



VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA - PROGRAMA DE PSIQUIATRÍA**

**TESIS DOCTORAL**

**AÑO 2015**

**EXPLORACIÓN DE UN MODELO DE ESTADIAJE  
CLÍNICO APLICADO AL TRASTORNO BIPOLAR**

**AMPARO TATAY MANTEIGA**

LICENCIADA EN MEDICINA

**VICENT BALANZÁ MARTÍNEZ**

DIRECTOR

**OMAR CAULI**

DIRECTOR







**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA - PROGRAMA DE PSIQUIATRÍA**  
**TESIS DOCTORAL**  
**AÑO 2015**

**EXPLORACIÓN DE UN MODELO DE ESTADIAJE  
CLÍNICO APLICADO AL TRASTORNO BIPOLAR**

**AMPARO TATAY MANTEIGA**

LICENCIADA EN MEDICINA

**VICENT BALANZÁ MARTÍNEZ**

DIRECTOR

**OMAR CAULI**

DIRECTOR



**Dr. Vicent Balanzá Martínez.** Doctor en Psiquiatría por la Universidad de Valencia. Facultativo especialista en Psiquiatría. Hospital Universitario La Fe de Valencia. Profesor Asociado de Psiquiatría, Departamento de Medicina, Universidad de Valencia.

**Dr. Omar Cauli.** Doctor en Neurociencias por la Universidad de Valencia. Profesor Contratado Doctor de la Facultad de Enfermería y Podología, Universidad de Valencia.

CERTIFICAN:

Que **Amparo Tatay Manteiga**, licenciada en Medicina por la Universidad de Valencia, ha realizado bajo su dirección en el Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia el trabajo titulado “EXPLORACIÓN DE UN MODELO DE ESTADIAJE CLÍNICO APLICADO AL TRASTORNO BIPOLAR”, que se presenta en esta memoria para la obtención del título de Doctor por la Universidad de Valencia.

En Valencia, 18 de febrero de 2015

**Vicent Balanzá Martínez**

**Omar Cauli**



## AGRADECIMIENTOS

La realización de la presente tesis doctoral no hubiera sido posible sin la dirección de los doctores Vicent Balanzá Martínez y Omar Cauli, quienes me han orientado durante estos años con dedicación y entusiasmo. Les agradezco su apoyo y confianza, así como toda su colaboración y empeño en que este trabajo pudiera salir adelante.

También, mi más sincero agradecimiento a Patricia Correa, por su disposición y compañerismo durante los meses de reclutamiento y evaluación de participantes en el estudio.

Por supuesto, también agradecer a todos los profesionales que aceptaron involucrarse en este trabajo, como psiquiatras o enfermeras, proporcionándonos a los pacientes que han formado la muestra de nuestra investigación, así como su ayuda en caso de duda de cara al repaso de la historia y evolución de la enfermedad de cada paciente.

Igualmente hay que agradecer la participación altruista de pacientes, hermanos y voluntarios sanos, en un intento de ayudar en la comprensión de la enfermedad mental y fomentar la investigación.

Por último, quisiera agradecer a Guido su más sincero apoyo durante todo este recorrido.



# ÍNDICE

<b>1. Introducción</b>	1
1.1 Interés actual del tema	3
1.2 Neuroprogresión	5
1.3 Biomarcadores	8
1.3.1 Neurotrofinas	10
1.3.2 Sistema inflamatorio	15
1.3.3 Estrés oxidativo	20
1.4 Neurocognición	33
1.5 Funcionalidad y calidad de vida	37
1.6 Estadiaje clínico	40
1.6.1 ¿Qué es el estadiaje clínico?	40
1.6.2 Estadiaje clínico en Psiquiatría	42
1.6.3 Estadiaje clínico aplicado a Trastorno Bipolar: modelo de Kapczinski y colaboradores	45
1.6.4 Comparación entre estadios iniciales y avanzados en el Trastorno Bipolar	52
1.6.5 Caracterización de familiares sanos de primer grado (Estadio 0)	56
<b>2. Objetivos e hipótesis</b>	65
2.1 Objetivos	67
2.2 Hipótesis	68
<b>3. Método</b>	69
3.1 Diseño y ámbito del estudio	71
3.2 Sujetos	72
3.3 Grupos de la muestra	74
3.4 Método	75
3.4.1 Entrevista clínica	86
3.4.2 Instrumentos de la evaluación clínica	80
3.4.3 Evaluación neuropsicológica	82
3.4.4 Evaluación funcional	94
3.4.5 Calidad de vida	95
3.4.6 Extracción sanguínea y determinación de marcadores bioquímicos	95
3.5 Análisis estadístico	98

<b>4. Resultados</b>	101
4.1 Pérdidas y muestra final del estudio	103
4.2 Caracterización de la muestra	104
4.3 Caracterización específica de los grupos clínicos	107
4.4. Comparación de los rendimientos neurocognitivos	112
4.5 Análisis de las quejas cognitivas subjetivas	124
4.6 Biomarcadores periféricos de inflamación, estrés oxidativo y neurotrofinas	125
4.7 Análisis de los reactantes de fase aguda y serie leucocitaria	131
4.8 Análisis de la funcionalidad	133
4.9 Análisis de la calidad de vida	135
4.10 Análisis de las variables de salud física	137
4.11 Análisis multivariable por regresión	139
<b>5. Discusión</b>	141
5.1 Variables socio-demográficas y clínicas	143
5.2 Neurocognición	144
5.2.1 Funcionamiento neurocognitivo objetivo	144
5.2.2 Quejas cognitivas subjetivas	147
5.2.3 ¿La disfunción neurocognitiva asociada el trastorno bipolar es progresiva?	149
5.3 Biomarcadores periféricos	151
5.4 Funcionalidad y calidad de vida	159
5.4.1 Funcionalidad	159
5.4.2 Calidad de vida	160
5.5 Otros aspectos de interés: variables de salud física y reactantes de fase aguda	162
5.6 El estadiaje clínico en el trastorno bipolar	164
5.7 Aportaciones y ventajas del presente estudio	167
5.8 Limitaciones del presente estudio	169
5.9 Propuestas de investigación y líneas de futuro	171
<b>6. Conclusiones</b>	173
<b>7. Anexos</b>	177
<b>8. Referencias bibliográficas</b>	189





## **1. INTRODUCCIÓN**



## 1.1 Interés actual del tema

El **trastorno bipolar** (TB) es una enfermedad mental grave, crónica que cursa clásicamente con episodios recurrentes tanto de tipo depresivo (disminución del estado de ánimo) como de tipo maníaco (elevación del estado de ánimo), así como periodos de estabilidad clínica o eutimia durante los que remite la sintomatología afectiva.

Clásicamente se había estimado que en la población general la prevalencia del TB era cercana al 1% (Goodwin y Jamison, 1990; Kessler et al, 1994), pero estudios epidemiológicos más recientes han calculado que esta cifra puede llegar a superar el 5% si se tiene en cuenta el llamado *espectro bipolar* (Judd y Akiskal, 2003; Angst et al, 2003). Actualmente, se estima que la prevalencia aproximada del TB en la población general sería del 2,4% (Merikangas et al, 2013).

Los TB suelen iniciarse en la segunda y tercera década de la vida, pero el diagnóstico y, por tanto, el inicio del tratamiento puede retrasarse hasta diez años (Hantouche et al, 2003), lo que puede conllevar una peor evolución y peor pronóstico.

A pesar de que clásicamente se consideraba que el TB tenía una evolución benigna comparado fundamentalmente con la esquizofrenia, hoy en día los datos clínicos revelan que este trastorno se acompaña de una evolución en muchas ocasiones poco favorable, con una importante discapacidad global, una elevada morbilidad y una mortalidad prematura (Soreca et al, 2009). De hecho, el TB se encuentra entre las diez enfermedades que generan más discapacidad a nivel mundial (Murray et al, 2012).

También se ha visto que el TB se asocia frecuentemente con otras enfermedades psiquiátricas y médicas. Entre los trastornos mentales que más se asocian al TB se encuentran los trastornos de ansiedad y las adicciones. Por otro lado, las enfermedades físicas que más se asocian al TB son las enfermedades metabólicas (fundamentalmente la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad) y las enfermedades cardiovasculares (Fajutrao et al, 2009; Calkin et al, 2013; Czepielewski et al, 2013).

Por todo ello, recientemente el TB ha dejado de considerarse como una enfermedad meramente afectiva y ha comenzado a considerarse más bien como una enfermedad que puede afectar de manera sistémica al individuo, y que puede tener un carácter progresivo y diferente en cada individuo.

#### 4 INTRODUCCIÓN

Según este planteamiento, la manera clásica de diagnosticar propia de la psiquiatría, basada en la descripción de síntomas de tipo afectivo por parte del paciente, en la observación de la conducta por parte del clínico y en el examen del estado mental, ajustándose a unos criterios establecidos según un acuerdo avalado por la comunidad científica, vendría a quedarse incompleta para conocer de manera más global la dimensión de este complejo trastorno.

No existe hoy en día ningún análisis de laboratorio o neuroimagen que nos ayude en el diagnóstico del propio TB, a excepción de algunas pruebas complementarias que se realizan con el objetivo de descartar otras enfermedades causantes de alteración en el estado de ánimo. Esta situación es compartida con la mayoría, si no todas las enfermedades mentales. Por este motivo, a lo largo de las últimas décadas se han intentado identificar diversos biomarcadores, así como modelos dimensionales y endofenotipos que nos sirvan para mejorar el diagnóstico psiquiátrico.

El presente estudio parte de una forma diferente de entender el TB. En concreto, se pretende explorar un modelo de estadiaje clínico que tiene en cuenta aspectos clínicos y neurocognitivos de la enfermedad, así como ciertos biomarcadores y el funcionamiento global del paciente.

La presente tesis doctoral se centra en el estudio del TB tipo I, por lo que siempre que se haga referencia al TB será en relación a este tipo clínico.

## 1.2 Neuroprogresión

Ya desde las primeras descripciones clínicas realizadas por Kraepelin se dejaba constancia de que la antiguamente llamada psicosis maníaco-depresiva se caracterizaba por tener un curso crónico, fásico y progresivo. Hoy en día sabemos que los pacientes que han padecido un mayor número de episodios, ya sean maníacos o depresivos, tienen una mayor dificultad para volver a su estado previo, es decir, para recuperarse desde los puntos de vista sindrómico, sintomático y funcional.

El TB se asocia con frecuencia con una importante comorbilidad, discapacidad y muerte prematura (Soreca et al, 2009; Sánchez-Moreno et al, 2009). Conforme avanza la enfermedad y se producen más recaídas, se ha visto que la evolución es más tórpida, hay un peor funcionamiento global y neurocognitivo, más tasas de hospitalización, aumentan las comorbilidades y hay una peor respuesta a los tratamientos (Wingo et al, 2009; Berk et al, 2010; Berk et al 2011 a; Magalhaes et al, 2012 a; Rosa et al, 2012).

La prevalencia de la comorbilidad psiquiátrica en el TB es del 50 al 70%, especialmente con los trastornos de ansiedad y adictivos (Vieta et al, 2001). Además, las personas que padecen TB tienen más probabilidades de padecer otras enfermedades sistémicas de tipo cardiovascular y cerebrovascular, diabetes mellitus tipo II y síndrome metabólico (Fiedorowicz et al, 2008, Czepielewski et al, 2013). Se sabe que tener un TB aumenta el riesgo de mortalidad por todo tipo de causas, excepto el cáncer (McIntyre et al, 2006).

En 1992, Robert Post planteó por primera vez que la fisiopatología del TB podría entenderse como un **proceso neuroprogresivo** y la explicó a través del mecanismo del *kindling*, mediante el cual la acción de determinados agentes exógenos, y más si ésta es reiterada, pueden llegar a producir pequeños cambios en las estructuras del sistema nervioso central (SNC) que podrían así alterar el curso de la enfermedad (Post, 1992 y 2007-a).

Una de las hipótesis propuestas recientemente para explicar los mecanismos por los que se produciría este empeoramiento progresivo y daño acumulativo en el TB es la **teoría de la carga alostática** (Kapczinski et al, 2008-a).

## 6 INTRODUCCIÓN

El término *carga alostática*, originalmente descrito por McEwen y Stellar (1993), hace referencia a los mecanismos fisiológicos de adaptación al estrés. La *alostasis* es la capacidad dinámica de adaptación al medio y al cambio para mantener una estabilidad en el organismo (*homeostasis*). El mantenimiento de este equilibrio inicialmente es protector, pero si este proceso es continuo y se llega a hacer extremo o ineficiente, existiría un precio a pagar por mantener dicho equilibrio y se produce entonces lo que se denomina carga alostática. Sería como el “usar y tirar” del cuerpo y del cerebro, resultado de la sobre actividad o la inactividad crónica de los sistemas fisiológicos que están implicados en la adaptación a los cambios ambientales (McEwen y Wingfield, 2003).

Los efectos de la carga alostática son acumulativos y se ven principalmente en los procesos que implican envejecimiento y estrés crónico. Varios estudios transversales y longitudinales han demostrado que los individuos expuestos a una carga alostática elevada tienen más riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, deterioro físico y neurocognitivo, así como un aumento de la mortalidad por cualquier causa (Karlamaña et al 2002, 2005 y 2006; Seeman et al, 1997, 2001 y 2004).

Por otro lado, existen indicios de que la disfunción neurocognitiva que se observa en los pacientes con TB no está sólo presente durante los episodios de manía o depresión, sino también durante los periodos de eutimia (Martínez-Arán et al, 2004; Robinson et al, 2006). Además, se ha postulado que el deterioro neurocognitivo aumentaría conforme se producen más recaídas y avanza la enfermedad (Robinson y Ferrier, 2006). En este sentido, la “carga” que se genera por las recaídas sucesivas se traduciría en un deterioro neurocognitivo progresivo y un aumento de la morbilidad y muerte prematura (Post, 1992; Kapczinski et al, 2008-a; Soreca et al, 2009).

Este mayor declive conforme avanza la enfermedad parece estar asociado además a diversos factores clínicos como la presencia de síntomas psicóticos (Selva-Vera et al, 2007; Bora et al, 2010), y un mayor número de episodios del polo maníaco (Martínez-Arán et al, 2006).

Todos estos datos apoyarían el hecho de que el TB no sería una enfermedad estática, cuyos aspectos clínicos, neurobiológicos y funcionales no varían en el tiempo, sino más bien se trataría de una enfermedad neuroprogresiva, en la que las distintas recaídas conllevarían una evolución progresiva o incluso *aceleración* del trastorno (Berk et al, 2011-a; Rizzo et al, 2014).

Además, el concepto de carga alostática podría ayudar a integrar hallazgos que en un principio parecen escasamente relacionados entre sí, como la vulnerabilidad al estrés, el deterioro neurocognitivo y el aumento de morbi-mortalidad (Kapczinski et al, 2008 a; Grande et al, 2012-b; Vieta et al, 2013).

De esta forma, el TB podría ser entendido ya no tanto como una enfermedad exclusivamente cerebral, sino como una enfermedad sistémica, en la que la carga alostática va aumentando conforme se producen recaídas.

Si una mayor carga alostática se asocia con mayor mortalidad, morbilidad y deterioro neurocognitivo, identificar y estudiar los mediadores moleculares y los biomarcadores de la carga alostática puede tener importantes implicaciones biomédicas (Juster et al, 2010).

Diversos autores han postulado que los mediadores de la carga alostática incluyen genes, factores neurotróficos, neurotransmisores, hormonas, sistema inflamatorio, sistema inmune y estrés oxidativo (Vieta et al, 1999; McEwen, 2003; Caspi y Moffitt, 2006; Berk et al, 2007-a; Schloesser et al, 2008; Grande et al, 2012-b; Gama et al, 2013; Goldstein et al, 2013; Rege y Hodgkinson, 2013). A su vez, algunos de estos mediadores podrían considerarse marcadores biológicos o biomarcadores de la enfermedad. El siguiente apartado tratará sobre estos biomarcadores.

### 1.3 Biomarcadores

Desde los inicios de la Psiquiatría, los trastornos mentales no han contado con ningún test específico que sirva para su diagnóstico. Por el contrario, la exploración de una serie de síntomas y signos presentados por los pacientes, junto con la observación de la conducta sigue siendo la base del diagnóstico, siguiendo unos criterios diagnósticos consensuados y aceptados por la comunidad científica internacional, como las clasificaciones DSM o CIE (Lakhan et al, 2010).

Sin embargo, desde hace más de dos décadas la investigación en Psiquiatría se ha centrado, entre otros aspectos, en identificar biomarcadores tanto diagnósticos como pronósticos de trastornos mentales como la esquizofrenia, el TB o la depresión mayor (Prilipko, 1986).

Un biomarcador o marcador biológico es una sustancia química o un rasgo concreto que puede ser objetivamente medido y evaluado como un indicador de diversos procesos biológicos, ya sean normales, patológicos o de respuesta farmacológica (Biomarkers Definitions Working Group, 2010). Los biomarcadores suelen ser genes, proteínas u otras moléculas, así como características morfológicas que puedan ser identificadas como parte de mecanismos biológicos o morfológicos de una enfermedad.

Los biomarcadores se usan de manera habitual en muchas áreas de la medicina, ya que no sólo mejoran la comprensión de la fisiopatología de una enfermedad concreta, sino que además son una herramienta útil para tomar decisiones tanto de cara a un diagnóstico, como para predecir un pronóstico y evaluar una respuesta a un determinado tratamiento (Puntmann, 2009). Además, los biomarcadores pueden ayudar a descubrir nuevas estrategias o dianas terapéuticas (Schwartz y Bahn, 2008).

Otra de las potenciales utilidades de un biomarcador en psiquiatría, aunque más a medio plazo, sería la de poder realizar tratamientos personalizados, es decir, ajustados a las características de cada paciente e incluso medidas preventivas para una detección precoz o mejora en el pronóstico (Badgy y Juhasz, 2013).

Sólo los biomarcadores que han sido validados pueden ser útiles en un contexto concreto. Es decir, para poder usar un biomarcador en la clínica idealmente éste tendría que tener una alta sensibilidad y especificidad, debería ser altamente reproducible de manera coste-efectiva y mediante análisis rápido, escasamente invasivo y aceptable por

un paciente y además aportar resultados clínicos relevantes e información fácilmente interpretable (Abbot et al, 2010).

Durante muchos años no se han encontrado biomarcadores específicos para ningún trastorno mental, pero últimamente se han propuesto biomarcadores en trastornos mentales graves como la esquizofrenia (Holmes et al, 2006) o el TB (Grande et al, 2011; Munkholme et al, 2012).

Existen fundamentalmente tres categorías principales de biomarcadores en Psiquiatría: los genéticos, la neuroimagen y los basados en proteínas (Schwartz y Bahn, 2008). Estos últimos pueden ser identificados en fluidos corporales de fácil acceso, como el suero/sangre, la orina o el líquido cefalorraquídeo (LCR). En el presente estudio nos centraremos en los biomarcadores basados en proteínas de interés en el TB.

Hoy en día todavía no se conoce con precisión la etiopatogenia del TB, pero la evidencia apunta a que se trate de una interacción compleja entre varios polimorfismos genéticos y factores ambientales que dan como resultado una disfunción en los circuitos cerebrales implicados en la regulación del humor y en mecanismos de neuroplasticidad, en el que varios biomarcadores puedan estar implicados (Teixeira, 2012).

La identificación de biomarcadores en el TB puede ayudarnos a detectar la actividad de la enfermedad asociada a los diferentes estados de ánimo (marcador de estado) o para identificar características específicas del curso de la enfermedad que son estables a largo plazo (marcador de rasgo) (Frey et al, 2013), y así comenzar a entender este complejo mecanismo fisiopatológico subyacente en el desarrollo y progresión de la enfermedad (Bertram y Hampel, 2011).

Por otra parte, parece ser cada vez más evidente que la neuroprogresión (véase el apartado 1.2), propia de enfermedades como la esquizofrenia o el TB, es un proceso multifactorial e interactivo, en el cual están implicados diversos mecanismos moleculares, que son principalmente tres: las neurotrofinas, el sistema inflamatorio de citocinas y el estrés oxidativo (Berk et al, 2011-a).

A continuación se revisa la literatura sobre estos tres grupos de biomarcadores en pacientes que padecen TB.

## 10 INTRODUCCIÓN

### 1.3.1 Neurotrofinas

Los factores neurotróficos son una familia de proteínas esenciales para el desarrollo, diferenciación y supervivencia de las neuronas. También tienen un papel fundamental en la modulación de la excitabilidad neuronal y las transmisiones sinápticas (Lu et al, 2005).

Los factores neurotróficos se dividen en tres grupos principales: las neurotrofinas, el factor neurotrófico derivado de las células gliales (GDNF) y las citocinas neuropoyéticas. Las diferencias entre unas y otras vienen determinadas por su estructura molecular y su interacción con los receptores neuronales y sus efectos en las células.

Dentro de la familia de las neurotrofinas nos encontramos con el factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), la neurotrofina 3 (NT-3) y la neurotrofina 4/5 (NT-4/5). De todas ellas, el BDNF es la neurotrofina más abundante y la más estudiada hasta la fecha.

El **BDNF** está implicado en varios trastornos mentales, entre ellos, el TB (Lang et al, 2007; Schmidt et al, 2010). El BDNF se encuentra en cantidades abundantes en el SNC, sobre todo en la amígdala, el hipocampo y el córtex prefrontal, todas ellas áreas estrechamente relacionadas con la regulación emocional y con varias áreas de la cognición, como la atención, la memoria y la función ejecutiva (Teixeira et al, 2010).

El BDNF está implicado en la neurogénesis y la supervivencia neuronal ya desde las primeras fases del desarrollo cerebral. En el adulto, el BDNF se encarga tanto de la plasticidad sináptica y el crecimiento dendrítico como de la consolidación de la memoria a largo plazo. Junto con otros factores biológicos, como los neurotransmisores, hormonas y factores inflamatorios, el BDNF influye en los procesos de plasticidad y supervivencia neuronal (Post, 2007-b).

También se ha visto una correlación entre el BDNF y las situaciones de estrés. La expresión del BDNF varía según la respuesta al estrés mediada por corticoesteroides (Smith et al, 1995). Esta interacción entre BDNF y corticoesteroides podría relacionarse con la influencia del ambiente en el desarrollo de las enfermedades mentales, es decir, la vulnerabilidad a padecer un trastorno mental y la psicopatología que se desarrolla posteriormente (Manji et al, 2003).

En diversos estudios, se han visto concentraciones disminuidas de BDNF en el hipocampo de pacientes que han sufrido situaciones de estrés de diversa índole, como abusos sexuales, estrés post-traumático o experiencias vitales traumáticas (Vythilingam et al, 2002). Por otra parte, los niños que han sufrido trauma psíquico presentan una elevación en las concentraciones periféricas de BDNF, lo que se ha interpretado como un mecanismo compensatorio (Bücker et al, 2015).

El BDNF periférico que se halla en el suero y en el plasma se puede medir de manera escasamente invasiva mediante venopunción. El BDNF atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE) (Pan et al, 1998) y sus niveles en suero están altamente correlacionados con los niveles hallados en el LCR, al menos en pacientes con primeros episodios psicóticos (Pillai et al, 2010). Por tanto, las concentraciones periféricas de BDNF permiten proporcionar gran cantidad de información sobre las concentraciones de BDNF cerebral y sus posibles alteraciones.

Diversos estudios han aprovechado esta correlación para ver qué sucedía con las concentraciones de BDNF en pacientes diagnosticados de TB según las distintas fases de su enfermedad, ya que si consideramos al TB como una enfermedad crónica en la que se suceden fases con alteraciones del estado de ánimo que alternan con fases de eutimia o estabilidad anímica, y asumimos que cada recaída de la enfermedad supondría una situación de estrés para el individuo, podríamos considerar que el BDNF también juega un rol fundamental en el desarrollo y la evolución de este trastorno (Kauer-Sant'Anna et al, 2007). Estos estudios han acumulado suficiente evidencia para afirmar que se producen cambios en las concentraciones de BDNF según las distintas fases del trastorno.

Diversos meta-análisis coinciden en señalar que las concentraciones periféricas BDNF disminuyen durante los episodios maníacos y depresivos, en comparación con sujetos sanos (Fernandes et al, 2011, 2014; Polyakova et al, 2015). Recientemente este patrón se ha confirmado también durante los episodios mixtos (Piccini et al, 2015). Además, las concentraciones de BDNF están correlacionadas negativamente con la severidad de los síntomas, de forma que en los episodios más graves desde un punto de vista clínico, las concentraciones de BDNF están más disminuidas (Cunha et al, 2006; Machado-Vieira et al, 2007-a; Fernandes et al, 2009; Oliveira et al, 2009). Otro estudio (Tramontina et al, 2009) mostró que las concentraciones de BDNF disminuían durante los episodios maníacos, en comparación las de los controles sanos.

## 12 INTRODUCCIÓN

Por otro lado, recientemente existen estudios que se centran en las concentraciones de BDNF en el periodo de eutimia (Dias et al, 2009; Chou et al, 2012). En dos meta-análisis diferentes (Fernandes et al, 2013; Polyakova et al, 2015), se concluyó que las concentraciones de BDNF en pacientes en eutimia no diferían de los controles. Sin embargo, algunos estudios encontraron concentraciones disminuidas (Monteleone et al, 2008) e incluso elevadas (Barbosa et al, 2013-c).

Los hallazgos contradictorios en la literatura probablemente sean debidos a muestras de escaso tamaño, análisis estadísticos con escasa significatividad o diferencias en las concentraciones de BDNF según la edad y la duración de la enfermedad, entre otros factores (Fernandes et al, 2011).

Por otra parte, se ha visto también que las personas que han sufrido episodios múltiples tienen concentraciones BDNF menores que las de aquéllas con un primer episodio (Kauer-Sant'Anna et al, 2009-a), lo que sugiere que las recaídas sucesivas pueden dificultar la restauración de las concentraciones de neurotrofinas. Cabe destacar que este estudio es el único en el que se comparan las concentraciones en pacientes en estadios iniciales frente a pacientes en estadio finales.

Conforme avanza la enfermedad, este patrón de disminución de BDNF parece verse alterado durante el periodo inter-episódico, sugiriendo que en los estadios más avanzados del TB persistirán síntomas subsindrómicos, deterioro neurocognitivo y disminución del funcionamiento global del individuo (Manji et al, 2003). Recientemente otro estudio ha propuesto las concentraciones de BDNF junto con su expresión génica (mRNA) como potenciales biomarcadores predictores de la enfermedad tras un primer episodio depresivo (Li et al, 2014).

Por todo ello, el BDNF puede ser considerado como un biomarcador de progresión o “estadio-dependiente” en el TB. Es decir, sus concentraciones podrían orientar acerca del estadio, más o menos avanzado de la enfermedad, en el que se encuentra un individuo concreto (Lin et al, 2009; Fernandes et al, 2011).

Además, las concentraciones periféricas de BDNF podrían utilizarse como un biomarcador de respuesta terapéutica en los trastornos del humor (Polyakova et al, 2015). Diversas intervenciones terapéuticas dirigidas a mejorar los síntomas del TB tienen efectos neurotróficos y neuroprotectores, incluyendo numerosos psicofármacos, la terapia electro-convulsiva y los ácidos grasos poli-insaturados Omega-3 (Balanzá-

Martínez et al, 2011-a). Así, los estabilizadores del ánimo han demostrado elevar las concentraciones de BDNF (Fernandes et al, 2011). En pacientes que se han recuperado tras un episodio maníaco, el tratamiento con litio se ha asociado con aumento de las concentraciones de BDNF (Frey et al, 2006; Kapczinski et al, 2009; Grande et al, 2012-a). En otro estudio (Rybakowski y Suwalska, 2010), los pacientes que eran excelentes respondedores a litio tenían concentraciones de BDNF más elevadas que los pacientes no respondedores, sin embargo no diferían con respecto a los controles. Otro estudio (de Sousa et al, 2011) mostró un aumento significativo de las concentraciones de BDNF tras monoterapia con litio, sugiriendo un papel directo del litio en la regulación de los niveles de BDNF en la manía.

En un estudio longitudinal abierto de 16 semanas de duración en el que se midieron las concentraciones de BDNF antes y después de tratamiento psicofarmacológico, éstas aumentaron sólo en el grupo de pacientes que estaban en fase depresiva. Los pacientes que se encontraban en fase maníaca o fase mixta, en cambio, mostraron un descenso de las concentraciones de BDNF en las primeras semanas de tratamiento. Estos resultados sugieren que los episodios maníacos y los mixtos son especialmente “tóxicos” comparado con los episodios depresivos, por lo que tal vez se requieran tratamientos más prolongados para que las concentraciones de BDNF vuelvan de nuevo a su estado basal (Grande et al, 2012-b).

En resumen, parece que hay bastante evidencia acerca de papel central que juega el BDNF en la fisiopatología del TB (Grande et al, 2010; Hashimoto, 2010; Wu et al, 2014). Por tanto, considerar al BDNF como biomarcador de este trastorno supondría diversas ventajas y aplicaciones entre las que se encontrarían las siguientes (Fernandes et al, 2011; Wu et al, 2014):

a) Como marcador de estado de ánimo: en el que el análisis en sangre de BDNF podría ser diagnóstico de recaída de la enfermedad, ya sea depresiva o maníaca, ayudando en el proceso diagnóstico más allá de la mera observación clínica.

b) Como herramienta de apoyo para el propio diagnóstico de TB, ya que las concentraciones de BDNF se encuentran disminuidas en los episodios depresivos bipolares hasta en un 95 % de las ocasiones, sin embargo estas concentraciones no se ven alteradas en las depresiones unipolares (Fernandes et al, 2009), si bien estos resultados necesitarían replicarse (para revisiones con Polyakova et al, 2015).

## 14 INTRODUCCIÓN

c) Como medición de la eficacia de un tratamiento. Así, podría determinarse desde el inicio de un episodio si el paciente es respondedor o no a un tratamiento concreto, lo que permitiría optimizar un tratamiento de manera individualizada.

d) Como medición de progresión de la enfermedad: ya que según avanza ésta, parece ser que las concentraciones de BDNF se mantienen por debajo de lo normal, de forma que podría convertirse en un marcador de estadio (estadio inicial versus estadio avanzado de la enfermedad; Kauer-Sant'Anna et al, 2009-a).

Otra revisión muy reciente sobre neurotrofinas (Wu et al, 2014) concluye que el BDNF se encuentra implicado en los procesos cerebrales que tienen lugar en los pacientes con TB, que a su vez el BDNF puede estar implicado en otras neurotrofinas y marcadores inflamatorios y que la medición de las concentraciones BDNF en suero puede ser un marcador de enfermedad (TB frente a trastorno depresivo mayor), un marcador de estado (fase depresiva o maníaca frente a eutimia) o un marcador de estadio (estadios iniciales frente a estadios avanzados). Sin embargo, apunta que todavía son necesarios más estudios y con muestra más amplias para corroborar estos datos.

Todos estos estudios que han venido demostrando la implicación del BDNF en el TB han hecho que se ponga mayor interés en las neurotrofinas y que se hayan investigado otras posibles neurotrofinas implicadas, así como otras dianas terapéuticas, aparte del ya conocido efecto de los estabilizadores de ánimo.

De hecho, se han hallado cambios en las concentraciones de otras neurotrofinas en el TB, como la NT-3 y la NT-4/5. La NT-3 es una neurotrofina que ayuda a la supervivencia y a la diferenciación de las neuronas y potencia el crecimiento y la diferenciación de nuevas neuronas y la sinapsis. Se han descrito incrementos en las concentraciones de NT-3 en pacientes en fase maníaca o depresiva comparado con controles (Waltz et al, 2007; Fernandes et al, 2010). Igualmente, se han hallado concentraciones elevadas de NT-4/5 en pacientes comparado con controles, independientemente de la fase clínica (Waltz et al, 2009).

Otro trabajo reciente halló concentraciones elevadas de GDNF en plasma en pacientes bipolares eutímicos en comparación con pacientes maníacos y controles (Barbosa et al, 2011-a), aunque otro estudio encontró concentraciones elevadas de GDNF en plasma en pacientes en fase maníaca o depresiva, pero no en eutimia, comparados con grupo control (Rosa et al, 2006). Además, un estudio previo halló

concentraciones disminuidas de GDNF en plasma en pacientes durante la fase maníaca y la depresiva, y concentraciones aumentadas después de la remisión (Zhang et al, 2010). Otro estudio, sin embargo, mostró concentraciones disminuidas de GDNF en los pacientes en remisión (Takebayashi et al, 2006).

En conjunto, estos datos apuntan a que otras neurotrofinas, como el GDNF, puedan estar implicadas en la fisiopatología del TB, aunque todavía no queda bien claro su papel (Scola y Andreazza, 2015). Se necesitarían además más estudios para determinar la correlación entre los niveles periféricos y cerebrales de GDNF (Lundborg et al, 2010).

### **1.3.2 Sistema inflamatorio**

El sistema inflamatorio es otro de los principales mecanismos moleculares subyacentes a la neuroprogresión en el TB. La inflamación es el proceso por el cual una célula de un organismo reacciona a una situación concreta, tratándose generalmente de una situación de estrés. A nivel bioquímico, la inflamación está mediada por cascadas de citocinas, respuesta inmune celular y aumento de los niveles de proteínas y complementos de fase aguda.

La compleja interacción entre estas interleucinas, factores de necrosis tumoral, interferón y proteínas de fase aguda como respuesta inflamatoria a un agente concreto genera, a su vez, una respuesta antiinflamatoria o compensatoria de la inflamación (Gordon y Martínez, 2010).

Hay una creciente evidencia de que en la fisiopatología del TB hay implicados procesos de inflamación crónica y moderada, que se producen tanto en el cerebro como a nivel periférico (Leboyer et al, 2012; Barbosa et al, 2014). Se han descrito numerosas alteraciones de los procesos inflamatorios y cambios en las citocinas a nivel sérico (Rosenblat et al, 2014).

Recientemente, Goldstein y colaboradores (Goldstein et al, 2009) revisaron la literatura científica y hallaron 27 estudios que asociaban el TB a procesos inflamatorios mediante polimorfismos genéticos compartidos y expresión genética. Esta asociación se apoya además por el hallazgo de concentraciones elevadas de algunas citocinas en los periodos sintomáticos de la enfermedad (manía o depresión), así como en los intervalos asintomáticos o eutimia.

## 16 INTRODUCCIÓN

Para comprender estos procesos es conveniente realizar una breve descripción sobre algunos de los mediadores del proceso inflamatorio que parecen estar implicados en el TB.

Las citocinas son un grupo de proteínas de bajo peso molecular que actúan mediando interacciones complejas entre las células. Dentro de sus funciones se encuentran la activación de receptores específicos de membrana, la proliferación y diferenciación celular, la apoptosis y el crecimiento y modulación de la secreción de inmunoglobulinas.

Las citocinas son producidas fundamentalmente por los linfocitos y los macrófagos activados, aunque también pueden ser producidas por leucocitos polimorfonucleares (PMN), células endoteliales y epiteliales, adipocitos y células del tejido conjuntivo. Según la célula que las produzca se denominan linfocinas (linfocitos), monocinas (monocitos, precursores de los macrófagos), adipocinas (células adiposas o adipocitos) o interleucinas (células hematopoyéticas).

La acción fundamental de las citocinas es la regulación de los procesos de la inflamación. Hay citocinas pro-inflamatorias y otras anti-inflamatorias. Las citocinas pro-inflamatorias producen la liberación de histamina en los mastocitos, generando vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular en el lugar de la inflamación; promueven la síntesis de proteínas de fase aguda, como el fibrinógeno; promueven la diferenciación de linfocitos B hacia células plasmáticas, induciendo la producción de inmunoglobulinas; y elevan la temperatura corporal, produciendo caquexia y sueño al actuar sobre el SNC. Las citocinas anti-inflamatorias actúan inhibiendo la síntesis de muchas otras citocinas, tienen efectos antiproliferativos sobre muchos tipos celulares, ejercen actividades inmunomoduladoras, regulan las funciones mediadas por linfocitos B induciendo la síntesis de inmunoglobulinas y ejercen efectos reguladores sobre la angiogénesis (Peña, 2003).

Las principales citocinas pro-inflamatorias son la interleucina 1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina 6 (IL-6) y entre las anti-inflamatorias destaca la interleucina 10 (IL-10).

El sistema inmune y el SNC están relacionados entre sí. Los mecanismos por los que las citocinas pueden llegar a producir alteraciones del estado de ánimo son múltiples. Uno de ellos sería el relacionado con el metabolismo de ciertos

neurotransmisores, como la serotonina, la noradrenalina, la dopamina o el glutamato, en las regiones cerebrales como el sistema límbico (amígdala, hipocampo y núcleo *acumbens*), que desempeña un papel esencial en la regulación de la emoción, recompensa y funciones neurocognitivas y motoras (Miller et al, 2009).

Las citocinas también pueden influir en el eje hipotálamo-hipofisario a través de su efecto en la regulación por feed-back negativo y su receptor glucocorticoide. Además, las citocinas pueden afectar de manera directa la actividad neuronal, induciendo excitabilidad neuronal y cambios en la plasticidad (Miller et al, 2009).

Últimamente los episodios afectivos del TB están siendo considerados como estados pro-inflamatorios basados en el hecho de haberse hallado cambios en las concentraciones de citocinas inflamatorias en el suero de los pacientes durante los episodios agudos del TB. Estas alteraciones de tipo inflamatorio se han asociado con la gravedad y recurrencia de los episodios afectivos, con la progresión de la enfermedad, con altas tasas de comorbilidad y con el efecto de los psicofármacos sobre el sistema inmune-inflamatorio (Nery et al, 2008; Kauer Sant'Anna et al, 2009-a; Dean et al, 2011; Leboyer et al, 2012; Barbosa et al, 2013-a; Barbosa et al, 2014-a).

El **factor de necrosis tumoral alfa o TNF- $\alpha$**  es el prototipo de citocina pro-inflamatoria y es producida por neutrófilos, macrófagos y otros tipos de células como la glía y las neuronas, en respuesta a un daño o una infección. El TNF- $\alpha$  tiene dos tipos de receptores, el TNFR1 y el TNFR2, que son responsables de sus efectos biológicos. La porción extracelular de estos receptores tiene formas solubles (sTNFR1 y sTNFR2), de tal manera que pueden ser medidas en la circulación. Para determinar el estado pro-inflamatorio de un individuo se pueden medir tanto estas porciones como el propio TNF- $\alpha$  a nivel periférico.

Varios estudios han demostrado de manera consistente concentraciones aumentadas de TNF- $\alpha$  en personas con TB (O'Brian et al, 2006; Kauer Sant'Anna et al, 2008; Brietzke et al, 2009; Hope et al, 2011; Ortiz-Dominguez et al, 2007; Barbosa et al, 2011-b, 2012).

Otros estudios corroboran este estado pro-inflamatorio en el TB, al encontrar aumentos en las concentraciones de otras citocinas pro-inflamatorias, fundamentalmente la IL-6 (O'Brian et al, 2006; Kauer Sant'Anna et al, 2008; Brietzke et al, 2009; Hope et

## 18 INTRODUCCIÓN

al, 2011). Otro estudio (Soderlund et al, 2011), mostró concentraciones elevadas de IL-1- $\beta$  tanto en el SNC como a nivel periférico en pacientes con TB.

Kim et al (2007) observó que durante la manía las concentraciones de IL-6 aumentan, al igual que el TNF- $\alpha$ . Cuando se resolvía el episodio, las concentraciones de IL-6 volvían a su nivel basal, sin embargo, las concentraciones de TNF- $\alpha$  se mantenían elevadas. Durante la depresión, las concentraciones de TNF- $\alpha$  aumentan, y luego descienden con el tratamiento (Lanquillon et al, 2000).

Otra revisión muy reciente (Barbosa et al, 2014-b) sugiere que el TB se asocia con mayor frecuencia a enfermedades autoinmunes (como el lupus eritematoso, la esclerosis múltiple, la tiroiditis autoinmune o la enfermedad de Crohn), a una mayor activación celular mediada por inmunidad y a una mayor activación del sistema inflamatorio de citocinas y propone que estas alteraciones pueden tener un efecto de neuroprogresión en la enfermedad.

### **Meta-análisis sobre alteraciones de las citocinas en TB**

Como se ha expuesto anteriormente, son múltiples los estudios que se han realizado intentando averiguar si en el TB están implicados procesos inflamatorios y qué moléculas intervienen. Sin embargo es difícil llegar a una conclusión debido a la heterogeneidad de los estudios, al escaso tamaño muestral o las diferentes fases de la enfermedad.

Por este motivo, recientemente varios autores (Munkholm et al, 2012; Moddabernia et al, 2013) han realizado meta-análisis para intentar aclarar algunos de estos aspectos. A continuación procedemos a resumir los resultados obtenidos.

El meta-análisis realizado por Munkholm et al (2012) fue la primera revisión sistemática que se realizó sobre concentraciones de citocinas en TB teniendo en cuenta el estado clínico en el que se encontraba el paciente (fase maníaca, depresiva y eutimia). Se analizaron 13 estudios que incluían un total de 556 pacientes con TB y 767 controles sanos.

El análisis global de los datos demostró concentraciones elevadas de TNF- $\alpha$ , sTNF-R1 y sIL-2R en pacientes maníacos en comparación con controles sanos, así como concentraciones elevadas de TNF- $\alpha$  y sTNF-R1 en pacientes maníacos

comparados con pacientes eutímicos. A su vez, las concentraciones de sTNF-R1 de pacientes eutímicos eran elevadas en comparación con sujetos sanos.

En cuanto a los pacientes depresivos, las concentraciones de TNF- $\alpha$  también se mostraron elevadas con respecto a los controles, sugiriendo que el TNF- $\alpha$  podría ser un marcador de estado en la enfermedad, independientemente de la polaridad del episodio. No se hallaron diferencias significativas de citocinas al comparar pacientes entre sí en fase maníaca y fase depresiva, como tampoco se encontraron diferencias significativas a nivel intra-individual en función de la fase clínica o como resultado del tratamiento.

Todos estos hallazgos apoyan la teoría de que existe una activación del sistema de respuesta inmune en el TB. Sin embargo, los resultados deberían ser interpretados con cautela debido al escaso número de estudios y a la heterogeneidad de los mismos. Un aspecto interesante de esta revisión es el hecho de que los resultados se estratificaron por fase afectiva.

En el otro meta-análisis realizado en 2013 por Modabbernia y colaboradores, se analizaron 30 estudios con un total de 2599 participantes, de los cuales 1351 eran pacientes con TB y 1248 eran controles sanos. En la Tabla 1 se detallan los hallazgos según cada citocina.

**Tabla 1. Principales resultados del meta-análisis sobre citocinas en TB (Modabbernia et al, 2013)**

Aumentadas en TB con respecto a controles	Sin diferencias entre TB y controles
IL-1 $\beta$	
IL-4	IL-1RA
IL-6 en manía	IL-2
IL-10 en todas las fases clínicas	IL-4
TNF- $\alpha$ en todas las fases clínicas	IL-8
sIL-2R en manía y eutimia	INF- $\gamma$
sIL-6R	IL-6 en depresión y eutimia
sTFNR1 en manía y eutimia	

Abreviaturas: IL: interleucina; IL-1RA: receptor agonista de la interleucina 1; TNF: factor de necrosis tumoral; sIL-2R: receptor soluble la interleucina 2.

## 20 INTRODUCCIÓN

En conjunto, este meta-análisis viene a corroborar que existe una elevación de las concentraciones de citocinas pro y anti-inflamatorias en pacientes con TB, lo que apoya la hipótesis inflamatoria de los TB (Berk et al, 2011-a; Leboyer et al, 2012). En cualquier caso los autores se muestran cautos en sacar conclusiones debido a las limitaciones del estudio, sobre todo por la heterogeneidad de los grupos y datos insuficientes acerca de factores de confusión, como enfermedades inflamatorias concomitantes, consumo de tabaco, índice de masa corporal (IMC), tratamiento antiinflamatorio o cronicidad.

En resumen, podríamos decir que el TB es una enfermedad en la que se produce un estado inflamatorio crónico que se acompaña de un aumento moderado de las concentraciones periféricas de **citocinas pro-inflamatorias**, sobre todo la **interleucina 6 (IL-6)** y el **factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )**, así como una disminución de las **citocinas anti-inflamatorias**, como la **interleucina 10 (IL-10)**. Estas alteraciones en las concentraciones de citocinas se han constatado durante los episodios agudos de la enfermedad y parece que vuelven a su estado basal tras la resolución de los mismos. Sin embargo, las concentraciones de TNF- $\alpha$  no parecen reducirse con la mejoría clínica, sino que se mantendrían elevadas a lo largo de la enfermedad, y más incluso en los estadios más avanzados, como se verá más adelante.

### 1.3.3 Estrés oxidativo

Además de las neurotrofinas y el sistema inflamatorio de citocinas, el estrés oxidativo es otro de los principales mecanismos moleculares que podrían explicar la neuroprogresión asociada con el TB. Desde hace años se viene sugiriendo que el estrés oxidativo juega un papel fundamental en la fisiopatología del TB (Andreazza et al, 2008; Dean et al, 2009; Siwek et al, 2013-a; Zhang y Yao, 2013).

El cerebro consume una gran cantidad de oxígeno y para su correcto funcionamiento requiere de un adecuado balance entre especies reactivas del oxígeno (ERO o ROS por *reactive oxygen species*) y la producción de defensas antioxidantes.

En general, las ROS son moléculas altamente reactivas debido a la presencia de una capa de electrones de valencia no apareada. Las ROS incluyen iones de oxígeno, radicales libres y peróxidos, tanto inorgánicos como orgánicos. Estas especies se forman de manera natural como subproducto del metabolismo normal del oxígeno y tienen un importante papel en la señalización celular. Sin embargo, en situaciones de estrés

ambiental sus concentraciones pueden aumentar en gran manera, lo cual puede ocasionar daños significativos a las estructuras celulares. Esta situación es conocida como **estrés oxidativo**.

Las ROS suelen ser compensadas mediante procesos antioxidantes enzimáticos, en los que intervienen moléculas como la superóxido dismutasa (SOD) la glutatión peroxidasa (GPx) o la catalasa, así como procesos no enzimáticos. El antioxidante celular no enzimático más importante es el glutatión (GSH), que a su vez es el antioxidante que predomina en el cerebro (Wood et al, 2009; Halliwell, 2011). Así, el estrés oxidativo es el resultado de un desequilibrio entre las ROS y los mecanismos antioxidantes compensatorios. En caso de prolongarse esta situación se produce como consecuencia la peroxidación de los lípidos, las proteínas y el daño en el ADN.

El SNC es particularmente vulnerable al daño por oxidación debido, por un lado, al alto consumo de oxígeno y por tanto generación de radicales libres y, por otro lado, a la relativamente baja capacidad antioxidante propia (Olmez y Ozyurt, 2012). Las concentraciones aumentadas de oxidación neuronal pueden producir efectos deletéreos en la transducción, la plasticidad y la *resiliencia* celular.

Varios estudios han investigado el papel de los marcadores de estrés oxidativo, los cambios en las enzimas antioxidantes, la peroxidación de los lípidos y las concentraciones de ácido nítrico o NO (un importante marcador de estrés oxidativo) en pacientes con TB (Andreazza et al, 2007-a, 2007-b; Kunz et al, 2008).

Según algunos estudios (Hoekstra et al, 2006; Savas et al, 2006) las concentraciones de NO se encuentran aumentadas en pacientes con TB, independientemente de la fase clínica en la que se encuentren. En el estudio de Andreazza et al (2007-a), se encontraron concentraciones aumentadas de actividad SOD en el suero de pacientes con TB durante los episodios tanto maníacos como depresivos, pero no en la eutimia. En ese mismo estudio, se observó una reducción de la catalasa y concentraciones normales de GPx en el suero de pacientes con TB en fase maníaca, lo que sugiere una situación de estrés oxidativo. Estos hallazgos han sido replicados en otros estudios (Machado-Vieira et al, 2007-b; Kunz et al, 2008), donde se objetivaron valores de SOD elevados durante las fases agudas de la enfermedad, pero no en eutimia. Sin embargo, hay otros estudios que muestran disminución de la concentración de SOD tanto en las fases activas de la enfermedad como en la eutimia (Ranjeekar et al, 2003; Gergerioglu et al, 2007; Selek et al, 2008). Otro estudio, no halló diferencias de la

## 22 INTRODUCCIÓN

actividad de SOD en pacientes con TB al compararlo con controles sanos (Raffa et al, 2012).

En otro estudio (Bengesser et al, 2015), se midieron concentraciones de biomarcadores de estrés oxidativo en pacientes con TB eutímicos y se vieron diferencias en cuanto al sexo y a las comorbilidades, de forma que los varones con síndrome metabólico tenían cifras significativamente más elevadas de estos marcadores con respecto a las mujeres y a pacientes que no tenían asociado dicho síndrome metabólico.

Igualmente, se halló un aumento del daño del ADN en pacientes bipolares que fue proporcional a la severidad de la gravedad de los síntomas maníacos o depresivos (Andreazza et al, 2007-b).

También se vieron alteradas las concentraciones de otras moléculas propias de estrés oxidativo (ver Tabla 2) como elevación de las concentraciones de **ácido tiobarbitúrico o TBARS**, un producto que se forma tras la peroxidación lipídica, principalmente en las fases activas de la enfermedad (Ranjekar et al, 2003; Ozcan et al, 2004; Andreazza et al, 2007-a, 2008, 2010; Frey et al, 2007; Machado-Vieira et al, 2007-b; Kapczinski et al, 2008-c; Kunz et al, 2008; Banerjee et al, 2012; Ezzaher et al, 2012; Siwek et al, 2013; Tsai e Houang, 2015); aumentos en las concentraciones de **PCC**, un marcador que refleja el estado de carbonilación de proteínas por efecto del estrés oxidativo (Magalhaes et al, 2012-b; Andreazza et al, 2010, 2013) o concentraciones similares a las de los controles (Kapczinski et al, 2011). Sin embargo, no se han detectado cambios en las concentraciones de **TRAP** o defensa antioxidante total en pacientes con TB en ninguna de las fases clínicas (Kapczinski et al, 2011).

Por otro lado, parece ser que los efectos terapéuticos de los fármacos estabilizadores del ánimo guardan relación con la regulación de los mecanismos de estrés oxidativo. Se ha visto (Machado-Vieira et al, 2007-b) que los pacientes con TB tratados con litio presentan concentraciones inferiores de TBARS y SOD así como concentraciones aumentadas de catalasa, mientras que individuos sanos a los que se les administró litio no mostraron estos cambios, lo que sugiere que los cambios de estrés oxidativo puedan estar asociados a los efectos terapéuticos del litio en el TB (Khairova et al, 2012).

En esta línea, también se ha visto que el estrés crónico está relacionado con el daño cromosómico en forma de acortamiento de la longitud de los telómeros, lo que a

su vez está asociado a un mayor envejecimiento. Un estudio demostró que las personas con trastorno del estado de ánimo, incluyendo aquéllos con TB, presentaban un acortamiento de los telómeros, lo que se traduciría en un envejecimiento acelerado o prematuro (Simon et al, 2006). Otros estudios recientes (Elvåshagen et al, 2011; Rizzo et al, 2013) corroboran estos hallazgos en individuos sometidos a estrés crónico (Price et al, 2013; Shalev et al, 2013). Además, el tratamiento prolongado con litio (y la buena respuesta a litio) se ha asociado con una mayor longitud de los telómeros en personas con TB, lo que sugiere un mecanismo de protección del estrés oxidativo por parte del litio (Martinsson et al, 2013).

Una de las teorías que se han propuesto últimamente para comprender el TB es la del **envejecimiento acelerado** (Simon et al, 2006; Sodhi et al, 2012). El envejecimiento puede ser entendido como un proceso multidimensional que incluye cambios físicos, neuropsicológicos y sociales como consecuencia de una degeneración de los procesos fisiológicos internos del organismo (Rose, 1991). Estos cambios pueden ser muy diferentes en cada individuo.

Según la teoría del envejecimiento prematuro 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, 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). De esta manera, la neuroprogresión y deterioro que se observa en el TB podría corresponderse a un envejecimiento acelerado que se está produciendo en el organismo, y en el que el estrés oxidativo de carácter crónico jugaría un papel fundamental.

Al mismo tiempo, el envejecimiento acelerado del organismo explicaría la mayor vulnerabilidad que presentan las personas con TB a padecer enfermedades más propias del envejecimiento, como la enfermedad cardiovascular y posiblemente algunos tipos de cáncer (Simon et al, 2006).

### ***Influencia de la mitocondria en el estrés oxidativo***

En condiciones de estrés, la mitocondria es una fuente importante de radicales libres (Dröse y Brandt, 2012). Recientemente se han hallado evidencias de que las ROS

## 24 INTRODUCCIÓN

mitocondriales actúan desencadenando la producción de citocinas inflamatorias (Naik y Dixit, 2011), apuntando todo ello a que existe una relación bidireccional entre el sistema inflamatorio y la disfunción mitocondrial/estrés oxidativo.

En el caso del TB, existe la hipótesis de que gran parte del estrés oxidativo se genera por algún tipo de disfunción mitocondrial (Berk et al, 2011-a; Manji et al, 2012). Esta hipótesis es apoyada por estudios *postmortem* que hallaron alteraciones del complejo de actividad I en las mitocondrias y disminución de concentraciones de GSH en el córtex prefrontal de pacientes con TB (Andreazza et al, 2010; Cataldo et al, 2010).

También se ha visto alteración del metabolismo energético, alteraciones en los complejos enzimáticos de la cadena respiratoria, valores anómalos de calcio citoplasmático y regulación a la baja de genes relacionados con las mitocondrias en pacientes bipolares (Manji et al, 2012; Cataldo et al 2010).

Varios estudios (Andreazza et al, 2009-a; Konradi et al, 2004) han demostrado que existen alteraciones de la actividad y la función de la cadena de transporte de electrones en la mitocondria en pacientes con TB. Además, la citocina pro-inflamatoria IL-6 parecer ser que estimula la producción de ROS (Behrens et al, 2008) y otra citocina pro-inflamatoria, el TNF- $\alpha$  parece ser que produce daño mitocondrial por medio de la supresión de la actividad de los complejos mitocondriales (Zell y al, 1997).

Otros mecanismos por los que se ha asociado el TB con alteraciones mitocondriales serían las altas tasas de comorbilidad con enfermedades mitocondriales, los efectos de los fármacos estabilizadores del humor en la mitocondria o los hallazgos de delección de ADN mitocondrial en el tejido neuronal de pacientes bipolares (Kim et al, 2007-b; Shao et al, 2008; Bachmann et al, 2009; Berger et al, 2010, Valvassori et al, 2010).

Tomando en conjunto toda esta información, se ha hipotetizado que algunas de las alteraciones mitocondriales que surgen en los pacientes con TB puedan ser debidas al hecho de encontrarse en una situación de estrés crónico. Como consecuencia, 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 immunoestimuladoras y entonces producir cambios en los marcadores de inflamación. Estas alteraciones pueden posteriormente ser las responsables de 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 (Pfaffenseller et al, 2013).

### *Influencia del eje hipotálamo-hipofisario en el estrés oxidativo*

En una visión global, la exposición crónica al estrés que se produce en el TB se traduciría en una serie de cambios a nivel neuroquímico que son los que producirían la clínica y evolución del trastorno (Post et al, 2012). El eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (EHHA) está claramente alterado en los trastornos del estado de ánimo, como se ha sugerido en 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 EHHA tiene como resultado una producción inadecuada de cortisol en situaciones de estrés y una dificultad para volver a los niveles basales una vez ha cedido el estímulo estresor (Tatro et al, 2009). Como consecuencia, se ha visto que los pacientes con TB presentan concentraciones elevadas de cortisol, ya sea en fase maníaca, depresiva o en eutimia, comparado con controles sanos (Cervantes et al, 2001).

Estas concentraciones elevadas de cortisol pueden tener consecuencias importantes a largo plazo en los pacientes. Por ejemplo, en estudios con modelos in vitro y modelos animales se ha visto que la exposición crónica a estrés y a glucocorticoides puede inducir disfunción mitocondrial, causando disminución del consumo de oxígeno, del potencial de membrana mitocondrial y capacidad de almacenamiento del calcio llevando, en último término, a la apoptosis celular (Du et al, 2009; Gong et al, 2012).

A su vez, 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 (Sorells 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 (Yamamoto et al, 2008).

Existe una teoría muy interesante que vendría a aunar estrés, enfermedad mental, comorbilidad y neuroprogresión. Se trata de la **teoría del “cerebro egoísta”** (Peters et

## 26 INTRODUCCIÓN

al, 2004), en la que se postula que el cerebro prioriza la utilización de la energía en detrimento de otras partes del organismo, lo que puede generar cambios en la regulación del ESHA y por tanto tener consecuencias a nivel periférico. Recientemente esta teoría se ha aplicado al TB y a la neuroprogresión que se observa en el mismo (Mansur y Brietzke, 2012; Mansur et al, 2013), como un modelo explicativo de las alteraciones metabólicas presentes en esta enfermedad.

En la Tabla 2 se muestran los principales estudios realizados hasta la fecha sobre marcadores de inflamación y estrés oxidativo en TB. Como puede observarse, inicialmente los estudios se centraban en las fases activas de la enfermedad y posteriormente se fueron investigando estos biomarcadores en los periodos de eutimia.

**Tabla 2. Principales estudios sobre biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo en el TB**

Estudios	Muestra	Fase/estadio	Resultados
Munkholm et al, 2015	37 pacientes con TB (cicladores rápidos); 40 controles	Manía Depresión Eutimia	↑ IL-6 y IL-18 en manía/hipomanía; IL-10, IL-1β indetectable; TNF-α variable
Tsai y Houang, 2015	23 pacientes con TB en manía 40 controles	Manía	↑ TBARS en TB en manía ↓ TBARS tras tto
Bengesser et al, 2015	113 pacientes con TB, en eutimia 78 controles	Eutimia	↑ TBARS en controles ↓ TAC en TB ↑ GST en TB y controles
Li et al, 2015	41 pacientes con TB 36 controles	Manía	= IL-10 y TNF-α ↑ TGF-β1 y IL-23 en manía
Isgren et al, 2015	121 pacientes con TB (65 TB-I, 46 TB-II, 10 otros); 71 controles	Eutimia	11 citocinas en LCR: ↑ sólo IL-8 = Resto (IL-6, IL-10, TNF-α...)
Tsai et al, 2014	32 pacientes con TB; 32 controles	Depresión Remisión parcial Remisión total	↑ PCR, IL-1Ra, sTNF-R1 y sIL-2R en TB en todas las fases analizadas; = sIL-6R en TB en todas las fases analizadas

Continuación Tabla 2

Estudios	Muestra	Fase/estadio	Resultados
Barbosa et al, 2014	46 pacientes con TB (23 eutimia, 23 manía); 23 controles	Manía Eutimia	↑ IL-33 en manía y eutimia
Hsu et al, 2014	21 pacientes con TB; 21 controles	Eutimia	↑ IL-10 en TB; = TNF- $\alpha$
de Souza et al, 2014	29 pacientes con TB-I ó II; 28 controles	Depresión	= TBARS en depresión; ↓ TBARS con tto con litio
Wieck et al, 2014	13 pacientes con TB-I en eutimia; 15 controles	Eutimia	↑ IL-2, IL-33 en TB; ↓ sTNFR1 en TB
Bai et al, 2014	130 pacientes con TB (77 con TB-I, 53 con TB-II); (75 eutimia, 14 manía/hipomanía, 41 depresión); 130 controles	Eutimia Manía Depresión	↑ sIL-6R, sIL-2R, PCR, sTNF-R1 en todos los pacientes con TB; sTNF-R1 en TB-II menor que en TB-II; ↓ sTNF-R1 en depresión
Versace et al, 2014	24 pacientes con TB 19 controles	Eutimia	↑ peroxidación lipídica en TB
Andreazza et al, 2013	16 pacientes con TB 26 controles	Postmortem	↑ peroxidación lipídica, 3-nitrosina, PCC en TB
Barbosa et al, 2013	15 pacientes con TB-I; 12 controles	Eutimia	↑ citocinas proinflamatorias en TB, pero sólo IL-6 significativa
Munkholm et al, 2013	Meta-análisis de 18 estudios: 761 pacientes con TB; 919 controles	No se especifica	↑ sIL-2R, TNF- $\alpha$ , sTNFR1, sIL-6R, IL-4; = IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ 1, sTNFR2
Moddabernia et al, 2013	Meta-análisis de 30 estudios: 1351 pacientes con TB; 1248 controles	Eutimia, manía, depresión	↑ IL-4, IL-6, IL-10, sIL-2R, sIL-6R, TNF- $\alpha$ , sTNFR1, IL-1RA; = IL-2, INF- $\gamma$ , IL-8
Gubert et al, 2013	12 pacientes con TB-I; 18 pacientes con esquizofrenia; 30 controles	Eutimia	↑ TBARS en esquizofrenia; = TBARS y PCC en TB

Continuación Tabla 2

Estudios	Muestra	Fase/estadio	Resultados
Siwek et al, 2013-b	34 pacientes con TB; (24 depresión, 10 remisión) 41 pacientes con depresión; (31 depresión, 10 remisión) 22 controles	Depresión Remisión	↑ TBARS en depresión (tanto bipolar como unipolar) = TBARS en remisión (tanto bipolar como unipolar)
Doganavsargil-Baysal et al, 2013	54 pacientes con TB-I 18 controles	Eutimia	↑ sTNFR1, sTNFR2 en TB = TNF- $\alpha$
Remlinger-Molenda et al, 2012-a	35 pacientes con TB en fase maníaca; 41 pacientes con TB en fase depresiva; 78 controles	Manía Depresión	↑ IL-6, IFN- $\gamma$ en manía; ↑ IL-10 en remisión de manía; ↑ IFN- $\gamma$ en depresión y en remisión tras depresión; ↑ IL-1beta en depresión
Remlinger-Molenda et al, 2012-b	121 pacientes con TB (35 en remisión tras fase maníaca, 41 en remisión tras fase depresiva, 45 en remisión prolongada (6 meses)); 78 controles	Remisión de manía y depresión	↑ IL-10 en remisión de manía; ↑ IFN- $\gamma$ en remisión de depresión; = IL-10, IFN- $\gamma$ tras remisión prolongada
Magalhaes et al, 2012-b	55 pacientes con TB (18-24 años); 82 pacientes con depresión; 94 controles sanos	Estadio inicial	En TB: ↑ PCC, = TBARS En depresión: = PCC, TBARS
Banerjee et al, 2012	73 pacientes con TB (48 en tto con litio, 25 sin tto); 35 controles	No se especifica	↑ TBARS en TB ↓ TBARS con tto
Cetin et al, 2012	45 pacientes con TB (22 con síntomas subsindrómicos, 23 sin ellos); 23 controles	Eutimia	↑ sTNF-R1, sIL-6 en ambos grupos de TB sIL-2R indetectable
Barbosa et al, 2012-b	30 pacientes con TB-I 30 controles	Eutimia	↑ adiponectina, leptina, sTNFR1 en TB

Continuación Tabla 2

Estudios	Muestra	Fase/estadio	Resultados
Ezzaher et al, 2012	90 pacientes con TB-I (15 depresión, 30 manía, 45 eutimia); 92 controles	Manía Depresión Eutimia	↑ TBARS, ácido úrico, ↓ bilirrubina en TB; ↑↑ TBARS en fase depresiva
Kunz et al, 2011	20 pacientes con TB; 53 pacientes con esquizofrenia; 80 controles	Eutimia No fumadores, no obesos	↑ IL-6 en esquizofrenia; = IL-6 en TB y controles; ↓ IL-10 en controles ; = TNF- $\alpha$
Kapczinski et al, 2011	60 pacientes con TB: (20 en eutimia, 20 depresión, 20 manía); 80 controles; 15 pacientes con sepsis	Eutimia Depresión Manía	↑ TBARS, PCC, IL-10 en depresión; ↑ TBARS, PCC en manía; ↓ NT-3 en depresión; = PCC, TBARS en eutimia = BDNF, TRAP, IL-6
Hope et al, 2011	112 pacientes con TB (58 depresión, 17 manía, 26 eutimia); 153 pacientes con esquizofrenia; 239 controles	Manía Depresión Eutimia	↓ TNF-R1, IL-1Ra, OPG y IL-6 en depresión; ↑ OPG y IL-6 en eutimia; ↑ TNF-R1 en manía
Derxhage et al, 2011	38 pacientes con TB 22 controles	Eutimia	↑ CCL2, PTX3 en TB; = IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , PTX3, IL-10, IFN-c, IL-17A, IL-4, IL-5 y IL-22
Söderlund et al, 2011	30 pacientes con TB (15 TB-I, 15 TB-II) 30 controles	Eutimia En LCR	↑ IL-1 $\beta$ y ↓ IL-6 en TB = IL-8
Barbosa et al, 2011-b	53 pacientes con TB (34 manía, 19 eutimia) 38 controles	Manía Eutimia	= TNF- $\alpha$ , sTNFR2; ↑ sTNFR1 en TB; ↑↑sTNFR1 en manía
Guloksuz et al, 2010	31 pacientes con TB (16 sin medicación, 15 con litio); 16 controles	Eutimia	= IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-10 en TB sin tratamiento y controles; ↑ TNF- $\alpha$ , IL-4 en TB con litio

Continuación Tabla 2

Estudios	Muestra	Fase/estadio	Resultados
Andreazza et al, 2010	15 pacientes con TB; 15 pacientes con depresión; 15 pacientes con esquizofrenia; 15 controles sanos	Postmortem	↑ PCC, 3-nitrosina en TB ↑ 3-nitrosina, = PCC en esquizofrenia = PCC en depresión
Andreazza et al, 2009-b	60 pacientes con TB (30 estadio inicial, 30 estadio avanzado) 60 controles	Estadio inicial Estadio avanzado	↑ 3-nitrosina en EI y EA ↑ GR, GST en EA = glutation, PCC
Brietzke et al, 2009-b	61 pacientes con TB (14 eutimia, 23 manía, 24 depresión)	Eutimia Fase maníaca Fase depresiva	↑ IL-2, IL-4, IL-6 en fase maníaca; ↑ IL-6 en fase depresiva; = TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ en pacientes en remisión y controles
Kauer Sant'Anna et al, 2009-a	60 pacientes con TB-I; 60 controles	Estadio inicial Estadio final	↑ TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10 en estadio inicial; ↓ BDNF en estadio final; ↑ TNF- $\alpha$ , IL-6 en estadio final; = IL-10 en estadio final
Wang et al, 2009	15 pacientes con TB 15 controles	Postmortem	↑ peroxidación lipídica en TB
Hope et al, 2009	125 pacientes con TB 186 pacientes con TB 244 controles	No se especifica	↑ sTNF-R1 y vWf en TB y esquizofrenia
Kunz et al, 2008	84 pacientes con TB (32 manía, 21 depresión, 31 eutimia); 97 pacientes con esquizofrenia; 32 controles sanos	Eutimia Manía Depresión	↑ TBARS en TB en manía, depresión y eutimia ↑ TBARS en esquizofrenia
Kapczinski et al, 2008-c	32 pacientes con TB 32 controles	Manía	↑ TBARS y ↓BDNF en TB
Andreazza et al, 2008	Meta-análisis de 13 estudios: 435 pacientes con TB 366 controles	No se especifica	↑ TBARS en TB

Continuación Tabla 2

Estudios	Muestra	Fase/estadio	Resultados
Andreazza et al, 2007-a	84 pacientes con TB (32 manía, 21 depresión, 31 eutimia)	Manía Depresión Eutimia	↑ TBARS en manía, depresión y eutimia
Machado-Vieira et al, 2007-b	45 pacientes con TB (15 en tto con litio, 30 sin tto); 75 controles	Manía (primer episodio)	↑ TBARS en manía sin tto = TBARS en manía en tto con litio
Frey et al, 2007	2 pacientes con TB; 1 control	Manía	↑ TBARS en manía ↓ TBAS tras tto
Ortiz-Domínguez et al, 2007	20 pacientes con TB (10 depresión, 10 manía); 33 controles	Manía Depresión	↑ IL-6, TNF- $\alpha$ en depresión; ↓ IL-2 en depresión; ↑ TNF- $\alpha$ , IL-4 en manía; ↓ IL-1, IL-2 en manía
Kim et al, 2007-a	37 pacientes con TB, manía 74 controles	Manía	↑ IL-6, TNF- $\alpha$ en manía; ↓ IL-4 en manía ↓ IL-6 en manía tras 6 semanas de tto
O'Brien et al, 2006	21 Pacientes con TB (9 depresión, 12 manía); 21 Controles	Manía Depresión	↑ IL-8, TNF- $\alpha$ en depresión y manía = IL-10
Boufidou et al, 2004	40 pacientes con TB en tto con litio; 20 controles; 10 pacientes con TB, antes y después de tto con litio	Eutimia	↓ IL-2, IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ en pacientes con litio
Liu et al, 2004	49 pacientes con TB con manía (13 pre-tto, 16 con tto, 29 en remisión) 20 controles	Manía Remisión	↑ IL-1RA, sCD4, sCD8 en manía pre-tto; ↑ IL-1RA, sCD8 en remisión; ↓ IFN- $\gamma$ en manía y remisión; = IL-2, IL-4, IL-10
Ozcan et al, 2004	30 pacientes con TB 21 controles	Manía Depresión	↑ TBARS en TB
Ranjekar et al, 2003	10 pacientes con TB; 27 controles	No se especifica	↑ TBARS ligero en TB

Continuación Tabla 2

Estudios	Muestra	Fase/estadio	Resultados
Su et al, 2002	20 pacientes con TB; 15 controles	Manía Remisión	↓ IFN- $\gamma$ en manía y remisión; = IL-10
Tsai et al, 2001	31 pacientes con TB 31 controles	Manía	↑ sIL-2R en manía = sIL-6R

Abreviaturas: TB: trastorno bipolar; IL: interleucina; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa; TBARS: thiobarbituric acid reactive substances; tto: tratamiento; TAC: total antioxidant capacity; GST: glutathione S-transferasa; TGF: factor transformador de crecimiento; LCR: líquido cefalorraquídeo; PCR: proteína C reactiva; IL-1Ra: receptor antagonista de la interleucina 1; sTNFR: receptor soluble del factor de necrosis tumoral; sIL-2R: receptor soluble de la interleucina 2; PCC: contenido de proteína de carbonilo; INF: interferón; NT-3: neurotrofina 3; BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; OPG: osteoprotegina; EI: estadio inicial; EA: estadio avanzado; GR: glutathione reductasa; vWf: factor de von Willebrand.

En resumen, la mayoría de las pruebas científicas sugieren que los cambios en ciertos biomarcadores periféricos, como las neurotrofinas, las citocinas y los marcadores de estrés oxidativo, permitirían la diferenciación entre pacientes con TB en fase maníaca o depresiva y pacientes eutímicos. Mientras que los cambios en un solo biomarcador suelen tener pequeños efectos, la evaluación simultánea de múltiples biomarcadores podría considerarse un enfoque práctico de cara a la mejora de las estrategias de diagnóstico y promoción de intervenciones precoces en general (Singh y Rose, 2009; Juster et al, 2010) y en el caso del TB en particular (Berk et al, 2011-a; Kapczinski et al, 2010).

## 1.4 Neurocognición

Clásicamente se pensaba que los déficit cognitivos en el TB sólo se observaban durante las fases activas de la enfermedad, es decir, durante la fase maníaca o la fase depresiva (Malhi et al, 2007). Sin embargo, estos déficit suelen persistir tras la remisión de los síntomas, y así lo corroboran numerosos estudios realizados con pacientes eutímicos (Martínez-Arán et al, 2004-a; Sánchez-Morla et al, 2009).

La prevalencia del deterioro cognitivo en pacientes con TB es del 40 al 60% (Martino et al, 2008; Reichenberg et al, 2009). Además, en la mayoría de los casos, este deterioro parece aumentar como consecuencia del curso de la enfermedad, y es mayor en función del número de recaídas, los años de evolución y el número de hospitalizaciones (Robinson et al, 2006).

El deterioro cognitivo se ha observado tanto en el TB de tipo I como en el tipo II, aunque parece que es más prevalente en el TB tipo I (Torrent et al, 2006; Solé et al, 2011). Nos centraremos en los déficit presentes durante la fase de eutimia en los pacientes con TB tipo I.

Se han descrito múltiples déficit cognitivos en los pacientes bipolares en remisión, entre los que se encuentran problemas de velocidad de procesamiento de la información, atención, memoria y aprendizaje verbal, así como diversas funciones superiores llamadas ejecutivas, como son la flexibilidad cognitiva, la memoria de trabajo o la fluidez verbal (para meta-análisis véase Torres et al, 2007; Bora et al, 2009; Bourne et al, 2013). Seguidamente se detallan los principales hallazgos por dominios cognitivos para los pacientes eutímicos.

### **-Inteligencia general**

En conjunto no se han observado diferencias significativas del funcionamiento intelectual en pacientes con TB tipo I durante la eutimia con respecto a controles sanos (Jamrozinski et al, 2009; Levy et al, 2010; López-Jaramillo et al, 2010; Torres et al, 2010; Wingo et al, 2010).

### **-Memoria y aprendizaje**

Sin duda, la memoria ha sido el dominio cognitivo más ampliamente estudiado en el TB. A pesar de que la diversidad de tests empleados para explorar los distintos

## 34 INTRODUCCIÓN

ámbitos de memoria dificulta la interpretación de los resultados, la memoria es uno de los dominios cognitivos afectados de manera más consistente en el TB (Selva et al, 2000).

En un estudio prospectivo de 15 años de evolución, los pacientes con TB mostraron un déficit en memoria y aprendizaje verbal (Burdick et al, 2010). Otros estudios avalan estos datos (Goswami et al, 2006; Jamrozinski et al, 2009; López-Jaramillo et al, 2010), en los que se vio que pacientes con TB tuvieron peor rendimiento cognitivo comparado con controles sanos. También se vio que los síntomas depresivos residuales se correlacionaban con un peor funcionamiento en memoria verbal. Por otro lado, se hallaron diferencias en el género, de forma que los varones bipolares tuvieron peores resultados en memoria inmediata, particularmente en procesos relacionados con codificación y recuperación, comparado con mujeres (Carrus et al, 2010).

En cuanto a la memoria visual, son varios los estudios que han hallado alterado este dominio (Summers et al, 2006; Dittman et al, 2008; López-Jaramillo et al, 2010). Por otro lado, Levy y colaboradores (2010), no encontraron diferencias en memoria visual en pacientes con historia de síntomas psicóticos comparados con los que no la tenían.

### **- Fluidez verbal**

En cuanto a la fluidez verbal, López-Jaramillo y colaboradores (2010) diseñaron un estudio comparando pacientes con TB tipo I y controles sanos y encontraron diferencias significativas en fluidez verbal, tanto fonética como semántica. Además, los pacientes que habían padecido tres o más episodios maníacos mostraron un déficit en este dominio mayor que el de los pacientes que sólo habían padecido un episodio.

En la misma línea, Balanzá-Martínez y colaboradores (2005) compararon el funcionamiento cognitivo de pacientes con TB tipo I y esquizofrénicos en un estudio longitudinal a tres años de seguimiento y hallaron que ambos grupos clínicos tenían peor rendimiento comparado con los controles sanos en la mayoría de los dominios cognitivos ejecutivos, incluida la fluidez verbal.

La mayoría de estudios que han evaluado la fluidez verbal semántica encuentran un déficit en los pacientes con TB (Torrent et al, 2006; Dittman et al, 2008; Simonsen et al, 2008).

### **-Función ejecutiva y memoria de trabajo**

Las funciones ejecutivas incluyen la memoria de trabajo, la toma de decisiones, la planificación, la resolución de problemas y la inhibición comportamental. A su vez, la memoria de trabajo incluye estructuras y procesos mentales relacionados con el almacenamiento de información y el hecho de tener una cantidad limitada y manejo de la misma para la ejecución de tareas más complejas.

Muchos autores han encontrado alteradas estas funciones en pacientes con TB. Goswami et al (2006), observó que los pacientes bipolares tenían un peor funcionamiento que los controles sanos. Torrent et al (2006), detectó además que los sujetos con TB de más larga evolución tenían más dificultad para realizar tareas que implicaban a la memoria de trabajo.

Con respecto a la flexibilidad cognitiva, en el estudio de Carrus et al (2010) no se encontró ninguna diferencia en cuanto a diagnóstico en el test de ordenación de tarjetas de Wiscconsin. De forma similar, otros autores (Goswami et al, 2006; Burdick et al, 2010) no hallaron diferencias entre sujetos con TB tipo I y controles sanos en este dominio. También se vio que los pacientes que no se encontraban bajo tratamiento con antipsicóticos obtuvieron mejores resultados que aquellos que sí estaban bajo tratamiento con antipsicótico en cualquier dominio, salvo en el test de ordenación de tarjetas de Wiscconsin (Jamrozinski et al, 2009).

Se vio además que los pacientes que habían tenido más episodios maníacos tardaron más en realizar tests de atención ejecutiva, como el Trail Making test parte B (López-Jaramillo et al, 2010). Los pacientes bipolares tipo I eutímicos con antecedentes de síntomas psicóticos tuvieron peores resultados en el test de Wiscconsin y el test de Stroop que los pacientes sin dichos antecedentes (Lavy et al, 2010). Los pacientes con TB tipo I mostraron más errores de perseveración en el test de Wiscconsin en comparación con los controles sanos (Torrent et al, 2006).

### **-Atención**

Varios estudios apoyan la hipótesis de que los pacientes con TB tipo I tienen dificultades en la atención y en la velocidad de procesamiento de la información (Torrent et al, 2006; Burdick et al, 2010). Se detectaron déficit en la atención en sujetos con TB tipo I, clínicamente estables ya desde las primeras etapas de la enfermedad (Torres et al, 2010). Estos déficit se vieron que eran mayores comparando a los

pacientes que habían sufrido un único episodio y los que habían padecido tres o más episodios (López-Jaramillo et al, 2010), de lo que se deduce que las sucesivas recaídas maníacas pueden tener un mayor impacto neuropsicológico. Sin embargo, otro estudio no halló diferencias en este dominio entre pacientes con TB tipo I eutímicos y sujetos sanos (Goswami et al, 2006).

### **-Funciones motoras**

Los rendimientos motores de los pacientes eutímicos han sido poco estudiados. Durante la eutimia, se ha descrito un déficit en la coordinación y secuenciación motora (Zubieta et al, 2001), como también rendimientos conservados en latencia motora (El-Badri et al, 2001; Thompson et al, 2005). Hasta la fecha, la velocidad motora, evaluada mediante tareas como el finger-tapping, apenas ha sido investigada en pacientes eutímicos (Salazar-Fraile et al, 2009). Por su parte, los pacientes en remisión o estables presentan un déficit en la destreza motora (Jones et al, 1994-b; Wilder-Willis et al, 2001).

En resumen, cabría destacar que en los déficit neurocognitivos más consistentes durante la eutimia incluyen la memoria y aprendizaje verbal, la atención sostenida, la velocidad de procesamiento, la memoria de trabajo y algunas tareas ejecutivas, como la flexibilidad cognitiva. Por otra parte, la memoria inmediata, la memoria de procedimientos y las habilidades visuoespaciales estarían conservadas durante la eutimia. El resto de funciones cognitivas, como la memoria visual y la velocidad motora, muestran resultados más dispares o han sido poco investigadas, por lo que actualmente todavía no está suficientemente claro si el déficit persiste o no durante la eutimia.

Por otro lado, actualmente se debate si estos déficit existen desde el inicio de la enfermedad o van progresando conforme avanza. La teoría de la neuroprogresión todavía es controvertida en la actualidad ya que a nivel neurocognitivo hay datos tanto a favor (Robinson y Ferrier, 2006; López-Jaramillo et al, 2010; Rosa et al, 2014; Kapczinski et al, 2014) como en contra (Martino et al, 2013; Strejilevich et al, 2013; Lee et al, 2014; Samamé et al, 2014).

## 1.5 Funcionalidad y calidad de vida

El deterioro neurocognitivo que persiste en la eutimia se ha asociado con un peor funcionamiento global del paciente. El funcionamiento o funcionalidad es un concepto complejo que incluye la capacidad de un individuo para trabajar, para estudiar, para vivir independientemente y para mantener relaciones con los otros (Zarate et al 2000; Sánchez-Moreno et al, 2009).

Diversos estudios longitudinales han concluido que existe una importante correlación entre neurocognición y funcionalidad en el TB (Tabarés-Seisdedos et al, 2008; Martino et al, 2009), de forma que los déficit neurocognitivos persistentes tienen consecuencias negativas en la calidad de vida, en la capacidad de trabajo, la autoestima y el funcionamiento psicosocial (Lysaker y Buck, 2007) y representan uno de los principales predictores del funcionamiento global de los pacientes (Depp et al, 2012; Andreou y Bozikas, 2013).

La funcionalidad se puede evaluar mediante diversos instrumentos, tanto genéricos como específicos. La Prueba breve de evaluación del funcionamiento (FAST) es una escala desarrollada de forma específica para pacientes con TB y evalúa seis áreas específicas de funcionamiento: autonomía, funcionamiento laboral, funcionamiento cognitivo, finanzas, relaciones interpersonales y ocio (Rosa et al, 2007).

En general, los pacientes diagnosticados de TB tienen un peor funcionamiento global que el de la población general, sobre todo en ciertas áreas como el hecho de vivir de forma independiente, tener relaciones interpersonales o tener éxito laboral (Huxley y Baldessarini, 2007). Así, un estudio demostró que sólo entre el 19% y el 23% de los pacientes adultos diagnosticados de TB tipo I estaban casados, en comparación con casi el 60% en la población general; entre el 19 y el 58% no vivían de manera independiente y por lo general vivían con algún miembro de su familia y tenían una tasa de paro de hasta el 65% (Wingo et al, 2009). En cuanto al funcionamiento laboral, un reciente meta-análisis (Marwaha et al, 2013) señala que entre el 40 y el 60 % de los pacientes con TB estaban en paro, y entre los pacientes que trabajaban, destacaba un bajo rendimiento y hasta el 50% fueron reubicados de puesto laboral. Así mismo, las tasas de empleo de los pacientes con TB son mayores al inicio de la enfermedad.

## 38 INTRODUCCIÓN

Otro estudio (Scott et al, 2014) señala que entre un 30 y un 60% de los pacientes con TB tienen una afectación global en el funcionamiento social y ocupacional, incluyendo la incapacidad de volver al funcionamiento premórbido en cuanto a roles sociales y laborales, aumento del número de días de absentismo laboral, mayores tasas de desempleo, cobro de ayudas por minusvalía y pensiones por enfermedad y dificultades para el desempeño de tareas de la vida cotidiana.

Además, la afectación funcional asociada al TB persiste durante los periodos de remisión clínica o eutimia (Rosa et al, 2010; Grande et al, 2013).

Recientemente, un estudio encontró que los pacientes con TB que solamente habían presentado un episodio tenían un mejor funcionamiento comparado con los pacientes que habían presentado múltiples episodios, principalmente en áreas tales como la autonomía, el trabajo, la cognición, las relaciones interpersonales y el empleo del tiempo de ocio (Rosa et al, 2012). En este mismo estudio, se vio que los síntomas subdepresivos se asociaron con un peor funcionamiento en el grupo de los pacientes con múltiples episodios. Sin embargo, los niveles de discapacidad resultan significativos incluso en adultos jóvenes que consultan por primera vez debido a un TB (Scott et al, 2014).

Estos resultados apoyarían el carácter neuroprogresivo de la enfermedad, de forma que, conforme avanza la enfermedad, habría un mayor deterioro funcional. Así, los efectos de los episodios y las recaídas sucesivas pueden contribuir al deterioro en múltiples áreas de funcionamiento psicosocial.

Por tanto, para poder considerar al TB en su conjunto, debería tenerse en cuenta la funcionalidad de un paciente en concreto, ya que el objetivo final de los tratamientos debería ser la recuperación funcional de los pacientes (Fuentes-Durá et al, 2012). Así, se ha demostrado la eficacia de los programas de remediación funcional para mejorar la funcionalidad global de los pacientes (Torrent et al, 2013).

Se considera que la funcionalidad representa los aspectos objetivos del desempeño de un sujeto, mientras que la calidad de vida constituye un aspecto subjetivo. La evaluación de la **calidad de vida** en los trastornos mentales se ha centrado fundamentalmente en aquellos más severos, como la esquizofrenia. Son más escasos los estudios centrados en TB y en general se ha tendido a subestimar el impacto de la enfermedad sobre la vida diaria de los pacientes. Ello se debe, en parte, a que durante

mucho tiempo se ha considerado que la recuperación del paciente era total una vez remitida la sintomatología aguda.

Sin embargo, en los últimos años la calidad de vida comienza a considerarse como una variable a tener en cuenta en los trabajos sobre eficacia terapéutica y sobre pronóstico (Baca, 1990; Cardoso et al, 2014; Sylvia et al, 2014).

En líneas generales, los pacientes con TB tienen peores índices de calidad de vida al ser comparados con la población general (Brissos et al, 2008; Amini et al 2012). Esta peor calidad de vida se ha asociado con síntomas subsindrómicos, especialmente de tipo depresivo, y déficit cognitivos, así como a las recurrencias, de forma que los pacientes con más sintomatología interepisódica, déficit cognitivos y mayor cantidad de episodios tendrían una peor calidad de vida.

Hasta donde sabemos, ningún estudio ha comparado la calidad de vida de los pacientes en estadios iniciales frente a aquéllos en estadios avanzados y a sus familiares sanos.

### 1.6 Estadiaje clínico

La mayoría de los trastornos mentales graves (TMG) comienzan en la edad adulta joven, antes de los 25 años, y persisten de manera crónica posteriormente. En muchas ocasiones, el inicio de un TMG es muy difícil de distinguir de cambios leves y transitorios de comportamiento o del estado de ánimo, sobre todo en una población joven. En el caso concreto del TB, el diagnóstico se llega a retrasar en varios años ya que es complicado distinguir algunas fases (por ejemplo, dificultad de distinguir entre depresión unipolar y depresión bipolar), lo que conlleva a una instauración tardía del tratamiento adecuado y, por tanto, un peor pronóstico (Berk et al, 2010).

La clásica distribución categorial de las enfermedades mentales, propuesta por los sistemas de clasificación internacional como el DSM-IV o la CIE-10, se caracteriza por divisiones artificiales basadas en síntomas observados de manera principalmente transversal. Sin embargo, estos sistemas de clasificación se muestran insuficientes para detectar tanto las fases iniciales como la posterior evolución de un trastorno concreto.

Debido a estas limitaciones de la nosología basada en categorías clínicas, desde hace algunos años, se están proponiendo modelos alternativos de los trastornos mentales, con el fin de poder tener una comprensión más amplia y probablemente más similar a la realidad clínica diaria (Reiger et al, 2009), entre los que se encuentran los basados en las dimensiones clínicas, los endofenotipos y el estadiaje clínico.

#### 1.6.1 ¿Qué es el estadiaje clínico?

El estadiaje clínico es un sistema de clasificación de una enfermedad según distintas etapas o periodos en el curso de la enfermedad o del proceso patológico que se denominan estadios. Se trata de un sistema sencillo y más refinado que las clasificaciones convencionales, donde se hace énfasis en los cambios potenciales y el pronóstico de un determinado individuo que padece la enfermedad (Stedman, 2007).

Los primeros intentos de estadiaje clínico se remontan a 1748, cuando la difteria se categorizó en distintos estadios con pronósticos diferentes según su gravedad. Desde entonces, los modelos de estadiaje clínico han sido aplicados en numerosas enfermedades médicas, como las enfermedades coronarias, las quemaduras, la diabetes

o la artritis, todas ellas enfermedades que pueden beneficiarse de una mejor evolución si se aplica un tratamiento adecuado según el estadio en el que se encuentren.

Sin embargo, el ejemplo más característico de estadiaje clínico y que más se utiliza en la actualidad es sin duda el sistema de clasificación TNM aplicado al cáncer. Según este sistema TNM (tumor, nódulo, metástasis), los cánceres se dividen en cinco estadios, desde el menos grave (estadio 0) hasta el más grave (estadio IV), basado en la extensión anatómica del tumor en los tres ejes, es decir, la extensión física del propio tumor, la extensión a los nódulos linfáticos y la extensión a distancia a otros órganos o metástasis (Hutter, 1987).

El propósito de la clasificación TNM, detallado en 1987, ya recogía la esencia de los modelos de estadiaje aplicados hoy en día (Hutter, 1987). Son cuatro los objetivos fundamentales:

- Seleccionar los tratamientos más apropiados para cada estadio
- Evaluar los resultados de nuevos tratamientos
- Poder analizar los resultados estadísticamente
- Valorar el pronóstico

Posteriormente, el sistema TNM ha ido evolucionando a lo largo de los años y las investigaciones han incluido marcadores genéticos y tratamientos específicos para valorar el pronóstico. Hoy en día se considera que este modelo de estadiaje sigue siendo fundamental tanto en la práctica oncológica diaria como en investigación (Sobin, 2001 y 2003).

En resumen, la aplicación del estadiaje clínico es importante ya que permite clasificar a los pacientes según una serie de variables clínicas y determinaciones en diferentes etapas de la enfermedad llamadas estadios clínicos para posteriormente poder individualizar las intervenciones según el momento de la enfermedad, es decir, según ésta se encuentre más o menos avanzada (Hutter, 1987).

Ello permite a los clínicos seleccionar individuos aptos para tratamientos en las fases iniciales de una enfermedad, asumiendo que las intervenciones en estos estadios serán más efectivas y menos dañinas que si se realizasen en estadios más avanzados. Un tratamiento precoz exitoso puede cambiar el pronóstico de una enfermedad y, por tanto, la progresión a estadios más avanzados, donde los tratamientos por lo general son más

## 42 INTRODUCCIÓN

agresivos y menos eficaces. Éste sería el beneficio fundamental de los modelos de estadiaje clínico.

En última instancia, el estadiaje posibilita la puesta en marcha de estrategias de prevención terciaria, en otras palabras, detener o incluso revertir potencialmente el proceso de evolución de la enfermedad mediante la aplicación de tratamientos adecuados.

### 1.6.2 Estadiaje clínico en psiquiatría

A nivel conceptual, el estadiaje clínico difiere de la práctica diagnóstica convencional no sólo por el hecho de que se tiene en cuenta la extensión de la enfermedad, sino porque además se considera al individuo dentro de un *continuum* de la enfermedad. El poder diferenciar entre estadios iniciales de la enfermedad y estadios avanzados, generalmente asociados a mal pronóstico o cronicidad, es el núcleo de este tipo de clasificaciones. Precisamente esto hace al estadiaje clínico interesante para trastornos que debutan en la adolescencia o la edad adulta joven y que progresan sin un tratamiento adecuado, como los TMG (McGorry, 2010).

Las guías clínicas recomiendan tratamientos de primera o segunda línea, pero no suelen individualizarlos según las características de los diferentes pacientes. Por el contrario, los modelos de estadiaje proponen que las intervenciones deberían ser más simples y probablemente más inespecíficas en los estadios iniciales, para ir haciéndose necesariamente más complejas en los estadios más avanzados de la enfermedad.

En una revisión reciente (Hickie et al, 2013), se plantea el estadiaje clínico como una manera menos categorial, y más dimensional, de comprender las enfermedades mentales, de forma que se tendrían en cuenta otros factores propios de cada individuo como socio-demográficos, historia familiar o gravedad clínica, y al mismo tiempo, se propone la utilización de estos tipos de clasificaciones para un abordaje global e incluso de prevención y mejora del pronóstico mediante un diagnóstico precoz y tratamiento individualizado (medicina personalizada), como se viene haciendo en otras áreas de la medicina.

El modelo de estadiaje, como hemos comentado anteriormente, ha sido aplicado fundamentalmente en el cáncer, pero históricamente ha tenido menos aplicación en Psiquiatría. Sin embargo, las cosas empezaron a cambiar con el primer modelo de

estadiaje aplicado a primeros episodios psicóticos, con un marcado énfasis en la prevención, desarrollado por el grupo de Patrick McGorry en Australia (McGorry, 2010). Para este autor, un trastorno que es potencialmente grave y que progresa si no se trata se beneficiaría más de un modelo de clasificación de estadiaje clínico (McGorry et al, 2006, 2007-a, 2007-b, 2010).

Tras la iniciativa pionera de McGorry, otros autores como Michael Berk (Berk et al, 2007-b) y Flavio Kapczinski (Kapczinski et al 2009-a) han propuesto, también desde un punto de vista teórico, **modelos de estadiaje para los trastornos bipolares** (Kapczinski et al, 2014).

En el caso concreto del TB, entendido como una enfermedad neuroprogresiva y multi-sistémica, tal vez los sistemas convencionales de clasificación categorial con los que contamos en la actualidad (DSM, CIE) no sean suficientes para la comprensión global de esta patología en términos diagnósticos, terapéuticos y pronósticos.

El curso clínico-evolutivo del TB no es uniforme y diversos ensayos clínicos farmacológicos (Franchini et al, 1999; Swann et al, 1999, Ketter et al 2006; Berk et al, 2011-b) y psicoterapéuticos (Scott et al 2006; Colom et al, 2010; Reinares et al, 2010) han mostrado que cuanto más tempranas son las intervenciones, mejor es la respuesta terapéutica y el pronóstico.

La mayoría de los autores están de acuerdo con que un retraso en el diagnóstico se asocia con cronicidad, peor ajuste social, número elevado de hospitalizaciones, aumento de la tasa de suicidio, desarrollo de comorbilidades y déficit funcionales y neurocognitivos (Conus et al, 2006). Además, se ha observado que, conforme avanza la enfermedad, los periodos de eutimia o asintomáticos se acortan y el riesgo de recaída aumenta (Kessing et al, 2004).

Así, el curso natural del TB, en caso de que no sea tratado, conlleva múltiples recaídas, síntomas afectivos persistentes, deterioro neurocognitivo, aumento de la comorbilidad y cambios tanto a nivel neurobiológico como a nivel de biomarcadores periféricos (Vieta et al 2011, 2013).

Por todo ello, un modelo de estadiaje clínico en el que se aúnen todas estas variables puede ser de gran utilidad en el TB, tanto para ayudar a clarificar los mecanismos que subyacen en la neuroprogresión como para poder planificar los

#### 44 INTRODUCCIÓN

tratamientos más adecuados según el estadio en que se encuentre cada paciente y por tanto mejorar el pronóstico (Kapczinski et al, 2009-b).

Se han propuesto diversos modelos de estadiaje clínico para el TB (Post, 2010, 2012; Cosci y Fava, 2013; Reinares et al, 2013), sin embargo los más relevantes han sido los propuestos por Berk (Berk et al, 2007-a, 2007-b) y por Kapczinski (Kapczinski et al, 2009-a), que a continuación se procederán a explicar. Además algunos autores (Leboyer et al, 2012) han sugerido que los modelos de estadiaje incluyan aspectos de salud física, como factores de riesgo cardiovascular, peso o consumo de tabaco.

Uno de los primeros modelos sobre estadiaje en TB es el de **Berk y colaboradores** (Berk et al, 2007-a, 2007-b), que se basa principalmente en el número de episodios. Según este autor, el TB comienza con un periodo asintomático donde una serie de factores de riesgo pueden estar operando (estadio 0). A partir de entonces, los individuos pueden presentar síntomas leves o inespecíficos (estadio 1a) o bien comenzar a manifestar síntomas prodrómicos del TB (estadio 1b). Estos síntomas prodrómicos, más comúnmente síntomas del polo depresivo, pueden luego culminar en un primer episodio de la enfermedad (estadio 2). Posteriormente, la enfermedad puede ir seguida de una primera recaída, ya sea con síntomas subsindrómicos (estadio 3a) o un episodio sintomático completo (estadio 3b), y un patrón posterior de remisión y recurrencias (estadio 3c). Si bien algunas personas pueden recuperarse desde un punto de vista sintomático, otras pueden tener un curso caracterizado por la persistencia de síntomas y la refractariedad a los tratamientos (estadio 4).

Este modelo sugiere diferentes intervenciones según los estadios (ver Tabla 3). En todas ellas se recomienda la prevención en el consumo de drogas.

**Tabla 3. Estrategias de tratamiento del TB según el modelo de estadiaje de Berk y colaboradores**

Estadio 0	-Promoción de servicios de salud mental -Entrenamiento en habilidades cognitivas -Prevención de consumo de drogas
Estadio 1a	-Promoción de la salud mental - <i>Counselling</i> -Resolución de problemas -Prevención de consumo de drogas
Estadio 1b	-TCC -Intervenciones en cognición social -Agentes neuroprotectores -Prevención de consumo de drogas
Estadio 2	-TCC -Antipsicóticos atípicos -Rehabilitación profesional -Prevención de consumo de drogas
Estadio 3	-Estabilización a largo plazo -Prevención de consumo de drogas
Estadio 4	-Clozapina -Tratamiento rehabilitador o de inserción en la comunidad -Prevención de consumo de drogas

Abreviaturas: TCC: terapia cognitivo-conductual

### 1.6.3 Estadiaje clínico aplicado al trastorno bipolar: el modelo de Kapczinski y colaboradores

Un segundo modelo de estadiaje clínico del TB ha sido propuesto por el grupo de **Kapczinski y colaboradores** (Kapczinski et al, 2009-a) y es el que se explorará en la presente tesis doctoral.

Como puede observarse en la Tabla 4, Kapczinski y colaboradores proponen la existencia de varios estadios clínicos basándose en la clínica, el funcionamiento neurocognitivo y una serie de biomarcadores, como las citocinas, que permitirían clasificar a los sujetos. Se piensa que cada uno de estos estadios tendría un tratamiento y un pronóstico diferentes.

**Tabla 4. Estadaje clínico aplicado al Trastorno bipolar: Modelo de Kapczinski y colaboradores**

Estadio	Clínica	Biomarcadores	Función cognitiva	Fármacos y psicoterapia	Pronóstico
Latente (0)	En riesgo para desarrollar TB Síntomas afectivos o ansiosos sin criterios para TB	Polimorfismos de transportadores de serotonina	Sin deterioro	↓ Exposición a drogas de abuso y antidepresivos	Bueno si protección de agentes nocivos
I	Periodos de eutimia bien definidos entre los episodios	↑ Marcadores inflamatorios	Sin deterioro	Monoterapia con estabilizadores del humor Psicoeducación	Bueno con profilaxis cuidadosa
II	Síntomas en los periodos interepisódicos relacionados con comorbilidades o con el deterioro cognitivo leve	Cambios discretos en neuroimagen ↓ o normal BDNF ↑ Marcadores inflamatorios	Deterioro transitorio o leve	Combinación de estabilizadores del humor y antipsicóticos atípicos Psicoeducación + TCC	El pronóstico depende del manejo de las comorbilidades Peor que el estadio I
III	Marcada discapacidad funcional	Ensanchamiento ventricular o hiperintensidades en sustancia blanca ↓ BDNF ↑ Marcadores inflamatorios	Deterioro cognitivo evidente de una disminución de 2 grados en el CI comparado con el CI previo	Combinación de estabilizadores del humor y antipsicóticos atípicos Clozapina / TEC de mantenimiento Terapia familiar	Pronóstico reservado Se necesita terapia de rescate
IV	Incapacidad para vivir de forma autónoma debido a discapacidad cognitiva y funcional	Ensanchamiento ventricular o hiperintensidades en sustancia blanca ↓ BDNF ↑ Marcadores inflamatorios	Patrón similar de deterioro leve hallado en estadios iniciales de la enfermedad de Alzheimer	Paliativo Centro de día	Mal pronóstico

Abreviaturas: TB: trastorno bipolar; BDNF: factor de crecimiento derivado del cerebro; TCC: terapia cognitivo-conductual; CI: coeficiente intelectual; TEC: terapia electro-convulsiva.

Este modelo teórico de estadaje clínico propuesto por el grupo de investigación de Kapczinski incluye un total de cinco estadios: un estadio pre-clínico o latente y cuatro estadios clínicos (I–IV) diferentes. En cada uno de ellos habría diferencias clínicas, neurocognitivas, funcionales y de niveles de biomarcadores y, acorde con estas

diferencias, se prevén unos tratamientos y pronósticos diversos. Este modelo se basa en la discapacidad observada durante el periodo inter-episódico.

#### **a) Estadio 0 o estadio latente**

Dado que el diagnóstico de TB sólo puede establecerse después de haberse producido un episodio maníaco, hipomaníaco o mixto, se podría decir que los sistemas convencionales de diagnóstico (DSM, CIE) presentan limitaciones para identificar el TB antes de que los cambios fisiopatológicos se hagan evidentes. La investigación ha hecho un esfuerzo por poner de relieve la importancia de la intervención temprana mediante la identificación de los casos de depresión con alto riesgo de desarrollar un TB (Berk et al, 2007-c). Al igual que en el modelo propuesto por Berk y colaboradores, los síntomas del estado de ánimo que se producen antes de que haya un diagnóstico de TB se incluyen en el presente modelo en un estadio llamado latente (Kapczinski et al, 2009-a).

En el estadio 0 o estadio latente se incluirían a los individuos que se encuentran en riesgo de desarrollar TB por tener antecedentes familiares del trastorno y a individuos que presentan síntomas prodrómicos que indican un mayor riesgo para el desarrollo del mismo. Dichos síntomas son más atípicos e incluyen hipersomnia, hiperfagia, patrón estacional, inhibición psicomotriz, labilidad emocional e irritabilidad. En este sentido, habría que tener en cuenta los antecedentes familiares de TB y de rasgos hipertímicos/ciclotímicos de temperamento (Mazzarini et al, 2009) a la hora de determinar el estadio pre-clínico (Ferrier et al, 2004).

En términos de biomarcadores, los sujetos en la fase latente serían los portadores de polimorfismos de genes de riesgo o vulnerabilidad para el TB (Carter, 2007; Craddock y Forty 2006; Mandelli et al, 2007). Además, esta etapa puede ser especialmente importante para el desarrollo de estrategias de prevención, incluyendo un énfasis en la evitación del uso indebido de sustancias de abuso (Balanzá-Martínez et al, 2015).

#### **b) Estadio I - Periodo inter-episódico carente de deterioro relevante**

En este estadio se incluyen los individuos que se encuentran en las fases iniciales de la enfermedad. En esta etapa, se propone que los acontecimientos vitales y la

expresión genética están correlacionados de forma que los circuitos cerebrales pueden cambiar como reacción a situaciones estresantes (Craddock y Forty, 2006).

Los pacientes en estadio I han tenido su primer episodio de manía o hipomanía, y por lo general regresan a su estado previo después del tratamiento. Sin embargo, hasta dos tercios de estos pacientes no recuperan su nivel de funcionamiento de forma completa tras un primer episodio (Conus et al, 2006) y muchos predictores como la edad, el sexo o el consumo de sustancias psicoactivas pueden marcar el inicio de la enfermedad.

El impacto de los cambios neuroquímicos (por estrés celular) que se produce con cada episodio afectivo inicia el desarrollo del trastorno que se convierte en recurrente, a pesar de que ya no haya factores externos estresantes que lo desencadenen. El primer episodio puede comprender un periodo de tiempo crucial para realizar un diagnóstico y una intervención tempranos.

La monoterapia con un estabilizador del estado de ánimo podría ser apropiada para el control sintomático y el mantenimiento de la remisión clínica. Por otra parte, un tratamiento psicosocial y farmacológico adecuado en el estadio I podría ser potencialmente neuroprotector. Hay pruebas de que el litio puede ser menos efectivo si no se instauro al inicio del trastorno (Swann et al, 1999).

La psicoterapia, sobre todo la psicoeducación e intervenciones cognitivo-conductuales, podrían ser especialmente útiles en esta etapa (Scott et al, 2006; Vieta y Colom, 2004; Reinares et al, 2010). El objetivo de la psicoterapia en el estadio I es ayudar al paciente a aceptar y entender la enfermedad, mejorar la adherencia al tratamiento y hacer frente a las consecuencias médicas, financieras y personales de los episodios. Es importante que las personas mantengan su capacidad para cumplir con el desarrollo específico a su edad y entorno socio-laboral o educativo (Berk et al, 2008).

### **c) Estadio II - Cambios clínicos y de biomarcadores en los periodos inter-episódicos**

En el Estadio II, la enfermedad se encuentra más avanzada, y el pronóstico es más reservado, ya que dependerá de las comorbilidades y la respuesta al tratamiento. El deterioro del funcionamiento global del paciente propio de esta etapa puede ser debido a los síntomas asociados a las comorbilidades (sobre todo trastornos de ansiedad y

adictivos, como el abuso o dependencia de alcohol u otras drogas de abuso) o a formas de ciclación rápida. Las comorbilidades detectadas deberían ser tratadas cuanto antes ya que son un factor potencial de desestabilización y están relacionadas con un pronóstico desfavorable.

Después de un tratamiento adecuado, se puede alcanzar la remisión y el paciente podría clasificarse como estadio I otra vez. Aunque el deterioro neurocognitivo puede que no sea relevante desde un punto de vista clínico, la evaluación neuropsicológica puede revelar una disminución en la ejecución de algunas tareas.

En cuanto a los biomarcadores, los mismos cambios que se describen a continuación para el estadio III ya pueden estar presentes en este estadio, pero se piensa que tenderían a resolverse una vez sean tratadas las comorbilidades con eficacia.

Actualmente no hay conclusiones definitivas sobre las intervenciones psicosociales más recomendadas según los ensayos clínicos, pero parece que un enfoque cognitivo-conductual y basado en la familia pueda ser beneficioso para los pacientes en estadio II (Justo et al 2007; Reinares et al, 2008; Scott et al, 2006). Tanto el estadio de la enfermedad como la carga de la enfermedad en sí son predictores de la respuesta a la psicoterapia (Scott et al, 2006).

Los pacientes en estadio II pueden necesitar rehabilitación laboral, ya que la hospitalización, el retraso en la mejoría completa de los síntomas o los efectos adversos de los medicamentos podrían haber tenido un efecto negativo en su funcionamiento laboral y social.

#### **d) Estadio III - Deterioro moderado en el periodo inter-episódico asociado a cambios en los biomarcadores**

El Estadio III se caracteriza por un curso progresivo de la enfermedad, donde ya se evidencian déficit cognitivos y funcionales en los individuos. La interacción entre genes y factores externos viene marcada por el daño acumulativo producido por las múltiples recaídas afectivas.

Estos pacientes pueden presentar en los periodos inter-episódicos síntomas subsindrómicos, como irritabilidad, disforia o ansiedad a pesar de un tratamiento adecuado. La duración del período de eutimia se acorta conforme el número de episodios aumenta (Kessing et al, 1998). Algunos pacientes pueden no presentar

## 50 INTRODUCCIÓN

síntomas subsindrómicos significativos pero tendrán un deterioro neurocognitivo clínicamente evidente o un deterioro marcado en su funcionamiento global, de forma que estos no podrán trabajar o tendrán una situación laboral muy inferior a lo que cabría esperar de su nivel de formación.

La presencia de episodios repetidos aumenta la probabilidad de deterioro neurocognitivo y de cambios estructurales que pueden detectarse en las exploraciones de neuroimagen (Strakowski et al, 2002). Se debe prestar atención no sólo a la atrofia en la sustancia gris y a la dilatación ventricular, que pueden no ser graves, sino también a las hiperintensidades de la sustancia blanca que se han pasado por alto debido a su falta de especificidad.

El consumo de sustancias aumentaría de forma significativa en este estadio, al igual que el riesgo de suicidio, debido a problemas de la sobrecarga que genera la enfermedad, la conciencia de las pérdidas, el abuso de sustancias o los trastornos de ansiedad (Simon et al, 2007).

Los pacientes en estadio III pueden presentar anomalías en los biomarcadores relacionados con la disfunción neuronal y glial. Como correlato de la progresión de la enfermedad, los pacientes en esta etapa son más propensos a presentar un aumento de la actividad de las enzimas clave en la vía del glutatión, glutatión reductasa (GR) y glutatión S-transferasa (GST) en comparación con pacientes en estadios iniciales y controles sanos. Por otro lado, la glutatión peroxidasa (GPx) no muestra alteraciones, ya sea en pacientes en etapas tempranas o en la última etapa, en comparación con controles.

Estos datos sugieren la implicación de un sistema de compensación relacionado con el estrés oxidativo en el TB, y sugiere que una mayor duración de la enfermedad y múltiples recaídas afectivas pueden tener un efecto acumulativo (Post, 2007-a; Kapczinski et al, 2008-a).

Además, también se han documentado concentraciones elevadas marcadores de peroxidación lipídica como el TBARS (Andreazza et al, 2007-a), un aumento de la frecuencia del daño oxidativo en el ADN (Andreazza et al, 2007-b), acortamiento de los telómeros (Simon et al 2006) y concentraciones más altas de mediadores de la inflamación, como el TNF- $\alpha$  (Brietzke y Kapczinski 2008).

En general, los pacientes en estadio III han pasado por múltiples tratamientos. A menudo son tratados en centros especializados (McGorry et al 2007) y lo más probable es que necesiten tratamiento combinado con estabilizadores del ánimo y antipsicóticos atípicos (Berk et al, 2007-c). Desde una perspectiva preventiva, esto refuerza la idea de que los servicios deberían enfatizar la atención a las personas en etapas tempranas del trastorno en lugar de centrarse en los casos más refractarios (Conus et al, 2006; Van Riel et al 2008).

#### **e) Estadio IV - Deterioro grave en el periodo inter-episódico asociado a cambios en los biomarcadores**

Por último, los pacientes en el estadio IV presentarían características similares al estadio III en cuanto a biomarcadores. Kauer-Sant'Anna et al (2009-a) notificaron bajas concentraciones séricas de los niveles de BDNF en la última etapa del TB. En este estudio, los niveles de BDNF se correlacionaron negativamente con la duración de la enfermedad. Por el contrario, las citocinas IL-6, IL-10 y TNF- $\alpha$  se encontraron incrementadas en las primeras fases del TB, en comparación con los controles. Mientras que el TNF- $\alpha$  y la IL-6 continuaron significativamente elevadas comparados con los controles en las últimas etapas del TB, la IL-10 no. En la etapa tardía se vio una disminución significativa en el BDNF y la IL-6 en comparación con pacientes en estadio temprano y el TNF-alfa mostró un aumento significativo en la última etapa (Kauer-Sant'Anna et al 2009-a; Andreazza et al, 2009-b).

Sin embargo, en este estadio el deterioro en el funcionamiento es más pronunciado que en el estadio III, hasta el punto de que los pacientes no pueden vivir de forma autónoma.

Se trataría de pacientes que permanecen sintomáticos, con un importante deterioro neurocognitivo y funcional a pesar de recibir un tratamiento. Estos pacientes suelen utilizar gran cantidad de recursos de la comunidad, recibiendo tratamientos en ocasiones complejos y costosos y en los que el balance riesgo-beneficio no queda claramente esclarecido (Berk et al, 2012).

Los tratamientos convencionales parecen ser menos efectivos en esta etapa y, por tanto, el pronóstico es más sombrío, con tendencia a la cronicidad y la necesidad de cuidados paliativos (Berk et al, 2012). Este autor hace hincapié en la necesidad de adoptar modelos paliativos de atención para algunos individuos y considerar cambiar

los objetivos terapéuticos a seguir, de manera similar a como se hace en otras enfermedades médicas crónicas y refractarias. En una revisión reciente (Li et al, 2015), se llega a la conclusión de que la clozapina, tanto en monoterapia como combinada, representa un tratamiento eficaz y relativamente seguro para el TB refractario a otros tratamientos.

En estos pacientes con síntomas persistentes y refractarios, además de los tratamientos farmacológicos, puede ser preferible seguir algunos de los principios de los cuidados paliativos, entre los que se incluyen el establecimiento de metas alcanzables, la reducción de los efectos secundarios, el control de síntomas limitados, la identificación de problemas psicológicos y sociales concretos, con la finalidad última de optimizar la calidad de vida de estos pacientes y la de sus familias.

Es fundamental tener claro que estos enfoques de tratamiento no equivalen al abandono de la atención, sino más bien a la reconceptualización de los objetivos del tratamiento, de manera factible y personalizada, estableciendo un reequilibrio de los riesgos y beneficios de la intervención y permitiendo al paciente vivir con dignidad dentro de sus limitaciones.

Después de revisar las características de cada uno de los estadios del modelo, la introducción concluirá con dos aspectos relacionados con dichos estadios: el análisis comparativo de los estadios clínicos entre sí y las particularidades del estadio latente o pre-clínico.

### **1.6.4 Comparación entre estadios iniciales y estadios avanzados del TB**

A pesar de la descripción a nivel teórico de los diferentes estadios clínicos por los que pasaría un paciente diagnosticado de TB según el modelo revisado, las fronteras entre los diferentes estadios no han podido ser delimitadas de una forma inequívoca hasta la fecha. Por otro lado, tanto la práctica clínica diaria como la mayoría de los hallazgos de la investigación sugieren la existencia de dos grandes estadios del TB: estadios iniciales de la enfermedad, donde se incluirían los estadios I y II, y estadios avanzados, entre los que se incluirían los estadios III y IV (Kapczinski et al, 2014). Esta conclusión ha sido el fruto de un reciente consenso de expertos realizado por el grupo de trabajo sobre estadiaje de la International Society for Bipolar Disorders (ISBD).

Son varios los estudios que desde hace tiempo vienen apuntando diferencias entre los pacientes con TB que han padecido un único episodio (estadios iniciales de la enfermedad) comparados con aquéllos que han padecido múltiples episodios (estadios tardíos o avanzados). Estas diferencias se han visto a nivel clínico, bioquímico, neuroanatómico, neurocognitivo y funcional, entre otros.

A nivel neurocognitivo, varios estudios han demostrado que pacientes que han presentado más episodios tienen un peor funcionamiento neurocognitivo (Nehra et al 2006; Robinson y Ferrier, 2006; López-Jaramillo et al, 2010), un peor funcionamiento psicosocial (Martínez-Arán et al, 2007; Bonnín et al, 2010), peor respuesta al tratamiento farmacológico con olanzapina (Berk et al, 2011-b) y litio (Swann et al, 1999), peor respuesta a intervenciones terapéuticas (Scott et al 2007; Colom et al 2010; Reinares et al, 2010) así como aumento del riesgo de suicidio (González-Pinto et al, 2006).

Sin embargo, hasta la fecha los estudios en neurocognición no han tenido en cuenta los modelos de estadiaje para analizar los rendimientos de los pacientes con TB, a excepción de dos estudios recientes (Rosa et al, 2014; Czepielewski et al, 2014), en los que se encontraron peores rendimientos neurocognitivos y funcionalidad en los estadios avanzados.

A nivel funcional, algunos estudios indican que los pacientes que han tenido un único episodio no sólo tienen mejor un funcionamiento en general mejor que aquéllos que han tenido múltiples episodios, sino que su respuesta al tratamiento es mejor (Tohen et al, 2010). Además, el deterioro funcional parece aumentar con el número de episodios y la duración de la enfermedad (Perlis et al, 2009; Robinson et al, 2006).

Como ya se ha expuesto, en nuestro ámbito, un estudio halló que los pacientes con TB que solamente habían presentado un episodio tenían un mejor funcionamiento comparado con aquéllos que habían presentado múltiples episodios, principalmente en las áreas de autonomía, trabajo, cognición, relaciones interpersonales y el empleo del tiempo de ocio (Rosa et al, 2012).

A nivel de biomarcadores, los estudios que comparan estadios iniciales y avanzados de la enfermedad han sido escasos hasta la fecha (Andreazza et al, 2009-b; Kauer Sant'Anna et al, 2009-a). Según estos estudios, se han visto cambios progresivos en neurotrofinas como el BDNF y en citocinas según los estadios iniciales o avanzados

de la enfermedad (Kauer-Sant'Anna et al, 2009-a). Así, las citocinas pro-inflamatorias TNF- $\alpha$  e IL-6 aumentaron tanto en los estadios iniciales como en los estadios avanzados de la enfermedad, mientras que la citocina anti-inflamatoria la IL-10 se mantuvo aumentada sólo en los estadios iniciales. Igualmente, las concentraciones de BDNF sólo se vieron disminuidas en estadios avanzados (Kauer Sant'Anna et al, 2009-a). Por otro lado, las concentraciones de PCC no difirieron entre el estadio inicial y avanzado del TB, sin embargo las concentraciones de 3-nitrotirosina se incrementaron en ambos estadios, pero no en los controles sanos (Andreazza et al 2009-b).

Con todos los datos hallados y viendo el comportamiento de las concentraciones de las citocinas según avanza la enfermedad, se ha hipotetizado que algunos mediadores de la inflamación puedan estar relacionados con la neuroprogresión en el TB (Brietzke y Kapczinski, 2008; Brietzke et al, 2009-a, 2009-b).

Esta hipótesis se basa en el hecho de que, como hemos referido anteriormente, algunas citocinas se activan durante la depresión y más todavía en la manía, y además estos cambios no están presentes durante la eutimia. Sin embargo, las alteraciones inflamatorias parece que cambian conforme avanza la enfermedad, por lo que se ha propuesto que las citocinas tienen un papel fundamental en la progresión del trastorno, de forma que en estadios iniciales habrá unos cambios diferentes de los que se producirán en estadios más avanzados. Estas diferencias podrían ser el resultado del proceso primario subyacente de la fisiopatología del TB, o bien, la consecuencia del fracaso de los mecanismos de homeostasis que ocurren como parte de la neuroprogresión.

A nivel neuroanatómico, también se han observado diferencias entre los estadios iniciales y avanzados del TB (Kapczinski et al, 2009-b). En pacientes crónicos se ha hallado ensanchamiento del tercer ventrículo y de los ventrículos laterales (Silverstone et al, 2003; Soares et al, 2005); disminución de la sustancia gris en el hipocampo y en el cerebelo (Moorhead et al, 2007); disminución del volumen en algunas áreas de la corteza prefrontal (Blumberg et al, 2006; Soares et al, 2005) y aparición de hiperintensidades en la sustancia blanca (Moore et al, 2001; Silverstone et al, 2003). Todos estos cambios no se observan en los individuos que presentan su primer episodio, orientando al carácter neuroprogresivo de la enfermedad (Strakowski et al, 2002). Cabe destacar un estudio de neuroimagen que ha aplicado por primera vez un modelo de estadiaje clínico (Lagopoulos et al, 2013). Se concluyó que los individuos en riesgo de

padecer enfermedad mental (psicosis o trastorno afectivo) ya presentaban alteraciones microestructurales en la sustancia blanca similares a las de los pacientes que ya tenían un diagnóstico aunque en menor cantidad, lo que sugiere una progresión de los cambios neuroanatómicos conforme avanza la enfermedad.

Cabe destacar que los criterios utilizados por los diferentes autores para clasificar a los pacientes en estos dos grandes estadios (iniciales y avanzados) han sido diversos, incluyendo variables clínicas, como el número de episodios y la duración de la enfermedad, variables funcionales o una combinación de las mismas. Ello indica que no existe un consenso definitivo sobre cuál es la variable que permite diferenciar mejor entre los distintos estadios propuestos de modo teórico.

En cualquier caso, parece ser que existirían diferencias entre los pacientes que se encuentran en estadios iniciales y aquellos que se encuentran en estadios avanzados, de forma que estos últimos tienen un peor pronóstico en general, una peor respuesta a los tratamientos y asocian mayor cantidad de enfermedades comórbidas. Así, se podría hablar de estos dos grandes estadios de cara a orientar futuras líneas de investigación y plantear modelos de estadiaje clínico que puedan ser aplicados de forma provisional en la consulta diaria para su posterior validación.

Todos estos datos apoyan el modelo de estadiaje clínico en el TB, en el que se sugiere una progresión de la enfermedad desde una fase prodrómica (estado latente) hasta evolucionar a estadios más avanzados y con mayor deterioro como consecuencia de la exposición acumulativa a episodios, y por ello se deberían contemplar diferentes tratamientos según el estadio (Berk et al, 2007-b; Kapczinski et al, 2009-b).

En el caso del trabajo que exponemos en la presente tesis doctoral y siguiendo las recomendaciones del grupo de trabajo sobre estadiaje de la ISBD, se reclutaron dos grupos de pacientes con TB: un grupo formado por pacientes diagnosticados de TB que se hallan en los estadios iniciales de la enfermedad (estadios I y II del modelo de Kapczinski et al, 2009-a), y otro grupo formado por pacientes con diagnóstico de TB pero que se hallan en los estadios avanzados de la enfermedad (estadios III y IV del modelo de Kapczinski et al, 2009). Por ello, puede hablarse de un modelo modificado de estadiaje clínico (Kapczinski et al, 2009-a, 2014).

### 1.6.5 Caracterización de familiares sanos de primer grado (Estadio 0)

Desde hace años se sabe que el TB tiene un importante componente genético y una heredabilidad alta (Craddock et al, 2005). El riesgo de padecer TB a lo largo de la vida es del 15 al 30% en los familiares de primer grado (padres, hermanos, hijos), y este porcentaje aumenta hasta 75% en caso de tener dos familiares afectados de TB. En estudios con gemelos monocigóticos, la concordancia llega a ser del 70% (Kieseppa et al, 2004; Craddock y Sklar, 2013; McGuffin et al, 2003), lo que indica la participación de factores no genéticos en la etiología del TB.

Además, los genes específicos implicados en el TB son todavía desconocidos ya que es muy probable que la etiología de este trastorno sea multifactorial, de forma que existan varios genes implicados que, junto con una interacción con factores de riesgo de tipo ambiental (acontecimientos vitales estresantes, experiencias traumáticas en la infancia o abuso de sustancias) y factores epigenéticos contribuyan al desarrollo de la enfermedad (Mortensen et al, 2003; Tsuchiya et al, 2003; Perna et al, 2014; Uher, 2014).

Los sujetos genéticamente en riesgo de padecer el TB aunque sanos, como son los familiares de primer grado, son una población interesante para estudiar marcadores premórbidos. El estudio de los familiares de primer grado de pacientes con TB nos permitiría investigar e identificar *endofenotipos* para ese trastorno.

Los endofenotipos son fenotipos intermedios, es decir, fenotipos “internos”, no detectables mediante la mera observación o valoración clínica, y que vendrían a representar rasgos asociados a la enfermedad, más relacionados al proceso molecular o la etiofisiopatología subyacente del trastorno que al fenotipo clínico propiamente dicho (Hasler et al, 2006).

Gottesman y Gould (2003) establecieron los criterios para que un *endofenotipo* sea útil. Para ello, las alteraciones o cambios deben: estar asociados a la enfermedad, ser heredables, ser independientes del estado clínico, co-segregar con la enfermedad en la familia y hallarse en los familiares sanos en mayor proporción que en la población general.

En el TB se han sugerido varios endofenotipos, entre ellos anatómicos, fisiológicos, bioquímicos y neurocognitivos (Hasler et al, 2006).

Por tanto, en el estudio de dichas alteraciones en los familiares sanos convergen dos nuevos modelos de comprensión del TB: los endofenotipos y el estadiaje clínico. Por un lado, su presencia en los familiares sanos es un requisito de endofenotipo; y por otro, los sujetos con mayor riesgo genético, como los familiares de primer grado, se ubican en el estadio latente. En otras palabras, la identificación de cambios clínicos, neurobiológicos y funcionales en los familiares sanos ayudará potencialmente a identificar endofenotipos válidos del TB y a refinar el estadiaje, con la finalidad última de avanzar en la detección e intervención precoz.

A continuación pasaremos a detallar los distintos cambios que se han hallado hasta la fecha en los familiares sanos de pacientes diagnosticados de TB, con un especial énfasis en el grupo de los hermanos. Cabe destacar que el grupo de familiares más estudiado es el de los hijos, ya que son los familiares que mayor riesgo presentan de padecer la enfermedad.

#### **a) Cambios clínicos:**

En primer lugar, se ha postulado que los familiares sanos de primer grado de pacientes con TB (estadio 0 o estadio latente), dado que comparten genética con sus parientes enfermos, puedan tener más riesgo de presentar alteraciones psicopatológicas, comparados con la población general. No son demasiados los estudios en este campo y los hallazgos son muy heterogéneos, de forma que no se han podido extraer conclusiones definitivas hasta la fecha. Sin embargo, a continuación describiremos algunos de los estudios más actuales y que resultan más interesantes para nuestra investigación.

En un estudio reciente (Mahon et al, 2013-a) cuya muestra estaba formada por hermanos sanos de pacientes diagnosticados de TB se concluyó que éstos presentaban rasgos esquizotípicos y de temperamento afectivo que podrían considerarse dentro de una “dimensión” de enfermedad o espectro bipolar, y que vendrían a apuntar un riesgo genético de padecer TB. Este estudio confirma resultados hallados en estudios similares previos (Akiskal et al, 1985; Evans et al, 2005; Mendlowicz et al, 2005; Vázquez et al, 2008).

Otro estudio (Seidel et al, 2012) utiliza como muestra a pacientes diagnosticados de TB, a sus familiares sanos de primer grado de pacientes y a controles sanos. Se plantean si las habilidades empáticas podrían constituir un *endofenotipo* del TB. Se

obtuvieron tres conclusiones principalmente. En primer lugar, el reconocimiento emocional deficiente parece ser el único componente de las habilidades de empatía que podría constituir un *endofenotipo* potencial de TB. En segundo lugar, la toma de perspectiva emocional parece ser estado-dependiente ya que está influenciada negativamente por los síntomas residuales maníacos y depresivos. Por último, el rendimiento de los familiares de primer grado en capacidad de respuesta afectiva representaría un potencial marcador de resiliencia.

En otro estudio (Hidiroglu et al, 2013) en el que se comparaban pacientes bipolares eutímicos, sus familiares sanos y controles, se proponen las conductas de riesgo como *endofenotipo* para el TB, ya que éstas aparecen de manera independiente a la enfermedad, son similares en pacientes y sus familiares sanos, pero no en controles, y difieren a su vez de la impulsividad.

Por otro lado, la mayoría de los estudios que han valorado cambios clínicos se han centrado hasta la fecha en los hijos de los pacientes con diagnóstico de TB, dado que se ha visto que éstos tienen un mayor riesgo para padecer sintomatología psiquiátrica. En uno de ellos (Singh et al, 2007) se vio que los hijos sanos de pacientes con TB presentaban elevado riesgo de trastornos de la esfera afectiva, en especial TB, además de trastornos de la conducta así como trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Estos datos concuerdan con resultados hallados previamente en estudios similares (Henin et al, 20065; Chang et al, 2000; Shaw et al, 2005; Turkyilmaz et al, 2012).

En un meta-análisis reciente (Rasic et al, 2013) centrado en hijos de pacientes diagnosticados de TMG (esquizofrenia, TB y trastorno depresivo mayor) que incluía 33 estudios se llegó a la conclusión de que los hijos de estos pacientes tenían mayor riesgo de padecer un trastorno mental comparado con la población general, y que hasta un tercio de ellos desarrollaban un TMG en la edad adulta temprana.

### **b) Cambios neurocognitivos**

Los déficit neurocognitivos como endofenotipos (*endofenocognitipos*) han sido fundamentalmente estudiados en la esquizofrenia. Sin embargo, en los últimos años está aumentando el interés en este tema y se ha publicado varias revisiones al respecto (Arts et al, 2008; Balanzá-Martínez et al, 2008; Bora et al, 2009).

Por su parte, en el meta-análisis de Arts y colaboradores (2008) se vio que los familiares de primer grado de pacientes con TB mostraron, en general, un peor desempeño en todos los dominios neurocognitivos estudiados en comparación con los controles. Sin embargo, tras análisis de por grupos, se concluyó que solamente dos dominios, la función ejecutiva y la memoria verbal, serían los principales candidatos como endofenotipos para el TB.

En la revisión de Bora y colaboradores (2008) se concluyó que el déficit de inhibición de la respuesta, que es un marcador potencial de la disfunción a nivel prefrontal ventral, parece ser el endofenotipo más destacado en el TB. Otros endofenotipos candidatos serían los déficit neurocognitivos que implican las vías fronto-temporal y fronto-límbica. También se observó que el deterioro de la velocidad de procesamiento estaba relacionado, al menos en parte, con los efectos de la medicación, lo que indicaría la influencia de factores de confusión además de la susceptibilidad genética.

En la revisión sistemática de Balanzá-Martínez y colaboradores (2008) se concluyó que el perfil neurocognitivo en familiares sanos de pacientes con TB todavía no queda claro completamente. Sin embargo, la existencia de algunos déficit cognitivos previos al inicio de la enfermedad sugiere su asociación de una vulnerabilidad familiar, probablemente genética, para padecer TB. La memoria/aprendizaje verbal y la memoria de trabajo verbal parecen ser los endofenotipos más adecuados para ser utilizados en los estudios genéticos de TB. Por el contrario, la inteligencia general, la memoria inmediata y la fluidez verbal estarían conservadas en los familiares sanos. Se concluye además que los resultados sobre los rendimientos de los familiares sanos en tareas de atención, memoria visuo-espacial y abstracción/flexibilidad cognitiva eran más heterogéneos. Un hallazgo consistente de la investigación es que todas estas disfunciones neurocognitivas son más sutiles, es decir, tienen menor intensidad, en los familiares que en los pacientes.

Últimamente se están haciendo cada vez más estudios neurocognitivos sobre familiares sanos, en concreto sobre hermanos de pacientes con TB (Doyle et al, 2008; Trivedi et al, 2008; Kulkarni et al, 2009; Houshmand et al, 2010; Brand et al, 2012).

En la Tabla 5 se resumen los principales hallazgos de dichos estudios.

**Tabla 5. Estudios sobre neurocognición en hermanos sanos de pacientes con TB**

Estudio	Muestra	Tests	Resultados
Keri et al, 2001	25 hermanos de pacientes con esquizofrenia; 20 hermanos de pacientes con TB; 20 controles	VBM, WCST, fluidez verbal fonológica, reconocimiento y recuerdo verbal a corto y largo plazo	Los hermanos de pacientes con TB presentaron déficit en el recuerdo verbal a largo plazo
Doyle et al, 2008	10 hermanos sanos de pacientes con TB; 10 controles	SWMT, CPT, WCST	Los hermanos tuvieron déficit en función ejecutiva y en vigilancia
Trivedi et al, 2008	170 pacientes jóvenes con TB; 118 hermanos; 79 controles	WAIS, Stroop color, WCST, Figura de Rey, CPT, CVLT-C	Los pacientes tuvieron déficit en aprendizaje verbal, memoria de trabajo y resolución de problemas. Los hermanos tuvieron déficit en resolución de problemas y en memoria de trabajo
Kulkarni et al, 2008	30 hermanos sanos de pacientes con TB tipo I; 30 controles	CPT, TMT; Stroop palabra-color, TOL, IGT, WCST; Figura de Rey, RAVLT	Los hermanos tuvieron déficit en memoria verbal, memoria visual y planificación
Houshmand et al, 2010	34 pacientes con TB tipo I; 22 hermanos; 33 controles	Inducción de emoción o relajación Tiempo de reacción	Tanto pacientes como hermanos tenían mayor vulnerabilidad emocional
Brand et al, 2012	20 hermanos sanos de pacientes con TB tipo I; 20 controles	Test Go/no Go sobre respuesta inhibitoria	Los hermanos tenían un mayor umbral de respuesta hacia estímulos negativos con respecto a los controles sanos
Nehra et al, 2014	20 pacientes con TB-I; 20 hermanos; 20 controles	WCST, Brief Visuospatial Memory Test-Revised, Hopkins Verbal Learning Test-Revised, WAIS-Digit Symbol Test.	Los hermanos tuvieron déficit en aprendizaje verbal

Abreviaturas: VBM: Visual Backward Masking; SWMT: Spatial Working Memory Test; CPT: Continuous Performance Test; WCST: Wisconsin Card Sorting Test; WAIS: Weschler Intelligence Scale; CVLT-C: California Verbal Learning Test-Children's Versión; TMT: Trail Making Test; TOL: Tower of London; IGT: Iowa Gambling Task; RAVLT: Rey's Auditory Verbal Learning Test.

En conjunto, estos estudios apuntan diferencias halladas en los hermanos sanos de los pacientes, sugiriendo algunas de estas áreas como posibles endofenotipos del TB, principalmente las funciones ejecutivas, la memoria verbal y la memoria visual.

Sin embargo, todavía hay muy pocos datos al respecto específicamente en el grupo de hermanos. Además, en la literatura sobre familiares en general se hace hincapié en las limitaciones existentes dada la heterogeneidad entre los resultados de los diferentes estudios debido al pequeño tamaño muestral, los diferentes grupos de familiares de primer grado así como la distinta carga genética e historia vital. Para poder esclarecer dudas en este tema sería necesario realizar más estudios idealmente con mayor tamaño muestral, diseños longitudinales y con un enfoque neuropsicológico que cubra áreas y funciones menos investigadas, tales como el lenguaje, la cognición social y las habilidades motoras y de planificación.

### **c) Cambios bioquímicos**

Hasta la fecha existen pocos estudios sobre las alteraciones a nivel bioquímico (neurotrofinas y biomarcadores del sistema inflamatorio y estrés oxidativo) que puedan existir en familiares sanos de pacientes con TB. Los estudios publicados se centran más en investigar marcadores de futuro desarrollo de la enfermedad a modo de pródromos o estudios sobre los hijos de pacientes con TB. En este sentido, otros familiares, como los hermanos sanos, han recibido menos atención hasta la fecha.

En cuanto a las neurotrofinas, el BDNF es uno de los mediadores del TB y podría ser considerado como un marcador fisiopatológico del curso de la enfermedad. Pero a día de hoy sólo hay un estudio que haya evaluado los niveles de BDNF en el estadio latente del TB (Grande et al, 2014).

En cuanto a los cambios en biomarcadores del sistema inflamatorio-inmune, como las citocinas, ya hemos visto que éstas se encuentran alteradas en pacientes con TB, especialmente durante los episodios agudos. Sin embargo, se desconoce si estas alteraciones también se encuentran ya presentes en familiares sanos (estadio 0 o estadio latente). La elevación de las concentraciones séricas de citocinas pro-inflamatorias parece estar causada por un aumento en la transcripción genética y, en el caso de los individuos con TB, esta expresión de genes relacionados con la inflamación parece producirse de manera anómala, más pronunciada. En un estudio se halló esta expresión

genética anómala en los monocitos de pacientes con TB y también en sus hijos (Padmos et al, 2008).

Hasta la fecha, muy pocos estudios han analizado cambios en los biomarcadores de interés en familiares sanos de primer grado de pacientes con TB. En uno de ellos (Grande et al, 2014), se midieron las concentraciones de BDNF, IL-6, TBARS y PCC.

Las concentraciones de IL-6 se vieron aumentadas en los pacientes con respecto a los familiares de primer grado y, a su vez, estas concentraciones fueron mayores en los pacientes en estadios avanzados con respecto a aquéllos en estadios iniciales. Sin embargo, en este trabajo los familiares actuaban como controles de los pacientes y, al no incluirse un grupo de voluntarios sanos, no se pudo determinar la existencia de alteraciones en dichos biomarcadores en los familiares.

Otro estudio (Vinberg et al, 2008) investigó las alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (EEHA) en gemelos sanos monocigotos y dicigotos de pacientes con TB mediante la medición de concentraciones de cortisol en saliva. Los gemelos con alto riesgo de padecer TB presentaron concentraciones superiores de cortisol en la saliva recogida por la tarde comparado con los controles sanos, sin que existiesen diferencias en las concentraciones de cortisol en saliva recogida por la mañana. Igualmente, en otro estudio en el que participaron hermanos sanos de pacientes con TB en estadios iniciales y avanzados se hallaron niveles superiores de cortisol salivar en pacientes en los estadios avanzados con respecto a los otros grupos (Fries et al, 2015).

En cualquier caso, parece ser que la relación entre estrés e inflamación es recíproca y no se trata sólo de una consecuencia de la enfermedad, sino que viene a explicar parte del proceso fisiopatológico que subyace en el TB (Brietzke et al, 2012), por lo que sería interesante investigar en líneas futuras el hecho de si estas alteraciones ya se hallan presentes antes del debut de la enfermedad o éstas ya se encuentran en los familiares sanos.

Cabría destacar que hasta la fecha no nos consta que se hayan realizado estudios sobre biomarcadores de interés (neurotrofinas, estrés oxidativo, inflamación) específicamente en el grupo de hermanos sanos de pacientes con TB.

#### **d) Cambios funcionales**

Poco se sabe acerca del funcionamiento socio-laboral de los familiares sanos de los pacientes con TB (estadio 0 o estadio latente), probablemente en parte debido a que es sólo desde hace pocos años que se viene considerando este aspecto en la valoración global de los propios pacientes. Sin embargo, a día de hoy, contamos ya con varios estudios sobre funcionalidad en este grupo de riesgo.

Comparados con los controles sanos, los hijos de pacientes con TB (Bella et al, 2011) tuvieron problemas en varios dominios del funcionamiento psicosocial (satisfacción, ocio, trabajo, escuela, relaciones interpersonales y funcionamiento global) durante la infancia y la adolescencia. Sin embargo, ajustado estos datos estadísticamente con el deterioro funcional propio de sus padres, no se vieron diferencias entre ambos grupos del estudio.

En una revisión reciente (Harvey et al, 2011) se plantea que el deterioro funcional pueda ser un rasgo hereditario que es común en enfermedades mentales graves como la esquizofrenia y el TB, al igual que sucede con los déficit neurocognitivos, y sugiere que estos déficit en funcionalidad puedan ser endofenotipos. Tras revisar la literatura sobre déficit neurocognitivos y funcionales en pacientes con TB y esquizofrenia se concluye que éstos son muy similares, apuntando a que estos dominios puedan tener cierta heredabilidad común. Sin embargo no se incluyeron estudios acerca del funcionamiento global de familiares sanos de pacientes con TB.

Hasta donde alcanza la revisión realizada, sólo existe un estudio hasta la fecha en el que se evalúa la funcionalidad medida con la escala FAST en hermanos sanos de pacientes con TB (Fries et al, 2015). En este estudio los pacientes presentaron puntuaciones mayores en la FAST con respecto a los hermanos y a los controles, indicando una peor funcionalidad. Sin embargo, no se hallaron diferencias entre los hermanos y los controles en este sentido.

#### **e) Cambios neuroanatómicos**

Los endofenotipos neuroanatómicos han sido ampliamente estudiados en las enfermedades mentales. Se han sugerido como *endofenotipos* alteraciones en las regiones de la corteza prefrontal, la corteza cingulada anterior, los ganglios basales y el tálamo, todas ellas estructuras implicadas en la expresión y regulación emocional

(Schneider et al, 2012). Otros autores han hallado aumento de la corteza insular en familiares de primer grado y aumento del giro frontal derecho en los hijos de pacientes con TB (Nery et al, 2013), aumento del volumen de sustancia gris (Fusar-Poli et al, 2012), disminución de la integridad de la sustancia blanca de manera difusa (Sprooten et al, 2011) y localizada en el lóbulo temporal derecho (Mahon et al, 2012 b) en familiares sanos.

A pesar de la heterogeneidad de las técnicas de neuroimagen, de las muestras y de los hallazgos dispares en la literatura científica, parece haber bastante evidencia de que existen cambios neuroanatómicos en individuos con un elevado riesgo de padecer TB, como serían los familiares sanos de primer grado (estadio 0).

Como conclusión, a pesar de los escasos estudios publicados hasta la fecha y de las inconsistencias en los resultados, parece ser que diversas de las alteraciones clínicas, neurocognitivas, neurobiológicas y funcionales descritas en los pacientes con TB ya se encuentran presentes en los familiares sanos de primer grado. En general, éstas son cualitativamente similares a las de sus familiares enfermos pero más sutiles, cuantitativamente menos marcadas. Estas características compartidas por pacientes y familiares, que no presentan los controles sanos, se relacionarían, por un lado, con el riesgo genético a padecer TB, y podrían ser consideradas como *endofenotipos*. Por otro lado, ayudarían a caracterizar mejor el estadio latente en los *modelos de estadiaje clínico* de TB como el que se explorará en la presente tesis.

## **2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS**



## 2.1 Objetivos

### 2.1.1 Objetivo principal:

Explorar el modelo de estadiaje clínico propuesto por Kapczinski et al (2009) para el trastorno bipolar mediante diversos biomarcadores periféricos, variables clínicas y de funcionamiento neurocognitivo, desde una perspectiva transversal y durante el período interepisódico.

### 2.1.2 Objetivos secundarios:

-Comparar los rendimientos neurocognitivos y las concentraciones de biomarcadores periféricos entre sujetos eutímicos con TB que se encuentran en estadios clínicos iniciales y aquéllos en estadios avanzados de la enfermedad.

-Caracterizar estas mismas variables en sujetos sanos pero con riesgo potencial de padecer el trastorno (hermanos de los pacientes) y en voluntarios sanos (grupo control).

-Caracterizar las repercusiones del TB en la calidad de vida y el funcionamiento psicosocial, según los diferentes estadios.

## 2.2 Hipótesis

### 2.2.1 Hipótesis principal:

El TB es una enfermedad con una importante dimensión de afectación multi-sistémica y neuroprogresión, cuyo deterioro neurocognitivo y funcional aumentará a través de los estadios de la enfermedad.

### 2.2.2 Hipótesis secundarias:

-Las concentraciones de varios biomarcadores periféricos (neurotrofinas, marcadores de inflamación y estrés oxidativo) serán diferentes según los estadios del TB propuestos en el modelo.

-Los pacientes que se encuentren en estadios avanzados de la enfermedad presentarán una peor calidad de vida con respecto a los pacientes en los estadios iniciales.

-El grupo de los hermanos (estadio latente) presentará alteraciones más sutiles que los pacientes, de forma que las alteraciones halladas en este grupo serán intermedias entre los pacientes y los controles.

### **3. MÉTODO**



### 3.1 Diseño y ámbito del estudio

Se trata de un estudio observacional, transversal, en el que se realiza una única evaluación a los sujetos.

El ámbito geográfico de referencia del estudio es el actualmente denominado Departamento de Salud nº 10 de la Comunidad Valenciana, cuyo hospital de referencia es el Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia. La población del Departamento es aproximadamente de 370.000 habitantes. En el momento de iniciar el estudio, el departamento contaba con los siguientes dispositivos de Salud Mental de adultos: cuatro Centros de Salud Mental (CSM), dos de ellos situados en el área metropolitana de Valencia (barrio de San Marcelino y barrio de la Fuente de San Luis), otro situado en la población de Sedaví y otro situado en la población de Catarroja; dos consultas de Neuropsiquiatría situadas respectivamente en el Centro de Especialidades de Luis Oliag y en el Centro de Especialidades de Juan Llorens; y las Consultas Externas de Psiquiatría del Hospital Doctor Peset. La unidad de hospitalización psiquiátrica (UHP) está en dicho hospital y consta de 20 camas. Cabe destacar, además, que en las Consultas Externas del Hospital Peset se realiza un grupo psicoeducativo para pacientes diagnosticados de TB, con sesiones de frecuencia quincenal, que se encuentra en activo desde el año 2010.

## 3.2 Sujetos

Los pacientes del estudio fueron inicialmente reclutados del área sanitaria previamente descrita, tanto de los CSM como de las Consultas Externas. Se invitó a los hermanos de los pacientes a participar en el estudio. Los sujetos del grupo control fueron voluntarios sanos reclutados en la misma área sanitaria así como en otras áreas. Posteriormente, y ante la falta de muestra suficiente, se añadieron pacientes y hermanos del CSM de Foios, perteneciente al Área de salud nº 4 de la Comunidad Valenciana, que se halla igualmente dentro del área metropolitana de Valencia.

Los participantes cumplían los siguientes requisitos:

### **a) Criterios de inclusión de los pacientes**

1. Pacientes adultos y menores de 60 años.
2. Diagnóstico de Trastorno Bipolar tipo I, según los criterios estandarizados del DSM-IV TR.
3. En tratamiento ambulatorio o en régimen de residencia.
4. Clínicamente eufímicos según juicio clínico, confirmado con criterios psicométricos mediante las escalas de Hamilton para depresión y de Young para manía, durante un periodo de dos meses como mínimo.
5. Recibir una pauta de medicación estable durante al menos las 4 semanas previas.
6. Capacidad para entender los procedimientos del estudio y otorgar el consentimiento informado por escrito.

### **b) Criterios de exclusión de los pacientes**

1. Estado clínico que impida cumplimentar los procedimientos.
2. Hospitalización en agudos.
3. Deficiencias cognitivas (discapacidad intelectual o demencia), físicas, visuales o auditivas que impidan la comprensión del protocolo y/o la cumplimentación de cuestionarios.
4. Incapacidad para leer y/o entender la lengua castellana.

**c) Criterios de selección de los familiares y controles sanos**

1. Adultos menores de 60 años.
2. Sin diagnóstico a lo largo de la vida de trastornos psiquiátricos en el eje I, corroborado mediante la entrevista SCID-I.
3. Capacidad para entender los procedimientos del estudio y otorgar el consentimiento informado por escrito.
4. Sólo para los familiares: tener un hermano/a diagnosticado de TB tipo I.
5. Sólo para los controles sanos: no tener ningún familiar de primero o segundo grado con diagnóstico de trastorno mental grave: esquizofrenia, otro trastorno psicótico, TB o trastorno depresivo mayor.
6. Los mismos criterios de exclusión que para los pacientes.

### 3.3 Grupos de la muestra

La muestra del estudio está compuesta por cuatro grupos.

1. El primer grupo lo forman pacientes diagnosticados de TB que se encuentran clínicamente eutímicos y en los estadios iniciales de la enfermedad, es decir, sin deterioro funcional marcado.

2. El segundo grupo está formado por pacientes diagnosticados de TB clínicamente eutímicos pero que se encuentran en estadios más avanzados del trastorno, con un deterioro funcional mayor. Se clasificó a los pacientes en el grupo de estadios iniciales o avanzados utilizando la Escala Breve de Evaluación de la Funcionalidad (FAST) y tomando como punto de corte la mediana de la muestra.

3. El tercer grupo está formado por sujetos sanos pero con alto riesgo genético para padecer la enfermedad, en este caso, hermanos de los individuos diagnosticados de TB (estadio 0, *latente*).

4. Finalmente, el cuarto grupo está formado por sujetos sanos y sin antecedentes personales ni familiares de TB.

El objetivo inicial fue reclutar un total de 100 individuos, de forma que cada grupo constase de 25 sujetos.

### 3.4 Método

A cada uno de los participantes se le realizó una entrevista/anamnesis completa, una evaluación clínica, una evaluación neuropsicológica y funcional, así como una extracción sanguínea. 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, excepto en dos sujetos.

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.

Tras explicar con detalle los procedimientos del estudio, los pacientes otorgaron su consentimiento por escrito. Además, la investigación fue aprobada por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia (Código CEIC: 72.12, ver Anexo I).

El procedimiento habitual fue el siguiente: los sujetos llegaban a Consultas Externas el día en que habían sido citados para la evaluación, se les entregaba la hoja de información, donde aparecen los elementos más relevantes de la investigación, y se les explicaban los procedimientos a seguir durante la evaluación, dando la oportunidad para 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 les extraía la muestra sanguínea. A continuación, pasaban a realizar la evaluación clínica con una psiquiatra y la neurocognitiva y funcional con una neuropsicóloga. El orden de administración varió de forma aleatoria, pero fue siempre realizado por las mismas profesionales. La mayoría de sujetos fueron evaluados por la mañana, siempre a la misma hora, a partir de las 9 de la mañana, aunque no era necesario que acudieran en ayunas. 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.

### 3.4.1 Entrevista clínica

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 sus psiquiatras e historial clínico. El cuaderno de recogida de datos se puede consultar en el Anexo II.

Las variables descritas en los apartados a, b, c y d se recogieron para todos los sujetos y aquéllas descritas en los apartados e, f y g sólo fueron recogidas para los pacientes.

#### a) Variables socio-demográficas

-La **edad** en años.

-El **sexo**.

-El **país de nacimiento**: España u otros.

-La **raza**: caucásica u otra.

-El **estado civil**, según cuatro categorías: soltero, casado, viudo o separado/divorciado.

-El **tipo de convivencia**: según nueve categorías: vive solo, en pareja, con los padres, con otros familiares (familia de origen), con la familia propia (incluye hijos), con familia de acogida, con amigos, en una residencia asistida / institución o en otro tipo de vivienda. Posteriormente, para simplificar los análisis, esta variable se recodificó en cinco categorías: solo, familia de origen, pareja/casado, familia propia y otros.

-El **ámbito**: medio rural o urbano.

-**Estudios terminados**: según nueve categorías: no sabe leer ni escribir, sin estudios reglados, educación primaria incompleta, educación primaria completa, educación secundaria incompleta, educación secundaria completa, estudios universitarios incompletos, estudios universitarios completos y otros. Posteriormente, para simplificar los análisis, esta variable se reagrupó en tres categorías: estudios primarios completos, estudios secundarios completos y estudios universitarios completos.

**-Años de escolarización.**

-La **situación laboral**, según ocho categorías: estudiante, dedicado a labores del hogar, trabajando (a tiempo completo o parcial), de baja o incapacidad laboral transitoria, incapacidad laboral permanente o pensionista (por enfermedad mental o por otras causas), desempleado, nunca ha trabajado u otros. Posteriormente, para simplificar los análisis, esta variable se reagrupó en seis categorías: estudiante, dedicado a labores del hogar, activo, de baja laboral, pensionista y desempleado.

**-Certificado de minusvalía:** si tiene o no.

**b) Variables antropométricas**

**-Talla:** medida en metros.

**-Peso:** medido en kilogramos.

**-Índice de masa corporal (IMC),** 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.

**c) Variables médicas**

**-Consumo de sustancias:** se evaluaba si en el momento actual había consumo de sustancias o lo hubo en el pasado, así como el consumo diario en el último mes. Se preguntó acerca de tabaco, alcohol, cannabis, cocaína, heroína, psicoestimulantes, cafeína, benzodiazepinas y otros.

**-Comorbilidad** en el eje I, el eje II y el eje III. Se preguntaba acerca de antecedentes personales de enfermedades médicas y psiquiátricas.

**-Infección reciente:** con el fin de no interferir en los resultados de las determinaciones de biomarcadores, se preguntó a los sujetos si habían presentado algún tipo de infección o proceso inflamatorio en las dos semanas previas a la entrevista. Estos datos se tuvieron en cuenta posteriormente en el análisis estadístico.

**-Síndrome metabólico:** para definir el síndrome metabólico se utilizaron los criterios de la Federación Internacional de Diabetes (Zimmet et al, 2005), incluyendo la obesidad abdominal (perímetro abdominal  $\geq 94$  cm en varones y  $\geq 80$  cm en mujeres) y dos de cualquiera de los siguientes factores: (i) aumento de triglicéridos:  $>150$  mg/dL o recibir tratamiento específico para la hipertrigliceridemia; (ii) disminución de la fracción HDL colesterol:  $<40$  mg/dL en varones,  $<50$  en mujeres o recibir tratamiento específico para la hipercolesterolemia; (iii) aumento de la tensión arterial (TA): TA sistólica  $\geq 130$  mmHg ó TA diastólica  $\geq 85$  mmHg ó recibir tratamiento específico para la hipertensión arterial; (iv) aumento de la glucemia:  $\geq 100$  mg/dL ó diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2.

#### **d) Antecedentes familiares**

A todos los sujetos se les preguntó sobre antecedentes familiares de trastornos psicóticos, trastornos afectivos u otros trastornos mentales hasta el tercer grado de parentesco. En el caso de los controles sanos, con el objetivo de descartar posibles antecedentes familiares que motivasen la exclusión del estudio, se evaluó de manera más exhaustiva mediante la adaptación española (Leal et al, 1988) de la entrevista semiestructurada *Family History Research Diagnostic Criteria FH-RDC* (Endicott et al, 1978). La FH-RDC es un instrumento con un nivel aceptable de validez (Leal et al, 1988).

#### **e) Variables evolutivas de la enfermedad**

**-Diagnóstico principal:** dividido en seis categorías de TB tipo I: episodio maníaco único, episodio más reciente hipomaníaco, episodio más reciente maníaco, episodio más reciente mixto, episodio más reciente depresivo y episodio más reciente no especificado.

**-Edad de inicio de la enfermedad:** en años. Se consideró la edad de aparición de los primeros síntomas afectivos, ya fueran depresivos o maníacos, a pesar de no haber recibido todavía un diagnóstico de TB.

**-Duración de la enfermedad:** en años. Son los años transcurridos desde el inicio de la enfermedad hasta el momento en que tiene lugar la entrevista.

**-Número total de episodios:** desglosado en cuatro tipos: episodios depresivos, episodios maníacos, episodios mixtos y episodios hipomaníacos. Esta información en ocasiones resultó complicada de recoger durante la entrevista, pues por una parte existen posibles sesgos de memoria y por otra, no es un indicador tan objetivo como el número total de hospitalizaciones. Esta información se contrastó con la historia clínica y el psiquiatra habitual del paciente.

**-Número de hospitalizaciones.** Se contabilizaron todas las estancias en salas de psiquiatría de agudos, y se categorizó según el episodio motivo de la hospitalización fuese depresivo, maníaco o mixto.

**-Polaridad del primer episodio,** dividido en 5 tipos: depresivo, maníaco, hipomaníaco, mixto y no consta.

**-Tiempo desde el último episodio:** contabilizado en meses

**-Tiempo desde la última hospitalización:** contabilizado en meses.

**-Ciclación rápida:** definida como la presencia o no de más de cuatro episodios afectivos al año.

**-Patrón estacional:** se evaluaba si las recaídas se producían en relación a las estaciones del año o, por el contrario, se producían de manera independiente.

**-Historia de síntomas psicóticos:** definida por la presencia de delirios y/o alucinaciones durante los episodios afectivos.

**-Historia de conducta suicida:** se exploraba si, a lo largo de la enfermedad, el paciente había presentado ideación suicida, si había cometido algún intento autolítico y, en caso afirmativo, se contabilizaba el número de intentos.

#### **f) Tratamiento farmacológico**

Para los pacientes se recogieron los psicofármacos prescritos para el TB y las dosis que estaban tomando en el momento de la realización de la entrevista y se valoró además si la adherencia al tratamiento era buena, mediocre o mala. Para todos los sujetos de la muestra se preguntó también acerca del tratamiento de cualquier otra

enfermedad médica y se anotó el número de fármacos pautados en el momento de la evaluación. Esta información se recogió de la siguiente manera:

**-Antipsicóticos:** para fines estadísticos, la dosis media diaria de los distintos antipsicóticos fue convertida en equivalentes de clorpromazina, expresados en miligramos (EMC; Marangell et al, 1999, Woods, 2003).

**-Benzodiacepinas (BZD):** con fines estadísticos, las dosis de las distintas BZD se convirtieron en equivalentes de diazepam, expresados en miligramos (Cózar y Macías, 2001).

**-Estabilizadores del humor:** se tuvieron en cuenta el litio, el ácido valproico y la lamotrigina.

**-Antidepresivos:** se recogió el tipo de antidepresivo y la dosis.

**-Correctores antiparkinsonianos:** se registró si el paciente llevaba pautado o no fármacos antiparkinsonianos, como biperideno.

**-Otros antiepilépticos:** se registraron otros tratamientos coadyuvantes como la carbamacepina, la oxcarbamacepina, la gabapentina, el topiramato y la pregabalina, así como las dosis que tomaban.

### **g) Tratamientos psicosociales**

-Tratamiento psicosocial actual: si lo recibían o no en el momento de la evaluación, como terapia cognitivo-conductual o terapia familiar.

-Tratamiento psicosocial pasado: si lo habían recibido o no.

-Participación en programas psicoeducativos: si participaban o no en la actualidad o lo habían hecho en el pasado.

### **3.4.2 Instrumentos de la evaluación clínica**

A todos los sujetos se les aplicaron dos escalas de evaluación clínica:

**a) Escala de Hamilton para la depresión (Hamilton Rating Scale for Depression, HRSD).** En nuestro medio se dispone de versiones de 6, 17 y 21 ítems, todas ellas con propiedades psicométricas semejantes (Bobes et al, 2003). En este trabajo se empleó la versión de 17 ítems, validada en castellano (Ramos y Cordero,

1986). 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 deprimido. Se valora de acuerdo con la información obtenida en la entrevista clínica con el paciente pero también acepta información complementaria de otras fuentes secundarias. Consta de 17 ítems que evalúan el perfil sintomatológico y la gravedad del cuadro depresivo.

Para cada ítem la escala proporciona criterios operativos de puntuación y la puntuación global se obtiene sumando las puntuaciones de cada ítem, que puede ir de 0 a 52. Los puntos de corte más utilizados en esta escala son los siguientes: de 0 a 7 se considera sin depresión; de 8 a 12 depresión menor, de 13 a 17 depresión moderada; de 18 a 29 depresión severa y de 30 a 52 depresión muy severa. Los participantes de esta investigación debían obtener una puntuación total inferior a 8 para su inclusión en el estudio.

**b) Escala de Young de manía** (Young Mania Rating Scale, **YMRS**, Young et al, 1978; Colom et al, 2002), es una herramienta que debe ser heteroaplicada. Está constituida por 11 ítems que evalúan los síntomas de la manía. Los ítems han de ser puntuados por el evaluador basándose en el relato del paciente y en la observación de la conducta y estado mental de éste durante la entrevista clínica. Para puntuar dispone de una escala de intensidad que oscila para unos ítems entre 0 y 4, y para otros entre 0 y 8 (ítems 5, 6, 8 y 9). 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.

La puntuación total, que es la suma de las puntuaciones de los 11 ítems, oscila entre 0 y 60 puntos, teniendo los siguientes puntos de corte: de 0 a 6 se considera eutimia (el paciente no presenta síntomas maníacos). De 7 a 20 se considera episodio mixto. Y de 20 a 60 se interpreta como episodio maníaco (dentro de este rango, a mayor puntuación, mayor gravedad del cuadro maníaco). Los participantes de esta investigación debían obtener una puntuación total inferior a 7 para su inclusión en el estudio.

Estas escalas fueron aplicadas con el objetivo de corroborar el estado de eutimia de los pacientes, de forma que quedaban excluidos del estudio aquéllos que tuvieran puntuaciones superiores a 6 en la escala Young de manía o puntuaciones superiores a 7 en la escala de Hamilton para la depresión.

En el caso de los familiares y controles sanos, se les aplicó además **la entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje I del DSM-IV (SCID-I)**, y en el caso de los controles, además de la SCID-I se les aplicó la entrevista diagnóstica **FH-RDC**.

### 3.4.3 Evaluación neuropsicológica

La evaluación neuropsicológica fue llevada a cabo por una psicóloga clínica experta en la aplicación de tests neuropsicológicos estandarizados en TB y de uso habitual por el equipo de investigación.

A todos los sujetos se les administró en una sola ocasión una misma batería neuropsicológica, en la que se evalúan distintas funciones cognitivas: razonamiento abstracto y flexibilidad cognitiva, fluidez verbal, atención selectiva, velocidad de procesamiento psicomotor, memoria de trabajo, memoria verbal, memoria visual y velocidad motora. Excepto esta última prueba, el resto eran tests de lápiz y papel. Estas funciones son las que, tras la revisión de la literatura, son más relevantes en la evaluación neurocognitiva de los pacientes con TB y sus familiares (Bourne et al, 2013; Balanzá-Martínez et al, 2008).

Esta misma batería ya ha sido utilizada previamente por el equipo de investigación (Tabarés-Seisdedos et al, 2008; Selva-Vera et al, 2007). El tiempo promedio necesario para completar esta batería fue de unos 60-90 minutos. Siempre que fuera necesario, se daba algún descanso.

En la Tabla 6 se muestran los diferentes test que componían la batería neuropsicológica, las funciones neurocognitivas que evalúa cada prueba y las variables neurocognitivas de estudio. Posteriormente, se detallan cada una de estas pruebas.

**Tabla 6. Batería neuropsicológica: tests, funciones neurocognitivas y variables**

Tests	Funciones	Variables
Subtest clave de números del WAIS III o test de sustitución de dígitos	Atención, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento	Clave de números (ítems)
Test COWA-VFT	Fluidez verbal semántica y fonémica	Test de Animales (ítems) Test de Animales (errores) FAS (ítems) FAS (errores)
Test de clasificación de tarjetas deWisconsin (WCST)	Funciones ejecutivas (razonamiento abstracto, flexibilidad cognitiva)	WCST Errores totales (ítems) WCST Perseveraciones (ítems) WCST Errores Perseverativos (ítems) WCST Errores No Perseverativos (ítems) WCST categorías (ítems)
Trail Making A	Funciones ejecutivas (razonamiento abstracto, flexibilidad cognitiva)	Trail Making A (segundos)
Trail Making B	Velocidad de procesamiento	Trail Making B (segundos)
Test de Stroop	Atención alternante o ejecutiva	Stroop palabra (ítems) Stroop color (ítems) Stroop palabra-color (ítems) Índice de interferencia
Subtest dígitos del WAIS III	Atención auditiva simple Memoria de trabajo verbal	Dígitos directos (ítems) Dígitos inversos (ítems)
TAVEC o test de Aprendizaje Verbal España Complutense	Memoria verbal, aprendizaje verbal, recuerdo verbal inmediato y diferido, reconocimiento verbal	TAVEC aprendizaje verbal (ítems) TAVEC recuerdo verbal inmediato (ítems) TAVEC recuerdo verbal diferido (ítems) TAVEC reconocimiento total (ítems)
Figura Compleja de Rey-Osterrieth	Memoria visual a corto y largo plazo	Figura de Rey, recuerdo visual inmediato Figura de Rey, recuerdo visual diferido
Finger Tapping Test	Velocidad motora	FTT unimanual (pulsaciones) FTT bimanual (pulsaciones)

Abreviaturas: WAIS: Weschler Adult Intelligence Scale; COWA-VFT: Controlled Oral Word Association; WCST: Wisconsin Card Sorting Test; TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España Complutense; FTT: Finger Tapping Test

a) **Subtest Clave de Números del WAIS III o test de sustitución de dígitos.**

Este subtest, también conocido por su nombre en inglés (Digit Symbol), pertenece a la batería WAIS III (Wechsler et al, 1981; *figura 1*) está formado por una serie de números, del 1 al 9, cada uno de ellos con un símbolo asociado. En la parte superior de cada casilla aparecen 133 de estos números de manera aleatoria y el sujeto debe completar la parte inferior de cada casilla con el símbolo correspondiente. Para ello, deberá fijarse en un código situado en la parte superior de la plantilla para ver la correspondencia entre los símbolos y los números. La variable dependiente fue el número de símbolos completados de modo correcto en el tiempo de 90 segundos. La media de casillas rellenas en la población normal oscila de 68 a 84.

Esta prueba mide memoria de trabajo, velocidad de procesamiento de información, atención sostenida, focalizada y selectiva, función visuo-espacial, praxias constructivas, capacidad de concentración, además de la velocidad psicomotora.

Por este motivo, es un test muy sensible a la disfunción cerebral difusa (Lezak, 1995). Como en todas las pruebas cronometradas, la edad presenta una correlación negativa con los rendimientos, debido al enlentecimiento en las respuestas con el envejecimiento. El nivel de estudios también puede influir en los resultados, pero no la inteligencia. Finalmente, las mujeres rinden significativamente mejor que los varones (Lezak, 1995).

1	2	3	4	5	6	7	8	9
∧	=	○	×	□	⌈	⊥	+	

3	6	1	9	5	4	8	3	9	7	2	5	6	3	4	1	9
○	⌈	∧														

**Figura 1. Clave de números o Digit Symbol**

**b) Subtest de Dígitos del WAIS III**

La prueba de dígitos, también perteneciente al WAIS III (Wechsler et al, 1981), consiste en dos partes que se aplican por separado: dígitos en orden directo y dígitos en orden inverso. En los dos casos el examinador debe leer en voz alta al sujeto una serie de números, y se le pide al sujeto que los repita bien en el mismo orden en que se ha presentado (orden directo) o en orden inverso. Este último caso se aplicará siempre, incluso cuando el sujeto no haya puntuado en el orden directo. Se aumenta progresivamente la longitud de la serie, hasta que el participante comete dos fallos seguidos.

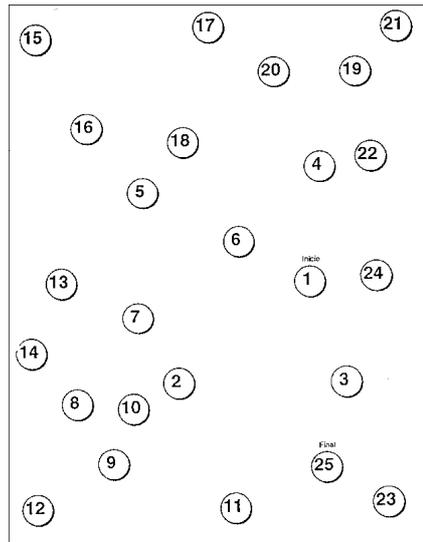
En el orden directo un resultado con series de 6 ó 5 números se considera normal, series de 4 y sobre todo de 3 números apuntan a la existencia de problemas de *span* o amplitud de memoria de trabajo en el orden directo. En el orden inverso, una amplitud de 2 es claramente defectuosa, mientras que 3 es un resultado dudoso.

Mediante esta prueba lo que se evalúa es memoria auditiva inmediata, capacidad de seguir una secuencia, atención y concentración. Con la prueba de dígitos en orden inverso se evalúa la memoria de trabajo verbal.

**c) Test del trazo o Trail Making test (TMT), parte A**

El Trail Making test (TMT; Reitan, 1958) pertenece a la batería Halstead-Reitan y consta de dos láminas. En la primera (parte A), el sujeto tiene que unir de forma correlativa los círculos dentro de los cuales se encuentran los números del 1 al 25, tan rápido como pueda y sin levantar el lápiz del papel. Si el sujeto comete algún error, se le interrumpe marcándole el error y se le hace continuar desde el último elemento completado correctamente, pero no debe detenerse el cronómetro durante la corrección.

Se puede tener en cuenta también los errores cometidos, tomando en cuenta tanto la cantidad como el tipo de éstos. Un único error en esta parte (como sería la omisión de un número en la secuencia, por ejemplo: 1, 2, 3, 5) aún empleando un tiempo bajo, es ya un indicador importante de alguna dificultad en la atención. La parte A evalúa la velocidad de procesamiento cognitivo (psicomotora) sencilla.



**Figura 2. Trail Making Test, parte A**

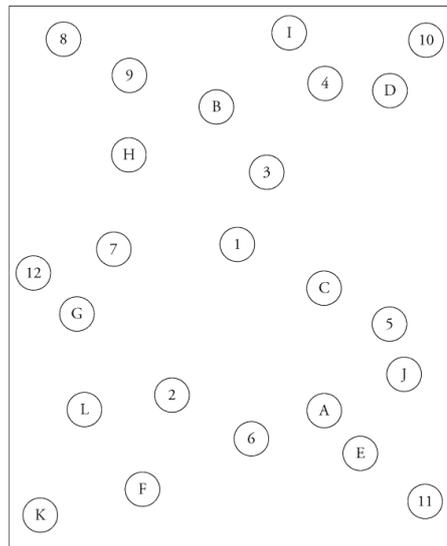
#### **d) Test del trazo o Trail Making test (TMT), parte B**

La segunda lámina del test del Trail Making (parte B, Figura 3) contiene círculos dentro de los cuales hay números (del 1 al 13) y letras (de la A a la L), que deben unirse de forma alternada y correlativa, siendo la secuencia correcta 1 A, 2 B, 3 C, 4 D, etc. Es decir, el sujeto debe inhibir la tendencia a pasar de un número al siguiente en orden ascendente o de una letra a la que le sigue en el alfabeto y, en cambio, alternar entre números y letras. Por tanto, además de medir una velocidad psicomotora más compleja, requiere una mayor participación de la memoria de trabajo y evalúa funciones de tipo ejecutivo, como el cambio de conjuntos cognitivos.

Las dos partes precisan de habilidades de escaneado visual, seguimiento visuomotor y atencionales en sentido amplio. Para asegurarse de que se había entendido bien la prueba, los sujetos realizaron una prueba antes de cada parte. El examinador corrige rápidamente los errores que se van produciendo y redirige al sujeto al último círculo correcto.

La puntuación viene dada por el tiempo en segundos necesario para completar cada una de las dos láminas. Como en todas las tareas cronometradas, una puntuación mayor indica un rendimiento peor. De acuerdo con normas previas (Lezak, 1995), se asignó la puntuación máxima (300 segundos) o bien la media de su grupo a aquellos pacientes con dificultades para terminar la prueba, concretamente la parte B.

Entre las ventajas del TMT se cuentan su brevedad, sencillez y fácil aceptación por pacientes de cualquier edad. Por otra parte, se trata de un test muy sensible al daño cerebral difuso, de etiologías diversas. La edad, la inteligencia y el nivel de estudios de los sujetos pueden influir en los resultados, especialmente de la parte B, mientras que apenas existen diferencias según el sexo (Lezak, 1995; Spreen y Strauss, 1998).



**Figura 3. Trail Making Test, parte B**

#### **e) Test de palabras y colores de Stroop (Stroop Color and Word Test)**

El test de Stroop (Stroop Color and Word Test; Stroop, 1935) es, sin duda, el instrumento paradigmático para evaluar la atención selectiva. Además, explora la inhibición de respuesta y la flexibilidad cognitiva (Lezak, 1995).

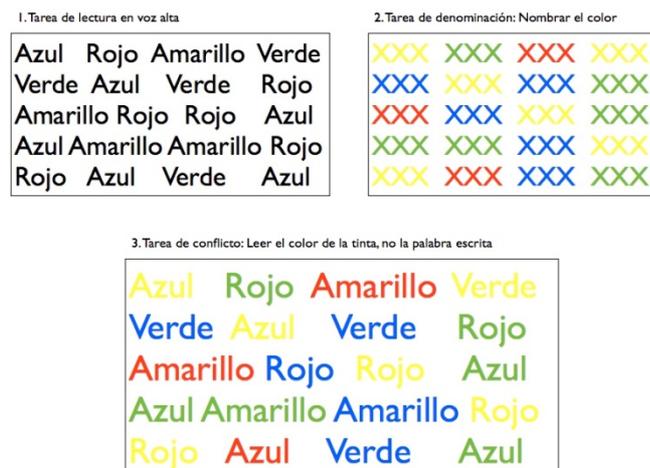
Existen diversas versiones del test, que difieren en el número de láminas, el número de colores, el número de ítems en cada lámina, así como en el uso de círculos, cuadrados o equis coloreadas (Lezak, 1995).

En esta tesis se utilizó la versión de tres láminas (Spreen y Strauss, 1991; Figura 4), que está formada por 3 partes. En la parte 1, el sujeto debe leer una lámina que contiene 100 nombres de colores puestos al azar (azul, verde, rojo) impresos en tinta negra, tan rápido como sea posible. En la parte 2, el sujeto en lugar de leer, debe nombrar el color de la tinta de las “X” impresas (azul, verde, rojo). Y por último, en la Parte 3, el sujeto debe nombrar el color en el que los nombres están impresos e ignorar su contenido verbal (azul, verde, rojo). Para cada una de las partes se dispone de 45 segundos, y se anota hasta donde se ha llegado.

La prueba consta de tres puntuaciones basadas en el número de ítems completados en cada uno de las tres hojas estímulo. En la parte 3, donde realmente se evalúa la atención selectiva e inhibición de respuesta, la puntuación media de la población normal es la lectura de 43 a 51 palabras. El incremento en el tiempo necesario para completar la última lámina se llama efecto de interferencia o efecto Stroop. Se ha interpretado que esta variable traduce un problema en la atención selectiva, la inhibición de respuesta o un conflicto de respuesta (Lezak, 1995).

La edad avanzada puede influir en los rendimientos, especialmente en la última tarea (Lezak, 1995), si bien otros autores extienden su influencia también a la segunda tarea (Spreen y Strauss, 1998). La inteligencia influye claramente en la ejecución de la prueba, a diferencia del nivel de escolarización (Spreen y Strauss, 1998; Groth-Marnat, 2000). En cuanto al sexo, se ha señalado que las mujeres son más rápidas a la hora de nombrar los colores, sin que existan diferencias en la interferencia palabra-color (Groth-Marnat, 2000).

El test de Stroop evalúa la resistencia a la interferencia procedente de estímulos externos, atención dividida, flexibilidad cognitiva, creatividad, complejidad cognitiva, habilidad para afrontar el estrés cognitivo y para procesar informaciones complejas, capacidad para separar estímulos, capacidad para clasificar información y reaccionar selectivamente a esa información.

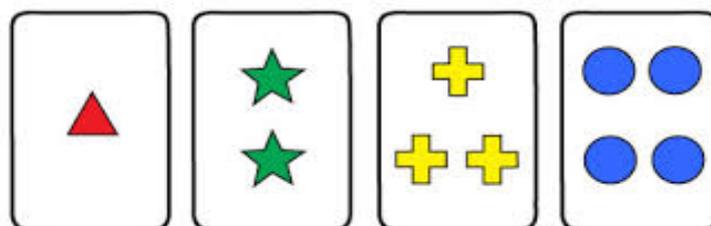


**Figura 4. Test de Stroop palabra color**

**f) Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin o Wisconsin Card Sorting Test (WCST)**

En su versión de 128 tarjetas (Heaton, 1981; Figura 5) se pide a los sujetos que emparejen las tarjetas una a una con cuatro cartas iniciales que actúan como estímulo: un triángulo rojo, dos estrellas verdes, tres cruces amarillas y cuatro círculos azules. El evaluador no dice cuál es el criterio empleado: color, forma o número. Tan sólo proporciona un feedback verbal sobre las decisiones de categorías, es decir, si el sujeto ha colocado la tarjeta de modo correcto o incorrecto. Cuando el sujeto consigue 10 aciertos consecutivos alcanza una categoría. El evaluador cambia el criterio sin avisar y el paciente debe deducir el nuevo criterio, que de manera sucesiva es la forma, el número y nuevamente el color. Al tratarse de una prueba no cronometrada, no hay límite de tiempo para completarla.

El WCST es una tarea compleja que evalúa distintas funciones ejecutivas, como la capacidad de formar conceptos abstractos, cambiar y mantener el conjunto perceptivo, probar hipótesis y responder al feedback verbal. Además, para realizar adecuadamente esta prueba se precisa del concurso de la memoria de trabajo. El desempeño del sujeto se califica de diferentes formas: número de categorías correctas identificadas, errores perseverativos (miden el número de veces que el sujeto sigue utilizando un criterio a pesar de que el evaluador le informa de que es erróneo), cantidad total de errores (perseverativos y no perseverativos) y la perseveración (tendencia a la repetición o la incapacidad para cambiar de conjunto cognitivo). Un número bajo de categorías y, especialmente, un número elevado de errores por perseveración, indican una afectación de las funciones ejecutivas. La edad, la inteligencia y el nivel de instrucción de los sujetos, pero no el sexo, pueden influir en los resultados (Spreeen y Strauss, 1998).



**Figura 5. Test de ordenación de tarjetas de Wisconsin**

### **g) Subtest Vocabulario del WAIS III**

El subtest de vocabulario del WAIS III (Wechsler et al, 1981) consta de una lista de 33 palabras (3 de ellas se utilizan como ejemplo) que el sujeto debe definir con sus propias palabras. Cada ítem se puede calificar con 2 puntos (si utiliza un sinónimo adecuado, destaca el uso principal, varios rasgos descriptivos correctos o uno sólo si es un rasgo esencial y determinante, etc.), con 1 punto (si utiliza un sinónimo vago, o cuando da la correcta definición de una palabra relacionada, por ejemplo definir obstrucción en vez de obstruir, etc.) o con 0 puntos (respuestas incorrectas o con una gran pobreza de contenido incluso después de interrogar al sujeto). Cuando el sujeto da 5 respuestas consecutivas puntuadas con 0 se da por terminado el ejercicio porque se considera que está muy por debajo de la capacidad verbal promedio.

Esta prueba se encuentra fuertemente influida por los estudios del examinado, pero más que del nivel de escolaridad, es un reflejo del bagaje cultural y socioeconómico. Da información sobre el grado de inteligencia cristalizada, es decir, en qué medida el sujeto capitalizó sus oportunidades educativas y culturales. Valora el contenido de la memoria semántica y revela la capacidad de conceptualización. Además, proporciona una medida de la inteligencia premórbida, entendida como el funcionamiento o capacidad cognitiva previo al debut de una enfermedad. En esta investigación se utilizó el subtest de Vocabulario para estimar el cociente intelectual (CI) premórbido de los sujetos.

### **h) Test COWA-VFT**

El test COWA (Controlled Oral Word Association o VFT; Benton y Hamsher, 1976) consta de dos tareas de fluencia o fluidez verbal. La primera de ellas, el test de nominación de animales, evalúa fluidez semántica. Los sujetos tienen que decir tantas palabras como sea posible de una categoría (en este caso la categoría es “animales”) en un tiempo predeterminado de 60 segundos. Para la puntuación, se tienen en cuenta el número total de animales. Se debe tener en cuenta un solo ítem correcto cuando se mencione el mismo animal en singular y plural o en femenino y masculino. La media en la población normal es de 26 a 28 nombres de animales.

La segunda parte del test (prueba FAS) evalúa fluidez fonémica. Los sujetos tienen que decir tantas palabras como sea posible que comiencen por una determinada letra (se realiza el ejercicio con las letras F, A y S) en un tiempo de 60 segundos para

cada ensayo. Para la puntuación, se tiene en cuenta un solo ítem para el singular/plural o femenino/masculino de la misma palabra. Tampoco se tiene en cuenta derivaciones de una misma palabra (excepto si se refiere a un concepto diferente). La media en la población normal es de 47 a 52 palabras en total. En esta investigación se contabilizaron las respuestas correctas y los errores.

En general, la educación y la inteligencia premórbida, especialmente verbal, se correlacionan directamente con el rendimiento en estos tests. La edad tiene una influencia sólo en las décadas más avanzadas y no hay diferencias entre los sexos (Lezak, 1995).

### **i) Test de Aprendizaje Verbal España - Complutense (TAVEC)**

El TAVEC es la versión española del California Verbal Learning Test (CVLT). (Delis et al, 2000; Benedet y Alejandre, 1998). Tiene por objetivo evaluar el funcionamiento del sistema de aprendizaje y memoria verbal. Este instrumento permite evaluar la curva de aprendizaje, la estabilidad del aprendizaje, la retención de la información a corto y a largo plazo, el uso de estrategias de aprendizaje y la susceptibilidad a la interferencia.

Está formado por dos listas de 16 palabras cada una, denominadas “lista de la compra del lunes” (o lista A) y “lista de la compra del martes” (o lista B). Esas 16 palabras, en ambos casos, se pueden dividir en 4 categorías semánticas con 4 palabras cada una.

En primer lugar se realizan 5 ensayos con la lista A, es decir, se le lee la lista al sujeto e inmediatamente después éste debe repetir todas las palabras que recuerde. Después se le lee la lista B, y se le pide que vuelva a decir todas las palabras que recuerde de esta segunda lista. Inmediatamente después de este ensayo se le pide que vuelva a decir todas las palabras que recuerde de la lista A. Una vez finalizado este ensayo, registrado como recuerdo libre inmediato, el sujeto deberá repetir de nuevo todas las palabras de la lista, pero esta vez separándolas por su familia semántica (“dígame todas las cosas de la lista del lunes que son especias...; ahora las que son herramientas...; ahora las que son frutas...), lo que se le denomina recuerdo guiado inmediato. Se dejan pasar 20 minutos realizando otras tareas diferentes y transcurrido este tiempo se le pide que diga todas las palabras de la lista A que recuerde, con el

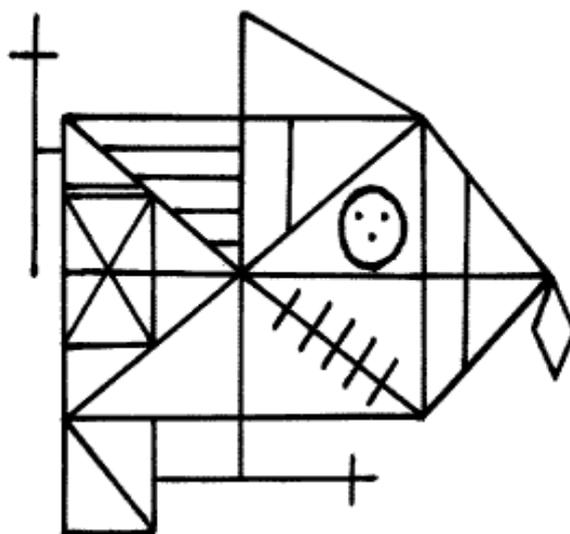
mismo procedimiento anterior, para obtener las variables denominadas recuerdo libre a largo plazo y recuerdo guiado o con claves semánticas a largo plazo.

Para finalizar la prueba se le lee al sujeto una lista con 44 palabras, entre las cuales algunas estaban en la lista A, otras en la lista B y otras simplemente se pueden adjudicar a cualquiera de las familias semánticas de las dos listas. El sujeto debe decir si pertenecen o no a la primera lista de la compra, evaluando su reconocimiento a largo plazo.

### **j) Figura Compleja de Rey-Osterrieth**

La prueba de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth (Osterrieth, 1944; Cortés et al, 1996; Figura 6) consta de 3 partes. En la primera parte se le pide al sujeto que copie la figura que tiene delante, con el mayor número de detalles posibles, sin darle ninguna instrucción ni información adicional. Tras la copia, se guarda la hoja y se procede a otra prueba diferente de corta duración. A los dos minutos se le pide que dibuje nuevamente la figura, pero esta vez de memoria. De nuevo, seguimos con otros ejercicios y pasados 20 minutos se le vuelve a pedir que realice el dibujo de la figura.

Esta prueba evalúa el grado y la fidelidad de la memoria visual, tanto a corto como a largo plazo, además de la elaboración perceptiva, posibles trastornos neurológicos relacionados con problemas de carácter perceptivo viso-espacial o motriz y el grado de desarrollo y maduración de la actividad gráfica.



**Figura 6. Figura compleja de Rey-Osterrieth**

### **k) Finger Tapping Test**

La prueba del golpeteo de dedos o Finger Tapping Test (FTT; Reitan y Wolfson, 1993) evalúa los patrones de la velocidad motora de la mano dominante y no dominante en condiciones unimanual y bimanual para detectar anomalías en la distribución del uso de las manos y el grado o la consistencia de asimetría motora (asimetría hemisférica cerebral). El sujeto debe meter las manos en unos cajones con un interruptor en el centro y pulsarlo tantas veces como le sea posible con el dedo corazón, durante 20 segundos cada ensayo. La prueba se realiza con ambas manos por separado (unimanual) y otro ensayo con las dos manos a la vez (bimanual). En esta investigación, se promediaron los rendimientos motores realizados con las manos dominante y no dominante, de manera que se obtuvieron dos variables del FTT: unimanual y bimanual.

Los rendimientos motores están muy influidos por la edad, la educación, la inteligencia y el sexo de los sujetos, con una ejecución superior por parte de los varones (Lezak, 1995; Spreen y Strauss, 1998). Además, el grado de alerta, la incapacidad para centrar la atención y el enlentecimiento en las respuestas pueden afectar la realización del test. Como en todas las pruebas motoras, los rendimientos de la mano dominante son ligeramente superiores a los de la mano no-dominante. Sin embargo, en la población general existe una gran variabilidad y en la práctica no suele observarse el patrón de superioridad de la mano dominante (Spreen y Strauss, 1998).

**l) Escala de quejas cognitivas en el trastorno bipolar (COBRA)** (Rosa et al, 2013). Es un instrumento autoaplicado que ha sido especialmente diseñado para evaluar el funcionamiento cognitivo subjetivo en población con TB. Se compone de 16 ítems que evalúan las disfunciones cognitivas subjetivas como: función ejecutiva, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, aprendizaje verbal y memoria y atención y concentración. Todos los ítems se clasifican en una escala tipo Likert de 4 puntos, (0 = nunca, 1 = a veces, 2 = frecuentemente, y 3 = siempre). La puntuación total se obtiene de la suma de todos los ítems. A mayor puntuación mayor deterioro cognitivo subjetivo.

### 3.4.4 Evaluación funcional

La evaluación del funcionamiento psicosocial o simplemente funcionalidad de los sujetos se realizó mediante la **Prueba breve de evaluación del funcionamiento (FAST)** por sus siglas en inglés; Anexo III).

Se trata de una evaluación clínica de las dificultades que presenta el paciente diagnosticado de una enfermedad mental, en nuestro caso particular, con TB (Rosa et al, 2007). En esta evaluación se administró a todos los sujetos del estudio.

Es un instrumento sencillo, de fácil aplicación y rápido pues consume aproximadamente de 3 a 6 minutos. Se compone de 24 ítems, que se agrupan en 6 dominios o áreas específicas de funcionamiento:

1) Autonomía: capacidad del paciente de hacer cosas solo y tomar sus propias decisiones.

2) Funcionamiento laboral: capacidad de mantener un trabajo remunerado, eficiencia en la realización de tareas en el trabajo, trabajar en el campo en el que se formó y ganar en función del nivel del puesto de trabajo.

3) Funcionamiento cognitivo: capacidad de concentración, realización de cálculos mentales simples, solución de problemas, aprendizaje y recuerdo de nueva información.

4) Finanzas: capacidad de gestión de las finanzas y el gasto de una manera equilibrada.

5) Relaciones interpersonales: relaciones con amigos, familia, participación en actividades sociales, relaciones sexuales y capacidad de defensa de los intereses propios.

6) Ocio: capacidad de realizar actividades físicas (deporte, ejercicio) y el disfrute de hobbies o pasatiempos.

Las puntuaciones para cada uno de los ítems oscilan entre 0 y 3. La puntuación global se obtiene sumando las puntuaciones de cada ítem. A mayor puntuación, mayor dificultad, de manera que 0 equivale a ninguna dificultad (se adecua a las normas de su grupo de referencia o contexto sociocultural); 1 equivale a poca dificultad (dificultad mínima, ligeramente discapacitado); 2 equivale a bastante dificultad; y 3 equivale a mucha dificultad (gravemente discapacitado la mayor parte del tiempo).

### 3.4.5 Calidad de vida

Por último, a todos los sujetos se les administró una escala autoaplicada sobre calidad de vida, la Versión breve de la Escala de Calidad de Vida de la OMS (WHO-QoL BREF) (The WHOQOL Group, 1994; Lucas-Carrasco, 2012). Esta escala consta de 26 ítems y se tienen en cuenta aspectos físicos (cuestiones relacionadas con el dolor, el sueño, la energía, la adherencia al tratamiento y las actividades diarias), psicológicos (sentimientos positivos y negativos, autoestima, atención, concentración, imagen corporal), sociales (relaciones interpersonales, red de apoyo, actividad sexual) y ambientales (seguridad, situación económica, salud, ocio) para evaluar la calidad de vida de manera global. Siguiendo las instrucciones del manual, las respuestas para cada ítem se agruparon en los 4 dominios de calidad de vida de que consta la escala (físico, psicológico, social y ambiental).

### 3.4.6 Extracción sanguínea y determinación de marcadores bioquímicos

A todos los participantes se les extrajo una muestra sanguínea y de orina. Los parámetros que se determinaron son los siguientes: hemograma, coagulación bioquímica (glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, calcio, cloro, albúmina, ácido úrico, urea, bilirrubina total, CPK, GGT, GOT, GPT, proteínas totales, colesterol total, fracciones de colesterol, triglicéridos, hierro, VSG), screening tiroideo (hormonas TSH y T4 libre), FSH, LH, LDH, testosterona y prolactina. El análisis de orina incluyó anormales, sedimento y tóxicos en orina.

De cada extracción se reservó un par de tubos de sangre para ser centrifugados y obtener tres alícuotas de suero y una alícuota de plasma. Estas alícuotas fueron guardadas a  $-80^{\circ}\text{C}$  en el servicio de Análisis Clínicos del Hospital Doctor Peset. Posteriormente, se trabajó con las alícuotas de 100  $\mu\text{L}$  de suero o de plasma para obtener las determinaciones de marcadores de estrés oxidativo (TBARS, TRAP y PCC), citocinas (IL-6, IL-10 y TNF-alfa) y neurotrofinas (BDNF y NT-3), que a continuación se proceden a explicar.

**a) Marcadores de estrés oxidativo:***Peroxidación lipídica*

Los niveles de **peroxidación de lípidos o TBARS** (*thiobarbituric acid reactive substances*) se midieron en alícuotas de plasma de 100  $\mu$ L. El método se basa en la reacción del malondialdehído (producto de la peroxidación lipídica) con el ácido 2-tiobarbitúrico (TBA) para formar aductos cromógenos y fluorescentes de MDA-TBA muy estables que se cuantificaron por espectrofotometría de absorción. Las concentraciones de malondialdehído en la curva estándar variaron desde 0,625 hasta 50 mM. Las muestras se incubaron con dodecil sulfato de sodio y reactivo de color a 100°C durante una hora. Después, las muestras se colocaron inmediatamente en un baño de hielo para detener la reacción. Tras 10 minutos, se procedió a la centrifugación de las muestras y los niveles de peroxidación lipídica se midieron en el sobrenadante con una absorbancia fijada en 535 nm. La curva estándar muestra una relación directa entre la densidad óptica (DO) y los niveles de peroxidación de lípidos.

*Actividad antioxidante*

La determinación del **potencial antioxidante total o TRAP** (*tartrate-resistant acid phosphatase*) ha sido la técnica más ampliamente usada para determinar la actividad antioxidante de un fluido. Este ensayo usó un generador de radicales hidrofílicos y una sustancia que detecta estos radicales. (Wayner et al, 1985). El ensayo TEAC o ensayo del ácido 2,2-azinobis-(3-etilbenzotioazolino-6-sulfónico) está basado en la captación de los antioxidantes del radical catión ABTS + generado en el medio de reacción (100 $\mu$ L plasma). Como patrón se emplea el ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (Trólox), un análogo sintético hidrosoluble de la vitamina E. El radical catión del ABTS posee una coloración verde-azulada con un máximo de absorción a 415 nm (Cao G, Alessio HM and Cutler RG, 1993).

*Carbonilación de proteínas*

El contenido de **proteína de carbonilo (PCC)** se midió en 100  $\mu$ L de suero mediante la reacción de las muestras con 2,4 dinitrofenilhidrazina, que es capaz de unirse covalentemente a los grupos carbonilo de las proteínas, formando derivados 2,4-dinitrofenilhidrazona que se cuantificaron con el espectrómetro de absorción (Levine et al, 1990).

**b) Marcadores de inflamación:**

**-TNF-alfa:** los niveles de TNF- $\alpha$  se midieron mediante la técnica de ELISA. Se utilizó el kit de Abcam® (ab100654) y se procedió según las instrucciones del fabricante. Los resultados se leyeron en lector de microplacas a 450 nm.

**-Interleucina 6:** los niveles de IL-6 se midieron mediante la técnica de ELISA. Se utilizó el kit de Abcam® (ab46042) y se procedió según las instrucciones del fabricante. Los resultados se leyeron en lector de microplacas a 450 nm.

**-Interleucina 10:** los niveles de IL-10 se midieron mediante la técnica de ELISA. Se utilizó el kit de Abcam® (ab46059) y se procedió según las instrucciones del fabricante. Los resultados se leyeron en lector de microplacas a 450 nm.

**c) Neurotrofinas:**

**-BDNF:** los niveles de BDNF se midieron mediante la técnica de ELISA. Se utilizó el kit de Abcam® (ab99978) y se procedió según las instrucciones del fabricante. Los resultados se leyeron en lector de microplacas a 450 nm.

**-Nuerotrofina 3:** los niveles de NT-3 se midieron mediante la técnica de ELISA. Se utilizó el kit de Abcam® (ab100615) y se procedió según las instrucciones del fabricante. Los resultados se leyeron en lector de microplacas a 450 nm.

### 3.5 Análisis estadístico

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. Cuando se detectaron valores extremos se solicitó una revisión al investigador correspondiente.

Para el análisis estadístico se utilizó la última versión disponible del programa de software SPSS (SPSS Inc., Chicago, EUA). El nivel de significación estadística para todos los test se estableció en una  $p < 0.05$ .

No se realizó a priori un cálculo del tamaño de la muestra necesario, pues la realización del estudio estaba delimitada por el número de muestras de los kits de los biomarcadores y por la disponibilidad y colaboración de los sujetos de estudio y de los profesionales.

La distribución de las características socio-demográficas, clínicas, funcionales y neurocognitivas de la muestra se analizó mediante estadística descriptiva, incluyendo medidas 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 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 analizar las diferencias entre los grupos clínicos (ej. pacientes en estadios iniciales y avanzados) se utilizó la prueba *t* para muestras independientes. Para comparar variables no paramétricas entre muestras independientes se utilizaron las pruebas de Kruskal-Wallis y de Mann-Whitney. Las variables biológicas mostraron una distribución no paramétrica, por lo que se analizaron mediante este tipo de pruebas.

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

Como *análisis multivariante* se emplearon el análisis de la covarianza (ANCOVA) para controlar la posible influencia de variables de confusión y modelos de regresión logística.

Para evaluar el modelo y para distinguir los cuatro grupos en base a las variables independientes, también llamadas predictoras (edad, CI, HRSD, YMRS, TBARS, TRAP, TNF- $\alpha$ , IL-10 y calidad de vida) se realizó un análisis estadístico con un modelo de regresión logística multinomial, que se utiliza cuando la variable dependiente es de tipo nominal y politómica. Este análisis permite conocer si existen diferencias significativas entre grupos considerando las variables predictoras halladas y proporciona la probabilidad de pertenecer a cada uno de los grupos.



## **4. RESULTADOS**



Los resultados se presentan en el orden siguiente. En primer lugar, se realiza un análisis de las pérdidas del estudio (apartado 4.1). Posteriormente, se describen los diferentes grupos del estudio (apartado 4.2), luego se caracterizan de manera específica los grupos clínicos (apartado 4.3), después se analizan las variables neurocognitivas objetivas (apartado 4.4), así como las subjetivas (apartado 4.5). A continuación se analizan los biomarcadores (apartado 4.6), los reactantes de fase aguda (apartado 4.7), la funcionalidad (apartado 4.8), la calidad de vida (apartado 4.9) las variables de salud física (apartado 4.10) y, por último, el modelo de regresión logística (apartado 4.11).

#### **4.1 Pérdidas y muestra final del estudio**

Inicialmente fueron reclutados 107 sujetos (53 pacientes, 26 hermanos y 28 controles), de los que fueron eliminados un total de 15 individuos por diversos motivos:

-Dos sujetos (un paciente y un control) porque no finalizaron el estudio, concretamente no completaron la evaluación neurocognitiva.

-Tres sujetos (controles) por presentar criterios de exclusión para participar en el estudio: dos de ellos por tener antecedentes familiares de enfermedad mental (trastorno bipolar y esquizofrenia, respectivamente) y uno por tener antecedentes personales de enfermedad mental (depresión mayor).

-Dos sujetos (un hermano y un control) por muestra sanguínea insuficiente.

-Ocho sujetos (cuatro pacientes, dos hermanos y dos controles) fueron eliminados para el análisis de biomarcadores por razones de logística de los kits de laboratorio.

La muestra final del estudio estuvo constituida por un total de 92 individuos distribuidos en los cuatro grupos de la siguiente manera:

-25 pacientes que se hallaban en estadios iniciales de la enfermedad.

-23 pacientes que se hallaban en estadios avanzados de la enfermedad.

-23 hermanos de pacientes.

-21 controles.

## 4.2 Caracterización de la muestra

La descripción de las características sociodemográficas de los cuatro grupos se detalla en las Tablas 7 y 8. Con respecto a las variables de tipo cualitativo, no hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a sexo, estado civil, convivencia, estudios completados, país de origen, raza, ámbito de residencia y condición de fumador. En cambio, los grupos diferían de forma significativa en cuanto a la situación laboral y el hecho de tener o no un grado de minusvalía (Tabla 7).

**Tabla 7. Características sociodemográficas (variables cualitativas) de los grupos**

Variables <sup>a</sup>	Controles (n=21)	Hermanos (n=23)	Estadio inicial (n=25)	Estadio avanzado (n=23)	Fisher	p
<b>Sexo, n (%)</b>						
Hombre	7 (33,3%)	7 (30,4%)	12 (48%)	11 (47,8%)	2,49	0,49
Mujer	14 (66,7%)	16 (69,6%)	13 (52%)	12 (52,2%)		
<b>Estado civil, n (%)</b>						
Soltero	11 (52,4%)	9 (39,1%)	11 (44%)	8 (34,8%)	12,91	0,11
Casado	9 (42,9%)	12 (52,2%)	7 (28%)	12 (52,2%)		
Viudo	1 (4,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		
Separado	0 (0%)	2 (8,7%)	7 (28%)	3 (13%)		
<b>Convivencia, n (%)</b>						
Solo	3 (14,3%)	2 (8,7%)	5 (20%)	2 (8,7%)	8,78	0,73
Familia de origen	6 (28,6%)	5 (21,7%)	4 (16%)	2 (8,7%)		
Pareja/casado	5 (23,8%)	4 (17,4%)	7 (28%)	6 (26,1%)		
Familia propia	7 (33,3%)	12 (52,2%)	8 (32%)	12 (52,2%)		
Otros	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	1 (4,3%)		
<b>Estudios completados, n (%)</b>						
Primarios completos	3 (14,3%)	6 (26,1%)	10 (40%)	9 (39,1%)	8,68	0,19
Secundarios completos	7 (33,3%)	10 (43,5%)	9 (36%)	10 (43,5%)		
Superiores completos	11 (52,4%)	7 (30,4%)	6 (24%)	4 (17,4%)		

## Continuación Tabla 7

Variables <sup>a</sup>	Controles (n=21)	Hermanos (n=23)	Estadio inicial (n=25)	Estadio avanzado (n=23)	Fisher	p
<b>Situación laboral, n (%)</b>						
Estudiante	5 (23,8%)	2 (8,7%)	0 (0%)	0 (0%)	55,69	<b>&lt;0,0001</b>
Labores hogar	1 (4,8%)	1 (4,3%)	0 (0%)	0 (0%)		
Activo	11 (52,4%)	15 (65,2%)	5 (20%)	2 (8,7%)		
Baja	0 (0%)	1 (4,3%)	1 (4%)	1 (4,3%)		
Pensionista	0 (0%)	0 (0%)	13 (52%)	14 (60,9%)		
Desempleo	4 (19%)	4 (17,4%)	6 (24%)	6 (26,1%)		
<b>Minusvalía, Sí, n (%)</b>	2 (9,5%)	1 (4,3%)	19 (76%)	19 (82,6%)	52,84	<b>&lt;0,0001</b>

<sup>a</sup> Variables cualitativas expresadas como número de sujetos y porcentaje de los mismos.

En cuanto a las variables sociodemográficas cuantitativas, los grupos tenían una edad similar, aunque se observó una tendencia. En cambio, se detectaron diferencias significativas entre los grupos en los años de escolarización y en la inteligencia premórbida. Como estas dos últimas variables estaban correlacionadas entre sí ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,001$ ), en adelante se utilizará para los análisis sólo la variable años de escolarización, no así la inteligencia premórbida.

**Tabla 8. Características demográficas (variables cuantitativas) de los grupos**

Variables <sup>a</sup>	Controles (n=21)	Hermanos (n=23)	Estadio inicial (n=25)	Estadio avanzado (n=23)	F <sup>b</sup>	p	Post-hoc
<b>Edad</b>	36,7 ± 10,9	41,5 ± 11,8	43,4 ± 10,3	45,1 ± 9,8	2,49	0,07	-
<b>Años de escolarización</b>	14,3 ± 3,1	12,6 ± 2,9	11,8 ± 3	11,8 ± 2,9	3,48	<b>0,019</b>	C>I,A
<b>CI premórbido</b>	123,1 ± 10,3	111,5 ± 12,6	107,4 ± 11,7	109,6 ± 10,8	8,27	<b>&lt;0,0001</b>	C>H,I,A

<sup>a</sup> Valores expresados como media ± desviación estándar. <sup>b</sup> ANCOVA.

## 106 RESULTADOS

Los cuatros grupos diferían significativamente en cuanto a la presencia de síntomas afectivos residuales, tanto depresivos como maníacos (Tabla 9).

**Tabla 9. Síntomas afectivos de los 4 grupos**

Variables <sup>a</sup>	Controles (n=21)	Hermanos (n=23)	Estadio inicial (n=25)	Estadio avanzado (n=23)	F <sup>b</sup>	p	Post-hoc
<b>HRSD total</b>	1,6 ± 1,4	0,9 ± 1,3	2,0 ± 1,9	3,3 ± 1,8	8,85	<b>&lt;0,0001</b>	A>C,H,I
<b>YMRS total</b>	0,7 ± 0,9	0,3 ± 0,6	1,1 ± 1,3	1,5 ± 1,6	4,24	<b>0,008</b>	A>H

<sup>a</sup> Puntuaciones expresadas como media ± desviación estándar. <sup>b</sup> ANOVA.

Abreviaturas: HRSD: Hamilton Rating Scale for Depression; YMRS: Young Mania Rating Scale.

### 4.3 Caracterización específica de los grupos clínicos

Seguidamente se compararon las características clínicas, evolutivas y terapéuticas de ambos grupos clínicos. Los pacientes en estados iniciales resultaron comparables a los pacientes en estadios avanzados en todas las variables analizadas (Tablas 10, 11 y 12).

En cuanto a las variables clínicas de tipo cuantitativo, no se hallaron diferencias entre ambos grupos de pacientes (Tabla 10).

**Tabla 10. Variables clínicas cuantitativas de los dos grupos clínicos**

Variables <sup>a</sup>	Estadio inicial (n=25)	Estadio avanzado (n=23)	t-test	p
Edad de inicio	23,0 ± 7,0	26,9 ± 7,9	0,1	0,07
Años de evolución	20,1 ± 10,9	18,0 ± 9,7	0,09	0,5
Nº episodios	24,8 ± 49,9	11,0 ± 8,9	5,89	0,18
Episodios depresivos	11,8 ± 25,1	4,2 ± 3,6	6,37	0,15
Episodios maníacos	8,2 ± 17,8	4,9 ± 6,1	2,51	0,4
Episodios mixtos	0,04 ± 0,2	0,6 ± 1,6	11,12	0,13
Episodios hipomaníacos	4,8 ± 19,5	1,3 ± 1,9	2,59	0,4
Nº ingresos	4,4 ± 7,8	3,8 ± 6,5	0,1	0,8
Ingresos depresivos	0,3 ± 0,8	0,1 ± 0,3	5,52	0,29
Ingresos maníacos	3,9 ± 7,6	3,3 ± 5,5	0,22	0,77
Ingresos mixtos	0,1 ± 0,4	0,3 ± 1,2	5,07	0,31
Meses último episodio	26,8 ± 36,1	13,1 ± 19	6,5	0,11
Meses último ingreso	42,6 ± 49,9	28,1 ± 45,2	0,57	0,3
Nº intentos autolíticos	0,5 ± 1,1	0,5 ± 0,9	0,01	0,99

<sup>a</sup> Variables expresadas como media ± desviación estándar.

A continuación se detallan las variables de tratamiento farmacológico (Tabla 11). Ambos grupos no diferían estadísticamente en cuanto a las dosis de fármacos empleadas, el número total de psicofármacos o el número de otros fármacos para el tratamiento de las comorbilidades médicas.

Tabla 11. Dosis medias de fármacos de los pacientes

Variables <sup>a</sup>	Estadio inicial (n=25)	Estadio avanzado (n=23)	t-test	p
Litio <sup>b</sup>	696,0 ± 538,9	530,4 ± 499,5	1,17	0,28
Valproico <sup>b</sup>	220,0 ± 541,6	404,3 ± 619,0	2,43	0,28
Carbamacepina <sup>b</sup>	144,0 ± 358,3	26,1 ± 125,1	10,66	0,13
Oxcarbamacepina <sup>b</sup>	48,0 ± 240,0	13,0 ± 62,6	2,0	0,5
Lamotrigina <sup>b</sup>	29,0 ± 97,8	13,0 ± 45,8	2,12	0,48
Topiramato <sup>b</sup>	20,0 ± 81,6	0 ± 0	5,92	2,23
Antipsicótico <sup>b</sup>	297,1 ± 626,3	339,6 ± 624,8	0,002	0,84
Antidepresivo <sup>b</sup>	20,6 ± 44,6	13,9 ± 29,7	1,68	0,55
Benzodiazepinas <sup>b</sup>	3,7 ± 8,5	1089,1 ± 4057,7	6,41	0,33
Biperideno <sup>b</sup>	0,1 ± 0,4	0,1 ± 0,4	0,01	0,95
Nº psicofármacos <sup>b</sup>	2,9 ± 1,5	3,0 ± 1,6	0,39	0,77
Nº fármacos comorbilidades <sup>b</sup>	0,9 ± 1,5	1,1 ± 1,2	0,08	0,6

<sup>a</sup> Variables expresadas como media ± desviación estándar. <sup>b</sup> Dosis expresadas en mg/día

Finalmente se detallan las variables clínicas y terapéuticas de tipo cualitativo para ambos grupos de pacientes (Tabla 12). Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes en estadios iniciales frente a los pacientes en estadios finales.

Tabla 12. Variables clínicas y terapéuticas cualitativas de los pacientes

Variables <sup>a</sup>	Estadio inicial (n=25)	Estadio avanzado (n=23)	Fisher	p
Tabaco, Sí, n (%)	12 (48%)	15 (65,2%)	1,44	0,26
Cannabis, Sí, n (%)	3 (12%)	3 (13%)	0,01	1
Cafeína, Sí, n (%)	2 (8%)	5 (21,7%)	1,81	0,24
Bzd, Sí, n (%)	0 (0%)	1 (4,3%)	1,11	0,48

Continuación Tabla 12

Variables <sup>a</sup>	Estadio inicial (n=25)	Estadio avanzado (n=23)	Fisher	p
<b>Diagnóstico, n (%)</b>				
Episodio maniaco único	1 (4%)	1 (4,3%)	1,32	0,93
Episodio hipomaniaco reciente	6 (24%)	4 (17,4%)		
Episodio reciente maniaco	10 (40%)	11 (47,8)		
Episodio reciente mixto	2 (8%)	3 (13%)		
Episodio reciente depresivo	6 (24%)	4 (17,4%)		
<b>Ciclos rápidos, Sí, n (%)</b>	2 (8%)	3 (13%)	0,33	0,66
<b>Patrón estacional, Sí, n (%)</b>	4 (16%)	4 (17,4%)	0,17	1
<b>Síntomas psicóticos, Sí, n (%)</b>	16 (64%)	17 (73,9%)	0,55	0,54
<b>Ideación suicida, Sí, n (%)</b>	18 (72%)	16 (69,6%)	0,03	1
<b>Intento autolítico, Sí, n (%)</b>	6 (24%); 19 (76%)	6 (26,1%)	0,03	1
<b>Otros diagnósticos en eje I, n (%)</b>				
Ninguno	23 (92%)	17 (73,9%)	5,38	0,09
Ansiedad	1 (4%)	3 (13%)		
TOC	1 (4%)	0 (0%)		
TCA	0 (0%)	0 (0%)		
Adicciones	0 (0%)	3 (13%)		
<b>Polaridad del primer episodio, n (%)</b>				
Depresivo	16 (64%)	11 (47,8%)	2,24	0,68
Maníaco	8 (32%)	10 (43,5%)		
Hipomaniaco	1 (4%)	1 (4,3%)		
Mixto	0 (0%)	1 (4,3%)		
<b>H<sup>a</sup> familiar de psicosis, n (%)</b>				
Sin historia	19 (76%)	21 (91,3%)	4,91	0,33
Primer grado	1 (4%)	0 (0%)		
Segundo grado	2 (8%)	2 (8,7%)		
Tercer grado	3 (12%)	0 (0%)		

Continuación Tabla 12

Variables <sup>a</sup>	Estadio inicial (n=25)	Estadio avanzado (n=23)	Fisher	p
<b>H<sup>a</sup> familiar de TDM, n (%)</b>				
Sin historia	14 (56%)	12 (52,2%)	7,92	0,18
Primer grado	5 (20%)	2 (8,7%)		
Segundo grado	5 (20%)	3 (13%)		
Primer y segundo grado	0 (%)	2 (8,7%)		
Tercer grado	1 (4%)	4 (17,3%)		
<b>H<sup>a</sup> familiar de TB, n (%)</b>				
Sin historia	17 (68%)	20 (87%)	3,48	0,47
Primer grado	5 (20%)	3 (13%)		
Segundo grado	1 (4%)	0 (0%)		
Primer y segundo grado	1 (4%)	0 (0%)		
Tercer grado	1 (4%)	0 (0%)		
<b>H<sup>a</sup> familiar otros dx, n (%)</b>				
Sin historia	23 (92%)	19 (82,6%)	1,88	0,7
Primer grado	1 (4%)	2 (8,8%)		
Segundo grado	0 (0%)	0 (0%)		
Tercer grado	1 (4%)	2 (8,6%)		
<b>Litio, Sí, n (%)</b>	18 (72%)	13 (56,5%)	1,25	0,37
<b>Valproico, Sí, n (%)</b>	4 (16%)	8 (34,8%)	2,25	0,19
<b>Carbamacepina, Sí, n (%)</b>	4 (16%)	1 (4,3%)	1,74	0,35
<b>Oxcarbamacepina, Sí, n (%)</b>	1 (4%)	1 (4,3%)	0,004	1,0
<b>Lamotrigina, Sí, n (%)</b>	3 (12%)	2 (8,7%)	0,14	1,0
<b>Topiramato, Sí, n (%)</b>	2 (8%)	0 (0%)	1,92	0,49
<b>Antipsicóticos, Sí, n (%)</b>	15 (60%)	16 (69,6%)	0,48	0,49
<b>Antidepresivos, Sí, n (%)</b>	7 (28%)	6 (26,1%)	0,02	0,88
<b>Benzodiacepinas, Sí, n (%)</b>	10 (40%)	13 (56,5%)	1,31	0,2
<b>Biperideno, Sí, n (%)</b>	1 (4%)	1 (4,3%)	0,004	1,0

Continuación Tabla 12

Variables <sup>a</sup>	Estadio inicial (n=25)	Estadio avanzado (n=23)	Fisher	p
<b>Adherencia, n (%)</b>				
Buena	24 (96%)	22 (95,7%)	0,004	1,0
Mediocre	1 (4%)	1 (4,3%)		
Mala	0 (0%)	0 (0%)		
<b>Tto psicosocial actual, Sí, n (%)</b>	4 (16%)	9 (39,1%)	3,72	0,16
<b>Tto psicosocial pasado, Sí, n (%)</b>	11 (44%)	16 (69,6%)	3,18	0,09
<b>Psicoeducación, Sí, n (%)</b>	10 (40%)	6 (26,1%)	1,04	0,37

<sup>a</sup> Variables cualitativas expresadas como n=número de sujetos y porcentaje de los mismos.

Abreviaturas: Bzd: benzodicepinas; dx: diagnóstico; TOC: trastorno obsesivo compulsivo, TCA: trastorno de la conducta alimentaria; H<sup>a</sup>: historia; TDM: trastorno depresivo mayor; TB: trastorno bipolar.

#### 4.4 Comparación de los rendimientos neurocognitivos

En primer lugar, se comparó el conjunto de los rendimientos neurocognitivos de los cuatro grupos mediante análisis de covarianza múltiple (MANCOVA), controlando el efecto de las covariables que pueden influir en la neurocognición, concretamente la edad, los años de escolarización y los síntomas residuales depresivos y maníacos. La edad (Traza de Pillai:  $F=3,51$ ;  $p<0,0001$ ), los años de escolarización ( $F=1,82$ ;  $p=0,03$ ) y el grupo ( $F=1,51$ ;  $p=0,013$ ) ejercieron un efecto principal, mientras que los síntomas depresivos ( $F=1,08$ ;  $p=0,39$ ) y los síntomas maníacos ( $F=0,46$ ;  $p=0,98$ ) no tuvieron una influencia en el funcionamiento neurocognitivo de los sujetos. Por tanto, la edad y los años de escolarización se utilizaron como covariables en los análisis de este apartado. Controlando la influencia de dichas covariables, existían diferencias estadísticamente entre los grupos en el funcionamiento neurocognitivo tomado en su conjunto (MANCOVA:  $F = 1,59$ ;  $p = 0,005$ ) (Tabla 13).

**Tabla 13. Comparación de los rendimientos neurocognitivos de los grupos**

Variables <sup>a</sup>	Controles (n=21)	Hermanos (n=23)	Estadio inicial (n=25)	Estadio avanzado (n=23)	F <sup>b</sup>	p
<b>Clave de números</b>	87,9 ± 20,9	77,7 ± 16,2	59,1 ± 20,4	55,8 ± 19,7	9,46	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Test de Animales (ítems)</b>	25,9 ± 6,2	22,8 ± 5	20,6 ± 6,3	21 ± 5,8	1,33	0,27
<b>Test de Animales (errores)</b>	0 ± 0	0,3 ± 0,5	0,3 ± 0,5	0,3 ± 0,7	1,48	0,23
<b>FAS (ítems)</b>	47,9 ± 9,1	43,3 ± 9,4	38,3 ± 16,7	39,6 ± 10,6	0,7	0,56
<b>FAS (errores)</b>	0,6 ± 1	1,6 ± 1,6	2,3 ± 6,7	1,8 ± 1,8	1,59	0,2
<b>WCST</b>						
Errores totales	14,2 ± 7,1	21,8 ± 15,2	35,7 ± 23,4	38,1 ± 21,6	4,83	<b>0,004</b>
Perseveraciones	8,3 ± 4,9	13,0 ± 10,4	26,9 ± 22,5	26,3 ± 21,9	3,8	<b>0,013</b>
Errores Perseverativos	7,8 ± 4,1	12,0 ± 9,1	23,1 ± 18,2	22,3 ± 17,0	3,79	<b>0,013</b>
Errores No Perseverativos	6,5 ± 3,2	9,9 ± 6,7	12,5 ± 7,6	15,8 ± 10,3	3,18	<b>0,028</b>
Categorías	5,9 ± 0,4	5,7 ± 0,8	4,7 ± 1,6	4,4 ± 1,9	4,04	<b>0,01</b>

Continuación Tabla 13

Variables <sup>a</sup>	Controles (n=21)	Hermanos (n=23)	Estadio inicial (n=25)	Estadio avanzado (n=23)	F <sup>b</sup>	p
<b>Trail Making</b>						
Parte A	21,8 ± 4,0	33,4 ± 10,1	36,8 ± 16,7	42,9 ± 17,2	5,17	<b>0,002</b>
Parte B	49,9 ± 14,2	66,3 ± 24,1	84,1 ± 36,4	101,9 ± 45,2	6,0	<b>0,001</b>
<b>Test de Stroop</b>						
Palabra	113,1 ± 14,5	109,6 ± 11,4	101,8 ± 19,7	97,0 ± 21,8	1,11	0,35
Color	78,9 ± 10,8	71,5 ± 8,5	64,6 ± 12,0	64,0 ± 16,5	3,07	<b>0,032</b>
Palabra-color	49,7 ± 9,7	44 ± 8,0	37,2 ± 11,1	39,7 ± 13,7	2,25	0,09
Índice de interferencia	3,3 ± 5,9	0,8 ± 6,6	2 ± 7,3	1,5 ± 8,5	1,44	0,24
<b>Dígitos directos</b>	8,8 ± 1,8	8,9 ± 1,7	7,9 ± 2	8,1 ± 1,7	0,83	0,48
<b>Dígitos inversos</b>	6,9 ± 1,6	6,9 ± 1,7	5,2 ± 1,8	5,0 ± 1,7	5,57	<b>0,002</b>
<b>TAVEC</b>						
Aprendizaje verbal	60,6 ± 7,3	54,0 ± 6,5	46,7 ± 10,7	43,3 ± 10,7	11,47	<b>&lt;0,0001</b>
Recuerdo verbal inmediato	27,3 ± 2,7	24,4 ± 4,4	19,5 ± 6,1	17,8 ± 5,5	12,51	<b>&lt;0,0001</b>
Recuerdo verbal diferido	28,6 ± 2,8	24,7 ± 4,6	19,5 ± 6,5	17,9 ± 6,0	14,47	<b>&lt;0,0001</b>
Reconocimiento total	43,3 ± 0,8	41,3 ± 2,1	40 ± 2,9	38,8 ± 3,0	9,62	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Figura de Rey</b>						
Recuerdo visual inmediato	24,9 ± 4,8	19,6 ± 6,5	16,6 ± 8	15,3 ± 8,0	4,87	<b>0,004</b>
Recuerdo visual diferido	24,7 ± 5,4	19,7 ± 6,3	15,9 ± 8,5	15,2 ± 7,8	4,74	<b>0,004</b>
<b>FTT</b>						
Unimanual	95,0 ± 16,0	97,4 ± 20,9	82,8 ± 15,1	77,7 ± 22,8	4,31	<b>0,007</b>
Bimanual	88,1 ± 16,6	91,8 ± 20,7	76,5 ± 13,2	73,8 ± 23,4	3,6	<b>0,017</b>

<sup>a</sup> Rendimientos expresados como media ± desviación estándar. <sup>b</sup> Efecto principal del factor "grupo" en MANCOVA con los años de escolarización y la edad como covariables.

Abreviaturas: WCST: Wisconsin Card Sorting Test; TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España Complutense; FTT: Finger Tapping Test.

En segundo lugar, se compararon los rendimientos neurocognitivos de los 4 grupos dos a dos de la siguiente manera: hermanos frente a controles, pacientes en estadios iniciales frente a controles, pacientes en estadios avanzados frente a controles, pacientes en estadios iniciales frente a hermanos, pacientes en estadios avanzados frente a hermanos y, finalmente, pacientes de ambos grupos entre sí (Tablas 13 a 18). En estos análisis se tuvieron en cuenta tres covariables: la edad, el sexo y los años de escolarización. En caso de que hubiera diferencias significativas entre los grupos, se controlaron estadísticamente dichas covariables.

**a) Hermanos frente a controles**

Se compararon los rendimientos de ambos grupos en cada test mediante análisis de covarianza (ANCOVAs) con los años de escolarización como covariable ( $Z = -1,99$ ;  $p = 0,047$ ). Comparados con los controles, los hermanos presentaron unos rendimientos significativamente peores ( $p < 0,05$ ) y, por tanto un déficit, en 10 de las 26 variables analizadas, concretamente en las tareas siguientes: errores en el FAS, TMT-A, TMT-B, Stroop color, TAVEC (aprendizaje, recuerdo verbal inmediato y diferido, reconocimiento) y en la memoria visual inmediata y diferida (Tabla 14). De ellos, sólo los déficit en TMT-A, TAVEC (aprendizaje verbal, recuerdo verbal diferido, reconocimiento) y recuerdo visual inmediato sobrevivirían tras la aplicación de un nivel de significación estadística más exigente ( $p < 0,01$ ).

**b) Pacientes en estadios iniciales frente a controles**

Se compararon los rendimientos cognitivos en cada test mediante ANCOVAs con la edad ( $Z = -2,03$ ;  $p = 0,042$ ) y la escolarización ( $Z = -2,58$ ;  $p = 0,01$ ) como covariables. Comparados con los controles sanos, los pacientes en estadios iniciales presentaron rendimientos significativamente peores ( $p < 0,05$ ), y por tanto un déficit en 17 de las 26 variables de la batería, concretamente en las siguientes tareas: clave de números, errores en el test de animales, WCST (errores totales, perseveraciones, errores perseverativos), TMT-A, TMT-B, Stroop color, Stroop palabra-color, dígitos inversos, TAVEC (aprendizaje, recuerdo verbal inmediato y diferido, reconocimiento), memoria visual inmediata y diferida, Finger Tapping unimanual (Tabla 15). En este caso, 8 de estos déficit sobrevivirían tras la aplicación de un nivel de significación estadística más exigente ( $p < 0,01$ ): clave de números, Stroop color, TAVEC (aprendizaje verbal,

recuerdo verbal inmediato y diferido, reconocimiento), recuerdo visual inmediato y diferido.

### **c) Pacientes en estadios avanzados frente a controles**

Se compararon los rendimientos cognitivos en cada test mediante ANCOVAs con la edad ( $Z = -2,55$ ;  $p = 0,011$ ) y la escolarización ( $Z = -2,57$ ;  $p = 0,01$ ) como covariables. Comparados con los controles sanos, los pacientes en estadios avanzados presentaron rendimientos significativamente peores ( $p < 0,05$ ), y por tanto un déficit, en 16 de las 26 variables analizadas, concretamente en las siguientes tareas: clave de números, WCST (errores totales, perseveraciones, errores perseverativos, errores no perseverativos, categorías), TMT-A, TMT-B, Stroop color, dígitos inversos, TAVEC (aprendizaje, recuerdo verbal inmediato y diferido, reconocimiento), memoria visual inmediata y diferida (Tabla 16). Para los pacientes en estadios avanzados, 10 de estos déficit sobrevivirían tras la aplicación de un nivel de significación estadística más exigente ( $p < 0,01$ ): clave de números, errores totales en el WCST, TMT-A, TMT-B, TAVEC (aprendizaje verbal, recuerdo verbal inmediato y diferido, reconocimiento), recuerdo visual inmediato y diferido.

### **d) Pacientes en estadios iniciales frente a hermanos**

En este caso se realizó la comparación de ambos grupos mediante la prueba de Mann-Whitney, sin utilizar covariables dado que los dos grupos eran comparables en cuanto a edad, sexo y años de escolarización. Los resultados se confirmaron mediante t-test. Comparados con sus hermanos, los pacientes en estadios iniciales presentaron rendimientos significativamente peores ( $p < 0,05$ ) en 14 de las 26 variables evaluadas: clave de números, WCST (errores totales, perseveraciones, errores perseverativos, categorías), TMT-B, Stroop color, Stroop palabra-color, dígitos inversos, TAVEC (aprendizaje, recuerdo verbal inmediato y diferido) y finger tapping unimanual y bimanual (Tabla 17). Sin embargo, con un nivel de significación estadística más exigente ( $p < 0,01$ ), las diferencias entre los grupos se limitarían a sólo 7 variables: perseveraciones, dígitos inversos, TAVEC (aprendizaje, recuerdo verbal inmediato y diferido) y FTT unimanual y bimanual.

**e) Pacientes en estadios avanzados frente a hermanos**

Como en el caso anterior, los rendimientos se compararon mediante la prueba de Mann-Whitney, sin covariables dado que los dos grupos eran comparables en cuanto a edad, sexo y años de escolarización. Los resultados se confirmaron mediante t-test. Comparados con sus hermanos, los pacientes en estadios avanzados presentaron rendimientos significativamente peores ( $p < 0,05$ ) en 18 de las 26 variables evaluadas: clave de números, WCST (errores totales, perseveraciones, errores perseverativos, errores no perseverativos, categorías), TMT-A, TMT-B, Stroop palabra, dígitos inversos, TAVEC (aprendizaje, recuerdo inmediato y diferido, reconocimiento), memoria visual inmediata y diferida, así como en el finger tapping unimanual y bimanual (Tabla 18). En este caso, la mayoría de estas diferencias (11 de 18) sobrevivirían tras la aplicación de un nivel de significación estadística más exigente ( $p < 0,01$ ): clave de números, WCST (errores totales, categorías), TMT-B, dígitos inversos, TAVEC (aprendizaje, recuerdo verbal inmediato y diferido, reconocimiento) y FTT unimanual y bimanual.

**f) Pacientes en estadios iniciales versus pacientes en estadios avanzados**

Se realizó la comparación de ambos grupos mediante la prueba de Mann-Whitney, sin covariables dado que los dos grupos eran comparables en cuanto a edad, sexo y años de escolarización. Los resultados se confirmaron mediante t-test. No se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes en ninguna de las variables neurocognitivas examinadas (Tabla 19).

**Tabla 14. Comparación de los rendimientos neurocognitivos de los hermanos frente a controles**

VARIABLES <sup>a</sup>	HERMANOS (n=23)	CONTROLES (n=21)	F <sup>b</sup>	p
<b>Clave de números</b>	77,7 ± 16,2	87,9 ± 20,9	1,76	0,19
<b>Test de Animales (ítems)</b>	22,8 ± 5	25,9 ± 6,2	1,1	0,31
<b>Test de Animales (errores)</b>	0,3 ± 0,5	0 ± 0	3,86	0,056
<b>FAS (ítems)</b>	43,3 ± 9,4	47,9 ± 9,1	1,41	0,24
<b>FAS (errores)</b>	1,6 ± 1,6	0,6 ± 1	6,04	<b>0,018</b>
<b>WCST</b>				
Errores totales	21,8 ± 15,2	14,2 ± 7,1	2,9	0,096
Perseveraciones	13,0 ± 10,4	8,3 ± 4,9	2,14	0,15
Errores Perseverativos	12,0 ± 9,1	7,8 ± 4,1	2,15	0,15
Errores No Perseverativos	9,9 ± 6,7	6,5 ± 3,2	3,59	0,06
Categorías	5,7 ± 0,8	5,9 ± 0,4	1,08	0,31
<b>Trail Making</b>				
Parte A	33,4 ± 10,1	21,8 ± 4,0	20,29	<b>&lt;0,0001</b>
Parte B	66,3 ± 24,1	49,9 ± 14,2	4,67	<b>0,037</b>
<b>Test de Stroop</b>				
Palabra	109,6 ± 11,4	113,1 ± 14,5	0,31	0,58
Color	71,5 ± 8,5	78,9 ± 10,8	4,18	<b>0,047</b>
Palabra-color	44,0 ± 8,0	49,7 ± 9,7	2,86	0,1
Índice de interferencia	0,8 ± 6,6	3,3 ± 5,9	1,14	0,29
<b>Dígitos directos</b>	8,9 ± 1,7	8,8 ± 1,8	0,17	0,68
<b>Dígitos inversos</b>	6,9 ± 1,7	6,9 ± 1,6	0	0,99
<b>TAVEC</b>				
Aprendizaje verbal	54,0 ± 6,5	60,6 ± 7,3	8,03	<b>0,007</b>
Recuerdo verbal inmediato	24,4 ± 4,4	27,3 ± 2,7	5,02	<b>0,03</b>
Recuerdo verbal diferido	24,7 ± 4,6	28,6 ± 2,8	9,61	<b>0,003</b>
Reconocimiento total	41,3 ± 2,1	43,3 ± 0,8	12,28	<b>0,001</b>
<b>Figura de Rey</b>				
Recuerdo visual inmediato	19,6 ± 6,5	24,9 ± 4,8	8,14	<b>0,007</b>
Recuerdo visual diferido	19,7 ± 6,3	24,7 ± 5,4	6,18	<b>0,017</b>
<b>FTT</b>				
Unimanual	97,4 ± 20,9	95,0 ± 16,0	0,03	0,87
Bimanual	91,8 ± 20,7	88,1 ± 16,6	0,44	0,51

<sup>a</sup> Rendimientos expresados como media ± desviación estándar. <sup>b</sup> Efecto principal del factor “grupo” en ANCOVA con los años de escolarización como covariable.

Abreviaturas: WCST: Wisconsin Card Sorting Test; TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España Complutense; FTT: Finger Tapping Test.

**Tabla 15. Comparación de los rendimientos neurocognitivos de los pacientes en estadios iniciales frente a controles**

Variables <sup>a</sup>	Estadio inicial (n=25)	Controles (n=21)	F <sup>b</sup>	p
<b>Clave de números</b>	59,1 ± 20,4	87,9 ± 20,9	11,64	<b>0,001</b>
<b>Test de Animales (ítems)</b>	20,6 ± 6,3	25,9 ± 6,2	2,95	0,09
<b>Test de Animales (errores)</b>	0,3 ± 0,5	0 ± 0	7,07	<b>0,011</b>
<b>FAS (ítems)</b>	38,3 ± 16,7	47,9 ± 9,2	1,02	0,32
<b>FAS (errores)</b>	2,3 ± 2,7	0,6 ± 1,0	3,83	0,06
<b>WCST</b>				
Errores totales	35,7 ± 23,4	14,2 ± 7,1	6,88	<b>0,012</b>
Perseveraciones	26,9 ± 22,5	8,3 ± 4,9	5,42	<b>0,025</b>
Errores Perseverativos	23,1 ± 18,2	7,8 ± 4,1	5,66	<b>0,022</b>
Errores No Perseverativos	12,5 ± 7,6	6,5 ± 3,2	3,7	0,06
categorías	4,7 ± 1,6	5,9 ± 0,4	3,28	0,08
<b>Trail Making</b>				
Parte A	36,8 ± 16,7	21,8 ± 4,0	6,88	<b>0,012</b>
Parte B	84,1 ± 36,4	49,9 ± 14,2	6,74	<b>0,013</b>
<b>Clave de números</b>	59,1 ± 20,4	87,9 ± 20,9	11,64	<b>0,001</b>
<b>Test de Stroop</b>				
Palabra	101,8 ± 19,7	113,1 ± 14,5	0,3	0,59
Color	64,6 ± 12,0	78,9 ± 10,8	8,92	<b>0,005</b>
Palabra-color	37,2 ± 11,1	49,7 ± 9,7	6,76	<b>0,013</b>
Índice de interferencia	2 ± 7,3	3,3 ± 5,9	2,65	0,11
<b>Dígitos directos</b>	7,9 ± 2,0	8,8 ± 1,8	0,02	0,89
<b>Dígitos inversos</b>	5,2 ± 1,8	6,9 ± 1,6	4,64	<b>0,037</b>
<b>TAVEC</b>				
Aprendizaje verbal	46,7 ± 10,7	60,6 ± 7,3	15,94	<b>0,0001</b>
Recuerdo verbal inmediato	19,5 ± 6,1	27,3 ± 2,7	17,79	<b>0,0001</b>
Recuerdo verbal diferido	19,5 ± 6,5	28,6 ± 2,8	23,03	<b>0,0001</b>
Reconocimiento total	40 ± 2,9	43,3 ± 0,8	14,38	<b>0,0001</b>
<b>Figura de Rey</b>				
Recuerdo visual inmediato	16,6 ± 8,0	24,9 ± 4,8	9,87	<b>0,003</b>
Recuerdo visual diferido	15,9 ± 8,5	24,7 ± 5,4	10,57	<b>0,002</b>
<b>FTT</b>				
Unimanual	82,8 ± 15,1	95 ± 16,0	4,33	<b>0,04</b>
Bimanual	76,5 ± 13,2	88,1 ± 16,6	3,28	0,08

<sup>a</sup> Rendimientos expresados como media ± desviación estándar. <sup>b</sup> Efecto principal del factor “grupo” en ANCOVA con los años de escolarización y la edad como covariables. Abreviaturas: WCST: Wisconsin Card Sorting Test; TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España Complutense; FTT: Finger Tapping Test.

**Tabla 16. Comparación de los rendimientos neurocognitivos de los pacientes en estadios avanzados frente a controles**

Variables <sup>a</sup>	Estadio avanzado (n=23)	Controles (n=21)	F <sup>b</sup>	p
<b>Clave de números</b>	55,8 ± 19,7	87,9 ± 20,9	16,36	<b>0,0001</b>
<b>Test de Animales (ítems)</b>	21 ± 5,8	25,9 ± 6,2	1,67	0,2
<b>Test de Animales (errores)</b>	0,3 ± 0,7	0 ± 0	2,97	0,93
<b>FAS (ítems)</b>	39,6 ± 10,6	47,9 ± 9,1	1,46	0,23
<b>FAS (errores)</b>	1,8 ± 1,8	0,6 ± 1,0	4,0	0,052
<b>WCST</b>				
Errores totales	38,1 ± 21,6	14,2 ± 7,1	10,9	<b>0,002</b>
Perseveraciones	26,3 ± 21,9	8,3 ± 4,9	6,0	<b>0,019</b>
Errores Perseverativos	22,3 ± 17,0	7,8 ± 4,1	6,44	<b>0,015</b>
Errores No Perseverativos	15,8 ± 10,3	6,5 ± 3,2	6,63	<b>0,014</b>
Categorías	4,4 ± 1,9	5,9 ± 0,4	6,31	<b>0,016</b>
<b>Trail Making</b>				
Parte A	42,9 ± 17,2	21,8 ± 4,0	18,03	<b>0,0001</b>
Parte B	101,9 ± 45,1	50 ± 14,2	16,64	<b>0,001</b>
<b>Test de Stroop</b>				
Palabra	97 ± 21,8	113,1 ± 14,5	1,8	0,19
Color	64 ± 16,5	78,9 ± 10,8	4,73	<b>0,036</b>
Palabra-color	39,7 ± 13,7	49,7 ± 9,7	1,25	0,27
Índice de interferencia	1,5 ± 8,5	3,3 ± 5,9	0,12	0,73
<b>Dígitos directos</b>	8,1 ± 1,7	8,8 ± 1,8	0,17	0,68
<b>Dígitos inversos</b>	5 ± 1,7	6,9 ± 1,6	6,04	<b>0,018</b>
<b>TAVEC</b>				
Aprendizaje verbal	43,3 ± 10,7	60,6 ± 7,3	28,1	<b>0,0001</b>
Recuerdo verbal inmediato	17,8 ± 5,5	27,3 ± 2,7	36,26	<b>0,0001</b>
Recuerdo verbal diferido	17,9 ± 6,0	28,6 ± 2,8	42,83	<b>0,0001</b>
Reconocimiento total	38,8 ± 3,0	43,3 ± 0,8	34,17	<b>0,0001</b>
<b>Figura de Rey</b>				
Recuerdo visual inmediato	15,3 ± 8,0	24,9 ± 4,8	14,49	<b>0,0001</b>
Recuerdo visual diferido	15,2 ± 7,8	24,7 ± 5,4	13,47	<b>0,0001</b>
<b>FTT</b>				
Unimanual	77,7 ± 22,8	95 ± 16,0	3,92	0,055
Bimanual	73,8 ± 23,4	88,1 ± 16,6	1,88	0,18

<sup>a</sup> Rendimientos expresados como media ± desviación estándar. <sup>b</sup> Efecto principal del factor “grupo” en ANCOVA con los años de escolarización y la edad como covariables. Abreviaturas: WCST: Wisconsin Card Sorting Test; TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España Complutense; FTT: Finger Tapping Test.

**Tabla 17. Comparación de los rendimientos neurocognitivos de los pacientes en estadios iniciales frente a hermanos**

<b>Variables<sup>a</sup></b>	<b>Estadio inicial (n=25)</b>	<b>Hermanos (n=23)</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
<b>Clave de números</b>	59,1 ± 20,4	77,6 ± 16,2	1,95	<b>0,01</b>
<b>Test de Animales (ítems)</b>	20,6 ± 6,3	22,8 ± 5,1	0,8	1,9
<b>Test de Animales (errores)</b>	0,3 ± 0,5	0,3 ± 0,5	0,12	0,69
<b>FAS (ítems)</b>	38,3 ± 16,7	43,3 ± 9,4	4,85	0,21
<b>FAS (errores)</b>	2,3 ± 2,7	1,6 ± 1,6	3,09	0,3
<b>WCST</b>				
Errores totales	35,7 ± 23,4	21,8 ± 15,2	7,45	<b>0,018</b>
Perseveraciones	26,9 ± 22,5	13 ± 10,4	11,38	<b>0,009</b>
Errores Perseverativos	23,1 ± 18,2	12,0 ± 9,1	10,01	<b>0,01</b>
Errores No Perseverativos	12,5 ± 7,6	9,8 ± 6,6	2,46	0,2
Categorías	4,7 ± 1,6	5,7 ± 0,8	15,71	<b>0,011</b>
<b>Trail Making</b>				
Parte A	36,8 ± 16,7	33,4 ± 10,1	2,41	0,4
Parte B	84,2 ± 36,4	66,3 ± 24,1	4,51	<b>0,049</b>
<b>Test de Stroop</b>				
Palabra	101,8 ± 19,7	109,6 ± 11,4	3,64	0,11
Color	64,6 ± 12,0	71,5 ± 8,5	1,69	<b>0,027</b>
Palabra-color	37,2 ± 11,1	44,0 ± 8,0	3,06	<b>0,021</b>
Índice de interferencia	2,0 ± 7,3	0,8 ± 6,6	0,31	0,17
<b>Dígitos directos</b>	7,9 ± 2,0	8,9 ± 1,7	0,49	0,085
<b>Dígitos inversos</b>	5,2 ± 1,8	6,9 ± 1,7	0,55	<b>0,002</b>
<b>TAVEC</b>				
Aprendizaje verbal	46,7 ± 10,7	54,0 ± 6,5	1,46	<b>0,006</b>
Recuerdo verbal inmediato	19,5 ± 6,1	24,4 ± 4,4	3,0	<b>0,003</b>
Recuerdo verbal diferido	19,5 ± 6,5	24,7 ± 4,6	3,2	<b>0,003</b>
Reconocimiento total	40,0 ± 2,9	41,3 ± 2,1	2,69	0,084
<b>Figura de Rey</b>				
Recuerdo visual inmediato	16,6 ± 8,0	19,6 ± 6,5	1,04	0,16
Recuerdo visual diferido	15,9 ± 8,5	19,7 ± 6,3	2,75	0,08
<b>FTT</b>				
Unimanual	82,8 ± 15,1	97,4 ± 20,9	1,97	<b>0,009</b>
Bimanual	76,5 ± 13,2	91,8 ± 20,7	3,16	<b>0,004</b>

<sup>a</sup> Rendimientos expresados como media ± desviación estándar. Abreviaturas: WCST: Wisconsin Card Sorting Test; TAVEC: California Verbal Learning Test. FTT: Finger Tapping Test.

**Tabla 18. Comparación de los rendimientos neurocognitivos de los pacientes en estadios avanzados frente a hermanos**

Variables <sup>a</sup>	Estadio avanzado (n=23)	Hermanos (n=23)	t	p
<b>Clave de números</b>	55,8 ± 19,7	77,6 ± 16,2	0,77	<b>0,0001</b>
<b>Test de Animales (ítems)</b>	21 ± 5,8	22,8 ± 5,1	0,16	0,26
<b>Test de Animales (errores)</b>	0,3 ± 0,7	0,3 ± 0,5	0,28	0,81
<b>FAS (ítems)</b>	39,6 ± 10,6	43,2 ± 9,4	0,19	0,22
<b>FAS (errores)</b>	1,8 ± 1,8	1,6 ± 1,6	0,02	0,79
<b>WCST</b>				
Errores totales	38,1 ± 21,6	21,8 ± 15,2	4,18	<b>0,005</b>
Perseveraciones	26,3 ± 21,9	13,0 ± 10,4	3,94	<b>0,012</b>
Errores Perseverativos	22,3 ± 17,0	12,0 ± 9,1	3,28	<b>0,014</b>
Errores No Perseverativos	15,8 ± 10,3	9,8 ± 6,6	4,88	<b>0,024</b>
Categorías	4,4 ± 1,9	5,6 ± 0,8	16,69	<b>0,006</b>
<b>Trail Making</b>				
Parte A	42,9 ± 17,2	33,4 ± 10,1	2,69	<b>0,028</b>
Parte B	101,9 ± 45,2	66,3 ± 42,1	22,2	<b>0,002</b>
<b>Test de Stroop</b>				
Palabra	97,0 ± 21,8	109,6 ± 11,4	9,36	<b>0,02</b>
Color	64,0 ± 16,5	71,5 ± 8,5	11,26	0,06
Palabra-color	39,7 ± 13,7	44,0 ± 8,0	19,92	0,21
Índice de interferencia	1,5 ± 8,5	0,8 ± 6,6	1,67	0,74
<b>Dígitos directos</b>	8,1 ± 1,7	8,9 ± 1,7	0,009	0,13
<b>Dígitos inversos</b>	5,0 ± 1,7	6,9 ± 1,7	0,035	<b>0</b>
<b>TAVEC</b>				
Aprendizaje verbal	43,3 ± 10,7	54,0 ± 6,5	2,85	<b>0,0001</b>
Recuerdo verbal inmediato	17,8 ± 5,5	24,0 ± 4,4	1,5	<b>0,0001</b>
Recuerdo verbal diferido	17,9 ± 6,0	24,7 ± 4,6	1,2	<b>0,0001</b>
Reconocimiento total	38,8 ± 3,0	41,3 ± 2,1	5,27	<b>0,002</b>
<b>Figura de Rey</b>				
Recuerdo visual inmediato	15,3 ± 8,0	19,6 ± 6,5	2,21	<b>0,049</b>
Recuerdo visual diferido	15,2 ± 7,8	19,7 ± 6,3	1,91	<b>0,036</b>
<b>FTT</b>				
Unimanual	77,7 ± 22,8	97,4 ± 20,9	0,21	<b>0,004</b>
Bimanual	73,8 ± 23,4	91,8 ± 20,7	0,85	<b>0,009</b>

<sup>a</sup> Rendimientos expresados como media ± desviación estándar.

Abreviaturas: WCST: Wisconsin Card Sorting Test; TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España Complutense; FTT: Finger Tapping Test.

**Tabla 19. Comparación de los rendimientos neurocognitivos de los pacientes en estadios iniciales frente a estadios avanzados**

Variables <sup>a</sup>	Estadio inicial (n=25)	Estadio avanzado (n=23)	t	p
<b>Clave de números</b>	59,1 ± 20,4	55,8 ± 19,7	0,18	0,57
<b>Test de Animales (ítems)</b>	20,6 ± 6,3	21 ± 5,8	0,22	0,82
<b>Test de Animales (errores)</b>	0,3 ± 0,5	0,3 ± 0,7	0,15	0,93
<b>FAS (ítems)</b>	38,3 ± 16,7	39,6 ± 10,6	3,3	0,75
<b>FAS (errores)</b>	2,3 ± 6,7	1,8 ± 1,8	2,83	0,41
<b>WCST</b>				
Errores totales	35,7 ± 23,4	38,1 ± 21,6	0,36	0,71
Perseveraciones	26,9 ± 22,5	26,3 ± 21,9	0,54	0,92
Errores Perseverativos	23,1 ± 18,2	22,3 ± 17,0	0,71	0,87
Errores No Perseverativos	12,5 ± 7,6	15,8 ± 10,3	1,49	0,21
Categorías	4,7 ± 1,6	4,4 ± 1,9	0,48	0,57
<b>Trail Making</b>				
Parte A	36,8 ± 16,7	42,9 ± 17,2	0,01	0,22
Parte B	84,1 ± 36,4	101,9 ± 45,2	4,31	0,14
<b>Test de Stroop</b>				
Palabra	101,8 ± 19,7	97,0 ± 21,8	0,73	0,43
Color	64,6 ± 12,0	64,0 ± 16,5	3,89	0,86
Palabra-color	37,2 ± 11,1	39,7 ± 13,7	2,92	0,49
Índice de interferencia	2,0 ± 7,3	1,5 ± 8,5	0,61	0,13
<b>Dígitos directos</b>	7,9 ± 2,0	8,1 ± 1,7	0,37	0,76
<b>Dígitos inversos</b>	5,2 ± 1,8	5,0 ± 1,7	0,31	0,69
<b>TAVEC</b>				
Aprendizaje verbal	46,7 ± 10,7	43,3 ± 10,7	0,08	0,28
Recuerdo verbal inmediato	19,5 ± 6,1	17,8 ± 5,5	0,27	0,3
Recuerdo verbal diferido	19,5 ± 6,5	17,9 ± 6,0	0,38	0,39
Reconocimiento total	40,0 ± 2,9	38,8 ± 3	0,22	0,15
<b>Figura de Rey</b>				
Recuerdo visual inmediato	16,6 ± 8	15,3 ± 8	0,13	0,57
Recuerdo visual diferido	15,9 ± 8,5	15,2 ± 7,8	0,12	0,76
<b>FTT</b>				
Unimanual	82,8 ± 15,1	77,7 ± 22,8	3,66	0,36
Bimanual	76,5 ± 13,2	73,8 ± 23,4	9,06	0,63

<sup>a</sup> Rendimientos expresados como media ± desviación estándar.

Abreviaturas: WCST: Wisconsin Card Sorting Test; TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España Complutense; FTT: Finger Tapping Test.

A modo de resumen del apartado de neurocognición, según los resultados obtenidos en nuestro estudio los pacientes, independientemente de que se encuentren en estadios iniciales o estadios más avanzados, tuvieron un peor rendimiento neurocognitivo que sus hermanos y que los controles. A su vez, los rendimientos de ambos grupos de pacientes fueron similares. Además, los hermanos presentaron un rendimiento intermedio entre el de los pacientes y el de los controles.

## 4.5 Análisis de las quejas cognitivas subjetivas

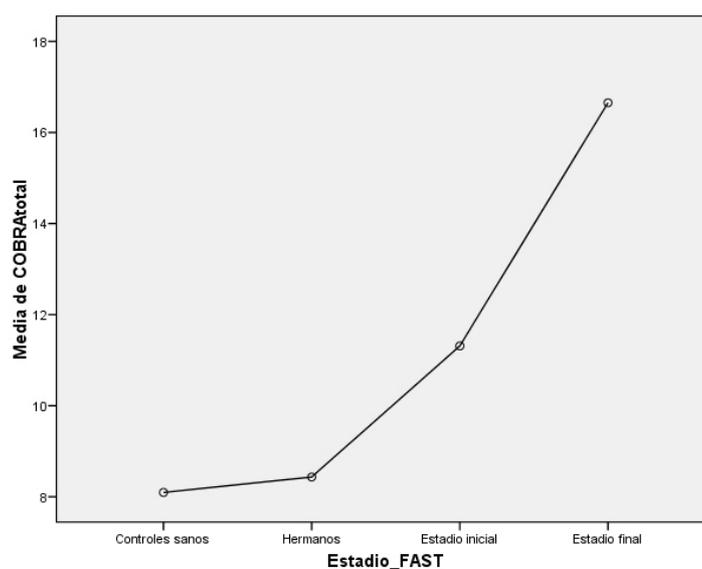
En cuanto a las quejas cognitivas subjetivas medidas con la escala COBRA, al igual que sucedía con el funcionamiento neurocognitivo objetivo, se hallaron diferencias significativas ( $p < 0,0001$ ) entre los distintos grupos del estudio, de forma que los pacientes en estadios avanzados tenían mayor cantidad de quejas cognitivas subjetivas comparado con el resto de grupos. Los pacientes en estadios iniciales también presentaron más quejas que los controles y los hermanos, aunque en este caso las diferencias no fueron significativas (Tabla 20 y Figura 7). Cabe mencionar que esta prueba no se pudo administrar a todos los sujetos, en concreto a 9 pacientes en estadios iniciales.

**Tabla 20. Comparación de las quejas cognitivas subjetivas entre los grupos**

VARIABLES <sup>a</sup>	Controles (n=21)	Hermanos (n=23)	Estadio inicial (n=16)	Estadio avanzado (n=23)	F <sup>b</sup>	p	Post-hoc
<b>COBRA Total</b>	8,1 ± 3,9	8,4 ± 5,7	11,3 ± 4,7	16,6 ± 9,1	8,77	<0,0001	A>C,H,I

<sup>a</sup> Rendimientos expresados como media ± desviación estándar. <sup>b</sup> ANOVA.

Abreviaturas: COBRA: escala de quejas cognitivas subjetivas; C: controles; H: hermanos; I: estadios iniciales; A: estadios avanzados.



**Figura 7. Quejas cognitivas subjetivas de los distintos grupos medida con la escala COBRA**

## 4.6 Biomarcadores periféricos de inflamación, estrés oxidativo y neurotrofinas

En la Tabla 21 vienen reflejados los valores de los ocho biomarcadores analizados en los distintos grupos. Se hallaron diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) entre los grupos en las concentraciones de cuatro de ellos: TBARS, TRAP, TNF- $\alpha$  e IL-10. Los análisis post-hoc mediante comparaciones por grupos dos a dos (Mann-Whitney) permitieron determinar las diferencias significativas entre los grupos concretos.

**Tabla 21. Comparación de los biomarcadores entre los grupos**

Variables <sup>a</sup>	Controles (n=21)	Hermanos (n=23)	Estadio inicial (n=25)	Estadio avanzado (n=23)	Kruskal- Wallis	p	Post- hoc
<b>TBARS</b>	6,0 $\pm$ 6,2	8,9 $\pm$ 6,3	4,0 $\pm$ 5,0	8,9 $\pm$ 7,6	10,0	<b>0,019</b>	I < H,A
<b>TRAP</b>	879,7 $\pm$ 439,9	957,6 $\pm$ 478,8	463,5 $\pm$ 435	668,2 $\pm$ 409,4	18,24	<b>&lt;0,0001</b>	I < C, H,A
<b>PCC</b>	0,8 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,2	0,9 $\pm$ 0,3	0,9 $\pm$ 0,2	6,24	0,1	-
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	2,1 $\pm$ 1,0	2,8 $\pm$ 1,5	2,4 $\pm$ 1,3	3,2 $\pm$ 1,7	8,63	<b>0,035</b>	A > C
<b>IL-6</b>	1,5 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 0,1	1,7 $\pm$ 0,4	1,6 $\pm$ 0,5	5,98	0,11	-
<b>IL-10</b>	2,5 $\pm$ 1,9	2,0 $\pm$ 0,7	3,3 $\pm$ 1,4	1,9 $\pm$ 0,7	13,26	<b>0,004</b>	I > C, H,A
<b>BDNF</b>	11,4 $\pm$ 4,9	12,8 $\pm$ 4,5	11,9 $\pm$ 4,6	12 $\pm$ 5,8	0,85	0,84	-
<b>NT-3</b>	2 $\pm$ 1,5	1,9 $\pm$ 1,3	1,8 $\pm$ 0,7	2,5 $\pm$ 3,7	0,66	0,83	-

<sup>a</sup> Valores expresados como media  $\pm$  desviación estándar.

Abreviaturas: TBARS: thiobarbituric acid reactive substances; TRAP: tartrate-resistant acid phosphatase; PCC: contenido de proteína de carbonilo; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa; IL-6: interleucina 6; IL-10: interleucina 10; BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; NT-3: neurotrofina 3; C: controles; H: hermanos; I: estadios iniciales; A: estadios avanzados.

Los hermanos no presentaron alteraciones significativas en las concentraciones de ningún biomarcador con respecto a los otros grupos.

En cuanto a los pacientes en estadios iniciales, presentaron concentraciones de TRAP significativamente menores que las de los controles ( $Z=-3,36$ ;  $p=0,001$ ), los hermanos ( $Z=-3,55$ ;  $p<0,0001$ ) y los pacientes en estadios avanzados ( $Z=-2,31$ ;  $p=0,021$ ). Así mismo, presentaron unas concentraciones de IL-10 significativamente mayores que las de los controles ( $Z=-2,27$ ;  $p=0,023$ ), los hermanos ( $Z=-3$ ;  $p=0,003$ ) y los pacientes en estadios avanzados ( $Z=-3,11$ ;  $p=0,002$ ). Igualmente, presentaron unas concentraciones de TBARS significativamente menores que las de los hermanos ( $Z=-2,98$ ,  $p=0,003$ ) y los pacientes en estadios avanzados ( $Z=-2,36$ ;  $p=0,018$ ).

En cuanto a los pacientes en estadios avanzados, presentaron concentraciones significativamente superiores de TNF-alfa con respecto a los controles ( $Z=-2,68$ ;  $p=0,007$ ).

Por último cabe mencionar que no se hallaron diferencias significativas entre los grupos en los biomarcadores de neurotrofinas, tanto BDNF como NT-3.

A continuación se representa de manera gráfica las concentraciones de los distintos biomarcadores en todos los grupos, donde las diferencias descritas aparecen señaladas con asteriscos (Figuras 8 a 15).

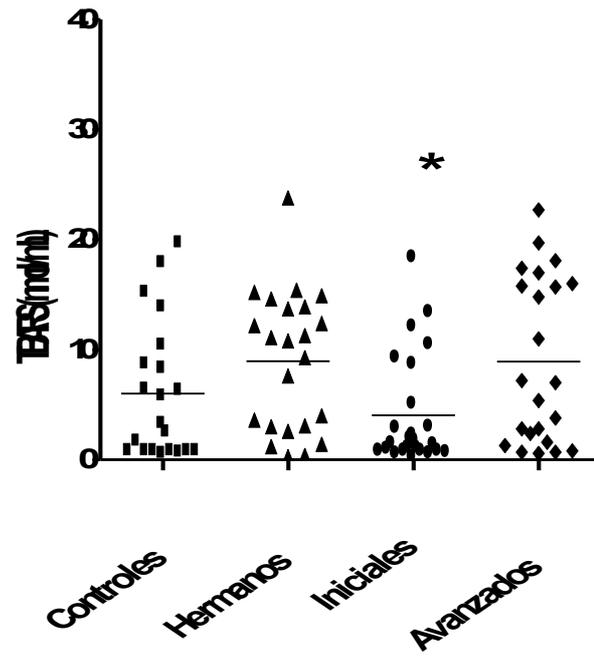


Figura 8. Concentraciones de TBARS en los cuatro grupos

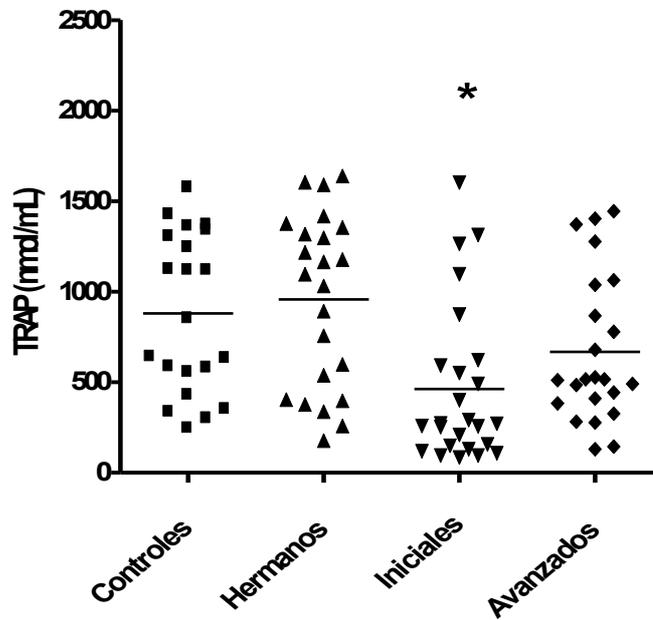


Figura 9. Concentraciones de TRAP en los cuatro grupos

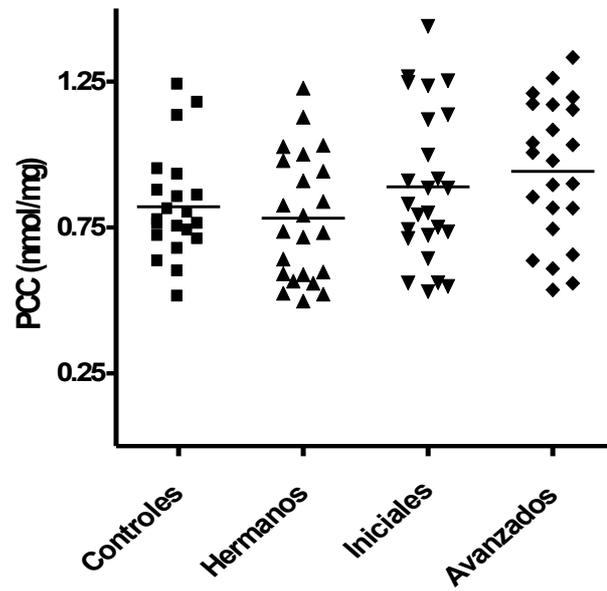


Figura 10. Concentraciones de PCC en los cuatro grupos

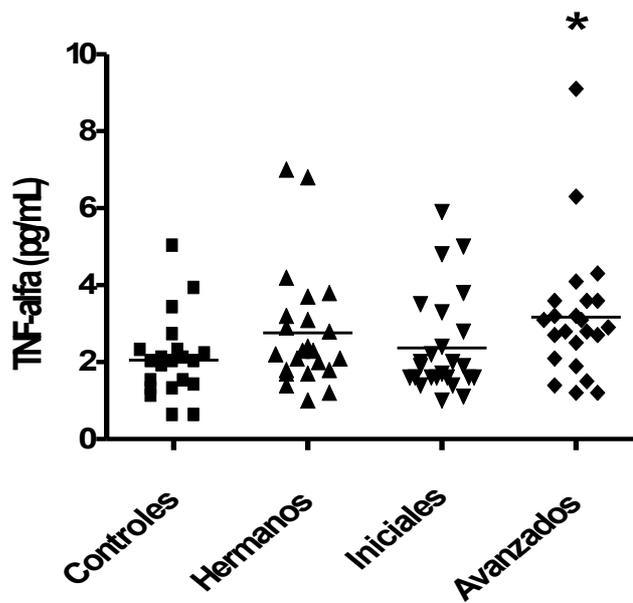


Figura 11. Concentraciones de TNF-alfa en los cuatro grupos

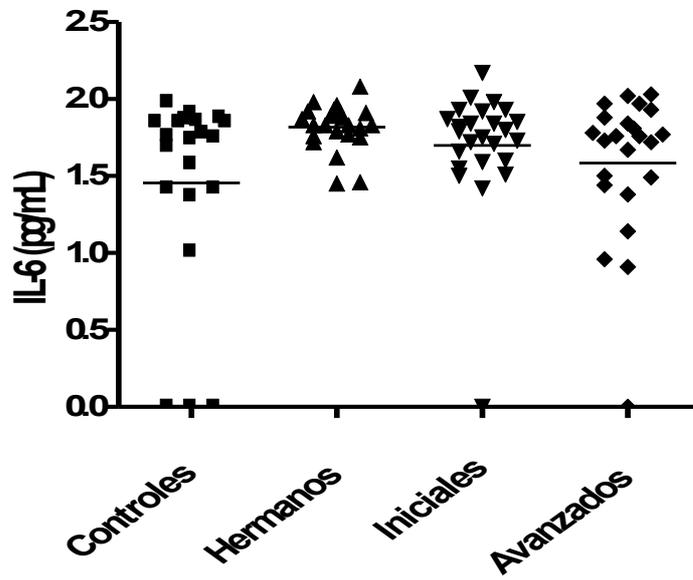


Figura 12. Concentraciones de IL-6 en los cuatro grupos

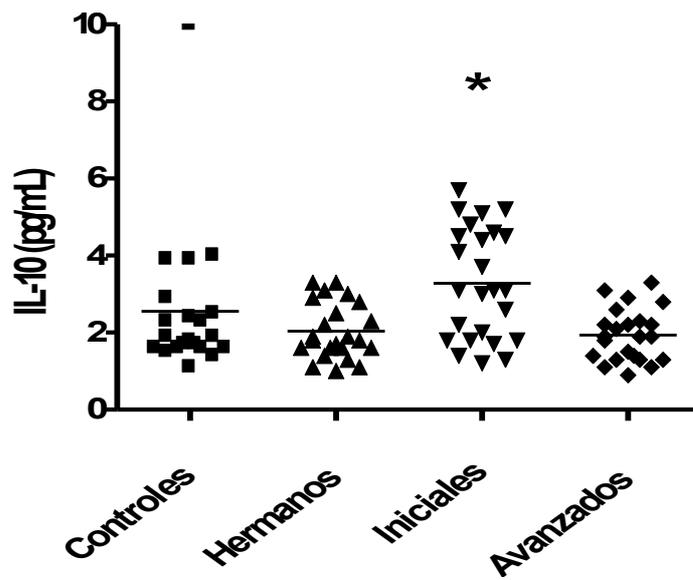


Figura 13. Concentraciones de IL-10 en los cuatro grupos

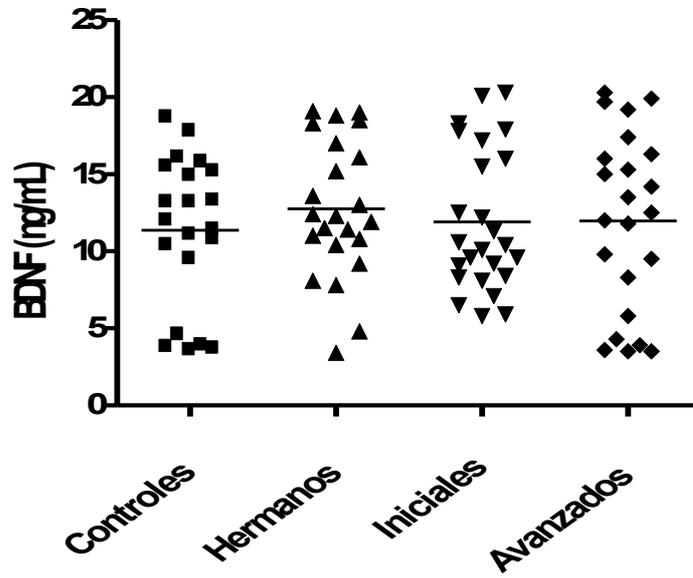


Figura 14. Concentraciones de BDNF en los cuatro grupos

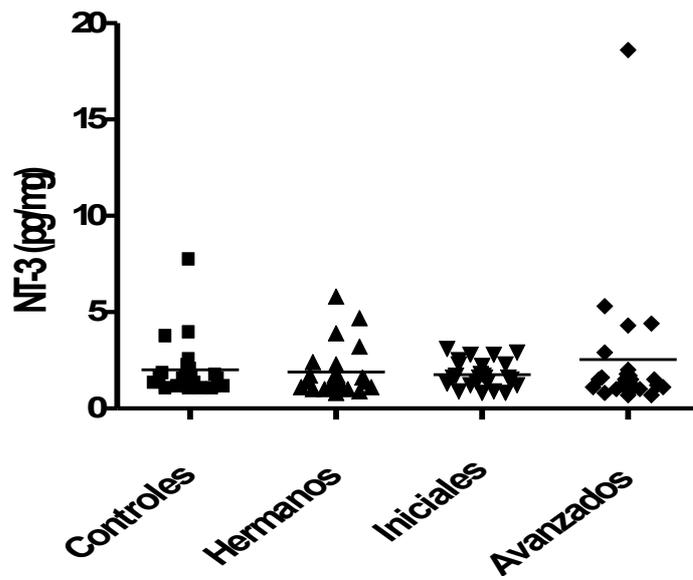


Figura 15. Concentraciones de NT-3 en los cuatro grupos

#### 4.7 Análisis de los reactantes de fase aguda y serie leucocitaria

Para completar el análisis de los biomarcadores se tuvieron en cuenta los reactantes de fase aguda como el fibrinógeno y la velocidad de sedimentación globular (VSG), así como la serie leucocitaria completa de cada individuo con el objetivo de descartar una posible infección que pudiera interferir en los resultados. Además, se preguntó a cada sujeto si habían presentado alguna infección en las dos semanas previas al análisis. Sólo un sujeto refirió haber presentado faringitis la semana previa a la entrevista y análisis, aunque no requirió tratamiento farmacológico.

No se hallaron diferencias significativas en los niveles de fibrinógeno y VSG entre los diferentes grupos (Tabla 22). Sin embargo, se hallaron diferencias en los leucocitos, los neutrófilos y los monocitos, de forma que se hallaban en concentraciones significativamente superiores en los pacientes en estadios avanzados (Tabla 23 y Figuras 16 a 21).

**Tabla 22. Reactantes de fase aguda en los grupos**

Variables <sup>a</sup>	Controles (n=21)	Hermanos (n=23)	Estadio inicial (n=25)	Estadio avanzado (n=23)	Kruskal Wallis	P
<b>Fibrinógeno</b>	388,1 ± 71,25	402,35 ± 83,45	417,4 ± 72,61	408,52 ± 82,56	2,94	0,4
<b>VSG</b>	4,8 ± 4,6	5,0 ± 3,4	7,1 ± 4,6	8,0 ± 9,0	5,97	0,11

<sup>a</sup> Valores expresados como media ± desviación estándar.  
Abreviaturas: VSG: velocidad de sedimentación globular

**Tabla 23. Serie leucocitaria en los grupos**

Variables <sup>a</sup>	Controles (n=21)	Hermanos (n=23)	Estadio inicial (n=25)	Estadio avanzado (n=23)	Kruskal Wallis	P	Post- hoc
<b>Leucocitos</b>	7,2 ± 1,9	6,8 ± 1,3	8,1 ± 2,7	8,9 ± 2,6	8,85	<b>0,031</b>	A>C,H
<b>Neutrófilos</b>	4,2 ± 1,3	4,0 ± 1,3	5,1 ± 2,0	5,5 ± 2,0	10,81	<b>0,013</b>	A>C,H
<b>Linfocitos</b>	2,2 ± 0,7	2,1 ± 0,6	2,1 ± 0,8	2,4 ± 0,8	3,16	0,37	-
<b>Monocitos</b>	0,5 ± 0,2	0,5 ± 0,1	0,6 ± 0,2	0,6 ± 0,2	8,11	<b>0,044</b>	A>C,H
<b>Eosinófilos</b>	0,2 ± 0,2	0,2 ± 0,1	0,3 ± 0,2	0,2 ± 0,1	5,06	0,17	-
<b>Basófilos</b>	0,04 ± 0,02	0,03 ± 0,02	0,05 ± 0,03	0,03 ± 0,03	7,42	0,06	-

<sup>a</sup> Valores expresados como media ± desviación estándar.

## 132 RESULTADOS

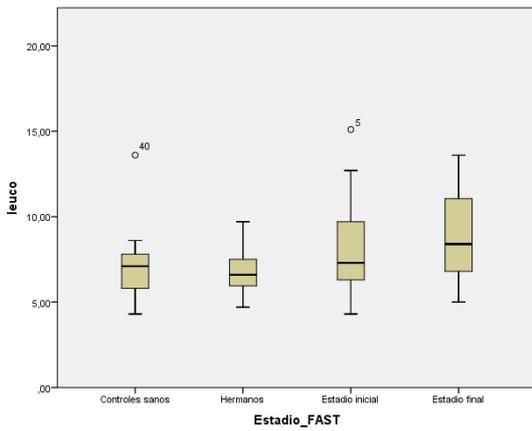


Figura 16. Leucocitos en los cuatro grupos

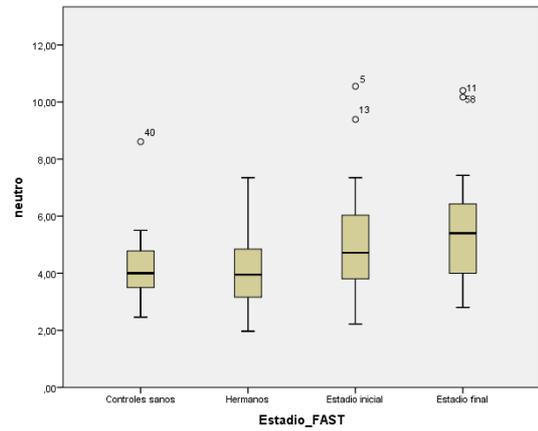


Figura 17. Neutrófilos en los cuatro grupos

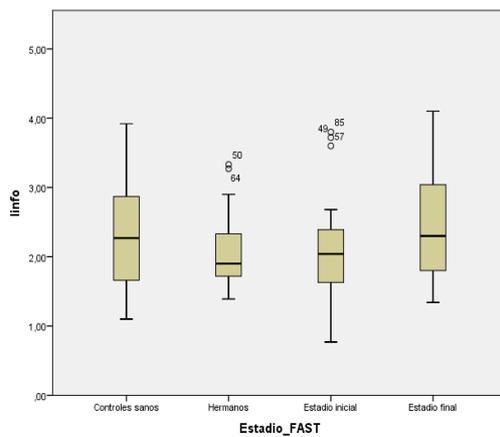


Figura 18. Linfocitos en los cuatro grupos

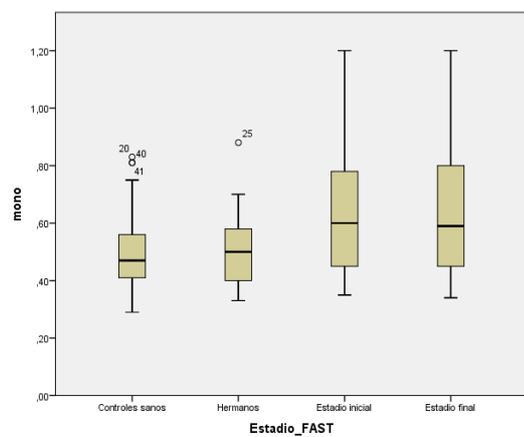


Figura 19. Monocitos en los cuatro grupos

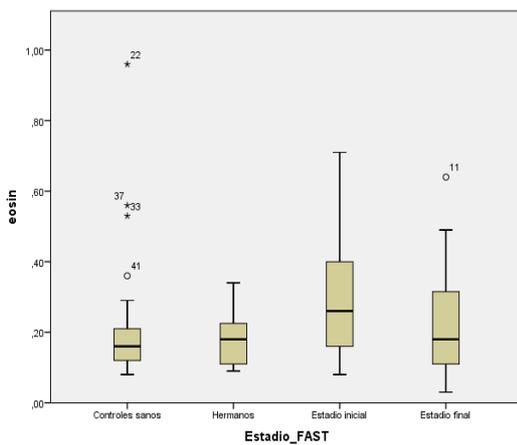


Figura 20. Eosinófilos en los cuatro grupos

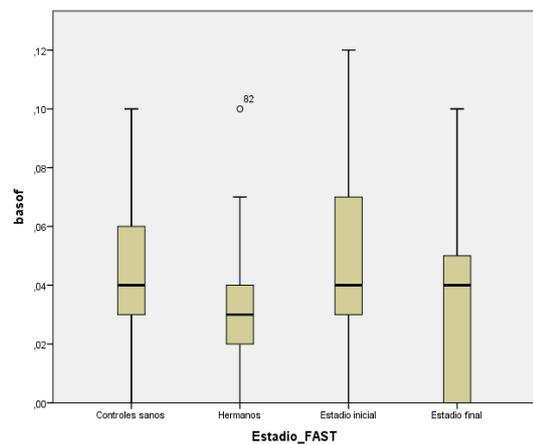
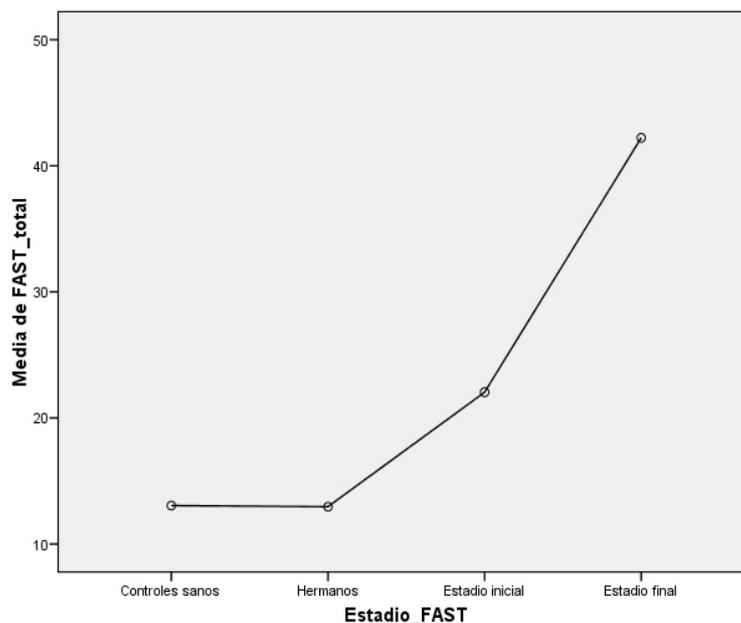


Figura 21. Basófilos en los cuatro grupos

## 4.8 Análisis de la funcionalidad

Para el conjunto de la muestra, la puntuación total de la FAST correlacionó con las siguientes variables: años de escolarización ( $r=-0,25$ ;  $p=0,018$ ), puntuación total en la YMRS ( $r=0,31$ ;  $p=0,003$ ) y puntuación total en la HRSD ( $r=0,53$ ;  $p<0,0001$ ).

En cuanto al funcionamiento global medido con la escala FAST, y controlando el efecto de las covariables (edad, años de escolarización y síntomas afectivos residuales), se hallaron diferencias significativas ( $p<0,0001$ ) entre los distintos grupos, de forma que los pacientes en estadios avanzados tenían un peor funcionamiento con respecto a los pacientes en estadios iniciales. A su vez, ambos grupos de pacientes tenían un peor funcionamiento que sus hermanos sanos y que los controles. Por su parte, los hermanos y los controles tenían un funcionamiento similar. (Figura 22).



**Figura 22. Funcionalidad de los distintos grupos medida con la FAST**

Las diferencias entre los grupos fueron significativas tanto en la puntuación total de la FAST como en las puntuaciones de los dominios (autonomía, laboral, cognición, finanzas, relaciones interpersonales y ocio). Además, se realizaron análisis post-hoc comparando los grupos dos a dos y se vio que el grupo de los pacientes en estadio final era el que se diferenciaba de los tres restantes, sin que existiesen diferencias entre los

## 134 RESULTADOS

otros tres grupos entre sí, a excepción del dominio cognitivo de la FAST, en el que el grupo de los pacientes en estadio inicial también se diferenciaba de los controles, pero no del grupo de los hermanos (Tabla 24).

**Tabla 24. Comparación de la funcionalidad entre los grupos**

Variables <sup>a</sup>	Controles (n=21)	Hermanos (n=23)	Estadio inicial (n=25)	Estadio avanzado (n=23)	F <sup>b</sup>	p	Post- hoc
<b>FAST Total</b>	13 ± 9,3	13 ± 10,4	22 ± 6,8	42,2 ± 7,9	32,38	<b>&lt;0,0001</b>	A>I,H,C I>H,C
<b>FAST autonomía</b>	1,2 ± 1,4	1,3 ± 1,9	2,4 ± 2,9	4,8 ± 2,5	4,48	<b>0,006</b>	A>I,H,C
<b>FAST laboral</b>	5 ± 5,2	4,7 ± 6,4	8,6 ± 5,4	13,8 ± 3	8,81	<b>&lt;0,0001</b>	A>I,H,C
<b>FAST cognición</b>	1,6 ± 1,5	2,6 ± 2,6	4,4 ± 2,8	8,8 ± 3,3	21,08	<b>&lt;0,0001</b>	A>I,H,C I>C
<b>FAST finanzas</b>	0,6 ± 1,5	0,6 ± 1,6	0,9 ± 1,6	3 ± 2,5	5,26	<b>0,002</b>	A>I,H,C
<b>FAST relaciones interpersonales</b>	2 ± 1,9	2,2 ± 2,1	3,5 ± 2,9	8,4 ± 3,7	14,82	<b>&lt;0,0001</b>	A>I,H,C
<b>FAST ocio</b>	2,6 ± 2,3	1,5 ± 1,9	2,3 ± 2,2	3,3 ± 2,4	1,25	0,3	A>H

<sup>a</sup> Rendimientos expresados como media ± desviación estándar. <sup>b</sup> Efecto principal del factor “grupo” en ANCOVA con los años de escolarización y los síntomas depresivos y maníacos residuales como covariables .

Abreviaturas: FAST: prueba breve de evaluación del funcionamiento.

## 4.9 Análisis de la calidad de vida

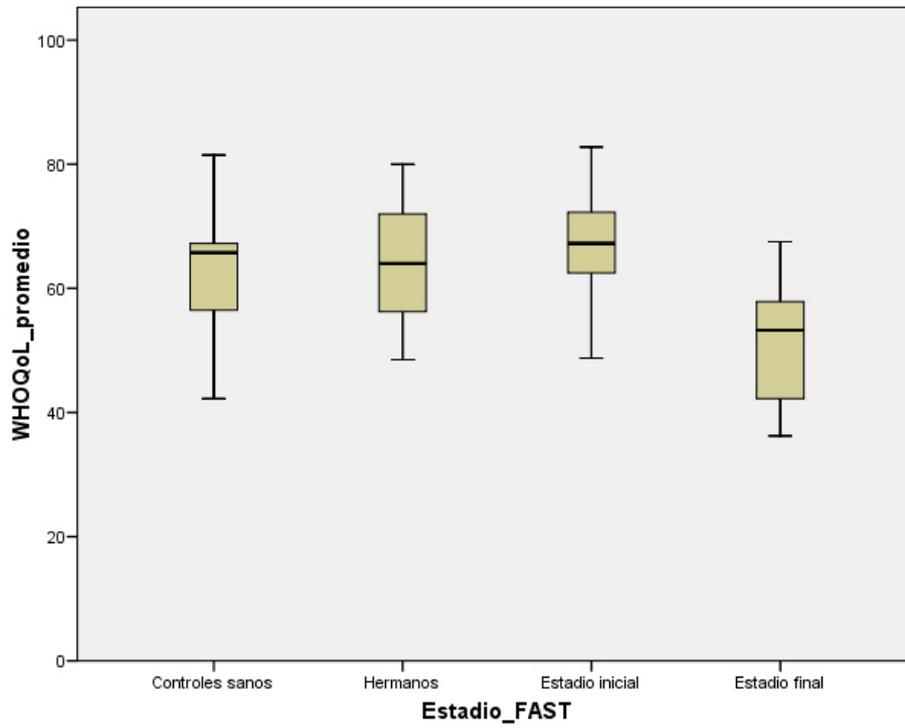
En la Tabla 25 se muestra la calidad de vida de los diferentes grupos medida con la versión breve de la Escala de Calidad de Vida de la OMS (WHO-QoL BREF). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en todos los dominios de la escala (físico, psicológico, social y ambiental) así como en el valor promedio de los mismos ( $p < 0,005$  en todos los casos). Los análisis post-hoc revelaron que los pacientes en estadios iniciales referían que su calidad de vida en el dominio físico era significativamente mejor que la de los pacientes en estadios avanzados ( $p = 0,003$ ) y la de los controles ( $p = 0,045$ ). A su vez, los pacientes en estadios avanzados tenían peor calidad de vida que los otros tres grupos en el resto de los dominios (psicológico, social, ambiental;  $p < 0,005$  en todos los casos) y en el promedio de la escala ( $p < 0,0001$ ) (Tabla 25 y Figura 23).

**Tabla 25. Comparación de la calidad de vida entre los grupos**

Variables <sup>a</sup>	Controles (n=21)	Hermanos (n=23)	Estadio inicial (n=25)	Estadio avanzado (n=23)	F <sup>b</sup>	p	Post- hoc
WHOQoL- física	56,4 ± 13,2	59 ± 7,4	64,9 ± 10,1	53,7 ± 11,9	4,7	<b>0,004</b>	A,C<I
WHOQoL- psicológica	60,6 ± 10,1	61 ± 13,1	64,6 ± 10,7	47,6 ± 12,7	9,51	<b>&lt;0,0001</b>	A<I,H,C
WHOQoL- social	66,9 ± 15,7	68,4 ± 16,9	68,2 ± 14,6	47,5 ± 18,4	8,87	<b>&lt;0,0001</b>	A<I,H,C
WHOQoL- ambiental	68,9 ± 10,3	68,9 ± 10,2	70,4 ± 11,3	56,6 ± 8,9	9,15	<b>&lt;0,0001</b>	A<I,H,C
WHOQoL- promedio	63,2 ± 9,2	64,3 ± 9,9	67 ± 8,6	51,3 ± 9,4	13,1	<b>&lt;0,0001</b>	A<I,H,C

<sup>a</sup> Valores expresados como media ± desviación estándar. <sup>b</sup> ANOVA.

Abreviaturas: WHOQoL: Escala de Calidad de Vida de la OMS; A: estadios avanzados; I: estadios iniciales; H: hermanos; C: controles.



**Figura 23. Calidad de vida (promedio de la escala WHO-QoL BREF) de los cuatro grupos**

#### 4.10 Análisis de las variables de salud física

Al igual que los reactantes de fase aguda, se analizaron algunas variables metabólicas que pueden interferir en los resultados de los biomarcadores, como el IMC, el síndrome metabólico (SM) o el número de factores de riesgo de SM.

Siguiendo los criterios de síndrome metabólico (SM) establecidos por la Federación Internacional de Diabetes (Zimmet et al, 2005), para cada sujeto se crearon dos nuevas variables: una dicotómica para codificar la presencia o ausencia de síndrome metabólico; y otra cuantitativa para codificar el número de factores de riesgo.

Como se muestra en la Tabla 26, los grupos diferían significativamente en cuanto al IMC, aunque al comparar por grupos dos a dos, sólo se vio una tendencia ( $p=0,069$ ) a que los pacientes en estadios iniciales presentasen cifras mayores que sus hermanos.

Por otro lado, el grupo de pacientes en estadios avanzados presentó la mayor proporción de SM ( $n=10$ ; 43,5%).

**Tabla 26. Variables de salud física en los grupos**

Variables <sup>a</sup>	Controles (n=21)	Hermanos (n=23)	Estadio inicial (n=25)	Estadio avanzado (n=23)	ANOVA <sup>b</sup>	p	Post- hoc
<b>IMC</b>	24,3 ± 4,5	24,2 ± 3,1	27,9 ± 6,1	26,9 ± 5,3	3,29	<b>0,024</b>	I>C,H
<b>P. abdominal</b>	87,7 ± 10,9	85,3 ± 9,0	95,5 ± 15,8	94,6 ± 12,4	3,79	<b>0,013</b>	H<I,A
<b>SM, Sí n (%)</b>	2 (9,5%)	4 (17,4%)	3 (12%)	10 (43,5%)	8,8 <sup>c</sup>	<b>0,028</b>	A>C,I
<b>Nº FR de SM</b>	1,3 ± 1,1	1,3 ± 1,1	1,5 ± 1,0	2,1 ± 1,3	2,52	0,063	-
<b>Fumador, Sí, n (%)</b>	7 (33,3%)	13 (56,5%)	12 (48%)	15 (65,2%)	4,79 <sup>c</sup>	0,18	-

<sup>a</sup> Valores expresados como media ± desviación estándar; <sup>b</sup> ANOVA excepto donde se indica; <sup>c</sup> Prueba exacta de Fisher. Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal; P: perímetro; SM: síndrome metabólico; Nº FR: número de factores de riesgo.

Los grupos no diferían de forma significativa en la variable Número de factores de riesgo de SM, aunque se observó una tendencia en ese sentido. Concretamente, los

## 138 RESULTADOS

pacientes en estadios avanzados presentaron una tendencia a un mayor número de factores de riesgo de SM que los hermanos sanos ( $p=0,087$ ).

Por otro parte, cuando se dicotomizó el grupo de pacientes en estadios avanzados según la presencia ( $n=10$ ) o ausencia ( $n=13$ ) de SM, ambos subgrupos presentaron concentraciones similares en todos los biomarcadores. Lo mismo sucedió al analizar el conjunto total de pacientes (en estadios iniciales y estadios avanzados).

En cuanto al perímetro abdominal, el grupo de los hermanos tenía valores significativamente inferiores con respecto a ambos grupos de pacientes. Por último, no se hallaron diferencias significativas entre los grupos en la condición de fumador.

#### 4.11 Análisis multivariable por regresión logística

Para el análisis multivariable por regresión se introdujeron en el modelo las variables que resultaron significativas, que son las siguientes: cociente intelectual (CI), edad, Escala de Hamilton para la depresión (HRSD), Escala de Young de manía (YMRS), TBARS, TRAP, TNF- $\alpha$ , IL-10 y calidad de vida.

La prueba del chi cuadrado para el ajuste del modelo muestra un resultado significativo de  $p < 0,0001$ . La pseudo  $R^2$  de Cox & Snell y de Nagelkerke demuestran que la probabilidad de clasificación de los pacientes en el modelo propuesto es superior al 70%, llegando casi al 80% (Cox y Sell = 0,74; Nagelkerke = 0,79).

Siguiendo este modelo, se realizaron las comparaciones entre los pacientes en estadios avanzados frente a los otros tres grupos (pacientes en estadios iniciales, hermanos y controles). (Tabla 27). Los pacientes en estadios avanzados se diferenciaron con respecto a los controles en la edad, los síntomas depresivos, la IL-10 y la calidad de vida; con respecto a los hermanos en la edad, los síntomas depresivos, los síntomas maníacos, la TRAP, la IL-10 y la calidad de vida; y con respecto a los pacientes en estadios iniciales, se diferenciaron en la edad, los síntomas depresivos, la IL-10 y la calidad de vida.

Tabla 27. Modelo de regresión logística multivariable

Grupo y variables	Coefficiente ( $\beta$ )	p	Límite inferior	Límite superior
<b>Controles</b>				
CI	0,17	1,18	1,1	1,52
Edad	-0,18	<b>0,007</b>	0,73	0,95
HRSD	-0,86	<b>0,026</b>	0,2	0,9
YMRS	-0,76	0,13	0,17	1,26
TBARS	-0,11	0,24	0,75	1,07
TRAP	0,002	0,17	1,0	1,0
TNF- $\alpha$	-0,36	0,29	0,36	1,37
IL-10	1,94	<b>0,008</b>	1,67	29,01
WHOQol-p	0,26	<b>0,001</b>	1,1	1,52
<b>Hermanos</b>				
CI	0,08	0,83	0,99	1,18
Edad	-0,15	<b>0,02</b>	0,75	0,97
HRSD	-1,13	<b>0,003</b>	0,15	0,68
YMRS	-1,44	<b>0,009</b>	0,08	0,69
TBARS	-0,06	0,48	0,8	1,11
TRAP	0,003	<b>0,04</b>	1,0	1,0
TNF- $\alpha$	-0,53	0,85	0,55	1,64
IL-10	1,57	<b>0,034</b>	1,13	20,44
WHOQol-p	0,28	<b>0,001</b>	1,13	1,56
<b>Estadio inicial</b>				
CI	0,04	0,4	0,95	1,15
Edad	-0,12	<b>0,07</b>	0,78	1,01
HRSD	-0,8	<b>0,034</b>	0,22	0,94
YMRS	-0,18	0,7	0,33	2,11
TBARS	-0,16	0,07	0,72	1,01
TRAP	0,0	0,84	1,0	1,0
TNF- $\alpha$	-0,05	0,87	0,51	1,76
IL-10	1,79	<b>0,01</b>	1,49	24,18
WHOQol-p	0,04	<b>&lt;0,0001</b>	0,95	1,15

Abreviaturas: CI: coeficiente intelectual; HRSD: Hamilton Rating Scale for depression; YMRS: Young Mania Rating Scale; TBARS: thiobarbituric acid reactive substances; TRAP: tartrate-resistant acid phosphatase; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa; IL-10: interleucina 10; WHOQoL-p: Escala de Calidad de Vida de la OMS promedio.

## **5. DISCUSIÓN**



En este apartado se procederá primero a analizar las características socio-demográficas y clínicas de la muestra del estudio, luego la neurocognición, los biomarcadores, la funcionalidad, la calidad de vida y otros aspectos del estadiaje clínico.

Finalmente se analizarán las aportaciones e innovación del estudio, así como sus posibles limitaciones, para acabar apuntando nuevas líneas de investigación en el futuro.

## **5.1 Variables socio-demográficas y clínicas**

Según los resultados obtenidos en la presente tesis doctoral, los cuatro grupos eran comparables en sus principales características socio-demográficas, excepto la situación laboral y, en relación con ella, el hecho de tener un grado de minusvalía, de forma que los pacientes, tanto en estadios iniciales como avanzados, eran pensionistas o presentaban una minusvalía en mayor proporción que sus hermanos y los controles. Por otro lado, los grupos diferían en los años de escolarización y, en relación con ellos, en el CI premórbido, de manera que los controles tenían mayor CI que los hermanos y los pacientes y más años de escolarización que los pacientes, tanto en estadios iniciales como avanzados (apartado 4.2). Por tanto, los años de escolarización se tuvieron en cuenta para analizar los rendimientos neurocognitivos.

En cuanto a los pacientes, ambos grupos eran comparables en todas sus características clínicas y terapéuticas analizadas, salvo en los síntomas residuales depresivos, que fueron mayores en los estadios avanzados (apartado 4.3).

## 5.2 Neurocognición

### 5.2.1 Funcionamiento neurocognitivo objetivo

Como se vio en el apartado 4.4, tanto los **pacientes** en estadios iniciales como en estadios avanzados presentaron una disfunción neurocognitiva amplia comparada con la de los controles y la de sus hermanos.

Los déficit que se hallaron en pacientes incluyen las áreas de memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, función ejecutiva, memoria/aprendizaje verbal y memoria visual. Ambos grupos clínicos presentaron déficit en las mismas funciones neurocognitivas pero no diferían significativamente entre sí, de forma que su funcionamiento neurocognitivo fue similar.

Estos hallazgos en cuanto a los dominios afectados se corresponden a aquellos descritos en la literatura en pacientes bipolares en eutimia (Martínez-Arán et al, 2004-a; Torres et al, 2007; Sánchez-Morla et al, 2009; Bora et al, 2009; Bourne et al, 2013). Sin embargo, el funcionamiento neurocognitivo en estadios iniciales y avanzados fue similar y no peor como se había postulado anteriormente desde una perspectiva de neuroprogresión y estadiaje clínico del TB (Lewandowski et al, 2011; Post et al, 2012; Kapczinski et al, 2014).

Hay que destacar que nuestro estudio es uno de los pocos que ha comparado el funcionamiento neurocognitivo de pacientes en los estadios iniciales y avanzados del TB (Czepielewski et al, 2014; Rosa et al, 2014) y que hasta la fecha es el que ha utilizado una batería neuropsicológica más amplia.

En el estudio de Rosa y colaboradores (Rosa et al, 2014), que se centra en comparar el rendimiento neurocognitivo y la funcionalidad en los pacientes en estadios iniciales frente a los avanzados, se vio que los primeros rindieron de una manera muy similar a los controles sanos. Es decir, no tenían déficit. Sin embargo, los pacientes en los estadios más avanzados del TB presentaron déficit neurocognitivos, especialmente en la función ejecutiva (Índice de interferencia del test de Stroop), en la memoria y en el aprendizaje verbal (Hopkins Learning Verbal Test Revised, HLVT-R) y memoria de trabajo y atención (subtest de Dígitos y de Letras-Números del WAIS-III). Estos hallazgos se corresponden con nuestros resultados con respecto a los pacientes en estadios avanzados, pero no a los iniciales.

De forma similar, otro estudio del mismo equipo (Czepielewski et al, 2014) en el que se compara el rendimiento neurocognitivo de pacientes eutímicos en estadios iniciales frente a estadios avanzados concluye que los primeros tienen un rendimiento similar al de los controles y a su vez mejor que el de los pacientes en estadios avanzados, en concreto en la tarea de memoria y aprendizaje verbal mencionada (HLVT-R).

Las discrepancias entre estos estudios y el nuestro podrían deberse a varias razones. La forma de clasificar en estadios iniciales o avanzados a los pacientes en ambos estudios se basó en una serie de características clínicas además de la escala FAST con punto de corte 36 (en el estudio de Rosa et al, 2014), mientras que en esta tesis se usó un punto de corte 32, que se corresponde con la mediana de la muestra de pacientes. Además, los pacientes incluidos en los estadios avanzados tenían un número de episodios y años de evolución de la enfermedad mayor que los pacientes en estadios iniciales, a diferencia de nuestro estudio, donde ambos grupos clínicos no diferían en las principales variables clínicas. Igualmente, los pacientes reclutados en esos estudios procedían de un centro asistencial terciario, donde suele haber pacientes con mayor gravedad clínica, a diferencia de los pacientes de nuestro estudio.

Cabe destacar que los pacientes seleccionados para participar en nuestro estudio se encontraban eutímicos durante un mínimo de 2 meses y muchos de ellos durante periodos relativamente prolongados (con una media de 26,8 meses desde el último episodio en los pacientes en estadios iniciales y de 13,1 meses en los estadios avanzados), mientras que en los estudios mencionados el tiempo de eutimia requerido fue de sólo un mes.

Además, en nuestro estudio los pacientes de ambos grupos clínicos presentaban escasos síntomas afectivos residuales, lo que es poco habitual en pacientes con una evolución crónica. Los síntomas afectivos residuales se suelen asociar con un peor rendimiento neurocognitivo (Kurtz y Gerraty, 2009).

Comparados con los controles sanos los **hermanos** también presentaron un déficit en tareas de velocidad de procesamiento, atención alternante o ejecutiva, memoria/aprendizaje verbal y memoria visual.

En la literatura sobre neurocognición en familiares sanos de pacientes con TB se han descrito déficit en la función ejecutiva (memoria de trabajo, cambio de conjunto

perceptivo, planificación, atención selectiva y sostenida), aprendizaje y memoria verbal (Glahn et al, 2004; Savitz et al, 2005; Hasler et al, 2006; Robinson et al, 2006; Robinson y Ferrier, 2006; Arts et al, 2008; Balanzá-Martínez et al, 2008; Bora et al, 2009), sugiriendo que pudieran tratarse de endofenotipos cognitivos. Aunque no existe un consenso completo, se han postulado como endofenotipos candidatos en el TB los déficit en atención sostenida, funciones ejecutivas y memoria verbal (Glahn et al, 2004 y 2010; Robinson y Ferrier, 2006).

Cabe destacar que la mayoría de estudios incluyen familiares de primer grado, sin analizar los resultados de forma separada para cada tipo de familiar: padres, hermanos o hijos. Por tanto, es necesario comparar nuestros resultados con los de aquellos estudios que sólo han incluido hermanos. Sin embargo, lo primero que llama la atención es la escasa literatura que hay al respecto hasta la fecha.

De forma conjunta, nuestros resultados concordarían con los descritos en la literatura previa de hermanos sanos de pacientes con TB (Kéri et al, 2001; Doyle et al, 2008; Trivedi et al, 2008; Kulkarni et al, 2010; Nehra et al, 2014). De todos ellos, sólo un estudio ha comparado pacientes con TB eutímicos, hermanos y controles mediante tareas neurocognitivas no emocionales (Nehra et al, 2014).

En uno de estos estudios (Kulkarni et al, 2010), se corroboran parte de los hallazgos previos en familiares de primer grado, encontrando déficit en aprendizaje y memoria verbal, en memoria viso-espacial y en función ejecutiva (planificación) en los hermanos de pacientes con TB.

Otros estudios han descrito déficit ejecutivos, como resolución de problemas, y en memoria de trabajo (Trivedi et al, 2008) así como en memoria visual y en memoria y aprendizaje verbal (Kéri et al, 2001; Nehra et al, 2014).

Los hermanos sanos son, junto con los padres, un tipo de familiar que presenta un riesgo de desarrollar TB menor que el de los hijos de los pacientes. Este riesgo desigual explica, al menos en parte, que el número de estudios neurocognitivos que se han centrado de forma específica en los hijos de los pacientes con TB sea netamente superior al de las publicaciones sobre hermanos o padres. Es más, dada su edad podría considerarse que los hermanos presentan *resiliencia* para la enfermedad. Aun así, resulta destacable el hecho de que presenten una disfunción neurocognitiva relativamente amplia.

En general, los hermanos tuvieron un funcionamiento neurocognitivo intermedio entre los pacientes y los controles, de forma que los déficit hallados en los pacientes fueron de mayor intensidad y amplitud que el de sus hermanos sanos.

La presencia de alteraciones neurocognitivas objetivas en los hermanos apoyaría, por un lado, la idea de que la vulnerabilidad genética para el TB se asocia con ciertas alteraciones neurobiológicas o endofenotipos, como una disfunción neurocognitiva de menor intensidad y extensión que la que aparece asociada con el fenotipo clínico. Por otro lado, cuestiona la propuesta del modelo de estadiaje, según el cual el funcionamiento neurocognitivo estaría conservado en el estadio latente del TB. En este sentido, hallazgos recientes sugieren la existencia de alteraciones neurocognitivas también durante las etapas premórbida y prodrómica de la enfermedad (Ratheesh et al, 2013; Bora, 2015). En cualquier caso, harían falta más estudios sobre funcionamiento neurocognitivo que comparen los distintos estadios entre sí, así como clarificar y aunar los criterios para clasificar a los pacientes en unos estadios u otros.

En resumen, existen déficit neurocognitivos en los pacientes con TB en eutimia, así como en sus hermanos sanos, aunque éstos son más sutiles. Sin embargo este déficit no se manifestaría de manera progresiva según el estadio inicial o avanzado de la enfermedad, según nuestros hallazgos. Por último cabe destacar que éste es el primer trabajo que compara el funcionamiento neurocognitivo en pacientes en diferentes estadios frente a sus hermanos sanos y controles.

### 5.2.2 Quejas cognitivas subjetivas

En cuanto a las quejas cognitivas subjetivas medidas con la escala COBRA (apartado 4.5), ambos grupos de **pacientes** presentaron diferencias estadísticamente significativas, de forma que aquéllos en estadios avanzados tuvieron puntuaciones totales mayores que las de los pacientes en estadios iniciales. Estos resultados, indican una mayor cantidad de quejas cognitivas subjetivas a pesar de presentar un funcionamiento objetivo similar, como se acaba de ver.

Hasta el momento, no existen otros estudios que hayan usado esta escala para comparar grupos de pacientes con TB según el estadio en el que se encuentran, por lo que sería interesante incluirla en próximos estudios, ya que aporta una información adicional potencialmente interesante. La escala COBRA ha sido validada previamente (Rosa et al, 2013) y resulta útil para valorar las quejas subjetivas del propio individuo

que se asocian más con síntomas subsindrómicos y con el número de episodios de la enfermedad.

El análisis de la correlación entre los rendimientos objetivos y las quejas subjetivas sobrepasa los objetivos de esta tesis. Sin embargo, la literatura previa ha documentado que no siempre existe una correlación entre ambos aspectos de la neurocognición en TB (Burdick et al, 2005; van der Werf-Eldering, 2011; Svendsen et al, 2012). Además, las quejas cognitivas subjetivas parecen estar correlacionadas con los síntomas depresivos, sugiriendo que estas quejas reflejan más la gravedad de la depresión que los déficit neurocognitivos objetivos (van der Werf-Eldering et al, 2011; Miskowiak et al, 2012; Svendsen et al, 2012). Es posible que los pacientes en estadios avanzados de esta tesis tengan más quejas cognitivas subjetivas por el hecho de presentar más síntomas depresivos residuales que los pacientes en estadios iniciales.

Por otro lado, se ha visto que los pacientes con mejor insight cognitivo tenían también peor funcionamiento socio-laboral (Martínez-Arán et al, 2005). Este último hallazgo converge con el hecho de que los pacientes en estadios avanzados de esta tesis, con una peor funcionalidad, tenían también un mayor insight cognitivo al presentar más conciencia sobre las repercusiones de su disfunción neurocognitiva en su vida cotidiana. Así pues, sería interesante profundizar en el estudio de la relación entre los aspectos subjetivos y objetivos del funcionamiento neurocognitivo, la sintomatología depresiva residual y los aspectos subjetivos (calidad de vida) y objetivos de la funcionalidad.

Por otra parte, los **hermanos** tuvieron más cantidad de quejas cognitivas subjetivas que los controles, aunque las diferencias no fueron significativas. Es decir, existiría una disonancia entre los aspectos subjetivos y objetivos del funcionamiento neurocognitivo en los sujetos con riesgo para TB. Por tanto, los resultados de esta tesis sugieren, en primer lugar, que la falta de correspondencia entre ambos aspectos neurocognitivos se extendería también a los hermanos de los pacientes. Y en segundo lugar, que la evaluación de la neurocognición en el estadio latente se base en una evaluación neuropsicológica formal y no en el autoinforme de los sujetos de riesgo.

### 5.2.3 ¿La disfunción neurocognitiva asociada al trastorno bipolar es progresiva?

Como se ha comentado anteriormente, la evolución clínica, neurocognitiva y funcional del TB puede conllevar a un progresivo deterioro que es variable según los distintos pacientes. Son muchos los estudios que han detectado esta progresión de la enfermedad conforme avanza el número de episodios afectivos y los años de evolución de la enfermedad (Robinson y Ferrier, 2006; López-Jaramillo et al, 2010; Berk et al, 2011 a; Kapczinski et al, 2014; Rosa et al, 2014). Y debido a esta neuroprogresión, se han postulado diferentes modelos de estadiaje de la enfermedad (Berk et al, 2007 b; Kapczinski et al, 2009 a) con el objetivo de individualizar tratamientos y así mejorar el pronóstico de los pacientes.

Sin embargo, esta teoría de la neuroprogresión resulta controvertida, al menos en algunos aspectos de la misma, como es la neurocognición. Así, diversos estudios y meta-análisis recientes no apoyan la existencia de un deterioro neurocognitivo progresivo en el TB (Martino et al, 2013; Strejilevich et al, 2013; Lee et al, 2014; Samamé et al, 2014).

En el meta-análisis de Lee (Lee et al, 2014), se llegó a la conclusión de que los déficit neurocognitivos asociados al TB ya están presentes desde el primer episodio de la enfermedad. Estos déficit se corresponderían a los hallados en otros meta-análisis que incluían estudios con pacientes en estadios más avanzados de la enfermedad y con mayor número de recurrencias (Arts et al, 2008; Bora et al, 2009; Bourne et al, 2013), salvo los déficit en aprendizaje y memoria visual, que serían indetectables en esas etapas iniciales. Además se vio que, contrariamente a lo que otros estudios apuntaban (Tohen et al, 2003; Suominen et al, 2007; Bora et al, 2009), una edad de debut temprano de la enfermedad no se asociaba con una disfunción neurocognitiva más acentuada. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en dicho meta-análisis se incluyeron pocos estudios (12 en total) y no quedaba bien definido el criterio de primer episodio, pudiendo haber comenzado la enfermedad años antes.

En un meta-análisis reciente centrado en estudios en primeros episodios tanto de pacientes con esquizofrenia como con TB, se concluyó que los pacientes con TB ya tienen déficit neurocognitivos en todas las áreas analizadas desde el inicio de la enfermedad, que éstos son similares a los descritos en pacientes bipolares crónicos y

que son intermedios entre aquéllos de los pacientes con esquizofrenia y los controles (Bora y Pantelis, 2015).

En otro meta-análisis reciente (Samamé et al, 2014), se analizaron 12 estudios longitudinales neurocognitivos en TB y no se hallaron evidencias de un deterioro neurocognitivo progresivo, si bien es cierto que los tiempos de seguimiento fueron relativamente cortos (de dos a cuatro años) en la mayoría de estudios originales y que en algunos no se especificaron la fase de la enfermedad (depresión, manía o eutimia). También hay datos de que la mayoría de los déficit permanecen estables durante periodos de hasta 10 años, aunque puede existir un deterioro progresivo en las funciones ejecutivas (Torrent et al, 2012).

Otro estudio transversal del mismo grupo (Martino et al, 2013), no encontró una asociación entre la presencia de déficit neurocognitivos clínicamente significativos y el número de recurrencias, lo que constituiría un argumento en contra de la hipótesis neuroprogresiva. Para estos autores, la disfunción neurocognitiva sería la causa, más que la consecuencia, de una peor evolución clínica.

Igualmente, en otro estudio transversal (Strejilevich y Martino, 2013), no se hallaron diferencias cognitivas al comparar un grupo de pacientes bipolares menores de 40 años con otro grupo de mayores de 60 años. Como limitación a este estudio cabría mencionar que la edad no siempre vendría asociada a una peor evolución del trastorno, sino que serían otras variables clínicas, como las recurrencias o la historia de síntomas psicóticos, las que podrían influir en una mayor progresión de la enfermedad, y la edad tuviera que ser un factor que se controlase estadísticamente.

Resumiendo todos los datos obtenidos en las distintas revisiones que se han expuesto, podría decirse que el perfil neurocognitivo en el TB comprendería una serie de procesos del neurodesarrollo y neurodegenerativos, en el que algunos dominios ya se verían afectados desde las primeras fases de la enfermedad y otros evolucionarían conforme avanza. En este sentido, sí que podíamos decir que sería útil un sistema de estadiaje clínico.

Así, el diseño que aportaría mayor conocimiento en este tema sería un estudio longitudinal de primeros episodios de TB, con un suficiente tamaño muestral y con un tiempo de seguimiento de al menos 10 años.

### 5.3 Biomarcadores periféricos

Como se analizó en el apartado 4.6, se detectaron diferencias significativas entre los grupos en cuatro de los ocho biomarcadores analizados. Al comparar ambos **grupos clínicos** entre sí se vio que los pacientes en estadios iniciales tenían concentraciones significativamente menores de TBARS y de TRAP, así como concentraciones significativamente superiores de IL-10 con respecto a los pacientes en estadios avanzados. Por otra parte, no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes en cuanto a peroxidación proteica (PCC), citocinas pro-inflamatorias (TNF- $\alpha$  e IL-6) y neurotrofinas (BDNF y NT-3). Las concentraciones de TNF- $\alpha$  sólo fueron significativamente superiores en los pacientes en estadios avanzados al compararlas con los controles.

Esto podría significar que la progresión del TB se asocia con un aumento de la peroxidación lipídica y de las defensas antioxidantes, así como con una disminución de las citocinas anti-inflamatorias. Estos resultados van a favor de un sistema clasificatorio de estadiaje clínico.

Algunos de estos hallazgos se corresponden con la literatura previa. Cabe destacar que la mayor parte de los estudios sobre biomarcadores periféricos en el TB se han centrado en las fases activas de la enfermedad (depresión o manía) o no especifican la fase clínica de los pacientes, y sólo recientemente se están realizando estudios teniendo en cuenta los periodos de estabilidad clínica o eutimia (Kapczinski et al, 2011; Derxhage et al, 2011; Barbosa et al, 2012-a; Gubert et al, 2013; Versace et al, 2014; Hsu et al, 2014; Wieck et al, 2014; Barbosa et al, 2014-c; Isgren et al, 2015; Bengesser et al, 2015). Igualmente, son muy escasos los estudios comparando los estadios iniciales y avanzados de la enfermedad (Andreazza et al, 2009-b; Kauer Sant'Anna et al, 2009-a; Magalhaes et al, 2012-b; Grande et al, 2014; Pffafenseller et al, 2014; Fries et al, 2015).

#### a) Marcadores de inflamación sistémica

En el meta-análisis de Modabbernia y colaboradores (2013), se concluyó que las concentraciones de IL-6 estaban elevadas en pacientes con respecto a controles, pero, al analizar los datos por separado según la fase clínica, las concentraciones en pacientes eutímicos no variaban con respecto a los controles. Así, las concentraciones normales de IL-6 en ambos estadios halladas en nuestro estudio convergen con los resultados

documentados durante la eutimia (Brietzke et al, 2009-b; Kapczinski et al, 2011; Kunz et al, 2011; Isgren et al, 2015). Por otro lado, las concentraciones de IL-10 y TNF- $\alpha$  estaban elevadas en pacientes con respecto a los controles, independientemente de la fase clínica.

Concentraciones aumentadas de TNF- $\alpha$  en pacientes con TB en eutimia con respecto a controles se han replicado en otros estudios (Goluksuz et al, 2010; Barbosa et al, 2012-b; Munkholm et al, 2013; Bai et al, 2014). Igualmente, se han descrito concentraciones aumentadas de IL-10 en pacientes en eutimia (Remlinger-Molenda et al, 2012-a; Moddabernia et al, 2013; Hsu et al, 2014) o similares a las de los controles (Brietzke et al, 2009-b; Derxhage et al, 2010; Goluksuz et al, 2010; Remlinger-Molenda et al, 2012-b; Munkholm et al, 2013; Isgren et al, 2015). De forma conjunta, estos hallazgos se corresponden con los obtenidos en la presente tesis doctoral. Sin embargo, todos estos estudios no tuvieron en cuenta el estadiaje clínico.

Teniendo en cuenta el estadio de la enfermedad, Kauer Sant'Anna y colaboradores (Kauer Sant'Anna et al, 2009-a) observaron un aumento de las citocinas pro-inflamatorias como el TNF- $\alpha$  y la IL-6 tanto en los estadios iniciales como en los estadios avanzados de la enfermedad, mientras que la citocina anti-inflamatoria IL-10 estaría aumentada sólo en los estadios iniciales y se normalizaría en los estadios avanzados. Parte de estos resultados coinciden con los hallados en nuestro estudio, como encontrar valores aumentados de TNF- $\alpha$  en estadios avanzados así como valores aumentados de IL-10 en estadios iniciales pero normalizados en estadios avanzados. Cabe mencionar que la clasificación en estadios iniciales o avanzados en el estudio de Kauer Sant'Anna y colaboradores se realizó según los años de evolución de la enfermedad (menos de 3 años y más de 10 años, respectivamente).

Recientemente se ha publicado otro estudio que compara tres grupos: estadios iniciales, estadios avanzados y familiares de primer grado (Grande et al, 2014). En este estudio se hallaron correlaciones de la IL-6 con el estadio avanzado de la enfermedad, de forma que las concentraciones de IL-6 se vieron aumentadas en los pacientes con respecto a los familiares de primer grado y, a su vez, estas concentraciones fueron mayores en los pacientes en estadios avanzados con respecto a aquéllos en estadios iniciales, lo que podría indicar mayor inflamación sistémica conforme avanza la enfermedad.

### **b) Marcadores de estrés oxidativo**

Las variaciones en las concentraciones de TBARS, TRAP y PCC en pacientes con TB también han sido descritas previamente por muchos autores, pero fundamentalmente en las fases activas de la enfermedad.

Así, en las fases maníacas o depresivas se han hallado aumentos de la TBARS (Ozcan et al, 2004; Andreazza et al, 2007-b; Frey et al, 2007; Machado-Vieira et al, 2007-b; Kapczinski et al, 2008; Kunz et al, 2008; Kapczinski et al, 2011; Siwek et al, 2013; Brown et al, 2014; Tsai y Houang, 2015) y de la PCC (Andreazza et al, 2010, 2013; Kapczinski et al, 2011).

En la eutimia se han descrito concentraciones de TBARS y PCC similares a las de los controles (Kapczinski et al, 2011; Gubert et al, 2013), aunque otros estudios han encontrado concentraciones aumentadas de TBARS (Andreazza et al, 2007-a; Versace et al, 2014).

Con respecto al estadio clínico, se han descrito aumentos de las concentraciones de PCC y concentraciones similares de TBARS en los estadios iniciales con respecto a los controles (Magalhaes et al, 2012-b). Sin embargo, en otro estudio (Andreazza et al, 2009-b) se hallaron concentraciones similares de PCC entre ambos estadios, al igual que sucede en nuestro estudio. Cabe destacar que estos estudios utilizaron un criterio para clasificar a los pacientes distinto del empleado en este trabajo. En el primero, se trata únicamente de pacientes jóvenes con TB (18-24 años) prácticamente en el debut de la enfermedad, y en el segundo, la clasificación en estadios iniciales o avanzados se realizó según los años de evolución de la enfermedad (menos de 3 años y más de 10 años, respectivamente).

Existen otros estudios en los que se comparan ambos estadios, inicial frente a avanzado, (Pfaffenseller et al, 2014; Fries et al, 2015), pero no se centran en estos mismos biomarcadores, sino en la respuesta al estrés del retículo endoplasmático y las concentraciones de cortisol en saliva, respectivamente.

### c) Neurotrofinas

En cuanto a las neurotrofinas, en nuestro estudio no se hallaron cambios en las concentraciones de BDNF o NT-3 entre ambos estadios.

Parece existir bastante consenso acerca de que las concentraciones periféricas de BDNF disminuyen durante los episodios maníacos y depresivos y que tras el tratamiento farmacológico vuelven a su concentración previa (Tramontina et al, 2009). Además, estas concentraciones de BDNF están correlacionadas negativamente con la gravedad de los síntomas, de forma que en episodios más graves, las concentraciones de BDNF se verán más disminuidas (Cunha et al, 2006; Vieira et al, 2007-a; Kapczinski et al, 2008-c; Oliveira et al, 2009).

Últimamente se ha propuesto que este descenso de concentración de BDNF se mantendría y sería progresivo conforme avanza la enfermedad, de forma que en estadios más avanzados se encontraría aún más disminuido (Grande et al, 2010) y personas que han sufrido episodios múltiples tienen concentraciones de BDNF menores que las de aquellas con un primer episodio (Kauer-Sant'Anna et al, 2009-a), lo que sugiere que las recaídas sucesivas pueden dificultar la restauración de las concentraciones de neurotrofinas.

Sin embargo, posteriormente algunos estudios han hallado resultados similares a los nuestros de forma que no han encontrado cambios en las concentraciones de BDNF en pacientes con TB eutímicos, con independencia del estadio clínico (Kapczinski et al, 2011).

Recientemente se ha llevado a cabo un meta-análisis sobre BDNF en el que se compara pacientes con TB, depresión y esquizofrenia (Fernandes et al, 2014). Las concentraciones de los pacientes bipolares en eutimia no se diferenciaron de las de los controles, pero sí lo hicieron durante las fases activas de la enfermedad, de forma que este estudio plantea que el BDNF sería un marcador inespecífico de que la enfermedad mental grave está activa. Igualmente, en otro meta-análisis (Polyakova et al, 2014), las concentraciones de BDNF están disminuidas en las fases activas del TB pero en la fase de eutimia las cifras no difieren de la de los controles.

Así, nuestros hallazgos sobre biomarcadores en pacientes encuentran apoyo en la literatura previamente descrita, pero todavía hay datos que no han sido suficientemente replicados, por lo que habría que realizar más estudios en esta línea para dilucidar qué

moléculas están implicadas en la fisiopatología del TB según la fase clínica y según el estadio.

Como se ha comentado previamente, son muy pocos los estudios que han comparado los pacientes según los estadios de la enfermedad. Además, hay mucha heterogeneidad en los criterios de clasificación de los pacientes en estadios iniciales y avanzados, ya que unos estudios usan criterios temporales sobre duración de la enfermedad (Andreazza et al, 2009-b; Kauer Sant'Anna, 2009-b;) y otros usan criterios clínicos y de funcionalidad (Pfaffenseller et al, 2014). Se debería investigar más acerca de cuáles son los mejores criterios para clasificar en un estadio u otro a cada paciente, para así poder hacer estudios con criterios homogéneos con el objetivo de comparar los resultados obtenidos.

En cuanto a las concentraciones de biomarcadores periféricos en el grupo de **hermanos** en nuestro estudio fueron similares a las de los controles y los pacientes.

No existen estudios hasta la fecha que hayan evaluado las concentraciones de estos biomarcadores en hermanos de pacientes con TB, por lo que habría que tomar nuestros resultados con cautela e intentar replicarlos en muestras mayores y estudios longitudinales. Sólo existe un estudio que analice biomarcadores en familiares de primer grado en general, además de pacientes en estadios iniciales y avanzados (Grande et al, 2014), pero, al no incluir controles en el estudio, no se pudo caracterizar a los familiares desde un punto de vista bioquímico.

Por otra parte, en un estudio reciente (Fries et al, 2015) se determinaron las concentraciones de cortisol salivar en respuesta a la supresión con dexametasona en pacientes con TB en estadios iniciales y avanzados, sus hermanos sanos y controles. Se hallaron niveles superiores de cortisol salivar en pacientes en los estadios avanzados con respecto a los otros grupos.

Actualmente existe una considerable imprecisión en la nosología de los biomarcadores utilizados en el estudio de las enfermedades mentales. Recientemente se ha propuesto una clasificación o tipología de los mismos en función de su utilidad como biomarcadores de riesgo, biomarcadores diagnósticos o de rasgo, de estado, de respuesta a un tratamiento o indicadores de pronóstico (Davis et al, 2014). Sin embargo hasta la fecha no se ha encontrado un biomarcador que sea lo suficientemente sensible y útil para estos propósitos.

A pesar de que en la literatura hallamos ejemplos de algunos parámetros de inflamación y estrés oxidativo alterados en el TB, estos resultados no han sido replicados de forma suficiente ya que no siempre se encuentran implicadas las mismas moléculas, las muestras son heterogéneas o de escaso tamaño, los métodos de análisis de laboratorio diferentes y se realizan en fases diferentes de la enfermedad.

Por otro lado, hasta hace poco, casi todos los estudios medían los biomarcadores durante las fases agudas de la enfermedad comparándolas entre sí, pocos incluían la fase de eutimia, y sólo recientemente se están comparando estos mismos marcadores en estadios iniciales y avanzados de la enfermedad.

En un intento de entender algunos de estos aspectos, en nuestro estudio se analizaron los biomarcadores que más habían sido investigados hasta el momento en el TB (TBARS, TRAP, PCC, TNF- $\alpha$ , IL-6, I-10, BDNF y NT-3), centrándonos en la fase de eutimia de la enfermedad y haciendo una comparación entre pacientes en diferentes estadios de la enfermedad, sus hermanos sanos y controles.

Cabría destacar que nuestro estudio sería uno de los primeros en evaluar biomarcadores en hermanos de pacientes con TB y el primero en comparar los cuatro grupos entre sí.

En nuestro estudio se hallaron algunos resultados interesantes, que pudieron ser corroborados con la literatura previa, como el hecho de encontrar concentraciones aumentadas de marcadores de peroxidación lipídica (TBARS), de defensa antioxidante total (TRAP), concentraciones disminuidas de citocinas antiinflamatorias (IL-10) en pacientes en estadios iniciales de la enfermedad, así como cifras elevadas de TNF- $\alpha$  en los estadios avanzados de la enfermedad.

Sin embargo, no se pudieron corroborar otros datos descritos previamente, como el aumento de otras citocinas pro-inflamatorias conforme avanza la enfermedad como la IL-6, o cambios en los niveles de neurotrofinas.

Las discrepancias con la literatura previa pueden obedecer a varios motivos:

En primer lugar, la muestra clínica seleccionada se encontraba en fase de eutimia al menos desde hacía dos meses, aunque la mayoría de pacientes se encontraban estables desde un tiempo más prolongado, de forma que, como promedio, los pacientes en estadios iniciales no habían tenido una recaída desde hacía más de dos años y los pacientes en estadios avanzados desde hacía más de un año. Esta estabilidad clínica

relativamente duradera en el tiempo tal vez pudiera influir en el hecho de que los biomarcadores se hubiesen normalizado lo suficiente como para no ser detectados.

En segundo lugar, para analizar los datos de manera correcta, habría que tener en cuenta ciertos factores que pudieran estar implicados en los procesos de inflamación, como son el sobrepeso, el consumo de tabaco, la dieta, el ejercicio, la presencia de enfermedades comórbidas como el síndrome metabólico, enfermedades inflamatorias o autoinmunes o encontrarse bajo un proceso infeccioso, ya que algunos indicadores como el IMC o el ser fumador pueden alterar los niveles de citocinas (Haack et al, 1999; Esposito et al, 2003). Estos factores no siempre se controlan en los estudios.

Por otro lado, se ha de tener en cuenta el tipo de tratamiento farmacológico utilizado ya que los estabilizadores del ánimo y los antipsicóticos pueden alterar igualmente las concentraciones de citocinas (Rapaport and Manji, 2001; Kim et al, 2007).

En nuestro estudio se tuvieron en cuenta algunos de estos aspectos en el análisis para corroborar que no estuvieran influyendo.

Así, el uso de biomarcadores de TB en la práctica clínica diaria es hoy en día todavía limitado. En este sentido, deberían hacerse más estudios en los que participaran un mayor número de pacientes, se tuvieran en cuenta las diferentes fases de la enfermedad (depresión, manía y eutimia) y se analizasen por separado cada biomarcador, teniendo en cuenta otros factores que pudieran influir, como la edad, el sexo, el tratamiento farmacológico, la dieta y las comorbilidades.

En el caso de esclarecer algunos de estos datos, se han propuesto una serie de utilidades para el futuro en el caso de hallar biomarcadores de la enfermedad (Pfaffenseller et al, 2013):

- Podrían usarse como indicadores de inicio de una recaída, como marcador de estado o para control de resolución de un episodio.

- Podrían usarse para desarrollar nuevas dianas terapéuticas, como agentes antiinflamatorios o antioxidantes (Dodd et al, 2009; Goldstein et al, 2009).

- Podrían incluirse en un modelo de estadiaje, complementando a las evaluaciones clínicas, neurocognitivas y funcionales, para plantear nuevas formas de abordaje del TB.

## **158 DISCUSIÓN**

El ámbito de dicha investigación es, por tanto, muy amplio y es esperable que en el futuro próximo se desarrollen más estudios en esta línea que permitan comprender mejor los procesos de inflamación sistémica, estrés oxidativo y neurodegeneración implicados en el TB.

## 5.4 Funcionalidad y calidad de vida

### 5.4.1 Funcionalidad

Como se analiza en el apartado 4.8, la funcionalidad de los pacientes de ambos grupos fue significativamente peor que la de sus hermanos y los controles, tanto a nivel global como en la mayoría de las áreas de funcionamiento: autonomía, laboral, cognición, finanzas y relaciones interpersonales. Por otro lado, el funcionamiento de los hermanos fue comparable al de los controles. A su vez, los pacientes en estadios avanzados tenían peor funcionalidad que los pacientes en estadios iniciales en todas las áreas así como en la puntuación global.

Para clasificar a los pacientes en estadios iniciales y avanzados se empleó la escala FAST, que fue administrada por una evaluadora diferente de la que llevó a cabo la evaluación clínica, y en la que se consideró como punto de corte la mediana de la muestra bipolar (32 puntos), como se había hecho recientemente en otro estudio (Rosa et al, 2014). Por tanto, es lógico que en esta muestra los pacientes en estadios más avanzados tuvieran una funcionalidad peor que la de los pacientes en estadios iniciales.

Estos datos corroboran los hallazgos previos sobre funcionalidad de aquellos estudios que han utilizado el mismo modelo de estadiaje aplicado a TB (Rosa et al, 2012 y 2014; Fries et al, 2015), en los que se vio que los pacientes tienen un peor funcionamiento global con respecto a los controles, y que a su vez éste empeora en los estadios avanzados.

Otros estudios previos (Strakowski et al, 2000; Kauer Sant'Anna et al, 2009-b) ya encontraron una fuerte asociación entre un pobre funcionamiento y variables clínicas de una mayor gravedad del trastorno, por ejemplo el número de recaídas. Así, en un estudio longitudinal de un año de duración (Rosa et al, 2012), los pacientes que habían sufrido un solo episodio de la enfermedad tenían una mayor recuperación sintomática y funcional, evaluada con la escala FAST, comparados con los pacientes que habían sufrido múltiples episodios. A su vez, los pacientes con menos episodios eran más jóvenes y habían recibido tratamientos menos complejos, lo que podría asociarse con menos quejas cognitivas y mejor funcionalidad en general comparado con los pacientes que habían sufrido más episodios (Tohen et al, 2010; Azorin et al, 2012).

Nuestros resultados apoyan la predicción del modelo de estadiaje clínico para el estadio latente en cuanto a la ausencia de deterioro funcional. En cambio, como hemos presentado en el apartado anterior, el hecho de encontrar disfunción neurocognitiva en ese estadio, aunque sea más sutil, va en contra del modelo, que predice que la neurocognición de los sujetos de riesgo, en este caso los hermanos, está intacta.

Como conclusión, sería interesante incluir la evaluación de la funcionalidad medida con la escala FAST en los futuros estudios sobre TB que comparen los controles, familiares sanos y pacientes en diferentes estadios de la enfermedad. Esta evaluación aportaría mucha información acerca del funcionamiento cotidiano de una persona y esto es lo que más importancia tiene en el día a día para un paciente. En este sentido, en los trastornos mentales graves cada vez se concede más importancia a las medidas de resultados centradas en el sujeto (Awad y Voruganti, 2013; Trujols et al, 2013) y éste es el objetivo último de las intervenciones terapéuticas (Cardoso et al, 2014; Sylvia et al, 2014).

### 5.4.2 Calidad de vida

La calidad de vida suele considerarse un aspecto subjetivo de la funcionalidad de un individuo. En cuanto a la calidad de vida medida con la escala WHOQoL-BREF (apartado 4.9), también se hallaron diferencias significativas entre los grupos tanto en la puntuación promedio como por áreas (física, psicológica, social y ambiental).

Concretamente, los pacientes en estadios avanzados referían tener una peor calidad de vida que el resto de grupos, de forma que los pacientes en estadios avanzados obtuvieron peores puntuaciones que los pacientes en estadios iniciales, pero los hermanos y controles puntuaron similar. Es decir, podríamos decir que conforme avanza la enfermedad, la calidad de vida va disminuyendo, siendo un dato a favor de un modelo de estadiaje clínico. En este sentido, podría existir un paralelismo o correspondencia entre las medidas subjetivas de calidad de vida y las objetivas de funcionalidad a lo largo de los estadios del TB.

Estos datos corroboran los hallazgos previos que señalan que los pacientes con TB tienen una peor calidad de vida que la población general (Brissos et al, 2008; Amini et al, 2012). Sin embargo, estos estudios no han tenido en cuenta los estadios de la enfermedad sino que han considerado a los pacientes en su conjunto. La calidad de vida

de los familiares sanos de pacientes con TB apenas se ha estudiado. Así, el presente estudio trataría este aspecto de manera novedosa.

Por tanto, ya que la calidad de vida parece asociarse con la evolución de la enfermedad, sería de gran utilidad que en el futuro se incluyan medidas de calidad de vida en los estudios sobre el estadiaje clínico del TB y se introduzca la variable estadiaje en los estudios sobre calidad de vida en pacientes con TB.

## 5.5 Otros aspectos de interés: variables de salud física y reactantes de fase aguda

Como se ha comentado anteriormente en el apartado 5.3, al analizar las concentraciones de los diversos biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo es importante tener en cuenta variables de confusión, como son el tabaquismo y el IMC. Además, la determinación de los reactantes de fase aguda y de la serie leucocitaria completa el estudio de los biomarcadores periféricos. En este sentido, la inclusión de variables de salud física y de reactantes de fase aguda constituye, junto con la evaluación de aspectos subjetivos de neurocognición (quejas subjetivas) y funcionalidad (calidad de vida), un aspecto innovador en la exploración del modelo de estadiaje clínico.

**A nivel metabólico** (apartado 4.10), los cuatro grupos diferían en cuanto a IMC, perímetro abdominal y síndrome metabólico. En primer lugar, los pacientes en estadios iniciales tenían un IMC mayor que el de los controles y los hermanos. En segundo lugar, ambos grupos de pacientes tenían un perímetro abdominal mayor que el de sus hermanos. En tercer lugar, los pacientes en estadios avanzados tenían una mayor proporción de síndrome metabólico que los pacientes en estadios iniciales y los controles. Igualmente, hubo una tendencia a que los pacientes en estadios avanzados presentaran un mayor número de factores de riesgo para el síndrome metabólico que sus hermanos.

Estos datos convergen con la literatura científica previa, en la que el TB se ha asociado a un mayor riesgo de padecer síndrome metabólico y factores de riesgo cardiovascular (Fiedorowicz et al, 2008; García-Portilla et al, 2009; Salvi et al, 2012) y se apunta que estos factores puedan estar relacionados con el progreso de la enfermedad (Goldstein et al, 2009), por lo que algunos autores (Leboyer et al, 2012; Lackner et al, 2015) proponen tener en cuenta los factores metabólicos de cara a un sistema de estadiaje en el TB.

El aumento de citocinas pro-inflamatorias se asocia con un aumento de ateromatosis (Maes et al, 2011), lo que podría explicar el aumento de factores de riesgo cardio-metabólico en los pacientes con TB. Igualmente, cabe mencionar que la IL-10 es una citocina anti-inflamatoria producida fundamentalmente por los macrófagos y los

linfocitos Th2. En términos de aterosclerosis, sus funciones principales incluyen la inhibición de la activación de los macrófagos así como la inhibición de citocinas pro-inflamatorias y la expresión de la enzima ciclooxigenasa en los macrófagos activados y cargados de lípidos (Han y Boisvert 2014). Dado que en nuestro estudio los pacientes en estadios iniciales presentaron un aumento de las concentraciones de IL-10, pero no en los estadios avanzados, estas alteraciones podrían estar implicadas en tener más riesgo de padecer síndrome metabólico.

Cabe mencionar que las diferencias encontradas en biomarcadores no parecen explicarse por la condición de fumador, ya que la proporción de sujetos con adicción al tabaco fue similar para los cuatro grupos.

En cuanto a los **reactantes de fase aguda** (apartado 4.7), no se hallaron diferencias entre los grupos en la velocidad de sedimentación globular ni en el fibrinógeno, pero sí se hallaron diferencias en la serie leucocitaria, en concreto en los neutrófilos y en los monocitos, de forma que los pacientes en estadios avanzados tenían valores aumentados de ambas células con respecto a los controles y los hermanos.

Estos datos se corresponden con la literatura previa, aunque son muy pocos los estudios centrados en la serie leucocitaria, de forma que se trataría de otro aspecto innovador de la presente tesis doctoral. En un estudio reciente (Barbosa et al, 2014-d) se hallaron incrementos en los monocitos en pacientes con TB al compararlos con controles, incluso controlando estadísticamente los fármacos estabilizadores del ánimo que es sabido que pueden aumentar los leucocitos (Mazaira, 2008; Raghavendra et al, 2014) y explica este aumento como parte de un proceso pro-inflamatorio propio de la enfermedad.

Estos resultados sugieren la importancia de recoger todos estos datos en los futuros estudios para poder analizar de manera global una enfermedad tan compleja como el TB.

## 5.6 El estadiaje clínico en el trastorno bipolar

A lo largo de este trabajo se han expuesto las distintas propuestas y razones por las que sería útil un modelo de estadiaje en una enfermedad tan compleja como el TB. Sin embargo, cabría mencionar que hay autores que cuestionan los modelos de estadiaje precisamente debido a esta complejidad (Malhi et al, 2014).

Estos autores han planteado recientemente que un modelo de estadiaje sería útil en una enfermedad cuya fisiopatología se conociese de forma suficiente y en la que la progresión de un estadio al otro viniese marcada por cambios clínicos o fisiopatológicos.

En este sentido, consideran al TB como una enfermedad lo suficientemente compleja, en la que están implicados gran cantidad de variables (rasgos de personalidad, síntomas subsindrómicos, diversos tipos de evolución) y cuya clasificación ha cambiado tanto a lo largo del último siglo, que no sería posible por el momento hacer una clasificación en forma de estadios clínicos hasta que no se conocieran más los procesos subyacentes que contribuyen al debut y desarrollo del trastorno.

Según esto, nosotros nos planteamos que precisamente una forma de conocer más la enfermedad, sería comenzar a entenderla de una manera diferente a como venía siendo hasta ahora. Y ese sentido, consideramos investigar las posibles similitudes y diferencias de los pacientes en distintas etapas de la enfermedad, así como la relación con sus familiares sanos.

A modo de resumen de los resultados obtenidos en nuestro estudio, ambos grupos de pacientes no diferían entre sí en las principales características clínicas ni tampoco en su funcionamiento neurocognitivo, pero sí que lo hacían a nivel de biomarcadores, síntomas cognitivos subjetivos, funcionalidad y calidad de vida, de forma que los pacientes en estadios avanzados presentaron un aumento de TNF- $\alpha$ , más quejas cognitivas subjetivas, peor funcionalidad y peor calidad de vida que los pacientes en estadios iniciales. A su vez los pacientes en estadios iniciales presentaron por un lado, una disminución de TBARS y TRAP y un aumento de IL-10 con respecto a los pacientes en estadios avanzados y, por otro, su funcionamiento neurocognitivo, funcionalidad y calidad de vida eran peores que las de sus hermanos y los controles.

Esto sugiere que la progresión del TB se asocia con un aumento de la peroxidación lipídica y de las defensas antioxidantes, una disminución de las citocinas anti-inflamatorias, así como un peor funcionamiento social y peor calidad de vida. Estos resultados van a favor de un sistema clasificatorio de estadiaje clínico.

Autores como Berk (Berk et al, 2011 a) y Kapczinski (Kapczinski et al, 2009-a) ya se plantearon que los cambios en biomarcadores periféricos de neuroprogresión eran más evidentes en los estadios avanzados de la enfermedad y que ello podría deberse al agotamiento de los mecanismos de compensación en el tiempo, dando lugar a un deterioro en el funcionamiento neurocognitivo y socio-laboral, lo que sugiere una posible utilidad de un modelo de estadiaje clínico para el TB.

Por otra parte, los hermanos tuvieron déficit neurocognitivos en las mismas funciones que los pacientes, si bien en un abanico más reducido y con una intensidad menor, lo que concuerda con la literatura previa sobre neurocognición en familiares de pacientes con TB. Sin embargo, su funcionalidad y calidad de vida estaban intactas. Esto podría hacer pensar en un estadio latente de la enfermedad en el que, a pesar de encontrar datos objetivos sobre un peor rendimiento neurocognitivo, la funcionalidad global y la calidad de vida no se vieron alteradas. Estos datos apoyarían parcialmente un sistema de estadiaje clínico.

Por todo ello sí que podríamos considerar útil un modelo de estadiaje clínico en el que se tuvieran en cuenta todos estos aspectos a la vez: características clínicas, variables de salud física, rendimientos neurocognitivos objetivos, síntomas cognitivos subjetivos, biomarcadores periféricos de neuroprogresión, funcionalidad y calidad de vida. Hasta la fecha no tenemos constancia de ningún estudio como el nuestro que haya evaluado todos estos aspectos de forma simultánea.

Por otro lado, recientemente algunos autores han analizado algunas de estas características mediante la comparación entre estadios iniciales y avanzados del TB (Andreazza et al, 2009-b; Kauer Sant'Anna et al, 2009-a; Czepielwski et al, 2014; Grande et al, 2014; Pfaffenseller et al, 2014; Rosa et al, 2014; Fries et al, 2015) en un intento de validar aspectos más parciales o más globales del modelo de estadiaje clínico propuesto por Kapczinski para el TB. En todos estos estudios ha participado el equipo de Porto Alegre, que dirige el propio Kapczinski.

Sin embargo cabe destacar que la manera de clasificar a los pacientes en esos dos grandes estadios todavía no se ha consensuado, ya que varía según los distintos estudios. En los más recientes (Czepielewski et al, 2014; Pfaffenseller et al, 2014; Fries et al, 2015) se usaron una serie de parámetros clínicos recogidos mediante una entrevista semi-estructurada, como duración de la enfermedad, comorbilidades médicas o psiquiátricas, así como la funcionalidad. En otro (Rosa et al, 2014) se usó además de parámetros clínicos, un punto de corte en la escala FAST. Mientras que en los primeros (Andreazza et al, 2009-b; Kauer-Sant'Anna et al, 2009-a) se utilizó como criterio de división la evolución de menos de tres años tras el primer episodio maníaco (estadio inicial) o tras 10 años de haber recibido el diagnóstico de TB (estadio avanzado).

Según el modelo de regresión aplicado de forma exploratoria en nuestro estudio, las variables que podrían distinguir mejor los diferentes grupos del estudio fueron la IL-10, la calidad de vida, los síntomas depresivos subsindrómicos y la edad.

Por tanto, en el futuro sería importante realizar estudios de seguimiento a largo plazo, idealmente multicéntricos, para determinar, por un lado, cuáles son los criterios que permiten clasificar mejor a los pacientes en estadios iniciales y avanzados, y ,por otro, conocer con más profundidad los aspectos clínicos, neurocognitivos, bioquímicos y funcionales que caracterizan cada estadio.

## 5.7 Aportaciones y ventajas del presente estudio

La investigación sobre biomarcadores, neuroprogresión y estadiaje clínico aplicado al TB representa una de las áreas de vanguardia a nivel internacional. El presente proyecto incluye algunos aspectos innovadores.

En primer lugar, en cuanto a los grupos que se comparan, pues hasta hace poco tiempo casi todos los estudios de biomarcadores se han centrado en comparar pacientes que se encuentran en las fases agudas (ya sean de manía o depresión) con aquéllos en fases de eutimia y a su vez con controles sanos (Munkholm et al, 2013). Recientemente se han empezado a comparar pacientes en estadios iniciales con aquéllos en estadios avanzados de la enfermedad (Kapczinski et al, 2009; Kauer Sant'Anna et al, 2009 a; Rosa et al, 2014; Fries et al, 2014; Grande et al, 2014).

En segundo lugar, la inclusión en el estudio de familiares sanos de los pacientes (estadio 0, *latente*) es otra innovación que permite cubrir varios estadios, no sólo clínicos, además de abrir las puertas a una posible prevención del TB.

En tercer lugar, en cuanto a las variables de estudio, la mayoría de la investigación sobre los modelos de estadiaje en TB se ha realizado desde diferentes ángulos, basando su estudio en biomarcadores concretos, pero no con los diversos marcadores implicados a la vez y menos aún conjuntamente con la función neurocognitiva, la funcionalidad y la calidad de vida, como en este caso.

En cuarto lugar, se trataría de uno de los primeros estudios, junto con el de Reinares y colaboradores (Reinares et al, 2013), sobre estadiaje clínico que se realizan en un país europeo, ya que hasta ahora los modelos sólo habían sido investigados en muestras reclutadas en Brasil, Canadá y Australia. Sin embargo, nuestro estudio es el primero realizado en Europa que tiene en cuenta biomarcadores, neurocognición y funcionalidad en un modelo de estadiaje.

En quinto lugar, cabe destacar igualmente, que no existen estudios que tengan en cuenta las quejas cognitivas subjetivas, la funcionalidad y la calidad de vida en los hermanos sanos de los pacientes con TB, por lo que se trataría de un aspecto de relevancia de la presente tesis doctoral.

En sexto lugar, la batería que se utilizó para analizar la función neurocognitiva fue muy amplia e incluía los principales dominios que son relevantes en el TB, tanto en los pacientes como en los familiares (Bora et al, 2009; Bourne et al, 2013).

En séptimo lugar, la inclusión de variables de salud física, la serie leucocitaria y los reactantes de fase aguda con el objetivo de complementar los hallazgos de los biomarcadores de neuroprogresión representa otro aspecto novedoso a destacar de este estudio. Así mismo, se tuvo en cuenta que la hora de extracción de la muestra de sangre fuese la misma en todos los sujetos (9 de la mañana), ya que se han descrito cambios en las concentraciones de las citocinas según la hora del día, por la influencia del ESHA (Manning et al, 2008; Poppit et al, 2008). Nos parece relevante destacar este detalle metodológico pues la mayoría de los estudios previos no lo tienen en cuenta o no lo mencionan de forma explícita en el análisis.

Por último, cabría destacar que el tipo de pacientes seleccionados procede de un centro fundamentalmente asistencial y que no se dedica como tarea principal a la investigación, de forma que la muestra sería más representativa de la población que se atiende en la práctica clínica diaria. Igualmente, todos los pacientes seleccionados se encontraban en eutimia desde un tiempo prolongado, de forma que presentaban escasos síntomas afectivos residuales con una intensidad escasa.

## 5.8 Limitaciones del presente estudio

Los resultados obtenidos en esta tesis deben interpretarse teniendo en cuenta las siguientes limitaciones:

### a) Representatividad de la muestra clínica

El hecho de participar voluntariamente y sin ningún tipo de remuneración en un estudio en el que se empleaba entre dos a tres horas en total, además de realizarse una extracción sanguínea, da una idea de un paciente tipo que se encontraría más o menos conservado a nivel global, no tan grave como podría esperarse para el diagnóstico y los años de evolución de la enfermedad. Por lo general se trataba de pacientes con una buena conciencia de enfermedad y una adecuada cumplimentación del tratamiento, ambas características asociadas a un mejor pronóstico en la evolución del TB, y lo suficientemente motivados e implicados en la enfermedad que padecen como para participar altruistamente e invitar a sus hermanos a colaborar en el estudio (posible sesgo de selección).

### b) Tamaño muestral

La muestra utilizada en este estudio no tiene la suficiente potencia estadística para poder sacar conclusiones definitivas sobre la validez del modelo de estadiaje explorado, por lo que se trataría de un estudio piloto. Sin duda el reducido tamaño muestral es una de las mayores limitaciones en la investigación en cuanto a neurocognición y biomarcadores centrados en el TB. Por ello se deberían realizar en el futuro más estudios en esta línea, idealmente multicéntricos, con mayor número de participantes, incluyendo pacientes, familiares y controles.

### c) Diseño del estudio

El diseño del estudio transversal nos da mucha información de la muestra en el momento en que se estudia pero no nos da la posibilidad de extraer conclusiones sobre los cambios que se producen en el tiempo. En ese sentido, sin duda, un estudio longitudinal a largo plazo, tanto de pacientes recién diagnosticados de TB e idealmente junto con poblaciones en riesgo (estadio latente), en el que se recogiesen datos clínicos, neurocognitivos y bioquímicos podría esclarecer parte de las incógnitas que plantea la presente tesis doctoral. Tal estudio no se ha realizado hasta la fecha.

**d) Criterio de clasificación en estadios iniciales y avanzados**

Para dividir al grupo de pacientes en estadios iniciales y avanzados de la enfermedad se utilizó el funcionamiento global de los pacientes medido con la escala FAST, como en estudios recientes (Rosa et al, 2014). Esta escala es una de las variables que se utilizan en el estudio y, pese a que pueda parecer redundante o tautológico, dicha escala fue administrada por una investigadora diferente de la que realizó la evaluación clínica y a ciegas de los resultados de la misma. Como se ha reiterado a lo largo de esta tesis, todavía no se ha consensuado cuál es el mejor criterio para clasificar a los pacientes en dos grandes estadios.

**e) Tratamiento farmacológico**

Debido a la variabilidad de las pautas farmacológicas y el tamaño de la muestra no fue posible determinar la influencia de los psicofármacos sobre el funcionamiento neurocognitivo (Balanzá-Martínez et al, 2010) y las concentraciones de los biomarcadores de interés (Mazaira et al, 2008; Raghavendra et al, 2014). Esta limitación es común a la de la mayoría de los estudios en este campo. Sin embargo, en nuestro estudio se verificó que la distribución de los psicofármacos fue semejante para ambos grupos clínicos.

**f) Grupo de controles sanos**

El grupo de controles en general era más joven y con un mayor nivel educativo. Ambos factores podrían influir fundamentalmente en los rendimientos neurocognitivos, aunque estas variables se controlaron estadísticamente. Hubiera sido preferible disponer de una muestra en la que los grupos estuviesen pareados por esas variables clave, pero en nuestro caso no fue del todo posible debido a la dificultad para reclutar voluntarios sanos que dispusieran de tiempo suficiente para llevar a cabo el estudio completo.

**g) Batería neurocognitiva**

La evaluación neuropsicológica utilizada en esta tesis se ha limitado a tareas de neurocognición básica o no social. Futuros estudios podrían incluir la evaluación de la cognición social además de la clásica para una mejor comprensión global del trastorno.

## 5.9 Propuestas de investigación y líneas de futuro

Queda mucho por investigar en el área de la neurocognición, los biomarcadores y el estadiaje clínico en el TB y como se ha venido apuntando anteriormente, sería fundamental tener en cuenta ciertos aspectos para trabajar en el futuro:

-Deberían realizarse más estudios de pacientes con TB en eutimia, así como definir con mayor claridad los criterios de eutimia, ya que varía según los estudios (periodos diferentes y puntos de corte distintos de las escalas de evaluación clínica).

-El número de estudios longitudinales en pacientes con TB debería incrementarse, y además sería interesante que se tuviera en cuenta tanto la función neurocognitiva, la funcionalidad y los biomarcadores de interés. Dichos estudios nos ayudarán a resolver algunas preguntas fundamentales, como por ejemplo determinar si en el TB los déficit neurocognitivos y las concentraciones de biomarcadores son estáticos, mejoran o progresan y cuál es su relación con variables de tipo clínico, evolutivo y terapéutico.

-También es fundamental dirigir más estudios en familiares sanos de los pacientes así como en población de riesgo para poder hallar endofenotipos que nos orienten en el diagnóstico y evolución de la enfermedad. Entre los individuos en riesgo se deberían incluir aquellos en edad probable de debut de la enfermedad (15-30 años), con riesgo genético (tener un familiar de primer grado afecto de TB tipo I) o que presentaran síntomas prodrómicos (Bechdorf et al, 2012; Leopold et al, 2012).

-En los estudios en familiares sanos, se deberían tener en cuenta tanto variables neurocognitivas como bioquímicas, con el objetivo de detectar posibles alteraciones que pudiesen estar implicadas en el proceso fisiopatológico subyacente del TB.

-También sería interesante realizar estudios en pacientes en los estadios iniciales de la enfermedad, ya que hasta la fecha la mayoría de estudios, al menos en lo que a biomarcadores se refiere, se ha realizado con pacientes con varios años de evolución de la enfermedad y en politerapia.

-Así mismo, en los futuros estudios sería interesante tener en cuenta algunas variables, como la comorbilidad, fumar, la edad, el sexo, el tipo de alimentación o el ejercicio físico, así como los tratamientos farmacológicos empleados, ya que todos estos

## 172 DISCUSIÓN

factores están implicados en el sistema inflamatorio y de estrés y en la neurocognición (Haack et al, 1999; Imhof et al, 2001; Esposito et al, 2003; Pischon et al, 2003).

-Los estudios más interesantes serían aquellos de diseño longitudinal a largo plazo, para poder comprender algunos de los aspectos del TB a lo largo de su evolución.

-Por otro lado, el desarrollo de modelos de estadiaje podría darnos una visión menos categorial del trastorno y orientarnos a nuevas formas de entender la enfermedad de manera global.

-Los modelos de estadiaje nos podrían además ayudar a individualizar el tratamiento y adecuarlo en función del estado en que se encuentre cada paciente, optimizando las herramientas terapéuticas de que disponemos.

-En los futuros estudios, sería interesante incluir, además de la evaluación clínica, neurocognitiva, biomarcadores y funcionalidad, aspectos más subjetivos como la evaluación de las quejas cognitivas subjetivas así como de la calidad de vida. Igualmente, sería interesante profundizar en el estudio de la relación entre los aspectos subjetivos y objetivos del funcionamiento neurocognitivo, la sintomatología depresiva residual y los aspectos subjetivos (calidad de vida) y objetivos de la funcionalidad.

-El mayor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad y de las bases moleculares implicadas en su debut y evolución podría contribuir al desarrollo de nuevas dianas terapéuticas, siendo de utilidad para ciertos pacientes refractarios o con sintomatología residual a pesar de los tratamientos existentes hasta la fecha.

-Por otro lado, cabría destacar la importancia de intentar desarrollar programas de intervención temprana en los estadios iniciales de la enfermedad o incluso de detección precoz en poblaciones de riesgo con el fin de prevenir un posible desarrollo y deterioro progresivo.

El hecho de intentar desarrollar estas líneas de investigación propuestas y de poder responder algunas de las preguntas que nos planteamos podría traducirse, a largo plazo, en una mejoría del curso evolutivo, la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con TB.

## **6. CONCLUSIONES**



1. Los pacientes con trastorno bipolar en eutimia mostraron una disfunción cognitiva más generalizada que limitada a unos pocos dominios, en concreto en memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, función ejecutiva, memoria/aprendizaje verbal y memoria visual.

2. Los pacientes con trastorno bipolar en estadios avanzados mostraron rendimientos cognitivos similares a los de los pacientes en estadios iniciales, pero presentaron mayores quejas cognitivas subjetivas, peor funcionalidad y peor calidad de vida.

3. A nivel de biomarcadores periféricos, los pacientes en estadios iniciales presentaron un aumento de las concentraciones de la citocina anti-inflamatoria IL-10, así como menores niveles de peroxidación de lípidos y de defensas antioxidantes, comparados con el resto de grupos.

4. Los hermanos sanos de los pacientes con trastorno bipolar presentaron déficit neurocognitivos en áreas similares a los pacientes, aunque de menor intensidad. Sin embargo esto no se tradujo en una peor funcionalidad ni calidad de vida. Estos datos apoyan la predicción del modelo de estadiaje clínico para el estadio latente en cuanto a la ausencia de deterioro funcional, pero no en cuanto a la ausencia de disfunción neurocognitiva.

5. Los hermanos sanos no presentaron alteraciones significativas en las concentraciones de biomarcadores con respecto a los demás grupos.

6. En conjunto, los resultados de esta investigación sugieren la existencia de diferencias entre los distintos grupos, de forma que los pacientes en estadios avanzados presentan características distintivas de los pacientes en estadios iniciales, al igual que los hermanos sanos presentan cambios con respecto a los controles. Estas diferencias harían pensar en la posible utilidad de un modelo de clasificación del trastorno bipolar basado en el estadiaje clínico.



## **7. ANEXOS**



## Anexo I: Aprobación del CEIC



**AGÈNCIA VALENCIANA DE SALUT**  
Departament de Salut València - Doctor Peset

**A/A.: Amparo Tatay Manteiga**  
**Psiquiatría**

Dña. Pilar Codoñer Franch, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Dr. Peset.

### **CERTIFICA:**

Que este comité en su reunión celebrada el día 31 de octubre de 2012 ha evaluado y ha aprobado el estudio titulado: Validación de un modelo de estadiaje clínico aplicado al trastorno bipolar.

**Proyecto de investigación. Tesis doctoral**  
**Código Ceic: 72.12**

Valencia 5 de noviembre de 2012

Fdo.: Pilar Codoñer Franch  
Secretaria CEIC Hospital Universitario Dr. Peset

**Anexo II: Cuaderno de recogida de datos**

**Modelo de Estadiaje Clínico aplicado al Trastorno Bipolar**

**CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS**

Código del sujeto \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_

Centro \_\_\_\_\_

Fecha de recogida de información \_\_\_\_\_

## Criterios de Selección

Para poder ser incluido en el estudio, el sujeto ha de cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión.

<b>Criterios de inclusión</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
1. Edad comprendida entre 18 y 59 años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Diagnóstico de Trastorno Bipolar I o II, según criterios estándar DSM-IV TR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. En tratamiento ambulatorio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Clínicamente estable según juicio clínico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Recibir una pauta de medicación estable durante al menos las 4 semanas previas.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Capacidad para entender los procedimientos del estudio y otorgar el consentimiento informado por escrito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>Criterios de exclusión</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
1. Estado clínico que impida cumplimentar los procedimientos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Hospitalización en agudos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Deficiencias cognitivas (demencia, discapacidad intelectual) o sensoriales que impidan comprender el protocolo y/o cumplimentar el cuestionario	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Incapacidad para leer y entender el castellano	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**1. Datos sociodemográficos****EDAD** (años) \_\_\_\_\_**SEXO**

1 = Hombre

2 = Mujer

**PAIS DE NACIMIENTO**

1 = España

2 = Otro

**RAZA**

1 = Caucásica

2 = Otra

**SITUACION DE PAREJA / ESTADO CIVIL**

1 = Solter@

2 = Casad@ / pareja

3 = Viud@

4 = Separad@ / divorciad@

**CONVIVENCIA**

(Personas que conviven con el paciente a diario en la misma casa)

1 = Sol@

2 = Pareja

3 = Padres

4 = Otros familiares (familia de origen)

5 = Familia propia (incluye hijos)

6 = Familia de acogida

7 = Amigos

8 = Residencia asistida / institución

9 = Otros: \_\_\_\_\_

**ÁMBITO**

1 = Urbano

2 = Rural

**ESTUDIOS TERMINADOS**

1 = No sabe leer ni escribir

2 = Sin estudios reglados

3 = Educación primaria incompleta (no acaba graduado; &lt; 8 años estudios)

4 = Educación primaria completa (8 años estudios)

5 = Educación secundaria incompleta (9-11 años)

6 = Educación secundaria completa (12 años)

7 = Estudios superiores / universitarios incompletos

8 = Estudios superiores / universitarios completos

9 = Otros (especificar \_\_\_\_\_)

Nota: Estudios primarios: EGB, Primaria o similar, Estudios secundarios: BUP, FP, COU, ESO, Bachillerato

**NÚMERO DE AÑOS ESTUDIADOS**

(Considerado a partir de los 6 años de edad, 1º EGB/Primaria)

(No contabilizar cursillos)



**Especificar:**

Ciclos rápidos: 1 = Si 2 = No

Patrón estacional: 1 = Si 2 = No

Historia de síntomas psicóticos 1 = Si 2 = No

**Historia de conducta suicida**

¿Ha tenido el paciente ideación suicida? 1 = Si 2 = No

¿Ha cometido algún intento autolítico? 1 = Si 2 = No

Número de intentos \_\_\_\_\_

**Comorbilidad** (Otros diagnósticos según criterios DSM-IV TR)

- Eje I:  Sin otros diagnósticos en Eje I

- Trastorno de ansiedad \_\_\_\_\_
- Trastorno obsesivo compulsivo \_\_\_\_\_
- Trastorno de la conducta alimentaria \_\_\_\_\_
- Trastorno por consumo de sustancias \_\_\_\_\_
- Otros (especificar) \_\_\_\_\_

- Eje II:  Sin diagnóstico en el Eje II

- Trastorno de la personalidad de tipo \_\_\_\_\_
- Retraso mental. Grado:  Leve  Moderado  Grave

- Eje III:  Sin diagnóstico en Eje III

- Hipertensión arterial  Patología respiratoria
- Hipercolesterolemia  Cardiopatía
- Hipertrigliceridemia  Alteración hepática
- Diabetes Mellitus  Alteración renal
- Obesidad mórbida  Alteración reumatológica
- Síndrome metabólico  Enfermedad neurológica
- Alteración tiroidea  Otros (especificar) \_\_\_\_\_

Infección en las dos semanas previas: SI NO

**Evolución de la enfermedad mental**

Edad de inicio (años) \_\_\_\_\_ Duración de la enfermedad (años) \_\_\_\_\_

Número total de episodios

Depresivos: .....

Maníacos: .....

Mixtos:.....

Hipomaníacos: .....

Número total de hospitalizaciones psiquiátricas

Por episodios depresivos: .....

Por episodios maníacos: .....

Por episodios mixtos: .....

Polaridad del primer episodio de alteración del estado de ánimo conocido

- 1 = Depresivo
- 2 = Maníaco
- 3 = Hipomaníaco
- 4 = Mixto
- 5 = No consta

Tiempo desde el último episodio (en semanas/meses): \_\_\_\_\_

Tiempo desde el último ingreso (en meses): \_\_\_\_\_

### 3. Otros datos

#### Antecedentes familiares de interés psiquiátrico

Relación familiar	Diagnóstico
1. _____	_____
2. _____	_____
3. _____	_____

#### Tratamiento psicofarmacológico actual

Principio activo	Dosis (mg/día)
1. _____	_____
2. _____	_____
3. _____	_____
4. _____	_____
5. _____	_____

Número total de psicofármacos:

La adherencia al tratamiento farmacológico es:

- 1 = Buena
- 2 = Mediocre
- 3 = Mala

#### Tratamiento farmacológico actual de las comorbilidades

Principio activo	Dosis (mg/día)
1. _____	_____
2. _____	_____
3. _____	_____
4. _____	_____
5. _____	_____

Número total de fármacos:

**Tratamientos psicosociales**

Tratamientos psicosociales actuales: 1= Si 2= No

Especificar: .....

Tratamientos psicosociales pasados: 1= Si 2= No

Especificar: .....

¿Ha participado el paciente en programas psicoeducativos?

1= Si 2 = No 3 = No lo completó (abandonó)

**Anexo III: Prueba Breve de Evaluación del Funcionamiento (FAST)**

**¿Cuál es el grado de dificultad del paciente en relación con los siguientes aspectos?**

Utilizando la siguiente escala: (0): Ninguna, (1): Poca, (2): Bastante o (3): Mucha

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



## **8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



Abbott NJ, Patabendige AA, Dolman DE, Yusof SR, Begley DJ. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol. Dis.* 2010; 37 (1): 13-25.

Akiskal HS, Downs J, Jordan P, Watson S, Daugherty D, Pruitt DB. Affective disorders in referred children and younger siblings of manic-depressives. Mode of onset and prospective course. *Arch Gen Psychiatry.* 1985; 42 (10): 996-1003.

Altamura AC, Buoli M, Pozzoli S. Role of immunological factors in the pathophysiology and diagnosis of bipolar disorder: comparison with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2014; 68 (1): 21-36.

Amini H, Sharifi V. Quality of life in bipolar type I disorder in a one-year followup. *Depress Res Treat.* 2012; 860745.

Andreazza AC, Cassini C, Rosa AR, et al. Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *J Psychiatr Res* 2007-a; 41(6): 523-9.

Andreazza AC, Frey BN, Erdtmann B, et al. DNA damage in bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2007-b; 153 (1): 27-32.

Andreazza AC, Kauer-Sant'anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, Yatham LN. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2008; 111 (2-3): 135-44.

Andreazza AC. S02-02 mitochondrial dysfunction and oxidative stress in bipolar disorder. *European Psychiatry* 2009-a; 24 (Supplement1), S15.

Andreazza AC, Kapczinski F, Kauer-Sant'Anna M, Walz JC, Bond DJ, Goncalves CA, Young LT, Yatham LN. 3-Nitrotyrosine and glutathione antioxidant system in patients in the early and late stages of bipolar disorder. *J. Psychiatry Neurosci.* 2009-b; 34: 263-271.

Andreazza AC, Shao L, Wang JF, Young LT. Mitochondrial complex I activity and oxidative damage to mitochondrial proteins in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 2010; 67 (4): 360-368.

Andreazza AC, Wang JF, Salmasi F, Shao L, Young LT. Specific subcellular changes in oxidative stress in prefrontal cortex from patients with bipolar disorder. *J Neurochem.* 2013; 127 (4): 552-61.

Andreou C, Bozikas VP. The predictive significance of neurocognitive factors for functional outcome in bipolar disorder. *Curr Opin Psychiatry.* 2013; 26 (1): 54-9.

Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rössler W. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord* 2003; 73: 133-46.

Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med.* 2008; 38 (6): 771-85.

## 192 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Awad AG, Voruganti LN. The impact of newer atypical antipsychotics on patient-reported outcomes in schizophrenia. *CNS Drugs*. 2013; 27 (8): 625-36.

Azorin JM, Kaladjian A, Adida M, Fakra E, Hantouche E, Lancrenon S. Baseline and prodromal characteristics of first-versus multiple-episode mania in a French cohort of bipolar patients. *Eur Psychiatry*. 2012; 27 (8): 557-62.

Bachmann RF, Wang Y, Yuan P, Zhou R, Li X, Alesci S, Du J, Manji HK. Common effects of lithium and valproate on mitochondrial functions: protection against methamphetamine-induced mitochondrial damage. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2009; 12 (6): 805-822.

Bagdy G, Juhasz G. Biomarkers for personalised treatment in psychiatric diseases. *Expert Opin Med Diagn*. 2013; 7 (5): 417-22.

Bai Y, Su TP, Tsai SJ, Wen-Fei C, Li CT, Pei-Chi T, Mu-Hong C. 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.

Balanzá-Martínez V, Tabarés-Seisdedos R, Selva-Vera G, Martínez-Arán A, Torrent C, Salazar-Fraile J, Leal- Cercós C, Vieta E, Gómez-Beneyto M. Persistent cognitive dysfunctions in bipolar-I and schizophrenic patients: a 3-year follow-up study. *Psychother Psychosom* 2005; 74 (2): 113-9.

Balanzá-Martínez V, Rubio C, Selva-Vera G, Martínez-Arán A, Sánchez-Moreno J, Salazar-Fraile J, Vieta E, Tabarés-Seisdedos R. Neurocognitive endophenotypes (endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32 (8): 1426-38.

Balanzá-Martínez V, Fries GR, Colpo GD, Silveira PP, Portella AK, Tabarés-Seisdedos R, Kapczinski F. Therapeutic use of omega-3 fatty acids in bipolar disorder. *Expert Rev Neurother*. 2011-a; 11 (7): 1029-47.

Balanzá-Martínez V. Nuevas aproximaciones a las enfermedades psiquiátricas graves: ¿Es el trastorno bipolar una enfermedad sistémica y neuroprogresiva? En: Bueno FJ (coord.) Tercer encuentro Sin salud mental no hay salud. Monográfico sobre problemas y soluciones actuales. Valencia: Fundación Valenciana de Estudios Avanzados, 2011-b, pp 61-79.

Balanzá-Martínez V, Lacruz M, Tabarés-Seisdedos R. Staging and early intervention in bipolar disorder. En: Berk M, Vieta E, Kapczinski F, Magalhaes PV (eds). Staging in Bipolar Disorder. Oxford University Press, 2015 (en prensa).

Banerjee U, Dasgupta A, Rout JK, Singh OP. Effects of lithium therapy on Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase activity and lipid peroxidation in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012; 37 (1): 56-61.

Barbosa IG, Huguet RB, Sousa LP, Abreu MN, Rocha NP, Bauer ME, Carvalho LA, Teixeira AL. Circulating levels of GDNF in bipolar disorder. *Neurosci. Lett*. 2011-a; 502 (2): 103-106.

- Barbosa IG, Huguet RB, Mendonca VA, Sousa LP, Neves FS, Bauer ME, Teixeira AL. Increased plasma levels of soluble TNF receptor I in patients with bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011-b; 261(2): 139-43.
- Barbosa IG, Rocha NP, de Miranda AS, Magalhães PV, Huguet RB, de Souza LP, Kapczinski F, Teixeira AL. Increased levels of adipokines in bipolar disorder. *J Psychiatr Res.* 2012-a; 46 (3): 389-93.
- Barbosa IG, Rocha NP, Huguet RB, Ferreira RA, Salgado JV, Carvalho LA, Pariante CM, Teixeira AL. Executive dysfunction in euthymic bipolar disorder patients and its association with plasma biomarkers. *J Affect Disord* 2012-b; 137 (1-3): 151-5.
- Barbosa IG, Rocha NP, Bauer ME, de Miranda AS, Huguet RB, Reis HJ, Zunszain PA, Horowitz MA, Pariante CM, Teixeira AL. Chemokines in bipolar disorder: trait or state? *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2013-a; 263 (2): 159-165.
- Barbosa IG, Nogueira CR, Rocha NP, Queiroz AL, Vago JP, Tavares LP, Assis F, Fagundes CT, Huguet RB, Bauer ME, Teixeira AL, de Sousa LP. Altered intracellular signaling cascades in peripheral blood mononuclear cells from BD patients. *J Psychiatr Res.* 2013-b; 47 (12): 1949-54.
- Barbosa IG, Rocha NP, Miranda AS, Huguet RB, Bauer ME, Reis HJ, Teixeira AL. Increased BDNF levels in long-term bipolar disorder patients. *Rev Bras Psiquiatr.* 2013-c; 35 (1): 67-9.
- Barbosa IG, Bauer ME, Machado-Vieira R, Teixeira AL. Cytokines in bipolar disorder: paving the way for neuroprogression. *Neural Plast.* 2014-a; 2014: 360481.
- Barbosa IG, Machado-Vieira R, Soares JC, Teixeira AL. The immunology of bipolar disorder. *Neuroimmunomodulation.* 2014-b; 21 (2-3): 117-22.
- Barbosa IG, Morato IB, de Miranda AS, Bauer ME, Soares JC, Teixeira AL. A preliminary report of increased plasma levels of IL-33 in bipolar disorder: further evidence of pro-inflammatory status. *J Affect Disord.* 2014-c; 157: 41-4.
- Barbosa IG, Rocha NP, Assis F, Vieira ÉL, Soares JC, Bauer ME, Teixeira AL. Monocyte and Lymphocyte Activation in Bipolar Disorder: A New Piece in the Puzzle of Immune Dysfunction in Mood Disorders. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014-d; 1-7.
- Bechdolf A, Nelson B, Cotton SM, Chanen A, Thompson A, Kettle J, Conus P, Amminger GP, Yung AR, Berk M, McGorry PD. A preliminary evaluation of the validity of at-risk criteria for bipolar disorders in helpseeking adolescents and young adults. *Journal of Affective Disorders* 2010; 127: 316-320.
- Bechdolf A, Ratheesh A, Wood SJ, Tecic T, Conus P, Nelson B, Cotton SM, Chanen AM, Amminger GP, Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Fusar Poli P, Yung AR, Berk M, McGorry PD. Rationale and first results of developing at-risk (prodromal) criteria for bipolar disorder. *Curr Pharm Des.* 2012; 18 (4): 358-75.

## 194 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Behren MM, Ali SS, Dugan LL. Interleukin-6 mediates the increase in NADPH-oxidase in the ketamine model of schizophrenia. *Journal of Neuroscience* 2008; 28: 13957-13966.

Bella T, Goldstein T, Axelson D, Obreja M, Monk K, Hickey MB, Goldstein B, Brent D, Diler RS, Kupfer D, Sakolsky D, Birmaher B. Psychosocial functioning in offspring of parents with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2011; 133 (1-2): 204-11.

Benedet MJ y Alejandre MA. TAVEC: test de aprendizaje verbal España-Complutense: manual. 1998. TEA ediciones.

Bengesser SA, Lackner N, Birner A, Fellendorf FT, Platzer M, Mitteregger A, Unterweger R, Reininghaus B, Mangge H, Wallner-Liebmann SJ, Zelzer S, Fuchs D, McIntyre RS, Kapfhammer HP, Reininghaus EZ. Peripheral markers of oxidative stress and antioxidative defense in euthymia of bipolar disorder-Gender and obesity effects. *J Affect Disord* 2015; 172: 367-374.

Benton AL, Hamsher K. Multilingual Aphasia Examination. Iowa City: University of Iowa, 1976.

Berger I, Segal I, Shmueli D, Saada A. The effect of antiepileptic drugs on mitochondrial activity: a pilot study. *J. Child Neurol.* 2010; 25: 541-545.

Berk M, Conus P, Lucas N, Hallam K, Malhi GS, Dodd S, Yatham LN, Yung A, McGorry P. Setting the stage: from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007-a; 9 (7): 671-8.

Berk M, Hallam KT, McGorry PD. The potential utility of a staging model as a course specifier: a bipolar disorder perspective. *J Affect Disord* 2007-b; 100 (1-3): 279-81.

Berk M, Hallam K, Lucas N, Hasty M, McNeil CA, Conus P, et al. Early intervention in bipolar disorders: opportunities and pitfalls. *Med J Aust* 2007-c; 187 (7 Suppl): S11-4.

Berk M, Hallam K, Malhi GS et al. Evidence and implications for early intervention in bipolar disorder. *J. Ment. Health* 2010; 19 (2): 113-126.

Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, Yücel M, Gama CS, Dodd S, Dean B, Magalhães PV, Amminger P, McGorry P, Malhi GS. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev* 2011-a; 35 (3): 804-17.

Berk M, Brnabic A, Dodd S, Kelin K, Tohen M, Malhi GS, Berk L, Conus P, McGorry PD. Does stage of illness impact treatment response in bipolar disorder? Empirical treatment data and their implication for the staging model and early intervention. *Bipolar Disord.* 2011-b; 13 (1): 87-98.

Berk M, Berk L, Udina M, Moylan S, Stafford L, Hallam K, Goldstone S, McGorry PD. Palliative models of care for later stages of mental disorder: maximizing recovery, maintaining hope, and building morale. *Aust N Z J Psychiatry.* 2012; 46 (2): 92-9.

Bertram L, Hampel H. The role of genetics for biomarker development in neurodegeneration. *Prog Neurobiol.* 2011; 95 (4): 501-4.

Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate end points: preferred definitions and conceptual framework. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 69: 89-95.

Blumberg HP, Krystal JH, Bansal R, Martin A, Dziura J, Durkin K., Martin L, Gerard E, Charney DS, Peterson BS. Age, rapid-cycling, and pharmacotherapy effects on ventral prefrontal cortex in bipolar disorder: a cross-sectional study. *Biological Psychiatry* 2006; 59: 611-618.

Bobes J, Bulbena A, Luque A, Dal-Re R, Ballesteros J, Ibarra N. Grupo de Validación en Español de Escalas Psicométricas. Evaluación psicométrica comparativa de las versiones en español de 6, 17 y 21 ítems de la Escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 693-700.

Bonnin CM, Martínez-Aran A, Torrent C, Pacchiarotti I, Rosa AR, Franco C, Murru A, Sanchez-Moreno J, Vieta E. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J Affect Disord* 2010; 121: 156-160.

Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J. Affect. Disord.* 2009; 113, 1-20.

Bora E, Yücel M, Pantelis C. Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder: a meta-analytic study. *J Affect Disord.* 2010; 12 (1-3): 1-9.

Bora E. Developmental trajectory of cognitive impairment in bipolar disorder: Comparison with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015, en prensa.

Bora E, Pantelis C. Meta-analysis of Cognitive Impairment in First-episode Bipolar Disorder: Comparison with First-episode Schizophrenia and Healthy Controls. *Schizophr Bull.* 2015, en prensa.

Boufidou F, Nikolaou C, Alevizos B, Liappas IA, Christodoulou GN. Cytokine production in bipolar affective disorder patients under lithium treatment. *J Affect Disord.* 2004; 82 (2): 309-13.

Bourne C, Aydemir Ö, Balanzá-Martínez V, Bora E, Brissos S, Cavanagh JT, Clark L, Cubukcuoglu Z, Dias VV, Dittmann S, Ferrier IN, Fleck DE, Frangou S, Gallagher P, Jones L, Kiesepä T, Martínez-Aran A, Melle I, Moore PB, Mur M, Pfennig A, Raust A, Senturk V, Simonsen C, Smith DJ, Bio DS, Soeiro-de-Souza MG, Stoddart SD, Sundet K, Szöke A, Thompson JM, Torrent C, Zalla T, Craddock N, Andreassen OA, Leboyer M, Vieta E, Bauer M, Worhunsky PD, Tzagarakis C, Rogers RD, Geddes JR, Goodwin GM. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2013; 128 (3): 149-62.

Brand JG, Goldberg TE, Gunawardane N, Gopin CB, Powers RL, Malhotra AK, Burdick KE. Emotional bias in unaffected siblings of patients with bipolar I disorder. *J Affect Disord.* 2012; 136 (3): 1053-8.

## 196 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Brietzke E, Kapczinski F. TNF-alpha as a molecular target in bipolar disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2008; 32: 1355-1361.

Brietzke E, Kauer-Sant'Anna M, Teixeira AL, Kapczinski F. Abnormalities in serum chemokine levels in euthymic patients with bipolar disorder. *Brain Behav. Immun.* 2009-a; 23: 1079-1082.

Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, Kauer-Sant'Anna M, Mascarenhas M, Escosteguy Vargas A, Chies JA, Kapczinski F. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 2009-b; 116: 214-217.

Brietzke E, Mansur RB, Soczynska JK, Kapczinski F, Bressan RA, McIntyre RS. Towards a multifactorial approach for prediction of bipolar disorder in at risk populations. *J Affect Disord.* 2012; 140 (1): 82-91.

Brissos S, Dias VV, Carita AI, Martinez-Arán A. Quality of life in bipolar type I disorder and schizophrenia in remission: clinical and neurocognitive correlates. *Psychiatry Res.* 2008; 160 (1): 55-62.

Brown NC, Andreazza AC, Young LT. An updated meta-analysis of oxidative stress markers in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2014; 218 (1-2): 61-8.

Bücker J, Fries GR, Kapczinski F, Post RM, Yatham LN, Vianna P, Bogo Chies JA, Gama CS, Magalhães PV, Aguiar BW, Pfaffenseller B, Kauer-Sant'Anna M. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in school-aged children with early trauma. *Acta Psychiatr Scand.* 2015 (en prensa).

Burdick KE, Endick CJ, Goldberg JF. Assessing cognitive deficits in bipolar disorder: are self-reports valid? *Psychiatry Res.* 2005; 136 (1): 43-50.

Burdick KE, Goldberg JF, Harrow M. Neurocognitive dysfunction and psychosocial outcome in patients with bipolar I disorder at 15-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand.* 2010; 122 (6): 499-506.

Calkin CV, Gardner DM, Ransom T, Alda M. The relationship between bipolar disorder and type 2 diabetes: more than just co-morbid disorders. *Ann Med.* 2013; 45 (2): 171-81.

Cao G, Alessio HM, Cutler RG. Oxygen-radical absorbance capacity assay for antioxidants. *Free Radic Biol Med.* 1993; 14 (3): 303-11.

Cardoso Tde A, Farias Cde A, Mondin TC, da Silva Gdel G, Souza LD, da Silva RA, Pinheiro KT, do Amaral RG, Jansen K. Brief psychoeducation for bipolar disorder: Impact on quality of life in young adults in a 6-month follow-up of a randomized controlled trial. *Psychiatry Res.* 2014; 220 (3): 896-902.

Carrus D, Christodoulou T, Hadjulis M, Haldane M, Galea A, Koukopoulos A, Kumari V, Frangou S. Gender differences in immediate memory in bipolar disorder. *Psychol Med.* 2010; 40 (8): 1349-55.

Carter CJ. Multiple genes and factors associated with bipolar disorder converge on growth factor and stress activated kinase pathways controlling translation initiation: implications for oligodendrocyte viability. *Neurochem Int* 2007; 50 (3): 461-90.

- Caspi A, Moffitt TE. Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7 (7): 583-90.
- Cataldo AM, McPhie DL, Lange NT, Punzell S, Elmiligy S, Ye NZ, Froimowitz MP, Hassinger LC, Menesale EB, Sargent LW, Logan DJ, Carpenter AE, Cohen BM. Abnormalities in mitochondrial structure in cells from patients with bipolar disorder. *Am. J. Pathol.* 2010; 177 (2), 575-585.
- Cetin T, Guloksuz S, Cetin EA, Gazioglu SB, Deniz G, Oral ET, van Os J. Plasma concentrations of soluble cytokine receptors in euthymic bipolar patients with and without subsyndromal symptoms. *BMC Psychiatry.* 2012; 12:158.
- Chang KD, Steiner H, Ketter T. Psychiatric phenomenology of child and adolescent bipolar offspring. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psych.* 2000; 39: 453-460.
- Chou YH, Wang SJ, Lirng JF, Lin CL, Yang KC, Chen CK, Yeh CB, Liao MH. Impaired cognition in bipolar I disorder: the roles of the serotonin transporter and brain-derived neurotrophic factor. *J Affect Disord.* 2012; 143 (1-3):131-7.
- Colom, F, Vieta E, Martínez-Arán A, García-García M, Reinares M, Torrent C, Salamero M. 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.
- Colom F, Reinares M, Pacchiarotti I, Popovicl D, Mazzarini L, Martínez-Arán A, Torrent C, Rosal A, Palomino-Otiniano R, Franco C, Bonnín C, Vieta E. Has number of previous episodes any effect on response to group psychoeducation in bipolar patients? A 5-year follow-up post hoc analysis. *Acta Neuropsychiatr* 2010; 22: 50-53.
- Conus P, Berk M, McGorry PD. Pharmacological treatment in the early phase of bipolar disorders: what stage are we at? *Aust N Z J Psychiatry* 2006; 40: 199-207.
- Cortés JF, Galindo G, Villa M. Propiedades cualitativas en la ejecución de la figura compleja de rey a lo largo del desarrollo en población abierta. *Salud Mental.* 1996; 19 (4).
- Cosci F, Fava GA. Staging of mental disorders: systematic review. *Psychother Psychosom.* 2013; 82 (1): 20-34.
- Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis. *J. Med. Genet.* 2005; 42: 193-204.
- Craddock N, Forty L. Genetics of affective (mood) disorders. *Eur J Hum Genet.* 2006; 14 (6): 660-8.
- Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet.* 2013; 11; 381 (9878): 1654-62.
- Cunha AB, Frey BN, Andreazza AC, Goi JD, Rosa AR, Goncalves CA, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neurosci Lett* 2006; 398: 215-219.

## 198 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Czepielewski L, Daruy Filho L, Brietzke E, Grassi-Oliveira R. Bipolar disorder and metabolic syndrome: a systematic review. *Rev Bras Psiquiatr.* 2013; 35 (1): 88-93.

Czepielewski LS, Massuda R, Goi P, Sulzbach-Vianna M, Reckziegel R, Costanzi M, Kapczinski F, Rosa AR, Gama CS. Verbal episodic memory along the course of schizophrenia and bipolar disorder: A new perspective. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014; S0924-977X (14) 00258-2.

Daban C, Martinez-Aran A, Torrent C, Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Salazar-Fraile J, Selva-Vera G, Vieta E. Specificity of cognitive deficits in bipolar disorder versus schizophrenia. A systematic review. *Psychother Psychosom* 2006; 75 (2): 72-84.

Davis J, Maes M, Andreazza A, McGrath JJ, Tye SJ, Berk M. Towards a classification of biomarkers of neuropsychiatric disease: from encompass to compass. *Mol Psychiatry.* 2014; 28.

Dean OM, van den Buuse M, Bush AI, Copolov DL, Ng F, Dodd S, Berk M. A role for glutathione in the pathophysiology of bipolar disorder and schizophrenia? Animal models and relevance to clinical practice. *Curr. Med. Chem.* 2009; 16 (23), 2965-2976.

Dean OM, van den Buuse M, Berk M, Copolov DL, Mavros C, Bush AI. N-acetyl cysteine restores brain glutathione loss in combined 2-cyclohexene-1-one and d-amphetamine-treated rats: relevance to schizophrenia and bipolar disorder. *Neurosci. Lett.* 2011; 499 (3), 149-153.

Delis DC. CVLT-II, california verbal learning test: Adult version: 2000. Manual Psychological Corporation.

Depp CA, Mausbach BT, Harmell AL, Savla GN, Bowie CR, Harvey PD, Patterson TL. Meta-analysis of the association between cognitive abilities and everyday functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2012; 14 (3): 217-26.

Dias VV, Brissos S, Frey BN, Andreazza AC, Cardoso C, Kapczinski F. Cognitive function and serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2009; 11 (6): 663-71.

Dittmann S, Hennig-Fast K, Gerber S, Seemüller F, Riedel M, Emanuel Severus W, Langosch J, Engel RR, Möller HJ, Grunze HC. Cognitive functioning in euthymic bipolar I and bipolar II patients. *Bipolar Disord.* 2008; 10 (8): 877-87.

Dodd S, Dean O, Copolov DL, Malhi GS, Berk M. N-acetylcysteine for antioxidant therapy: pharmacology and clinical utility. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2008; 8 (12), 1955-1962.

Doganavsargil-Baysal O, Cinemre B, Aksoy UM, Akbas H, Metin O, Fettahoglu C, Gokmen Z, Davran F. Levels of TNF- $\alpha$ , soluble TNF receptors (sTNFR1, sTNFR2), and cognition in bipolar disorder. *Hum Psychopharmacol.* 2013; 28 (2): 160-7.

Doyle AE, Wozniak J, Wilens TE, Henin A, Seidman LJ, Petty C, Fried R, Gross LM, Faraone SV, Biederman J. Neurocognitive impairment in unaffected siblings of youth with bipolar disorder. *Psychol Med.* 2009; 39 (8): 1253-63.

Drexhage RC, Hoogenboezem TH, Versnel MA, Berghout A, Nolen WA, Drexhage HA. The activation of monocyte and T cell networks in patients with bipolar disorder. *Brain Behav Immun.* 2011; 25 (6): 1206-13.

Dröse S, Brandt U. Molecular mechanisms of superoxide production by the mitochondrial respiratory chain. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012; 748, 145-169.

Elvsåshagen T, Vera E, Bøen E, Bratlie J, Andreassen OA, Josefsen D, Malt UF, Blasco MA, Boye B. The load of short telomeres is increased and associated with lifetime number of depressive episodes in bipolar II disorder. *J Affect Disord.* 2011; 135 (1-3): 43-50.

Emsell L, Chaddock C, Forde N, Van Hecke W, Barker GJ, Leemans A, Sunaert S, Walshe M, Bramon E, Cannon D, Murray R, McDonald C. White matter microstructural abnormalities in families multiply affected with bipolar I disorder: a diffusion tensor tractography study. *Psychol Med.* 2013; 1-12.

Esposito K., Pontillo A, DiPalo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289, 1799-1804.

Evans L, Akiskal HS, Keck PE Jr, McElroy SL, Sadovnick AD, Remick RA, Kelsoe JR. Familiality of temperament in bipolar disorder: support for a genetic spectrum. *J Affect Disord.* 2005; 85 (1-2):153-68.

Ezzahera A, Haj Mouhamed D, Mechria A, Neffati F, Doukia W, Gahab L, Najjara MF. TBARs and non-enzymatic antioxidant parameters in Tunisian bipolar I patients. *Immuno-analyse et biologie spécialisée.* 2012; 27: 315-324

Fajutrao L, Locklear J, Prialux J, Heyes A. A systematic review of the evidence of the burden of bipolar disorder in Europe. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2009; 5: 3.

Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MT. The genetics of pediatric-onset bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2003; 53 (11): 970-7.

Fernandes BS, Gama CS, Kauer-Sant'Anna M, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu P, Kapczinski F. Serum brain-derived neurotrophic factor in bipolar and unipolar depression: a potential adjunctive tool for differential diagnosis. *J Psychiatr Res* 2009; 43: 1200-1204.

Fernandes BS, Gama CS, Walz JC, Ceresér KM, Fries GR, Colpo G, Aguiar B, Pfaffenseller B, Kauer-Sant'anna M, Kapczinski F. Increased neurotrophin-3 in drug-free subjects with bipolar disorder during manic and depressive episodes. *J. Psychiatr. Res.* 2010; 44 (9): 561-565.

## 200 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Fernandes BS, Gama CS, Ceresér KM, Yatham LN, Fries GR, Colpo G, de Lucena D, Kunz M, Gomes FA, Kapczinski F. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis. *J Psychiatr Res.* 2011; 45 (8): 995-1004.

Fernandes BS, Berk M, Turck CW, Steiner J, Gonçalves CA. Decreased peripheral brain-derived neurotrophic factor levels are a biomarker of disease activity in major psychiatric disorders: a comparative meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2014; 19 (7): 750-1.

Ferrier IN, Chowdhury R, Thompson JM, Watson S, Young AH. Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar Disord* 2004; 6 (4): 319-22.

Fiedorowicz JG, Palagummi NM, Forman-Hoffman VL, Miller DD, Haynes WG. Elevated prevalence of obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular risk factors in bipolar disorder. *Ann. Clin. Psychiatry* 2008; 20 (3): 131-137.

Forlenza OV, Diniz BS, Teixeira AL, Ojopi EB, Talib LL, Mendonça VA, Izzo G, Gattaz WF. Effect of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and serum levels on the progression of mild cognitive impairment. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2010; 11: 774-780.

Franchini L, Zanardi R, Smeraldi E, Gasperini M. Early onset of lithium prophylaxis as a predictor of good long-term outcome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249: 227-230.

Frey BN, Andreazza AC, Cereser KM, Martins MR, Valvassori SS, Reus GZ, et al. Effects of mood stabilizers on hippocampus BDNF levels in an animal model of mania. *Life Sciences* 2006; 79 (3): 281-6.

Frey BN, Andreazza AC, Kunz M, Gomes FA, Quevedo J, Salvador M, Gonçalves CA, Kapczinski F. Increased oxidative stress and DNA damage in bipolar disorder: a twin-case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007; 31(1): 283-5.

Frey BN, Andreazza AC, Houenou J, Jamain S, Goldstein BI, Frye MA, Leboyer M, Berk M, Malhi GS, Lopez-Jaramillo C, Taylor VH, Dodd S, Frangou S, Hall GB, Fernandes BS, Kauer-Sant'Anna M, Yatham LN, Kapczinski F, Young LT. Biomarkers in bipolar disorder: a positional paper from the International Society for Bipolar Disorders Biomarkers Task Force. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 2013; 47 (4), 321-332.

Fries G, Vasconcelos-Moreno M, Gubert C, dos Santos B, Sartori J, Eisele B, Ferrari P, Fijtman A, Rüegg J, Gassen N, Kapczinski F, Rein T, Kauer-Sant'Anna M. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Dysfunction and Illness Progression in Bipolar Disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2014; 1-10.

Fuentes-Dura I, Balanza-Martinez V, Ruiz-Ruiz JC, Martínez-Arán A, Girón M, Solé B, Sánchez-Moreno J, Gómez-Beneyto M, Vieta E, Tabarés-Seisdedos R. Neurocognitive training in patients with bipolar disorders: current status and perspectives. *Psychother Psychosom* 2012; 81: 250-2.

Fusar-Poli P, Howes O, Bechdolf A, Borgwardt S. Mapping vulnerability to bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of neuroimaging studies. *J Psychiatry Neurosci*. 2012; 37 (3): 170-84.

Gama CV, Kunz M; Magalhães P, Kapczinski F. Staging and neuroprogression in bipolar disorder: a systematic review of the literature *Rev. Bras. Psiquiatr*. 2013; 35:1.

Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Bascaran MT, Martínez A S, Benabarre A, Sierra P, Torres P, Montes JM, Bousoño M, Bobes J; General Health Status in Bipolar Disorder Collaborative Group. Cardiovascular risk in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2009; 115 (3): 302-8.

Gergerlioglu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2007; 31 (3): 697-702.

Glahn DC, Bearden CE, Niendam TA, Escamilla MA. The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord*. 2004; 6 (3): 171-82.

Glahn DC, Almasy L, Barguil M, Hare E, Peralta JM, Kent JW Jr, Dassori A, Contreras J, Pacheco A, Lanzagorta N, Nicolini H, Raventós H, Escamilla MA. Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder identified in multiplex multigenerational families. *Arch Gen Psychiatry*. 2010; 67 (2): 168-77.

Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, McIntyre RS, Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. *J. Clin. Psychiatry* 2009; 70: 1078-1090.

Goldstein BI, Young LT. Toward clinically applicable biomarkers in bipolar disorder: focus on BDNF, inflammatory markers, and endothelial function. *Curr Psychiatry Rep*. 2013; 15 (12): 425.

Gonzalez-Pinto A, Mosquera F, Alonso M, López P, Ramírez F, Vieta E, Baldessarini RJ. Suicidal risk in bipolar I disorder patients and adherence to longterm lithium treatment. *Bipolar Disord* 2006; 8: 618-624.

Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. New York: Oxford University Press, 1990.

Gordon S, Martinez FO. 2010. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity* 2010; 32, 593-604.

Gottesman, I.I, Gould, T.D. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am. J. Psychiatry* 2003; 160: 636-645.

Grande I, Fries GR, Kunz M, Kapczinski F. The role of BDNF as a mediator of neuroplasticity in bipolar disorder. *Psychiatry Investig* 2010; 7 (4): 243-50.

Grande I, Kapczinski F, Stertz L, Colpo GD, Kunz M, Cereser KM, Kauer-Sant'Anna M, Frey B, Vieta E, Magalhaes PV. Peripheral brain-derived neurotrophic factor changes along treatment with extended

## 202 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

release quetiapine during acute mood episodes: an open-label trial in drug-free patients with bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2012-a; 46 (11): 1511-4.

Grande I, Magalhães PV, Kunz M, Vieta E, Kapczinski F. Mediators of allostasis and systemic toxicity in bipolar disorder. *Physiol Behav* 2012-b; 106 (1): 46-50.

Grande I, Goikolea JM, de Dios C, González-Pinto A, Montes JM, Saiz-Ruiz J, Prieto E, Vieta E; PREBIS group. Occupational disability in bipolar disorder: analysis of predictors of being on severe disablement benefit (PREBIS study data). *Acta Psychiatr Scand*. 2013; 127 (5): 403-11.

Grande I, Magalhães PV, Chendo I, Stertz L, Panizzutti B, Colpo GD, Rosa AR, Gama CS, Kapczinski F, Vieta E. Staging bipolar disorder: clinical, biochemical, and functional correlates. *Acta Psychiatr Scand*. 2014; 129 (6): 437-44.

Gubert C, Stertz L, Pfaffenseller B, Panizzutti BS, Rezin GT, Massuda R, Streck EL, Gama CS, Kapczinski F, Kunz M. Mitochondrial activity and oxidative stress markers in peripheral blood mononuclear cells of patients with bipolar disorder, schizophrenia, and healthy subjects. *J Psychiatr Res*. 2013; 47(10): 1396-402.

Guloksuz S, Cetin EA, Cetin T, Deniz G, Oral ET, Nutt DJ. Cytokine levels in euthymic bipolar patients. *J Affect Disord*. 2010; 126 (3): 458-62.

Haack M, Hinze-Selch D, Fenzel T, Kraus T, Kuhn M, Schuld A, Pollmacher T. Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. *Journal of Psychiatric Research*. 1999; 33, 407-418.

Halliwell B. Free radicals and antioxidants - quo vadis? *Trends Pharmacol. Sci*. 2011; 32 (3): 125-130.

Hamilton M. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr*. 1960; 23: 56-62.

Han X, Boisvert WA. Interleukin-10 protects against atherosclerosis by modulating multiple atherogenic macrophage function. *Thromb Haemost*. 2014; 113 (1).

Hantouche EG, Azorin JM, Chatenet-Duchene L, Lancrenon S, Allilaire JF, Akiskal HS. Caractérisation de la manie dans une cohorte nationale de 1090 patients dans "EPIMAN-II Mille": fréquence des sous-types cliniques, début et errances diagnostiques. *Ann Méd Psychol* 2003; 161: 359-366.

Harvey PD, McClure MM, Patterson TL, McGrath JA, Pulver AE, Bowie CR, Siever LJ. Impairment in functional capacity as an endophenotype candidate in severe mental illness. *Schizophr Bull*. 2012; 38 (6): 1318-26.

Hashimoto K. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: an historical overview and future directions. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010; 64 (4): 341-57.

Hasler G, Drevets WC, Gould TD, Gottesman II, Manji HK. Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders. *Biol Psychiatry*. 2006; 15; 60 (2): 93-105.

- Heaton RK. The Wisconsin Card Sorting Test Manual. Odessa: Psychological Assessment Resources, 1981.
- Henin A, Biederman J, Mick E, Sachs GS, Hirschfeld-Becker DR, Siegel RS, McMurrich S, Grandin L, Nierenberg AA. Psychopathology in the offspring of parents with bipolar disorder: a controlled study. *Biol. Psychiatry* 2005; 58: 554-561.
- Hickie IB, Scott J, Hermens DF, Scott EM, Naismith SL, Guastella AJ, Glozier N, McGorry PD. Clinical classification in mental health at the cross-roads: which direction next? *BMC Med.* 2013; 11: 125.
- Hıdıroğlu C, Demirci Esen Ö, Tunca Z, Neslihan Gürz Yalçın S, Lombardo L, Glahn DC, Özerdem A.J Can risk-taking be an endophenotype for bipolar disorder? A study on patients with bipolar disorder type I and their first-degree relatives. *Int Neuropsychol Soc.* 2013; 19 (4): 474-82.
- Hoekstra R, Fekkes D, Peplinkhuizen L, Loonen AJ, Tuinier S, Verhoeven WM. Nitric oxide and neopterin in bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology* 2006; 54 (1): 75-81.
- Holmes E, Tsang TM, Huang JT, Leweke FM, Koethe D, Gerth CW, Nolden BM, Gross S, Schreiber D, Nicholson JK, Bahn S. Metabolic profiling of CSF: evidence that early intervention may impact on disease progression and outcome in schizophrenia. *PLoS Med* 2006; 3 (8): e327.
- Hope S, Melle I, Aukrust P, Steen NE, Birkenaes AB, Lorentzen S, Agartz I, Ueland T, Andreassen OA. Similar immune profile in bipolar disorder and schizophrenia: selective increase in soluble tumor necrosis factor receptor I and von Willebrand factor. *Bipolar Disord.* 2009; 11 (7): 726-34.
- Hope S, Dieset I, Agartz I, Steen N, Ueland T, Melle I, Aukrust P, Andreassen O. 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.
- Houshmand K, Bräunig P, Gauggel S, Kliesow K, Sarkar R, Krüger S. Emotional vulnerability and cognitive control in patients with bipolar disorder and their healthy siblings: a pilot study. *Acta Neuropsychiatr.* 2010; 22 (2): 54-62.
- Howes OD, Lim S, Theologos G, Yung AR, Goodwin GM, McGuire P. A comprehensive review and model of putative prodromal features of bipolar affective disorder. *Psychol Med.* 2011; 41 (8): 1567-77.
- Hsu JW, Lirng JF, Wang SJ, Lin CL, Yang KC, Liao MH, Chou YH. Association of thalamic serotonin transporter and interleukin-10 in bipolar I disorder: a SPECT study. *Bipolar Disord.* 2014; 16 (3): 241-8.
- Hutter RV. At last-worldwide agreement on the staging of cancer. *Arch Surg* 1987; 122 (11): 1235-9.
- Huxley N, Baldessarini RJ. Disability and its treatment in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord.* 2007; 9 (1-2): 183-96.
- Imhof A, Froehlich M, Brenner H, Boeing H, Pepys MB, Koenig W. Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet* 2001. 357: 763-767.

## 204 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Isgren A, Jakobsson J, Pålsson E, Ekman CJ, Johansson AG, Sellgren C, Blennow K, Zetterberg H, Landén M. Increased cerebrospinal fluid interleukin-8 in bipolar disorder patients associated with lithium and antipsychotic treatment. *Brain Behav Immun.* 2015; 43: 198-204.

Jamrozinski K, Gruber O, Kemmer C, Falkai P, Scherk H. Neurocognitive functions in euthymic bipolar patients. *Acta Psychiatr Scand.* 2009; 119 (5): 365-74.

Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Maser J, Rice JA, Solomon DA, Keller MB. The comparative clinical phenotype and long term longitudinal episode course of bipolar I and II: a clinical spectrum or distinct disorders? *J Affect Disord* 2003; 73: 19-32.

Juster RP, McEwen BS, Lupien SJ. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2010; 35 (1): 2-16.

Justo LP, Soares BG, Calil HM. Family interventions for bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 (4): CD005167.

Karege F, Bondolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry JM, Bertschy G. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biological Psychiatry* 2005; 57 (9): 1068-72.

Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, Kauer-Sant'anna M, Grassi-Oliveira R, Post RM. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev* 2008-a; 32 (4): 675-92.

Kapczinski F, Frey BN, Kauer-Sant'Anna M, Grassi-Oliveira R. Brain-derived neurotrophic factor and neuroplasticity in bipolar disorder. *Expert Rev Neurother* 2008-b; 8: 1101-1113.

Kapczinski F, Frey BN, Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Cunha AB, Post RM. Increased oxidative stress as a mechanism for decreased BDNF levels in acute manic episodes. *Rev Bras Psiquiatr.* 2008-c; 30 (3): 243-5.

Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Grassi-Oliveira R, Colom F, Berk M. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother* 2009-a; 9 (7): 957-66.

Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Brietzke E, Vázquez GH, Vieta E, Berk M. The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009-b; 33 (8): 1366-71.

Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, Magalhaes PV, Kauer-Sant'Anna M, Klamt F, Pasquali MA, Quevedo J, Gama CS, Post R. A systemic toxicity index developed to assess peripheral changes in mood episodes. *Mol Psychiatry.* 2010; 15 (8): 784-6.

Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, Magalhaes PV, Kauer-Sant'Anna M, Klamt F, Moreira JC, de Bittencourt Pasquali MA, Fries GR, Quevedo J, Gama CS, Post R. Peripheral biomarkers and illness activity in bipolar disorder. *J Psychiatr Res.* 2011; 45 (2): 156-61.

Kapczinski F, Magalhães PV, Balanzá-Martinez V, Dias VV, Frangou S, Gama CS, Gonzalez-Pinto A, Grande I, Ha K, Kauer-Sant'Anna M, Kunz M, Kupka R, Leboyer M, Lopez-Jaramillo C, Post RM, Rybakowski JK, Scott J, Strejilevitch S, Tohen M, Vazquez G, Yatham L, Vieta E, Berk M. Staging systems in bipolar disorder: an International Society for Bipolar Disorders Task Force Report. *Acta Psychiatr Scand.* 2014; 130 (5): 354-63.

Karlamangla AS, Singer BH, McEwen BS, Rowe JW, Seeman TE. Allostatic load as a predictor of functional decline. MacArthur studies of successful aging *J Clin Epidemiol* 2002; 55 (7): 696-710.

Karlamangla AS, Singer BH, Greendale GA, Seeman TE. Increase in epinephrine excretion is associated with cognitive decline in elderly men: MacArthur studies of successful aging. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30 (5): 453-60.

Karlamangla AS, Singer BH, Seeman TE. Reduction in allostatic load in older adults is associated with lower all-cause mortality risk: MacArthur studies of successful aging. *Psychosom Med* 2006; 68 (3): 500-7.

Kauer-Sant'Anna M, Tramontina J, Andreazza AC, Cereser K, da Costa S, Santin A, Yatham LN, Kapczinski F. Traumatic life events in bipolar disorder: impact on BDNF levels and psychopathology. *Bipolar Disord.* 2007; 9 (1): 128-35.

Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ, Lam RW, Young LT, Yatham LN. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early-vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009-a; 12 (4): 447-58.

Kauer-Sant'Anna M, Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Functional outcomes in first-episode patients with bipolar disorder: a prospective study from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania project. *Compr Psychiatry.* 2009-b; 50 (1): 1-8.

Kéri S, Kelemen O, Benedek G, Janka Z. Different trait markers for schizophrenia and bipolar disorder: a neurocognitive approach. *Psychol Med.* 2001; 31 (5): 915-22.

Kessing LV, Mortensen PB, Bolwig TG. Clinical definitions of sensitisation in affective disorder: a case register study of prevalence and prediction. *J Affect Disord* 1998; 47 (1-3): 31-9.

Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK, Angst J. The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders - a life-long perspective. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 109: 339-344.

## 206 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 8-19.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62 (6): 593-602.
- Ketter TA, Houston JP, Adams DH, Risser RC, Meyers AL, Williamson DJ, Tohen M. Differential efficacy of olanzapine and lithium in preventing manic or mixed recurrence in patients with bipolar I disorder based on number of previous manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 95-101.
- Khairova R, Pawar R, Salvatore G, Juruena MF, de Sousa RT, Soeiro-de-Souza MG, Salvador M, Zarate CA, Gattaz WF, Machado-Vieira R.. Effects of lithium on oxidative stress parameters in healthy subjects. *Mol Med Report* 2012; 5 (3): 680-2.
- Kiesepää T, Partonen T, Haukka J, Kaprio J, Lönnqvist J. High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins. *American Journal of Psychiatry* 2004; 161: 1814-1821.
- Kim YK., Jung HG, Myint AM, Kim H, Park SH. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 2007-a; 104: 91-95.
- Kim YJ, Ko HH, Han, ES, Lee CS. Lamotrigine inhibition of rotenone- or 1-methyl-4-phenylpyridinium-induced mitochondrial damage and cell death. *Brain Res. Bull.* 2007-b; 71: 633-640.
- Konradi C, Eaton M, MacDonald ML Walsh J, Benes FM, Heckers S. Molecular evidence for mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry* 2004; 61: 300-308.
- Kulkarni S, Jain S, Janardhan Reddy YC, Kumar KJ, Kandavel T. Impairment of verbal learning and memory and executive function in unaffected siblings of probands with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2010; 12 (6): 647-56.
- Kunz M, Gama CS, Andreazza AC, et al. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in different phases of bipolar disorder and in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32 (7): 1677-81.
- Kunz M, Ceresér KM, Goi PD, Fries GR, Teixeira AL, Fernandes BS, Belmonte-de-Abreu PS, Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Gama CS. Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$  in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences in pro- and anti-inflammatory balance. *Rev Bras Psiquiatr.* 2011; 33 (3): 268-74.
- Kupfer DJ. The increasing medical burden in bipolar disorder. *JAMA* 2005; 293 (20): 2528-30.
- Kurtz MM, Gerraty RT. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology.* 2009; 23 (5): 551-62.

Lackner N, Mangge H, Reininghaus EZ, McIntyre RS, Bengesser SA, Birner A, Reininghaus B, Kapfhammer HP, Wallner-Liebmann SJ. Body fat distribution and associations with metabolic and clinical characteristics in bipolar individuals. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2014 Nov 8. [Epub ahead of print].

Lagopoulos J, Hermens DF, Hatton SN, Battisti RA, Tobias-Webb J, White D, Naismith SL, Scott EM, Ryder WJ, Bennett MR, Hickie IB. Microstructural white matter changes are correlated with the stage of psychiatric illness. *Transl Psychiatry*. 2013; 3: e248.

Lakhan SE, Vieira K, Hamlat E. Biomarkers in psychiatry: drawbacks and potential for misuse. *Int Arch Med* 2010; 3: 1.

Lang UE, Hellweg R, Seifert F, Schubert F, Gallinat J. Correlation between serum brain-derived neurotrophic factor level and an in vivo marker of cortical integrity. *Biol. Psychiatry* 2007; 62 (5), 530-535.

Langan C, McDonald C. Neurobiological trait abnormalities in bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2009; 14 (9): 833-46.

Lanquillon, S., Krieg, J.C., Bening-Abu-Shach, U., Vedder, H., 2000. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2000. 22, 370–379.

Leboyer M, Soreca I, Scott J, Frye M, Henry C, Tamouza R, Kupfer DJ. Can bipolar disorder be viewed as a multisystem inflammatory disease? *J. Affect. Disord*. 2012; 141 (1), 1-10.

Lee RS, Hermens DF, Scott J, Redoblado-Hodge MA, Naismith SL, Lagopoulos J, Griffiths KR, Porter MA, Hickie IB. A meta-analysis of neuropsychological functioning in first-episode bipolar disorders. *J Psychiatr Res*. 2014; 57: 1-11.

Leopold K, Ritter P, Correll CU, Marx C, Özgürdal S, Juckel G, Bauer M, Pfennig A. Risk constellations prior to the development of bipolar disorders: rationale of a new risk assessment tool. *J Affect Disord*. 2012; 136 (3): 1000-10.

Levine RL, Garland D, Oliver DN, Amici A, Climent I, Lenz A et al. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods in Enzymology* 1990; 186: 464-78.

Levy B, Weiss RD. Neurocognitive impairment and psychosis in bipolar I disorder during early remission from an acute episode of mood disturbance. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71 (2): 201-6.

Lewandowski KE, Cohen BM, Ongur D. Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med*. 2011; 41 (2): 225-41.

Lezak MD. Neuropsychological Assessment, 3rd edition. New York: Oxford University Press, 1995.

Lezak M, Howienson D, Loring D, Hannay H, Fischer J. Neuropsychological Assessment. Oxford University Press, 2004.

## 208 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Li H, Hong W, Zhang C, Wu Z, Wang Z, Yuan C, Li Z, Huang J, Lin Z, Fang Y. IL-23 and TGF- $\beta$ 1 levels as potential predictive biomarkers in treatment of bipolar I disorder with acute manic episode. *J Affect Disord.* 2015; 174C: 361-366.
- Li XB, Tang YL, Wang CY, de Leon J. Clozapine for treatment-resistant bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord.* 2015 (en prensa).
- Li Z, Zhang C, Fan J, Yuan C, Huang J, Chen J, Yi Z, Wang Z, Hong W, Wang Y, Lu W, Guan Y, Wu Z, Su Y, Cao L, Hu Y, Hao Y, Liu M, Yu S, Cui D, Xu L, Song Y, Fang Y. Brain-derived neurotrophic factor levels and bipolar disorder in patients in their first depressive episode: 3-year prospective longitudinal study. *Br J Psychiatry.* 2014; 205 (1): 29-35.
- Lin PY. State-dependent decrease in levels of brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: a meta-analytic study. *Neurosci Lett* 2009; 466: 139-143.
- Liu HC, Yang YY, Chou YM, Chen KP, Shen WW, Leu SJ. Immunologic variables in acute mania of bipolar disorder. *J Neuroimmunol.* 2004; 150 (1-2): 116-22.
- López-Jaramillo C, Lopera-Vásquez J, Gallo A, Ospina-Duque J, Bell V, Torrent C, Martínez-Arán A, Vieta E. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar Disord.* 2010; 12 (5): 557-67.
- Lu B, Pang PT, Woo NH. The yin and yang of neurotrophin action. *Nat Rev Neurosci.* 2005; 6 (8): 603-14.
- Luby JL, Navsaria N. Pediatric bipolar disorder: evidence for prodromal states and early markers. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines* 2010; 51: 459-471.
- Lucas-Carrasco R. The WHO quality of life (WHOQOL) questionnaire: Spanish development and validation studies. *Qual Life Res.* 2012; 21 (1): 161-5.
- Lundborg C, Hahn-Zoric M, Biber B, Hansson E. Glial cell line-derived neurotrophic factor is increased in cerebrospinal fluid but decreased in blood during long-term pain. *J. Neuroimmunol.* 2010; 220 (1-2), 108-113.
- Lysaker PH, Buck KD. Neurocognitive deficits as a barrier to psychosocial function in schizophrenia: effects on learning, coping, & self-concept. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2007; 45 (7): 24-30.
- Machado-Vieira R, Dietrich MO, Leke R, Cereser VH, Zanatto V, Kapczinski F, et al. Decreased plasma brain derived neurotrophic factor levels in unmedicated bipolar patients during manic episode. *Biol Psychiatry* 2007-a; 61: 142-144.
- Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI, Zanatto V, Cereser V Jr, da Silva Vargas R, Kapczinski F, Portela LV, Souza DO, Salvador M, Gentil V. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated

bipolar subjects during initial manic episode: a possible role for lithium antioxidant effects. *Neurosci Lett* 2007-b; 421 (1): 33-6.

Maes M, Ruckoanich P, Chang YS, Mahanonda N, Berk M. Multiple aberrations in shared inflammatory and oxidative & nitrosative stress (IO&NS) pathways explain the co-association of depression and cardiovascular disorder (CVD), and the increased risk for CVD and due mortality in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011; 35 (3): 769-83.

Magalhães PV, Kapczinski F, Nierenberg AA, Deckersbach T, Weisinger D, Dodd S, Berk M. Illness burden and medical comorbidity in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 2012-a; 125 (4), 303-308.

Magalhães PV, Jansen K, Pinheiro RT, Colpo GD, da Motta LL, Klamt F, da Silva RA, Kapczinski F. Peripheral oxidative damage in early-stage mood disorders: a nested population-based case-control study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012-b; 15 (8): 1043-50.

Mahon K, Perez-Rodriguez MM, Gunawardane N, Burdick KE. Dimensional endophenotypes in bipolar disorder: affective dysregulation and psychosis proneness. *J Affect Disord*. 2013-a; 151 (2): 695-701.

Mahon K, Burdick KE, Ikuta T, Braga RJ, Gruner P, Malhotra AK, Szeszko PR. Abnormal temporal lobe white matter as a biomarker for genetic risk of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2013-b; 73 (2): 177-82.

Malhi GS, Rosenberg DR, Gershon S. Staging a protest! *Bipolar Disord*. 2014; 16 (7): 776-9.

Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell PB, Vieta E, Sachdev P. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord*. 2007; 9, 114-25.

Mandelli L, Serretti A, Marino E, Pirovano A, Calati R, Colombo C. Interaction between serotonin transporter gene, catechol-O-methyltransferase gene and stressful life events in mood disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10 (4): 437-47.

Manji HK, Quiroz JA, Sporn J, Payne JL, Denicoff K, A Gray N, Zarate CA Jr, Charney DS. Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry*. 2003; 53 (8): 707-742.

Manji H, Kato T, Di Prospero NA, Ness S, Beal MF, Krams M, Chen G. Impaired mitochondrial function in psychiatric disorders. *Nat. Rev. Neurosci*. 2012; 13 (5): 293-307.

Manning PJ, Sutherland WH, McGrath MM, de Jong SA, Walker RJ, Williams MJ. 2008. Postprandial cytokine concentrations and meal composition in obese and lean women. *Obesity* 2008. 16: 2046-2052.

Mansur RB, Brietzke E. The “selfish brain” hypothesis for metabolic abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Trends Psychiatry Psychother* 2012; 34 (3): 121-8.

## 210 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Mansur RB, Cha DS, Asevedo E, McIntyre RS, Brietzke E. Selfish brain and neuroprogression in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013; 43: 66-71.

Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Reinares M, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord* 2004-a; 6: 224-232.

Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004-b; 161: 262-270.

Martinez-Aran A, Vieta E, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M, et al. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord* 2007; 9: 103-113.

Martino DJ, Strejilevich SA, Scápola M, Igoa A, Marengo E, Ais ED, Perinot L. Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2008; 109 (1-2): 149-56.

Martino DJ, Marengo E, Igoa A, Scápola M, Ais ED, Perinot L, Strejilevich SA. Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: a prospective 1 year follow-up study. *J Affect Disord*. 2009; 116 (1-2): 37-42.

Martino DJ, Strejilevich SA, Marengo E, Igoa A, Fassi G, Teitelbaum J, Caravotta P. Relationship between neurocognitive functioning and episode recurrences in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2013; 147 (1-3): 345-51.

Martinsson L, Wei Y, Xu D, Melas PA, Mathé AA, Schalling M, Lavebratt C, Backlund L. Long-term lithium treatment in bipolar disorder is associated with longer leukocyte telomeres. *Transl Psychiatry*. 2013; 3: e261.

Marwaha S, Durrani A, Singh S. Employment outcomes in people with bipolar disorder: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2013; 128 (3): 179-93.

Mazaira S. Haematological adverse effects caused by psychiatric drugs. *Vertex*. 2008; 19 (82): 378-86.

Mazzarini L, Pacchiarotti I, Colom F, Sani G, Kotzalidis GD, Rosa AR, Sanna L, De Rossi P, Girardi N, Bonnin CM, Sanchez-Moreno J, Vazquez GH, Gasto C, Tatarelli R, Vieta E. Predominant polarity and temperament in bipolar and unipolar affective disorders. *J Affect Disord*. 2009; 119 (1-3): 28-33.

McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med* 1993; 153 (18): 2093-101.

McEwen BS, Wingfield JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm Behav*. 2003; 43 (1): 2-15.

McEwen BS. Interacting mediators of allostasis and allostatic load: towards an understanding of resilience in aging. *Metabolism* 2003; 52 (10 Suppl 2): 10-6.

McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry* 2006; 40 (8): 616-622.

McGorry P, Phillips L, Nelson B, Leicester S, Baker K, Krstev H et al. A double-blind, placebo controlled randomized trial of low-dose risperidone, cognitive-behavioural therapy, and befriending in young people with subthreshold symptoms at incipient risk of psychotic disorder: six month outcome data. *Schizophr Bull* 2007-a; 33 (2): 446.

McGorry PD, Purcell R, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ. Clinical staging: a heuristic model for psychiatry and youth mental health. *Med J Aust* 2007-b; 187 (7 Suppl): S40-S42

McGorry PD. Staging in neuropsychiatry: a heuristic model for understanding, prevention and treatment. *Neurotox Res* 2010; 18 (3-4): 244-55.

McGuffin P, Rijsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60 (5): 497-502.

McIntyre RS, Konarski JZ, Soczynska JK, Wilkins K, Panjwani G, Bouffard B, Bottas A, Kennedy SH. Medical comorbidity in bipolar disorder: implications for functional outcomes and health service utilization. *Psychiatr Serv* 2006; 57 (8): 1140-4.

Mendlowicz MV, Jean-Louis G, Kelsoe JR, Akiskal HS. A comparison of recovered bipolar patients, healthy relatives of bipolar probands, and normal controls using the short TEMPS-A. *J Affect Disord*. 2005; 85 (1-2): 147-51.

Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, Viana MC, Andrade LH, Hu C, Karam EG, Ladea M, Medina-Mora ME, Ono Y, Posada-Villa J, Sagar R, Wells JE, Zarkov Z. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68 (3): 241-51.

Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009; 65 (9): 732-41.

Miskowiak K, Vinberg M, Christensen EM, Kessing LV. Is there a difference in subjective experience of cognitive function in patients with unipolar disorder versus bipolar disorder? *Nord J Psychiatry*. 2012; 66 (6): 389-95.

Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine Alterations in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis of 30 Studies. *Biol Psychiatry* 2013; 74: 15-25.

Monteleone P, Serritella C, Martiadis V, Maj M. Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in both depressed and euthymic patients with unipolar depression and in euthymic patients with bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord*. 2008; 10 (1): 95-100.

## 212 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Moore PB, Shepherd DJ, Eccleston D, Macmillan IC, Goswami U, McAllister VL, Ferrier IN. Cerebral white matter lesions in bipolar affective disorder: relationship to outcome. *The British Journal of Psychiatry* 2001; 178: 172-176.

Moorhead TW, McKirdy J, Sussmann JE, Hall J, Lawrie SM, Johnstone EC, McIntosh AM. Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 2007; 62: 894-900.

Mortensen PB, Pedersen CB, Melbye M, Mors O, Ewald H. Individual and familial risk factors for bipolar affective disorders in Denmark. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60 (12): 1209-15.

Munkholm K, Vinberg M, Vedel Kessing L. Cytokines in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* . 2013; 10; 144 (1-2): 16-27.

Munkholm K, Weikop P, Kessing LV, Vinberg M. Elevated levels of IL-6 and IL-18 in manic and hypomanic states in rapid cycling bipolar disorder patients. *Brain Behav Immun*. 2015; 43: 205-13.

Mur M, Portella MJ, Martinez-Aran A, Pifarre J, Vieta E. Persistent neuropsychological deficit in euthymic bipolar patients: executive function as a core deficit. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (7): 1078-86.

Murray CJ, Vos T, Lozano R et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2197-2223.

Naik E, Dixit VM. 2011. Mitochondrial reactive oxygen species drive proinflammatory cytokine production. *Journal of Experimental Medicine* 2011; 208: 417-420.

Nehra R, Chakrabarti S, Pradhan BK, Khehra N. Comparison of cognitive functions between first- and multi-episode bipolar affective disorders. *J Affect Disord* 2006; 93: 185-192.

Nehra R, Grover S, Sharma S, Sharma A, Sarkar S. Neuro-cognitive functioning in unaffected siblings of patients with bipolar disorder: Comparison with bipolar patients and healthy controls. *Indian J Psychiatry*. 2014; 56 (3): 283-8.

Nery FG, Monkul ES, Hatch JP, Fonseca M, Zunta-Soares GB, Frey BN, Bowden CL, Soares JC. Celecoxib as an adjunct in the treatment of depressive or mixed episodes of bipolar disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Hum. Psychopharmacol*. 2008; 23 (2), 87-94.

Nery FG, Monkul ES, Lafer B. Gray matter abnormalities as brain structural vulnerability factors for bipolar disorder: A review of neuroimaging studies of individuals at high genetic risk for bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 2013; 47 (12): 1124-35.

O'Brien SM, Scully P, Scott LV, Dinan TG. Cytokine profiles in bipolar affective disorder: focus on acutely ill patients. *J Affect Disord* 2006; 90 (2-3): 263-7.

- Oliveira GS, Ceresér KM, Fernandes BS, Kauer-Sant'Anna M, FriesGR, Stertz L, et al. Decreased brain-derived neurotrophic factor in medicated and drug-free bipolar patients. *J Psychiatr Res* 2009; 43: 1171-1174.
- Olmez I, Ozyurt H. Reactive oxygen species and ischemic cerebrovascular disease. *Neurochem. Int.* 2012; 60 (2): 208-212.
- Ortiz-Dominguez A, Hernandez ME, Berlanga C, Gutiérrez-Mora D, Moreno J, Heinze G, Pavón L. Immune variations in bipolar disorder: phasic differences. *Bipolar Disord* 2007; 9 (6): 596-602.
- Osterrieth PA. Filetest de copie d'une figure complex: Contribution a l'etude de la perception et de la memoire. The test of copying a complex figure: A contribution to the study of perception and memory. *Archives de Psychologie.* 1944; 30: 286-356.
- Ozcan ME, Gulec M, Ozerol E, Polat R, Akyol O. Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders. *Int Clin Psychopharmacol.* 2004; 19 (2): 89-95.
- Padmos RC, Hillegers MH, Knijff EM, Vonk R, Bouvy A, Staal FJ, de Ridder D, Kupka RW, NolenWA, Drexhage HA. A discriminating messenger RNA signature for bipolar disorder formed by an aberrant expression of inflammatory genes in monocytes. *Archives of General Psychiatry* 2008; 65 (4): 395-407.
- Pan W, Bank sWA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology* 1998; 37(12): 1553-61.
- Pandya CD, Howell KR, Pillai A. Antioxidants as potential therapeutics for neuropsychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013; 1; 46:214-23.
- Perna G, Vanni G, Di Chiaro NV, Cavedini P, Caldirola D. Childhood trauma, temperament, and character in subjects with major depressive disorder and bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis.* 2014; 202 (9): 695-8.
- Peña J. Inmunología. 2003. Capítulo 9: Citocinas y quimiocinas.
- Perlis RH, Dennehy EB, Miklowitz DJ et al. Retrospective age at onset of bipolar disorder and outcome during twoyear follow-up: results from the STEP-BD study. *Bipolar Disord* 2009; 11: 391-400.
- Peters A, Schweiger U, Pellerin L, Hubold C, Oltmanns KM, Conrad M, Schultes B, Born J, Fehm HL. The selfish brain: competition for energy resources. *Neurosci Biobehav Rev.* 2004; 28 (2): 143-80.
- Pfaffenseller B, Fries GR, Wollenhaupt-Aguiar B, Colpo GD, Stertz L, Panizzutti B, Magalhães PV, Kapczinski F. Neurotrophins, inflammation and oxidative stress as illness activity biomarkers in bipolar disorder. *Expert Rev Neurother.* 2013; 13 (7): 827-42.
- Pfaffenseller B, Wollenhaupt-Aguiar B, Fries GR, Colpo GD, Burque RK, Bristot G, Ferrari P, Ceresér KM, Rosa AR, Klant F, Kapczinski F. Impaired endoplasmic reticulum stress response in bipolar disorder: cellular evidence of illness progression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014; 17 (9): 1453-63.

## 214 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Piccinni A, Veltri A, Costanzo D, Vanelli F, Franceschini C, Moroni I, Domenici L, Origlia N, Marazziti D, Akiskal HS, Dell'Osso L. Decreased plasma levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) during mixed episodes of bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2015; 171: 167-70.
- Pillai A, Kale A, Joshi S, Naphade N, Raju MS, Nasrallah H, Mahadik SP. Decreased BDNF levels in CSF of drug-naive first-episode psychotic subjects: correlation with plasma BDNF and psychopathology. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010; 13 (4): 535-9.
- Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, Rifai N, Rimm EB. Leisure- time physical activity and reduced plasma levels of obesity-related inflammatory markers. *Obesity Research* 2003; 11: 1055-1064.
- Pollmacher T, Haack M, Schuld A, Kraus T, Hinze-Selch D. Effects of antipsychotic drugs on cytokine networks. *Journal of Psychiatric Research* 2000; 34: 369-382.
- Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, Mueller K, Schoenknecht P, Schroeter ML. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: A systematic & quantitative meta-analysis. *J Affect Disord.* 2014; 174C: 432-440.
- Poppitt SD, Keogh GF, Lithander FE, Wang Y, Mulvey TB, Chan YK, McArdle BH, Cooper GJ. Postprandial response of adiponectin, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and C-reactive protein to a high-fat dietary load. *Nutrition* 2008; 24: 322-329.
- Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry* 1992; 149 (8): 999-1010.
- Post RM. Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicality, and tolerance phenomena. *Neurosci Biobehav Rev* 2007-a; 31 (6): 858-73.
- Post RM. Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: clinical and theoretical implications. *J Psychiatr Res.* 2007-b; 41(12): 979-990.
- Post RM. Mechanisms of illness progression in the recurrent affective disorders. *Neurotox Res.* 2010; 18 (3-4): 256-71.
- Post RM, Fleming J, Kapczynski F. Neurobiological correlates of illness progression in the recurrent affective disorders. *J Psychiatr Res.* 2012; 46 (5): 561-73.
- Price LH, Kao HT, Burgers DE, Carpenter LL, Tyrka AR. Telomeres and early-life stress: an overview. *Biol Psychiatry.* 2013; 73 (1): 15-23.
- Prilipko LL. Biological studies of schizophrenia in Europe. *Schizophr Bull* 1986; 12 (1): 83-100.
- Puntmann VO. How-to guide on biomarkers: biomarker definitions, validation and applications with examples from cardiovascular disease. *Postgrad. Med. J.* 2009; 85 (1008): 538-45.

- Raffa M, Barhoumi S, Atig F, Fendri C, Kerkeni A, Mechri A. Reduced antioxidant defense systems in schizophrenia and bipolar I disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2012; 39 (2): 371-375.
- Raghavendra PB, Lee E, Parameswaran N. Regulation of macrophage biology by lithium: a new look at an old drug. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2014; 9 (3): 277-84.
- Ranjekar PK, Hinge A, Hegde MV, Ghate M, Kale A, Sitasawad S, Wagh UV, Debsikdar VB, Mahadik SP. Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. *Psychiatry Res.* 2003; 121 (2): 109-122.
- Ramos Brieva JA, Cordero Villafáfila A. Validacion de la versión castellana de la Escala de Hamilton para la Depresión. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1986; 14: 324-334.
- Rapaport MH, Manji HK. The effects of lithium on ex vivo cytokine production. *Biol Psychiatry.* 2001; 50 (3): 217-24.
- Rasic D, Hajek T, Alda M, Uher R. Risk of mental illness in offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: a meta-analysis of family high-risk studies. *Schizophr Bull.* 2014; 40 (1): 28-38.
- Ratheesh A, Lin A, Nelson B, Wood SJ, Brewer W, Betts J, Berk M, McGorry P, Yung AR, Bechdolf A. Neurocognitive functioning in the prodrome of mania--an exploratory study. *J Affect Disord.* 2013; 147 (1-3): 441-5.
- Rege S, Hodgkinson SJ. Immune dysregulation and autoimmunity in bipolar disorder: Synthesis of the evidence and its clinical application. *Aust N Z J Psychiatry.* 2013; 47 (12): 1136-51.
- Regier DA, Narrow WE, Kuhl EA, Kupfer DJ. The conceptual development of DSM-V. *Am J Psychiatry* 2009; 166 (6): 645-650.
- Reichenberg A, Harvey PD, Bowie CR, Mojtabai R, Rabinowitz J, Heaton RK, Bromet E. Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders. *Schizophr Bull.* 2009; 35 (5): 1022-9.
- Reinares M, Colom F, Sanchez-Moreno J, Torrent C, Martinez-Aran A, Comes M, et al. Impact of caregiver group psychoeducation on the course and outcome of bipolar patients in remission: a randomized controlled trial. *Bipolar Disord* 2008; 10 (4): 511-9.
- Reinares M, Colom F, Rosa AR, Bonnín CM, Franco C, Solé B, Kapczinski F, Vieta E. The impact of staging bipolar disorder on treatment outcome of family psychoeducation. *J Affect Disord.* 2010; 123 (1-3): 81-6.

## 216 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Reinares M, Papachristou E, Harvey P, Mar Bonnín C, Sánchez-Moreno J, Torrent C, Ayuso-Mateos JL, Ploubidis GB, Vieta E, Frangou S. Towards a clinical staging for bipolar disorder: defining patient subtypes based on functional outcome. *J Affect Disord*. 2013; 144 (1-2): 65-71.

Reitan RM. Validity of the Trailmaking Test as an indication of organic brain damage. *Percept Mot Skills* 1958; 8: 271-276.

Reitan RM, Wolfson D. The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and clinical interpretation. Tucson: *Neuropsychology Press*, 1993.

Remlinger-Molenda A, Wójciak P, Michalak M, Rybakowski J. Activity of selected cytokines in bipolar patients during manic and depressive episodes. *Psychiatr Pol*. 2012-a; 46 (4): 599-611.

Remlinger-Molenda A, Wojciak P, Michalak M, Karczewski J, Rybakowski JK. Selected cytokine profiles during remission in bipolar patients. *Neuropsychobiology*. 2012-b; 66 (3): 193-8.

Rizzo LB, Do Prado CH, Grassi-Oliveira R, Wieck A, Correa BL, Teixeira AL, Bauer ME. Immunosenescence is associated with human cytomegalovirus and shortened telomeres in type I bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2013; 15 (8): 832-8.

Rizzo LB, Costa LG, Mansur RB, Swardfager W, Belangero SI, Grassi-Oliveira R, McIntyre RS, Bauer ME, Brietzke E. The theory of bipolar disorder as an illness of accelerated aging: Implications for clinical care and research. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014; 42 C: 157-169.

Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006; 93: 105-115.

Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord*. 2006; 8 (2): 103-16.

Rosa AR, Frey BN, Andreazza AC, Ceresér KM, Cunha AB, Quevedo J, Santin A, Gottfried C, Gonçalves CA, Vieta E, Kapczinski F. Increased serum glial cell line-derived neurotrophic factor immunocontent during manic and depressive episodes in individuals with bipolar disorder. *Neurosci. Lett*. 2006; 407 (2): 146-150.

Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, Comes M, Colom F, Van Riel W, Ayuso-Mateos JL, Kapczinski F, Vieta E. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2007; 3: 5.

Rosa AR, Bonnín CM, Vázquez GH, Reinares M, Solé B, Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, González-Pinto A, Sánchez-Moreno J, Vieta E. Functional impairment in bipolar II disorder: is it as disabling as bipolar I? *J Affect Disord*. 2010; 127 (1-3): 71-6.

- Rosa AR, González-Ortega I, González- Pinto A, Echeburúa E, Comes M, Martínez-Àran A, Ugarte A, Fernández M, Vieta E. One-year psychosocial functioning in patients in the early vs late stage of bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 2012; 125 (4): 335-341.
- Rosa AR, Mercadé C, Sánchez-Moreno J, Solé B, Mar Bonnin CD, Torrent C, Grande I, Sugranyes G, Popovic D, Salamero M, Kapczinski F, Vieta E, Martinez-Aran A. Validity and reliability of a rating scale on subjective cognitive deficits in bipolar disorder (COBRA). *J Affect Disord* 2013; 150 (1): 29-36.
- Rosa AR, Magalhães PV, Czepielewski L, Sulzbach MV, Goi PD, Vieta E, Gama CS, Kapczinski F. Clinical staging in bipolar disorder: focus on cognition and functioning. *J Clin Psychiatry.* 2014; 75 (5): 450-6.
- Rose MR, 1991. *Evolutionary Biology of Aging.* Oxford University Press, New York.
- Rosenblat JD, Cha DS, Mansur RB, McIntyre RS. Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014; 53: 23-34.
- Rund BR, Landro NI, Orbeck AL. Stability in cognitive dysfunctions in schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 1997; 69: 131-141.
- Rybakowski JK.. Antiviral and immunomodulatory effect of lithium. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 159-164.
- Rybakowski JK, Suwalska A. Excellent lithium responders have normal cognitive functions and plasma BDNF levels. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2010; 13 (5): 617-622.
- Salazar-Fraile J, Balanzá-Martínez V, Selva-Vera G, Martínez-Aran A, Sánchez-Moreno J, Rubio C, Vieta E, Gómez-Beneyto M, Tabarés-Seisdedos R. Motor speed predicts stability of cognitive deficits in both schizophrenic and bipolar I patients at one- year follow-up. *Eur. J. Psychiat.* 2009; 23 (3): 184-197.
- Salvi V, D'Ambrosio V, Bogetto F, Maina G. Metabolic syndrome in Italian patients with bipolar disorder: a 2-year follow-up study. *J Affect Disord.* 2012; 136 (3): 599-603.
- Samamé C, Martino DJ, Strejilevich SA. Longitudinal course of cognitive deficits in bipolar disorder: a meta-analytic study. *Affect Disord.* 2014; 164: 130-8.
- Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Tabarés-Seisdedos R, Torrent C, Vieta E, Ayuso-Mateos JL. Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychother. Psychosom.* 2009; 78 (5): 285-297.
- Sánchez-Morla EM, Barabash A, Martínez-Vizcaíno V, Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Cabranes-Díaz JA, Baca-Baldomero E, Gómez JL. Comparative study of neurocognitive function in euthymic bipolar patients and stabilized schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* 2009; 169 (3): 220-8.
- Savas HA, Gergerlioglu HS, Armutcu F, et al. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: impact of past episodes. *World J Biol Psychiatry* 2006; 7 (1): 51-5.

## 218 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Savitz J, Solms M, Ramesar R. Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion. *Bipolar Disord.* 2005; 7 (3): 216-35.
- Schloesser RJ, Huang J, Klein PS, Manji HK. Cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33 (1): 110-33.
- Schneider MR, DelBello MP, McNamara RK, Strakowski SM, Adler CM. Neuroprogression in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2012; 14 (4): 356-74.
- Schwarz E, Bahn S. Biomarker discovery in psychiatric disorders. *Electrophoresis* 2008; 29 (13): 2884-90.
- Scola G, Andreazza AC. Current state of biomarkers in bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2014; 16 (12): 514.
- Scott J, Paykel E, Morriss R, Bentall R, Kinderman P, Johnson T, Abbott R, Hayhurst H. Cognitive-behavioural therapy for severe and recurrent bipolar disorders: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 310-320.
- Scott J, Colom F, Vieta E. A meta-analysis of relapse rates with adjunctive psychological therapies compared to usual psychiatric treatment for bipolar disorders. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2007; 10 (1): 123-9.
- Scott J, Scott EM, Hermens DF, Naismith SL, Guastella AJ, White D, Whitwell B, Lagopoulos J, Hickie IB. Functional impairment in adolescents and young adults with emerging mood disorders. *Br J Psychiatry.* 2014; 205 (5): 362-8.
- Seeman TE, Singer BH, Rowe JW, Horwitz RI, McEwen BS. Price of adaptation-allostatic load and its health consequences. MacArthur studies of successful aging. *Arch Intern Med* 1997; 157 (19): 2259-68.
- Seeman TE, McEwen BS, Rowe JW, Singer BH. Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98 (8): 4770-5.
- Seeman TE, Crimmins E, Huang MH, Singer B, Bucur A, Gruenewald T, et al. Cumulative biological risk and socio-economic differences in mortality: MacArthur studies of successful aging. *Soc Sci Med* 2004; 58 (10): 1985-97.
- Seidel EM, Habel U, Finkelmeyer A, Hasmann A, Dobmeier M, Derntl B. Risk or resilience? Empathic abilities in patients with bipolar disorders and their first-degree relatives. *J Psychiatr Res.* 2012; 46 (3): 382-8.
- Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Bulbul F, Uz E, Yumru M. The course of nitric oxide and superoxide dismutase during treatment of bipolar depressive episode. *J. Affect. Disord.* 2008; 107 (1-3), 89-94.

- Selva-Vera G, Balanza-Martinez V, Martínez-Arán A, Rubio C, Daban C, Sánchez-Moreno J, Vieta E, Tabares-Seisdedos R. Bipolar I patients with and without a history of psychotic symptoms: Do they differ in their cognitive functioning? *J Psychiatr Res.* 2007; 41 (3-4): 265-72.
- Shalev I, Entringer S, Wadhwa PD, Wolkowitz OM, Puterman E, Lin J, Epel ES. Stress and telomere biology: a lifespan perspective. *Psychoneuroendocrinology.* 2013; 38 (9): 1835-42.
- Shao L, Martin MV, Watson SJ, Schatzberg A, Akil H, Myers RM, Jones EG, Bunney WE, Vawter MP. Mitochondrial involvement in psychiatric disorders. *Ann Med* 2008; 40 (4): 281-95.
- Shaw JA, Egeland JA, Endicott J, Allen CR, Hostetter AM. A 10-year prospective study of prodromal patterns for bipolar disorder among Amish youth. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psych.* 2005; 44: 1104-1111.
- Silverstone T, McPherson H, Li Q, Doyle T. Deep white matter hyperintensities in patients with bipolar depression, unipolar depression and age-matched control subjects. *Bipolar Disorders* 2003; 5: 53-57.
- Simon NM, Smoller JW, McNamara KL, Maser RS, Zalta AK, Pollack MH, Nierenberg AA, Fava M, Wong KK. Telomere shortening and mood disorders: preliminary support for a chronic stress model of accelerated aging. *Biol Psychiatry.* 2006; 60 (5): 432-5.
- Simon GE, Hunkeler E, Fireman B, Lee JY, Savarino J. Risk of suicide attempt and suicide death in patients treated for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007; 9 (5): 526-30.
- Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A, Birkenaes AB, Engh JA, Hansen CF, Jónsdóttir H, Ringen PA, Opjordsmoen S, Friis S, Andreassen OA. Neurocognitive profiles in bipolar I and bipolar II disorder: differences in pattern and magnitude of dysfunction. *Bipolar Disord.* 2008; 10 (2): 245-55.
- Singh MK, DelBello MP, Stanford KE, Soutullo C, McDonough-Ryan P, McElroy SL, Strakowski SM. Psychopathology in children of bipolar parents. *J Affect Disord.* 2007; 102 (1-3): 131-6.
- Singh I, Rose N. Biomarkers in psychiatry. *Nature* 2009; 460 (7252): 202-207.
- Singh MK, Spielman D, Libby A, Adams E, Acquaye T, Howe M, Kelley R, Reiss A, Chang KD. Neurochemical deficits in the cerebellar vermis in child offspring of parents with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2011; 13 (2): 189-97.
- Siwek M, Sowa-Kućma , Dudek D, Styczeń K, Szewczyk B, Kotarska K, Misztakk P, Pilc A, Wolak M, Nowak G. Oxidative stress markers in affective disorders. *Pharmacol Rep.* 2013-a; 65 (6): 1558-71.
- Siwek M, Dudek D, Styczeń K, Nowak G, Szewczyk B, Sowa-Kuæma M. Markers of oxidation stress in the context of bipolar disorder in comparison with unipolar disorder and control group. Preliminary data. Poster presentation. *International Review of Bipolar Disorders*, Sevilla. 2013-b; 65: 1512-1518.
- Skjelstad DV1, Malt UF, Holte A. Symptoms and signs of the initial prodrome of bipolar disorder: a systematic review. *J Affect Disord.* 2010; 126 (1-2): 1-13.

## 220 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci*. 1995; 15 (3 Pt 1): 1768-1777.

Soares JC, Kochunov P, Monkul ES, Nicoletti MA, Brambilla P, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Lancaster J, Fox P. Structural brain changes in bipolar disorder using deformation in field morphometry. *Neuroreport* 2005; 16: 541-544.

Sobin L. TNM: principles, history and relation to other prognostic factors. *Cancer* 2001; 91: 1589-92.

Sobin L. TNM: evolution and relation to other prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2003; 21: 3-7.

Söderlund J, Olsson SK, Samuelsson M, Walther-Jallow L, Johansson C, Erhardt S, Landén M, Engberg G. Elevation of cerebrospinal fluid interleukin-1 $\beta$  in bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2011; 36 (2): 114-8.

Sodhi, SK, Linder J., Chenard CA, Miller D, Haynes WG, Fiedorowicz JG. Evidence for accelerated vascular aging in bipolar disorder. *J. Psychosom.Res.* 2012; 73, 175-179.

Solé B, Martínez-Arán A, Torrent C, Bonnin CM, Reinares M, Popovic D, Sánchez-Moreno J, Vieta E. Are bipolar II patients cognitively impaired? A systematic review. *Psychol Med*. 2011; 41 (9): 1791-803.

Soreca I, Frank E, Kupfer DJ. The phenomenology of bipolar disorder: what drives the high rate of medical burden and determines long-term prognosis? *Depress Anxiety* 2009; 26: 73-82.

de Sousa RT, van de Bilt MT, Diniz BS, Ladeira RB, Portela LV, Souza DO, Forlenza OV, Gattaz WF, Machado-Vieira R. Lithium increases plasma brain-derived neurotrophic factor in acute bipolar mania: a preliminary 4-week study. *Neurosci. Lett*. 2011; 494 (1): 54-56.

de Sousa RT, Zarate CA Jr, Zanetti MV, Costa AC, Talib LL, Gattaz WF, Machado-Vieira R. Oxidative stress in early stage Bipolar Disorder and the association with response to lithium. *J Psychiatr Res*. 2014; 50: 36-41.

Spreeen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests-administration, norms and commentary, 2<sup>nd</sup> edition. New York: Oxford University Press, 1998.

Sprooten E, Sussmann JE, Clugston A, Peel A, McKirdy J, Moorhead TW, Anderson S, Shand AJ, Giles S, Bastin ME, Hall J, Johnstone EC, Lawrie SM, McIntosh AM. White matter integrity in individuals at high genetic risk of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2011; 70 (4): 350-6.

Stedman TL. Stedman's Medical Dictionary. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Strakowski SM, Williams JR, Fleck DE, Delbello MP. Eight-month functional outcome from mania following a first psychiatric hospitalization. *J Psychiatr Res*. 2000; 34 (3): 193-200.

- Strakowski SM, DelBello MP, Zimmerman ME, Getz GE, Mills NP, Ret J, et al. Ventricular and periventricular structural volumes in first- versus multiple-episode bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159 (11): 1841-7.
- Strakowski SM, Adler CM, Holland SK, Mills NP, Delbello MP, Eliassen JC. Abnormal FMRI brain activation in euthymic bipolar disorder patients during a counting stroop interference task. *Am J Psychiatry* 2005; 162 (9): 1697-705.
- Strejilevich SA, Martino DJ. Cognitive function in adulthood and elderly euthymic bipolar patients: a comparison to test models of cognitive evolution. *J Affect Disord.* 2013; 150 (3): 1188-91.
- Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935; 18: 643-662.
- Su KP, Leu SJ, Yang YY, Shen WW, Chou YM, Tsai SY. Reduced production of interferon-gamma but not interleukin-10 in bipolar mania and subsequent remission. *J Affect Disord.* 2002; 71 (1-3): 205-9.
- Summers M, Papadopoulou K, Bruno S, Cipolotti L, Ron MA. Bipolar I and bipolar II disorder: cognition and emotion processing. *Psychol Med.* 2006; 36 (12): 1799-809.
- Suominen K, Mantere O, Valtonen H, Arvilommi P, Leppämäki S, Paunio T, Isometsä E. Early age at onset of bipolar disorder is associated with more severe clinical features but delayed treatment seeking. *Bipolar Disord.* 2007; 9 (7): 698-705.
- Svendsen AM, Kessing LV, Munkholm K, Vinberg M, Miskowiak KW. Is there an association between subjective and objective measures of cognitive function in patients with affective disorders? *Nord J Psychiatry.* 2012; 66 (4): 248-53.
- Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Dilsaver SC, Morris DD. Differential effect of number of previous episodes of affective disorder on response to lithium or divalproex in acute mania. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1264-1266.
- Sylvia LG, Rabideau DJ, Nierenberg AA, Bowden CL, Friedman ES, Iosifescu DV, Thase ME, Ketter T, Greiter EA, Calabrese JR, Leon AC, Ostacher MJ, Reilly-Harrington N. The effect of personalized guideline-concordant treatment on quality of life and functional impairment in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2014; 169: 144-8.
- Tabarés-Seisdedos R, Salazar J, Selva G, Balanzá V, Ballester F, Cózar R, Leal C, Gómez-Beneyto M. Abnormal motor asymmetry only during bimanual coordination in schizophrenic patients compared to healthy subjects. *Schizophr Res* 2003; 61: 245-253.
- Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Salazar-Fraile J, Selva-Vera G, Rubio G, Mata I, Gómez-Beneyto M, Vieta E. Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *J Affect Disord* 2008, 109: 286-99.

## 222 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Takebayashi M, Hisaoka K, Nishida A, Tsuchioka M, Miyoshi I, Kozuru T, Hikasa S, Okamoto Y, Shinno H, Morinobu S, Yamawaki S. Decreased levels of whole blood glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in remitted patients with mood disorders. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2006; 9 (5), 607-612.

Teixeira AL, Barbosa IG, Diniz BS, Kummer A. Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor: correlation with mood, cognition and motor function. *Biomark Med.* 2010; 4 (6): 871-87.

Teixeira AL, Barbosa IG, Machado-Vieira R, Rizzo LB, Wieck A, Bauer ME. Novel biomarkers for bipolar disorder. *Expert Opin Med Diagn.* 2013; 7 (2):147-59.

Tohen M, Vieta E, Gonzalez-Pinto A, Reed C, Lin D. Baseline characteristics and outcomes in patients with first episode or multiple episodes of acute mania. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 255-261.

Torrent C, Martínez-Arán A, Daban C, Sánchez-Moreno J, Comes M, Goikolea JM, Salamero M, Vieta E. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry.* 2006; 189: 254-9.

Torrent C, Martínez-Arán A, del Mar Bonnin C, Reinares M, Daban C, Solé B, Rosa AR, Tabarés-Seisdedos R, Popovic D, Salamero M, Vieta E. Long-term outcome of cognitive impairment in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2012; 73 (7): e899-905.

Torrent C, del Mar BC, Martínez-Arán A, Valle J, Amann BL, González-Pinto A, Crespo JM, Ibáñez Á, García-Portilla MP, Tabarés-Seisdedos R, Arango C, Colom F, Solé B, Pacchiarotti I, Rosa AR, Ayuso-Mateos JL, Anaya C, Fernández P, Landín-Romero R, Alonso-Lana S, Ortiz-Gil J, Segura B, Barbeito S, Vega P, Fernández M, Ugarte A, Subirà M, Cerrillo E, Custal N, Menchón JM, Saiz-Ruiz J, Rodao JM, Isella S, Alegría A, Al-Halabi S, Bobes J, Galván G, Saiz PA, Balanzá-Martínez V, Selva G, Fuentes-Durá I, Correa P, Mayoral M, Chiclana G, Merchan-Naranjo J, Rapado-Castro M, Salamero M, Vieta E. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 852-9.

Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* 2007; 434: 17-26.

Torres IJ, DeFreitas VG, DeFreitas CM, Kauer-Sant'Anna M, Bond DJ, Honer WG, Lam RW, Yatham LN. Neurocognitive functioning in patients with bipolar I disorder recently recovered from a first manic episode. *J Clin Psychiatry.* 2010; 71 (9): 1234-42.

Tramontina JF, Andreazza AC, Kauer-Sant'anna M, Stertz L, Goi J, Chiarani F, et al. Brain-derived neurotrophic factor serum levels before and after treatment for acute mania. *Neurosci Lett* 2009; 452: 111-113.

Trivedi JK1, Goel D, Dhyani M, Sharma S, Singh AP, Sinha PK, Tandon R. Neurocognition in first-degree healthy relatives (siblings) of bipolar affective disorder patients. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2008; 62 (2): 190-6.

- Trujols J, Portella MJ, Iraurgi I, Campins MJ, Siñol N, de Los Cobos JP. Patient-reported outcome measures: are they patient-generated, patient-centred or patient-valued? *J Ment Health*. 2013; 22 (6): 555-62.
- Tsai MC, Huang TL. Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) is a state biomarker of oxidative stress in bipolar patients in a manic phase. *J Affect Disord*. 2015; 173: 22-6.
- Tsai SY, Chung KH, Huang SH, Chen PH, Lee HC, Kuo CJ. Persistent inflammation and its relationship to leptin and insulin in phases of bipolar disorder from acute depression to full remission. *Bipolar Disord*. 2014; 16 (8): 800-8.
- Tsai SY, Yang YY, Kuo CJ, Chen CC, Leu SJ. Effects of symptomatic severity on elevation of plasma soluble interleukin-2 receptor in bipolar mania. *J Affect Disord*. 2001; 64 (2-3): 185-93.
- Tsuchiya KJ, Byrne M, Mortensen PB. Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord*. 2003; 5 (4): 231-42.
- Turkyilmaz E, Yavuz BG, Karamustafalioglu O, Ozer OA, Bakim B. Prevalence of adult attention deficit hyperactivity disorder in the relatives of patients with bipolar disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2012; 16 (3): 223-8.
- Tyring S, Gottlieb A, Papp K., Gordon K., Leonardi C, Wang A, Lalla D, Woolley M, Jahreis A, Zitnik R, Cella D, Krishnan R. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet* 2006; 367: 29-35.
- Uher R. Gene-environment interactions in severe mental illness. *Front Psychiatry*. 2014; 15; 5: 48.
- Valvassori SS, Rezin GT, Ferreira CL *et al*. Effects of mood stabilizers on mitochondrial respiratory chain activity in brain of rats treated with d-amphetamine. *J. Psychiatr. Res*. 2010; 44 (14): 903-909.
- van der Werf-Elderling MJ, Burger H, Jabben N, Holthausen EA, Aleman A, Nolen WA. Is the lack of association between cognitive complaints and objective cognitive functioning in patients with bipolar disorder moderated by depressive symptoms? *J Affect Disord*. 2011; 130 (1-2): 306-11.
- Van Riel WG, Vieta E, Martinez-Aran A, Haro JM, Bertsch J, Reed C, et al. Chronic mania revisited: factors associated with treatment non-response during prospective follow-up of a large European cohort (EMBLEM). *World J Biol Psychiatry* 2008; 9 (4): 313-20.
- Vázquez GH, Kahn C, Schiavo CE, Goldchluk A, Herbst L, Piccione M, Saidman N, Ruggeri H, Silva A, Leal J, Bonetto GG, Zaratiegui R, Padilla E, Vilapriño JJ, Calvo M, Guerrero G, Strejilevich SA, Cetkovich-Bakmas MG, Akiskal KK, Akiskal HS. Bipolar disorders and affective temperaments: a national family study testing the "endophenotype" and "subaffective" theses using the TEMPS-A Buenos Aires. *J Affect Disord*. 2008; 108 (1-2): 25-32.

## 224 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Versace A, Andreazza AC, Young LT2, Fournier JC, Almeida JR, Stiffler R, Lockovich JC, Aslam HA, Pollock MH, Park H, Nimgaonkar VL, Kupfer DJ, Phillips ML. Elevated serum measures of lipid peroxidation and abnormal prefrontal white matter in euthymic bipolar adults: toward peripheral biomarkers of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2014 Feb; 19 (2): 200-8.

Vieta E, Martinez-De-Osaba MJ, Colom F, Martinez-Aran A, Benabarre A, Gasto C. Enhanced corticotropin response to corticotropin-releasing hormone as a predictor of mania in euthymic bipolar patients. *Psychol Med* 1999; 29 (4): 971-8.

Vieta E, Colom F, Corbella B, Martínez-Arán A, Reinares M, Benabarre A, Gastó C. Clinical correlates of psychiatric comorbidity in bipolar I patients. *Bipolar Disord* 2001; 3 (5): 253-8.

Vieta E, Reinares M, Rosa AR. Staging bipolar disorder. *Neurotox Res* 2011; 19 (2): 279-85.

Vieta E, Popovic D, Rosa AR et al. The clinical implications of cognitive impairment and allostatic load in bipolar disorder. *Eur. Psychiatry* 2013; 28 (1): 21-29.

Vinberg M, Bennike B, Kyvik KO, Andersen PK, Kessing LV. Salivary cortisol in unaffected twins discordant for affective disorder. *Psychiatry Res*. 2008; 161 (3): 292-301.

Vythilingam M, Heim C, Newport J, Miller AH, Anderson E, Bronen R, Brummer M, Staib L, Vermetten E, Charney DS, Nemeroff CB, Bremner JD. Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *Am J Psychiatry*. 2002; 159 (12): 2072-80.

Walz JC, Andreazza AC, Frey BN et al. Serum neurotrophin-3 is increased during manic and depressive episodes in bipolar disorder. *Neurosci. Lett*. 2007; 415 (1): 87-89.

Walz JC, Magalhães PV, Giglio LM et al. Increased serum neurotrophin-4/5 levels in bipolar disorder. *J. Psychiatr. Res*. 2009; 43 (7): 721-723.

Wang JF, Shao L, Sun X, Young LT. Increased oxidative stress in the anterior cingulate cortex of subjects with bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord*. 2009; 11 (5): 523-9.

Wayner DDM, Burton GW, Ingold KU, Locke S. Quantitative measurement of the total, peroxy radical-trapping antioxidant capability of human-blood plasma by controlled peroxidation and the important contribution made by plasmaproteins. *FEBS Letters* 1985; 187: 33-7.

Weschler D. Weschler Adult Intelligence Scale revised. Cleveland: Psychological Corporation, 1981.

The WHOQOL Grop. Development of the WHOQOL: Rationale and current status. *International Journal of Mental Health*. 1994; 23 (3): 24-56

Wieck A, Grassi-Oliveira R, do Prado CH1, Rizzo LB1, de Oliveira AS, Kommers-Molina J, Viola TW, Marciano Vieira EL, Teixeira AL, Bauer ME. Pro-inflammatory cytokines and soluble receptors in response to acute psychosocial stress: differential reactivity in bipolar disorder. *Neurosci Lett*. 2014; 580: 17-21.

- Wingo AP, Harvey PD, Baldessarini RJ. Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: functional implications. *Bipolar Disord.* 2009; 11 (2): 113-125.
- Wood SJ, Berger GE, Wellard RM, Proffitt TM, McConchie M, Berk M, McGorry PD, Pantelis C. Medial temporal lobe glutathione concentration in first episode psychosis: a 1H-MRS investigation. *Neurobiol. Dis.* 2009; 33 (3): 354-357.
- Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* 2003; 64 (6): 663-7.
- Wu R, Fan J, Zhao J, Calabrese JR, Gao K. The relationship between neurotrophins and bipolar disorder. *Expert Rev Neurother.* 2014; 14 (1): 51-65.
- Young, RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br. J. Psychiatry.* 1978; 133: 429-435.
- Zarate CA Jr, Tohen M, Land M, Cavanagh S. Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *Psychiatr Q.* 2000; 71 (4): 309-29.
- Zell R, Geck P, Werdan K., Boekstegers P. TNF-alpha and IL-1 alpha inhibit both pyruvate dehydrogenase activity and mitochondrial function in cardiomyocytes: evidence for primary impairment of mitochondrial function. *Molecular and Cellular Biochemistry* 1997; 177, 61-6.
- Zhang X, Zhang Z, Sha W *et al.* Effect of treatment on serum glial cell line-derived neurotrophic factor in bipolar patients. *J. Affect. Disord.* 2010; 126 (1-2): 326-329.
- Zhang XY, Yao JK. Oxidative stress and therapeutic implications in psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013; 46: 197-9.
- Zimmet P, Alberti KGMM, Serrano Ríos M. A new International Diabetes Federation (IDF) worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results. *Rev Esp Cardiol (English Edition)*, 2005; 58: 1371-1375.

