucho menos numerosos. Algunos autores describen una elevación de IL-1RA en pacientes con TB, frente a individuos sanos <sup>[7]</sup>. No obstante, otras fuentes <sup>[39]</sup> sostienen que IL-1RA se encuentra disminuido en pacientes en fases depresivas, mientras que en estados maníacos/hipomaníacos, el biomarcador estaba notablemente elevado. Por otra parte, algunos estudios describen una mayor gravedad de la sintomatología afectiva <sup>[39]</sup> y un

mayor deterioro de las habilidades cognitivas del paciente con TB <sup>[40]</sup>, ante mayores niveles de IL-1RA.

La principal limitación de nuestro trabajo es que se trata de un estudio de tipo transversal, por lo que se realiza una determinación de biomarcadores en un único momento evolutivo del paciente, y dado que los biomarcadores son dinámicos, un estudio longitudinal podría aportarnos información más precisa acerca de lo estudiado. Además, sólo se analizan dos citoquinas periféricas de toda la cascada inflamatoria por lo que la capacidad de conocer en profundidad lo que ocurre en el individuo durante las fases de enfermedad es limitada.

Sin embargo, la exhaustiva evaluación de los pacientes realizada en nuestro trabajo, en la que se incluyen aspectos clínicos, cognitivos y de funcionamiento, es muy precisa, por lo que es una fortaleza a destacar.

Teniendo en cuenta lo expuesto previamente, y considerando la funcionalidad como uno de los aspectos clave en los objetivos a alcanzar en el abordaje del trastorno bipolar, la citoquina TNF-alfa se propone como un biomarcador de utilidad para detectar y evaluar los déficits en esta área, así como una potencial diana terapéutica en futuros estudios de investigación.

## **6. CONCLUSIONES**

- 1- No se han encontrado diferencias en las cifras de TNF-alfa ni IL-1RA en función de la fase evolutiva o episodio clínico actual (eutimia, depresión, manía/hipomanía) de los pacientes con TB.
- 2- Tampoco se han encontrado una relación entre los niveles de TNF-alfa o IL-1RA con la gravedad psicopatológica ni cognitiva de los individuos, pero sí se ha apreciado un mayor deterioro en la funcionalidad laboral a mayores cifras de TNF-alfa.

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Roscoe O, Brady Jr, Keshavan M. Emergent Treatments Based on The Pathophysiology of Bipolar Disorder: A Selective Review. *Asian J Psychiatr.* 2015 Dec; 18: 15–21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4745256/>
2. Rehm J, Shield KD. Global Burden of Disease and the Impact of Mental and Addictive Disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2019; 21(2):10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30729322/>.
3. WHO, 2004 World Health Organization. The global burden of disease. 2004 update. USA: World Health Organization. 2004. Disponible en: [https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/2004\\_report\\_update/en/](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/)
4. Sigitova E, Fišar Z, Hroudová J, Cikánková T, Raboch J. Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2017; 71(2):77-103. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27800654/>.
5. Ortiz-Domínguez A, Hernández ME, Berlanga C, Gutiérrez-Mora D, Moreno J, Heinze G et al. Immune variations in bipolar disorder: phasic differences. *Bipolar Disorders (An international Journal of Psychiatry and Neurosciences)* *Bipolar Disord.* 2007; 9(6):596-602. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17845274/>
6. Stertz L, Fries GR, Rosa AR, Kauer-Sant'anna M, Ferrari P, Paz AVC, et al. Damage-associated molecular patterns and immune activation in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2015. 132 (3), 211–217. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25891376/>.

7. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M, et al. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biol Psychiatry*. 2013; 74: 15–25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23419545/>
8. Jakobsson J, Bjerke M, Sahebi S, Isgren A, Ekman CJ, Sellgren C et al. Monocyte and microglial activation in patients with mood-stabilized bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2015; 40(4): 250–258. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4478058/>
9. Bai Y-M, Su T-P, Tsai S-J, Wen-Fei C, Li C-T, Pei-Chi T et al. Comparison of inflammatory cytokine levels among type I/type II and manic/hypomanic/euthymic/depressive states of bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2014; 166: 187–92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25012430/>
10. Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. Impact of basic research on tomorrow's medicine. *Chest*. 2000; 118(2):503-508. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10936147/>
11. Hsu J-W, Lirng J-F, Wang S-J, Lin C-L, Yang K-C, Liao M-H, et al. Association of Thalamic Serotonin Transporter and interleukin-10 in Bipolar I Disorder: A SPECT Study. *Bipolar Disord*. 2014 May; 16(3):241-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24372850/>
12. Sayana P, Colpo GD, Simões LR, Giridharan V, Lucio Teixeira A, Quevedo J et al. A systematic review of evidence for the role of inflammatory biomarkers in bipolar patients. *J Psychiatr Res*. 2017; 92: 160-182. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28458141/>

13. Rosenblat JD, McIntyre RS. Bipolar Disorder and Inflammation. *Psychiatr Clin North Am.* 2016; 39 (1):125-137. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26876323/>
14. Guloksuz S, Cetin EA, Cetin T, Deniz G, Timucin E, JNutt D, et al. Cytokine levels in euthymic bipolar patients. *J Affect Disord.* 2010; 126: 458–62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20537397/>
15. Barbosa IG, Rocha NP, Huebra L, Oliveira C, Nobre V, Teixeira AL, et al. Not all inflammatory biomarkers are elevated in bipolar disorder: evidence for procalcitonin. *Biological Psychiatry.* 2013. 74 (10), e29–e30. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/23601849>
16. Rosenblat JD, McIntyre RS, Bipolar disorder and immune dysfunction: epidemiological findings, proposed pathophysiology and clinical implications. *Brain Sci.* 2017; 7(11):144. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29084144/>
17. Vieta Pascual E, Torrent Font C, Martínez-Arán A, Colom Victoriano F, Reinares Gabnepen M, Benabarre Hernández A et al. Escala sencilla de evaluación del curso del trastorno bipolar: CGI-BP-M. *Actas Españolas de Psiquiatría.* 2002; 30 (5):301-304.
18. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Garcia-Garcia M, Reinares M, Torrent C et al. Versión española de una escala de evaluación de la manía: validez y fiabilidad de la Escala de Young. *Medicina Clínica.* 2002; 119 (10):366-371.

19. Ramos-Brieva JA, Cordero Villafáfila A. Validación de la versión castellana de la Escala Hamilton para la Depresión. *Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines*. 1986; 14:324-334.
20. Lobo A, Chamorro L, Luque A, Dal-Ré R, Badía X, Baró E. Validación de las versiones en español de la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale y la Hamilton Anxiety Rating Scale para la evaluación de la depresión y la ansiedad. *Medicina Clínica*. 2002; 118:493-9.
21. Pino O, Guilera G, Gómez-Benito JE, Rojo E, Vellejo J, Purdon SE. Escala breve para evaluar el deterioro cognitivo en pacientes psiquiátricos. *Psicothema*. 2006; 18(3): 447-52.
22. Rosa A, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*. 2007; 3(1):5.
23. DSM-III-R. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington: APA; 1987.
24. Giridharan VV, Sayana P, Pinjari OF, Ahmad N, da Rosa MI, Quevedo J, et al. Postmortem evidence of brain inflammatory markers in bipolar disorder: a systematic review. *Mol Psychiatry*. 2020; 25(1):94-113. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31249382/>
25. Brietzke E, Kapczinski F. TNF- $\alpha$  as a molecular target in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008; 32(6):1355-1361. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18316149/>

26. Díez-Ruiz A, Tilz GP, Zangerle R, Baier-Bitterlich G, Wachter H, Fuchs D. Soluble receptors for tumour necrosis factor in clinical laboratory diagnosis. *Eur J Haematol.* 1995; 54(1):1-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7859870/>
27. Palacio JD, Guzmán S, Vargas C, Díaz-Zuluaga AM, López-Jaramillo C. Comparación de biomarcadores inflamatorios en pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I y sujetos controles. *Rev Colomb Psiquiat.* 2016; 45(1):8-13. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-psiquiatria-379-articulo-comparacion-biomarcadores-inflamatorios-pacientes-con-S0034745015001018>
28. Rowland T, Perry BI, Upthegrove R, Barnes N, Chatterjee J, Gallacher D et al. Neurotrophins, cytokines, oxidative stress mediators and mood state in bipolar disorder: systematic review and meta-analyses. *Br J Psychiatry.* 2018; 213, 514–525. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30113291/>
29. Kauer-Sant’Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ, Lam RW, Young LT et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009; 12(4):447-458. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18771602/>
30. Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2018; 8(9):251-269. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30181867/>
31. Doganavsargil-Baysal O, Cinemre B, Aksoy UM, Akbas H, Metin O, Fettahoglu C. et al. Levels of TNF- $\alpha$ , soluble TNF receptors (sTNFR1, sTNFR2), and cognition in

- bipolar disorder. *Hum Psychopharmacol.* 2013; 28(2):160-167 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23532748/>
32. Barbosa IG, Huguet RB, Mendonça VA, Sousa LP, Neves FS, Bauer ME, et al. Increased plasma levels of soluble TNF receptor I in patients with bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2011; 261, 139–143. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20446090/>
33. Hope S, Ueland T, Steen NE, Dieset I, Lorentzen S, Berg AO, et al. Interleukin 1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor 1 are associated with general severity and psychotic symptoms in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res.* 2013; 145, 36–42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23403415/>
34. Bourne C, Aydemir Ö, Balanzá-Martínez V, Bora E, Brissos S, Cavanagh JT, et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2013; 128, 149–162. Clark. 2013. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23617548/>
35. Kapczinski F, Magalhães PVS, Balanzá-Martínez V, Dias VV, Frangou S, Gama C, et al. Staging systems in bipolar disorder: an International Society for Bipolar Disorders Task Force Report. *Acta Psychiatr Scand.* 2014; 130, 354–363. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24961757/>
36. Osimo EF, Baxter LJ, Lewis G, Jones PB, Khandaker GM. Prevalence of low-grade inflammation in depression: A systematic review and meta-Analysis of CRP levels. *Psychol Med.* 2019; 49(12): 1958–1970. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6712955/>

37. Millett CE, Harder J, Locascio JJ, Shanahan M, Santone G, Fichorova RN, et al. TNF- $\alpha$  and its soluble receptors mediate the relationship between prior severe mood episodes and cognitive dysfunction in euthymic bipolar disorder. *Brain Behav Immun.* 2020; S0889-1591(20)30225-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32272224/>
38. Smagula SF, Lotrich FE, Aizenstein HJ, Diniz BS, Krystek J, Wu GF, et al. Immunological biomarkers associated with brain structure and executive function in late-life depression: exploratory pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017; 32, 692–699. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27282141/>
39. Hope S, Dieset I, Agartz I, Steen NE, Ueland T, Melle I. Affective symptoms are associated with markers of inflammation and immune activation in bipolar disorders but not in schizophrenia *J Psychiatr Res.* 2011; 45(12):1608-16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21889167/>
40. Hope S, Hoseth E, Dieset I, Mørch RH, Aas M, Aukrust P et al. Inflammatory markers are associated with general cognitive abilities in schizophrenia and bipolar disorder patients and healthy controls. *Schizophr Res.* 2015; 165(2-3):188-94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25956633/>

## 8. ANEXO

### 8.1. Escala de impresión clínica global para el TBP modificada (ICG-TBP-M)

#### 11.2. Escala de Impresión Clínica Global para el Trastorno Bipolar Modificada (Clinical Global Impression for Bipolar Modified, CGI-BP-M)

	<i>Normal</i>	<i>Mínima</i>	<i>Ligera</i>	<i>Moderada</i>	<i>Markada</i>	<i>Grave</i>	<i>Muy grave</i>
Depresión	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7
Manía	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7
General	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7

*Gravedad de la enfermedad:* Considerando su experiencia con pacientes bipolares, ¿cuál es la gravedad de la enfermedad del paciente? Para las subescalas de depresión y manía la evaluación de la gravedad de los síntomas refleja la semana anterior. Los estados mixtos se evalúan según la puntuación más alta entre las subescalas de manía y de depresión. Para la subescala general, la evaluación es longitudinal y refleja el periodo de tiempo en que el paciente sigue el tratamiento actual enfatizando los episodios más recientes, aunque también puede tomarse como referencia el año previo.

## 8.2. Escala de Hamilton para la depresión (HDRS)

### 5.1. Escala de Hamilton para la Depresión (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS)

1

<i>Items</i>	<i>Criterios operativos de valoración</i>
1. Humor deprimido (tristeza, depresión, desamparo, inutilidad)	0. Ausente 1. Estas sensaciones se indican solamente al ser preguntado 2. Estas sensaciones se relatan oral y espontáneamente 3. Sensaciones no comunicadas verbalmente, es decir, por la expresión facial, la postura, la voz y la tendencia al llanto 4. El paciente manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal de forma espontánea
2. Sensación de culpabilidad	0. Ausente 1. Se culpa a sí mismo, cree haber decepcionado a la gente 2. Ideas de culpabilidad, o meditación sobre errores pasados o malas acciones 3. La enfermedad actual es un castigo. Ideas delirantes de culpabilidad 4. Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras
3. Suicidio	0. Ausente 1. Le parece que la vida no merece la pena ser vivida 2. Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morir 3. Ideas de suicidio o amenazas 4. Intentos de suicidio (cualquier intento serio se califica 4)
4. Insomnio precoz	0. Ausente 1. Dificultades ocasionales para dormirse, por ejemplo, más de media hora 2. Dificultades para dormirse cada noche
5. Insomnio medio	0. Ausente 1. El paciente se queja de estar inquieto durante la noche 2. Está despierto durante la noche; cualquier ocasión de levantarse de la cama se califica 2 (excepto si está justificada: orinar, tomar o dar medicación, etc.)
6. Insomnio tardío	0. Ausente 1. Se despierta a primeras horas de la madrugada pero vuelve a dormirse 2. No puede volver a dormirse si se levanta de la cama
7. Trabajo y actividades	0. Ausente 1. Ideas y sentimientos de incapacidad. Fatiga o debilidad relacionadas con su actividad, trabajo o aficiones 2. Pérdida de interés en su actividad, aficiones o trabajo, manifestado directamente por el enfermo o indirectamente por desatención, indecisión y vacilación 3. Disminución del tiempo dedicado a actividades o descenso en la productividad 4. Dejó de trabajar por la presente enfermedad
8. Inhibición (lentitud de pensamiento y de palabra, empeoramiento de la concentración, actividad motora disminuida)	0. Palabra y pensamiento normales 1. Ligero retraso en el diálogo 2. Evidente retraso en el diálogo 3. Diálogo difícil 4. Torpeza absoluta
9. Agitación	0. Ninguna 1. «Juega» con sus manos, cabellos, etc. 2. Se retuerce las manos, se muerde las uñas, los labios, se tira de los cabellos, etc.
10. Ansiedad psíquica	0. No hay dificultad 1. Tensión subjetiva e irritabilidad 2. Preocupación por pequeñas cosas 3. Actitud aprensiva aparente en la expresión o en el habla 4. Terrores expresados sin preguntarle

5.1. Escala de Hamilton para la Depresión  
(Hamilton Depression Rating Scale, HDRS)

2

11. Ansiedad somática	<p>0. Ausente 1. Ligera 2. Moderada 3. Grave 4. Incapacitante</p> <p>Signos fisiológicos concomitantes de la ansiedad, como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrointestinales: boca seca, flatulencia, diarrea, eructos, retortijones</li> <li>• Cardiovasculares: palpitaciones, cefalalgias</li> <li>• Respiratorios: hiperventilación, suspiros</li> <li>• Frecuencia urinaria</li> <li>• Sudoración</li> </ul>
12. Síntomas somáticos gastrointestinales	<p>0. Ninguno 1. Pérdida del apetito, pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen 2. Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita o necesita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales</p>
13. Síntomas somáticos generales	<p>0. Ninguno 1. Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias, cefalalgias, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad 2. Cualquier síntoma bien definido se califica 2</p>
14. Síntomas genitales	<p>0. Ausente 1. Débil 2. Grave 3. Incapacitante</p> <p>Síntomas como</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida de la libido</li> <li>• Trastornos menstruales</li> </ul>
15. Hipocondría	<p>0. No la hay 1. Preocupado de sí mismo (corporalmente) 2. Preocupado por su salud 3. Se lamenta constantemente, solicita ayudas, etc. 4. Ideas delirantes hipocondríacas</p>
16. Pérdida de peso (completar A o B)	<p>A. Según manifestaciones del paciente (primera evaluación)</p> <p>0. No hay pérdida de peso 1. Probable pérdida de peso asociada con la enfermedad actual 2. Pérdida de peso definida (según el enfermo)</p> <p>B. Según peso evaluado por el psiquiatra (evaluaciones siguientes)</p> <p>0. Pérdida de peso inferior a 500 g en una semana 1. Pérdida de peso de más de 500 g en una semana 2. Pérdida de peso de más de 1 kg en una semana (por término medio)</p>
17. <i>Insight</i> (conciencia de enfermedad)	<p>0. Se da cuenta de que está deprimido y enfermo 1. Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, etc. 2. Niega que esté enfermo</p>

### 8.3. Escala de Hamilton para la ansiedad (HARS)

#### 7.1. Escala de Hamilton para la Ansiedad (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS)

<i>Definición operativa de los ítems</i>	<i>Puntos</i>				
1. <i>Humor ansioso</i> (inquietud, espera de lo peor, aprensión [anticipación temerosa], irritabilidad)	0	1	2	3	4
2. <i>Tensión</i> (sensación de tensión, fatigabilidad, imposibilidad de relajarse, llanto fácil, temblor, sensación de no poder quedarse en un lugar)	0	1	2	3	4
3. <i>Miedos</i> (a la oscuridad, a la gente desconocida, a quedarse solo, a los animales grandes, a las multitudes, etc.)	0	1	2	3	4
4. <i>Insomnio</i> (dificultad para conciliar el sueño, sueño interrumpido, sueño no satisfactorio con cansancio al despertar, malos sueños, pesadillas, terrores nocturnos)	0	1	2	3	4
5. <i>Funciones intelectuales</i> (dificultad de concentración, mala memoria)	0	1	2	3	4
6. <i>Humor deprimido</i> (falta de interés, no disfruta con sus pasatiempos, depresión, despertar precoz, variaciones del humor a lo largo del día)	0	1	2	3	4
7. <i>Síntomas somáticos generales (musculares)</i> (dolores y molestias musculares, rigidez muscular, sacudidas clónicas, rechinar de dientes, voz poco firme o insegura)	0	1	2	3	4
8. <i>Síntomas somáticos generales (sensoriales)</i> (zumbidos de oídos, visión borrosa, sofocos o escalofríos, sensación de debilidad, sensación de hormigueo)	0	1	2	3	4
9. <i>Síntomas cardiovasculares</i> (taquicardia, palpitaciones, dolores en el pecho, latidos vasculares, extrasístoles)	0	1	2	3	4
10. <i>Síntomas respiratorios</i> (peso en el pecho o sensación de opresión torácica, sensación de ahogo, suspiros, falta de aire)	0	1	2	3	4
11. <i>Síntomas gastrointestinales</i> (dificultad para tragar, meteorismo, dispepsia, dolor antes o después de comer, sensación de ardor, distensión abdominal, pirosis, náuseas, vómitos, sensación de estómago vacío, cólicos abdominales, borborigmos, diarrea, estreñimiento)	0	1	2	3	4
12. <i>Síntomas genitourinarios</i> (amenorrea, metrorragia, micciones frecuentes, urgencia de la micción, desarrollo de frigidez, eyaculación precoz, impotencia)	0	1	2	3	4
13. <i>Síntomas del sistema nervioso autónomo</i> (sequedad de boca, enrojecimiento, palidez, sudoración excesiva, vértigos, cefaleas de tensión, piloerección)	0	1	2	3	4
14. <i>Comportamiento durante la entrevista</i> – General: el sujeto se muestra tenso, incómodo, agitación nerviosa de las manos, se frota los dedos, aprieta los puños, inestabilidad, postura cambiante, temblor de manos, ceño fruncido, facies tensa, aumento del tono muscular, respiración jadeante, palidez facial – Fisiológico: traga saliva, eructa, taquicardia de reposo, frecuencia respiratoria superior a 20 resp./min, reflejos tendinosos vivos, temblor, dilatación pupilar, exoftalmía, mioclonías palpebrales	0	1	2	3	4

## 8.4 Escala de Young para la evaluación de la manía (YMRS)

### 5.11. Escala de Young para la Evaluación de la Manía (YMRS)

1

<p>1. <i>Euforia</i> 0. Ausente 1. Posible o moderada, sólo cuando se le pregunta 2. Clara aunque subjetiva y apropiada al contenido: optimista, seguro de sí mismo/a, alegre 3. Elevada e inapropiada 4. Claramente eufórico/a, risa inadecuada, canta durante la entrevista, etc.</p>
<p>2. <i>Hiperactividad</i> 0. Ausente 1. Subjetivamente aumentada 2. Vigoroso/a, hipergestual 3. Energía excesiva, hiperactividad fluctuante, inquietud (puede ser calmado/a) 4. Agitación o hiperactividad constante (no puede ser calmado/a)</p>
<p>3. <i>Impulso sexual</i> 0. Normal, no aumentado 1. Posible o moderadamente aumentado 2. Claro aumento al preguntar 3. Referido como elevado de forma espontánea, contenido sexual del discurso, preocupación por temas sexuales 4. Actos o incitaciones sexuales evidentes (hacia pacientes, personal o entrevistador)</p>
<p>4. <i>Sueño</i> 0. No reducido 1. Disminución en menos de 1 hora 2. Disminución en más de 1 hora 3. Refiere disminución de la necesidad de dormir 4. Niega necesidad de dormir</p>
<p>5. <i>Irritabilidad</i> 0. Ausente 2. Subjetivamente aumentada 4. Irritabilidad fluctuante durante la entrevista, episodios recientes de rabia o enfado 6. Predominantemente irritable durante la entrevista, brusco y cortante 8. Hostil, no colaborador/a, entrevista imposible</p>
<p>6. <i>Expresión verbal</i> 0. No aumentada 2. Sensación de locuacidad 4. Aumentada de forma fluctuante, verborrea ocasional 6. Claramente aumentada en ritmo y cantidad, difícil de interrumpir, intrusiva 8. Verborrea ininterrumpible y continua</p>
<p>7. <i>Trastornos del curso del pensamiento y el lenguaje</i> 0. Ausentes 1. Circunstancialidad, distraibilidad moderada, aceleración del pensamiento 2. Distraibilidad clara, descarrilamiento, taquipsiquia 3. Fuga de ideas, tangencialidad, discurso difícil de seguir, rimas, ecolalia 4. Incoherencia, ininteligibilidad, comunicación imposible</p>
<p>8. <i>Trastornos del contenido del pensamiento</i> 0. Ausentes 2. Planes discutibles, nuevos intereses 4. Proyectos especiales, misticismo 6. Ideas grandiosas o paranoides, ideas de referencia 8. Delirios, alucinaciones</p>

## 8.5 Screening para el deterioro cognitivo en psiquiatría (SCIP)

A qué hora tomó el último café?: _____	A qué hora fumó el último pitillo?: _____	A qué hora tomó drogas por última vez? _____	Cuál/cuáles: _____
--	---	--	--------------------

Fase del ciclo menstrual: 1. Menstruación    2. Follicular    3. Lútea    4. Perimenopausia; última regla hace \_\_\_\_\_ meses    5. Menopausia

1. Test de aprendizaje de palabras. (Lee la lista de palabras en un intervalo aproximado de 3 segundos por palabra. Apuntar el recuerdo. Repetir 2 veces más). Al finalizar el 3º intento el participante es avisado de que será preguntado por la lista más tarde:

	Tambor	Cafina	Carpasa	Café	Fascala	Facha	Lasa	Jedri	Jambro	Qarasa	S./10
1											
2											
3											

3/30 =

2. Test de Repetición de Consonantes: Lee cada conjunto de 3 letras. El sujeto debe contar hacia atrás desde el número que aparece en el inicio (#) durante las segundos que pone en la casilla de Demora para cada ítem, y luego recordar las letras. En cualquier orden es correcto:

Estímulo	Inicio (#)	Demora (seg.)	Respuesta	Estímulo	Inicio (#)	Demora (seg.)	Respuesta
G-L-N				P-R-B	99	3	
H-U-T				J-O-N	48	9	
M-O-P	88	18		K-W-Q	117	18	
N-O-J	109	9		S-M-D	48	3	

2/30 =

3. Test de Fluidez Verbal: 30 segundos para generar palabras que empiecen con cada letra:

Estímulo	Respuesta
G	_____
L	_____

2/30 =

4. Aprendizaje Diferido: Preguntar al sujeto por las palabras que recuerde de la lista anterior. No repetir la lista

	Tambor	Cafina	Carpasa	Café	Fascala	Facha	Lasa	Jedri	Jambro	Qarasa	S./10
1											

1/10 = 100 =

5. Tarea de Seguimiento Visomotor: Después de practicar con los ítems que aparecen sombreados, tiene 30 segundos para completar de izquierda a derecha y de arriba a abajo la cuadrícula.

A	V	C	U	G	Y
.	...	...	...	...	...

Práctica						Total		
B	U	C	Y	A	V	C	A	G
V	Y	U	G	U	A	Y	C	V
A	C	Y	G	U	V	C	Y	V
U	G	A	V	C	G	A	V	Y

3/30 =

## 8.6. Escala de evaluación de la actividad global (EEAG)

### 12.2. Escala de Evaluación de la Actividad Global (EEAG)

[Hay que considerar la actividad psicológica, social y laboral a lo largo de un hipotético *continuum* de salud-enfermedad. No hay que incluir alteraciones de la actividad debidas a limitaciones físicas (o ambientales).]

- |     |  |
|-----|--|
| 100 | <b>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. Sin síntomas.</b>  |
| 90  | <b>Síntomas ausentes o mínimos</b> (p. ej., ligera ansiedad antes de un examen), <b>buena actividad en todas las áreas, interesado e implicado en una amplia gama de actividades, socialmente eficaz, generalmente satisfecho de su vida, sin más preocupaciones o problemas que los cotidianos</b> (p. ej., una discusión ocasional con miembros de la familia).  |
| 80  | <b>Si existen síntomas, son transitorios y constituyen reacciones esperables ante agentes estresantes psicosociales</b> (p. ej., dificultades para concentrarse tras una discusión familiar); <b>sólo existe una ligera alteración de la actividad social, laboral o escolar</b> (p. ej., descenso temporal del rendimiento escolar).  |
| 70  | <b>Algunos síntomas leves</b> (p. ej., humor depresivo e insomnio ligero) <b>o alguna dificultad en la actividad social, laboral o escolar</b> (p. ej., hacer novillos ocasionalmente o robar algo en casa), <b>pero en general funciona bastante bien, tiene algunas relaciones interpersonales significativas.</b>   |
| 60  | <b>Síntomas moderados</b> (p. ej., afecto aplanado y lenguaje circunstancial, crisis de angustia ocasionales) <b>o dificultades moderadas en la actividad social, laboral o escolar</b> (p. ej., pocos amigos, conflictos con compañeros de trabajo o de escuela).   |
| 50  | <b>Síntomas graves</b> (p. ej., ideación suicida, rituales obsesivos graves, robos en tiendas) <b>o cualquier alteración grave en la actividad social, laboral o escolar</b> (p. ej., sin amigos, incapaz de mantenerse en un empleo).   |
| 40  | <b>Una alteración de la verificación de la realidad o de la comunicación</b> (p. ej., el lenguaje es a veces ilógico, oscuro o irrelevante) <b>o alteración importante en varias áreas como el trabajo escolar, las relaciones familiares, el juicio, el pensamiento o el estado de ánimo</b> (p. ej., un hombre depresivo evita a sus amigos, abandona la familia y es incapaz de trabajar; un niño golpea frecuentemente a niños más pequeños, es desafiante en casa y deja de acudir a la escuela). |
| 30  | <b>La conducta está considerablemente influida por ideas delirantes o existe una alteración grave de la comunicación o el juicio</b> (p. ej., a veces es incoherente, actúa de manera claramente inapropiada, preocupación suicida) <b>o incapacidad para funcionar en casi todas las áreas</b> (p. ej., permanece en la cama todo el día; sin trabajo, vivienda o amigos).  |
| 20  | <b>Algún peligro de causar lesiones a otros o a sí mismo</b> (p. ej., intentos de suicidio sin una expectativa manifiesta de muerte; frecuentemente violento; excitación maníaca) <b>u ocasionalmente deja de mantener la higiene personal mínima</b> (p. ej., con manchas de excrementos) <b>o alteración importante de la comunicación</b> (p. ej., muy incoherente o mudo).   |
| 10  | <b>Peligro persistente de lesionar gravemente a otros o a sí mismo</b> (p. ej., violencia recurrente) <b>o incapacidad persistente para mantener la higiene personal mínima o acto suicida grave con expectativa manifiesta de muerte.</b>   |
| 0   | Información inadecuada.  |

## 8.7. Prueba breve de evaluación del funcionamiento (FAST)

### 13.7. Prueba Breve de Evaluación del Funcionamiento (Functioning Assessment Short Test, FAST)

¿Cuál es el grado de dificultad del paciente en relación con los siguientes aspectos?  
 Interroga al paciente respecto a las áreas de funcionamiento que se especifican a continuación, utilizando la siguiente escala:  
 0: Ninguna, 1: Poca, 2: Bastante o 3: Mucha.

Señale con un círculo el valor que corresponde:

	Ninguna	Poca	Bastante	Mucha
<b>AUTONOMÍA</b>				
1. Encargarse de las tareas de la casa	0	1	2	3
2. Vivir solo	0	1	2	3
3. Hacer la compra	0	1	2	3
4. Cuidar de sí mismo (aspecto físico, higiene...)	0	1	2	3
<b>FUNCIONAMIENTO LABORAL</b>				
5. Realizar un trabajo remunerado	0	1	2	3
6. Acabar las tareas tan rápido como sea necesario	0	1	2	3
7. Trabajar en lo que estudió	0	1	2	3
8. Cobrar de acuerdo con el puesto que ocupa	0	1	2	3
9. Alcanzar el rendimiento previsto por la empresa	0	1	2	3
<b>FUNCIONAMIENTO COGNITIVO</b>				
10. Concentrarse en la lectura, película	0	1	2	3
11. Hacer cálculos mentales	0	1	2	3
12. Resolver adecuadamente un problema	0	1	2	3
13. Recordar el nombre de gente nueva	0	1	2	3
14. Aprender una nueva información	0	1	2	3
<b>FINANZAS</b>				
15. Manejar el propio dinero	0	1	2	3
16. Hacer compras equilibradas	0	1	2	3
<b>RELACIONES INTERPERSONALES</b>				
17. Mantener una amistad	0	1	2	3
18. Participar en actividades sociales	0	1	2	3
19. Llevarse bien con personas cercanas	0	1	2	3
20. Convivencia familiar	0	1	2	3
21. Relaciones sexuales satisfactorias	0	1	2	3
22. Capaz de defender los propios intereses	0	1	2	3
<b>OCIO</b>				
23. Practicar deporte o ejercicio	0	1	2	3
24. Tener una afición	0	1	2	3