



REVISTA COLOMBIANA DE PSIQUIATRÍA

www.elsevier.es/rcp



Artículo original

Comparación de biomarcadores inflamatorios en pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I y sujetos controles



Juan David Palacio, Sandra Guzman, Cristian Vargas, Ana María Díaz-Zuluaga y Carlos López-Jaramillo*

Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de enero de 2015

Aceptado el 17 de junio de 2015

On-line el 15 de agosto de 2015

Palabras clave:

Trastorno bipolar

Biomarcadores

Interleucinas

Inflamación

TABI

R E S U M E N

Introducción: En el trastorno afectivo bipolar tipo I (TABI) se han descrito cambios inflamatorios en los diferentes episodios afectivos y en la etapa de eutimia, propuestos como posibles marcadores periféricos del trastorno, razón por la cual son necesarios estudios con adecuados criterios de inclusión para explorar esta hipótesis.

Objetivo: Cuantificar y comparar las concentraciones séricas de interleucinas (IL) y factor de necrosis tumoral (TNF) en pacientes con TABI y en sujetos controles, incluyendo un análisis de comparación según el estado afectivo.

Métodos: Estudio transversal sobre 41 pacientes con TABI y 11 controles, en los que se determinaron concentraciones de IL-1B, IL-RA, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12 y TNF durante las fases de eutimia, depresión y manía, y se compararon con los de los sujetos controles.

Resultados y conclusiones: El subgrupo de pacientes en manía tenía menor escolaridad y mayor número de hospitalizaciones, y el subgrupo de pacientes en depresión mostró mayor número de episodios depresivos a lo largo de la vida. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones de IL y TNF de sujetos con TABI y sujetos controles ni entre los diferentes subgrupos de TABI (eutimia, depresión y manía). Es necesario aumentar la muestra en estudios posteriores con el fin de mejorar el poder estadístico y explorar la hipótesis infamatoria del trastorno bipolar

© 2015 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Comparison of Inflammatory Biomarkers Between Bipolar Disorder I Patients and Control Subjects

A B S T R A C T

Introduction: Inflammatory changes have been described in different affective episodes, as well as in the euthymic phase of Bipolar I Disease. These changes have been proposed as

Keywords:

Bipolar disorder

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carloslopezjaramillo@gmail.com (C. López-Jaramillo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2015.06.002>

0034-7450/© 2015 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Biomarkers
Interleukins
Inflammation
BID

possible peripheral markers of the disease. For this reason well-designed studies are needed to explore this hypothesis.

Objective: Quantify and compare the serum levels of interleukins (IL) and tumour necrosis factor (TNF) in bipolar I patients and healthy subjects, including the comparison between the affective episodes of the disease.

Methods: Cross-sectional study including 41 bipolar I patients and 11 healthy control subjects. Serum levels of IL-1B, IL-RA, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, and TNF were measured during the euthymic, depressive, and manic phases and were compared with the serum levels of the healthy subjects.

Conclusions: Manic phase patients had low education and high number of hospitalisations. Depressive phase patients showed high number of depressive episodes throughout life. No statistically significant differences were found in IL and TNF levels between bipolar I patients and healthy controls, or between the bipolar I subgroups (euthymic, manic and depressive states). An increase in the size of the sample is necessary in future studies, in order to enhance the statistical value of the results, and explore the inflammatory hypothesis of the bipolar disease.

© 2015 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El trastorno bipolar (TB) es un trastorno del ánimo grave y crónico que produce al paciente una alteración funcional significativa. Además, se asocia a altas tasas de morbilidad, suicidio y otras complicaciones médicas^{1,2}. Según el último Estudio Nacional de Salud Mental, se estima que afecta al 1% de la población mundial y el 1,8% de la población colombiana^{3,4}. En los últimos años se ha demostrado el deterioro cognitivo de los pacientes con TB a largo plazo, lo cual hace que su pronóstico no sea tan favorable como se pensaba décadas atrás⁵. Incluso, estudios previos han correlacionado el número de episodios maníacos con un peor desempeño cognitivo, lo que indica que la recurrencia de la manía tiene un impacto neuropsicológico deletéreo en estos pacientes a largo plazo⁶.

Para comprender los mecanismos fisiopatológicos del TB, diversos estudios han evaluado los marcadores periféricos de estrés oxidativo⁷⁻⁹, inflamación y neurotrofinas en pacientes en fase de manía y en depresión^{10,11}. A partir de estos resultados, se han establecido hipótesis que proponen una correlación entre marcadores inflamatorios y mayores morbilidad, mortalidad, deterioro cognitivo y carga alostática de la enfermedad^{12,13}.

Algunos de los marcadores periféricos medidos son las interleucinas (IL) 1RA, 1B, 2, 4, 6, 8, 10 y 12, factor de necrosis tumoral (TNF) alfa¹⁴, factor neurotrófico cerebral (*brain-derived neurotrophic factor* [BDNF])¹⁵ y neurotrofina 3 (NT-3)^{16,17}. Se han descrito mayores concentraciones séricas de TNF α e IL-6 en fases de depresión y de IL-2, IL-4 e IL-6 en fases de manía¹⁸. Incluso, algunos autores han identificado diferencias entre las fases agudas y crónicas, principalmente en cifras de TNF α ¹⁹. Estudios recientes han evidenciado similitud en los valores de biomarcadores inflamatorios entre pacientes en fase eutímica y sujetos controles, lo cual se podría considerar una justificación para continuar el tratamiento durante las fases de mantenimiento de la enfermedad⁸.

A pesar de la información disponible, muchos de los resultados son contradictorios, razón por la cual el presente estudio pretende evaluar las concentraciones de diez factores de inflamación periférica (IL-1B, IL-RA, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12 y TNF) en pacientes con trastorno bipolar tipo I (TBI) en las diferentes fases de la enfermedad (manía, depresión, eutimia) y determinar si existen diferencias entre los subgrupos de la enfermedad y en comparación con el grupo de sujetos sanos.

Materiales y métodos

Participantes

Se realizó un estudio observacional de corte transversal, con 41 pacientes con TBI divididos en tres grupos según el episodio afectivo en que se encontraban al momento de la toma de las muestras de laboratorio: depresión, manía o fase eutímica, y 11 sujetos sanos formaron el grupo control para la comparación. La recolección de la muestra se realizó por conveniencia, entre enero de 2013 y mayo de 2014. Inicialmente se convocó a 54 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión del estudio, de los que 13 no aceptaron la participación final. Dos de los 13 pacientes se encontraban en un episodio de manía con síntomas psicóticos y sus familiares no aceptaron la participación. Los sujetos seleccionados podían estar participando en algún otro estudio del grupo de investigación. Los sujetos controles eran de la comunidad y algunos de ellos eran estudiantes de Medicina.

Los criterios generales de inclusión en el grupo con TBI eran tener edad ≥ 18 años y diagnóstico de TBI. Los pacientes tenían que estar cursando un episodio de manía, depresión o eutimia. Los dos primeros se definieron según los criterios del DSM-IV TR diagnósticos de episodio maniaco o depresivo mayor. El criterio de eutimia se definió por incumplimiento de los criterios del DSM-IV TR diagnósticos de episodio maniaco, depresivo, mixto o hipomaniaco²⁰.

Los criterios generales de exclusión de ambos grupos de estudio fueron la historia de lesiones neurológicas, epilepsia y terapia electroconvulsiva, diagnósticos de trastornos psiquiátricos diferentes del TBI, enfermedades inflamatorias o infecciosas asociadas y abuso y/o dependencia a psicoactivos.

Instrumentos

El diagnóstico de TBI se realizó según los criterios del DSM-IV TR empleando la entrevista diagnóstica para estudios genéticos (DIGS)²¹, que está traducida y validada para Colombia. Se utilizó la escala de depresión de Hamilton (HDRS) de 17 ítems²² y la escala de manía de Young (YMRS)²³, ambas validadas al español, con el objetivo de comprobar los criterios de eutimia según HDRS < 7 y YMRS < 6.

Procedimientos

Los pacientes con diagnóstico de TBI llegaban referidos de la atención ambulatoria o de hospitalización en el Hospital Universitario San Vicente Fundación y en la Clínica Sagrado Corazón de Medellín, Antioquia. Muchos de los pacientes incluidos en la investigación habían estado en investigaciones previas del Grupo de Investigación en Psiquiatría de la Universidad de Antioquia (GIPSI). El proyecto fue aprobado por los comités de bioética de ambas instituciones. Se entrenó a un residente de último año de Psiquiatría para la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, la explicación de los objetivos y los procedimientos a realizar y el ofrecimiento de participación al paciente y a dos familiares. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes en el estudio y se aplicaron la DIGS, la HDRS y la YMRS. El mismo día de la entrevista un estudiante de microbiología con formación en investigación psiquiátrica tomó una muestra de sangre de 20 ml por venopunción periférica a cada uno de los sujetos participantes del estudio, atendiendo a todas las normas de bioseguridad. Luego las muestras se procesaron en el laboratorio en busca de los marcadores de inflamación y daño oxidativo.

Procesamiento y análisis de las muestras de laboratorio

Las muestras de sangre obtenidas de los participantes del estudio se procesaron en el Laboratorio del Hospital Universitario San Vicente Fundación (Sede Medellín) con el fin de obtener la medición de las diferentes IL y el TNF. Este procedimiento consistió en obtener suero a través de la centrifugación a 3.000 rpm durante 5 min, del cual se hizo la medición de las citocinas usando los kits de biomarcadores mediante técnica ELISA. Esta técnica cuantifica las diversas moléculas según el peso molecular y su distribución. El kit de biomarcadores usado es el Kit Inmunoensayo Milliplex Citoquinas de humano, el cual incluye perlas unidas a un anticuerpo de captura, anticuerpo de detección y estándar.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se incluyeron las variables sociodemográficas edad y sexo y las siguientes variables clínicas: puntuación de las escalas de manía y depresión, edad al primer episodio, número de hospitalizaciones y número de episodios depresivos y maníacos. Para el análisis descriptivo de las variables, se utilizaron frecuencias absolutas, relativas e indicadores de resumen como la mediana, el cuartil superior y el cuartil inferior. Se estableció el criterio de normalidad por medio de la prueba de Shapiro-Wilk y el criterio de homogeneidad de las varianzas por la prueba de Levene y, con base en estas, se aplicaron para la diferencia de grupos las pruebas de la U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Los datos se analizaron con el software Aabel 20/20 Data Vision 3 y Stata versión 13.

Resultados

Características sociodemográficas y clínicas

Las características demográficas y clínicas de los grupos de pacientes con TBI (depresión, manía y eutimia) y del grupo control se presentan en la [tabla 1](#). Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la edad ($p = 0,0102$) y la

Tabla 1 – Características sociodemográficas y clínicas por grupos

	Grupo control (n = 11)		TBI		P
		Depresión (n = 15)	Eutímicos (n = 14)	Manía (n = 12)	
Edad (años)	27 (39; 24)	44 (52; 37)	38 (47; 32)	41 (56; 35)	0,0422
Escolaridad	16 (18; 11)	9 (15; 4)	12 (15; 11)	3 (11; 1)	0,0032
Escala de Hamilton	—	15 (22; 13)	1 (2; 0)	0,5 (4,5; 0)	0,0001
Escala de Young	—	0	0 (1; 0)	14,5 (20; 13)	0,0001
Episodios depresivos	—	3 (5; 3)	2 (2; 1)	2 (3; 1)	0,0018
Episodios maníacos	—	2 (4; 2)	3 (4; 2)	4 (7; 2)	0,0908
Episodios mixtos	—	0	0	0 (2; 0)	0,4575
Edad al primer episodio de TBI (años)	—	27 (38; 17)	27 (29; 20)	27 (33; 17)	0,9637
Evolución del TBI (años)	—	15 (26; 10)	9 (16; 7)	14,5 (24; 5,5)	0,3057
Hospitalizaciones psiquiátricas	—	2 (4; 1)	1,5 (2; 0)	4 (5,5; 1,5)	0,0375
Edad a la primera hospitalización psiquiátrica (años)	—	22,5 (34; 11)	22 (29; 0)	25 (29; 16,5)	0,8232

Tabla 2 – Concentraciones séricas de biomarcadores entre los subgrupos de TBI (depresión, manía y eutimia) y el grupo control

	Grupo control (n = 11)		TBI		p
		Depresión (n = 15)	Eutimia (n = 14)	Manía (n = 12)	
IL-10	1,44 (13,5; 0)	1,15 (2,61; 0)	0,43 (1,44; 0)	1 (3,1; 0,15)	0,4080
IL-12	0	0	0	0	0,9847
IL-2	0,31 (3,68; 0)	0,08 (0,31; 0)	0,23 (0,54; 0)	0,13 (0,27; 0)	0,4293
IL-RA	7,16 (17,04; 0)	7,16 (17,04; 0)	4,79 (16; 0)	5,32 (37,4; 0)	0,9581
IL-1B	0	0	0	0	0,8657
IL-4	4,28 (35,55; 0)	6,3 (26,48; 0)	4,33 (9,15; 0)	3,2 (34,6; 0)	0,9655
IL-6	0	0	0	0	0,9999
IL-7	0 (1,17; 0)	0 (0,78; 0)	0,485 (1,17; 0)	0,58 (0,97; 0)	0,7006
IL-8	0 (0,9; 0)	0 (0,95; 0)	0,45 (1,55; 0)	0,33 (4,16; 0)	0,4834
TNF	1,23 (1,99; 0)	1,46 (2,04; 0,66)	1,56 (1,81; 1,27)	1,95 (2,37; 1,05)	0,6612

IL: interleucina; TBI: trastorno bipolar tipo I; TNF: factor de necrosis tumoral.

escolaridad ($p = 0,0028$) entre el grupo de pacientes con TBI y el grupo control y entre los subgrupos de pacientes y el grupo control. En el grupo control, la edad era menor y la escolaridad, mayor; la tasa de escolaridad más baja se observó en el subgrupo de pacientes en episodio de manía. Como era de esperarse, al comparar puntuaciones de la HDRS y la YMRS se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos de pacientes y el grupo control ($p = 0,001$ para ambas). El subgrupo de pacientes en depresión mostró mayor número de episodios depresivos a lo largo de la vida que el subgrupo de manía y eutimia, con diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,018$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos de pacientes en las variables clínicas correspondientes a número de episodios de manía, edad al inicio de la enfermedad, años de evolución de la enfermedad y edad a la primera hospitalización. El subgrupo de pacientes con manía mostró mayor tasa de hospitalizaciones por psiquiatría que los pacientes con depresión o eutimia ($p = 0,037$).

Diferencias de los biomarcadores según la fase afectiva

Cuando se hizo la comparación de los valores en sangre de los biomarcadores periféricos (IL-1B, IL-RA, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12 y TNF) entre los tres subgrupos de pacientes con TBI (eutimia, depresión y manía) y el grupo control, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Se observó tendencia a disminución de las concentraciones séricas de IL-2 y aumento de la IL-4 en el grupo de pacientes en fase depresiva en comparación con los de manía, eutimia y control, pero sin diferencias estadísticamente significativas (tabla 2).

Diferencias de los biomarcadores entre el grupo con TBI y el control

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de biomarcadores periféricos (IL-1B, IL-RA, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12 y TNF) entre el grupo de pacientes con TBI total y el control. Se identificó tendencia a mayores cifras de IL-10 e IL-RA en el grupo control que en los de TBI, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (tabla 3).

Tabla 3 – Concentraciones séricas de biomarcados entre los pacientes con TBI y los controles

	Control (n = 11)	TBI (n = 41)	p
IL-10	1,44 (13,5; 0)	0,57 (2,31; 0)	0,3044
IL-12	0	0	0,6045
IL-2	0,31 (3,68; 0)	0,16 (0,31; 0)	0,1742
IL-RA	7,16 (17,04; 0)	4,79 (16; 0)	0,6455
IL-1B	0	0	0,0558
IL-4	4,28 (35,55; 0)	5,46 (18,82; 0)	0,8467
IL-6	0	0	0,9999
IL-7	0 (1,17; 0)	0,39 (0,78; 0)	0,8672
IL-8	0 (0,9; 0)	0 (1,55; 0)	0,7420
TNF	1,23 (1,99; 0)	1,58 (2,06; 0,98)	0,3129

Discusión

Este estudio no encontró diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de biomarcadores periféricos (IL-1B, IL-RA, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12 y TNF) entre los subgrupos de pacientes con TBI (eutimia, depresión y eutimia) y el grupo control y tampoco se encontraron diferencias significativas cuando se compararon las cifras de IL del grupo con TBI y las del control.

Según la literatura, es conocido que en el TBI se encuentran alteraciones en múltiples sistemas de neurotransmisores y en diversos procesos fisiológicos como el sistema inmunitario. Algunos autores discuten la posibilidad de un proceso neurodegenerativo y se propone que el sistema inmunitario, el estrés oxidativo, la inflamación y las neurotrofinas durante las fases afectivas puedan estar involucradas. Hay evidencia de inflamación periférica y cerebral en pacientes con TBI. Ciertos componentes del proceso inflamatorio parece que dependan del estado clínico²⁴; así, la IL-6 se eleva durante la manía y vuelve a la normalidad en eutimia. Un reciente estudio incluso ha encontrado asociación entre la IL-6 y el estadio tardío del TBI²⁵, y se ha reportado que el TNF se encuentra aumentado durante la enfermedad. Varios estudios han encontrado mayor prevalencia de ciertos marcadores en fases depresivas (TNF α , IL-6) y en fases maniacas (IL-4, IL-2R)^{15,16}. Otros estudios han mostrado elevación de IL-6 y TNF en los episodios maniacos, lo que muestra que aún existen

inconcordancias en los resultados reportados por los diferentes autores^{24,26}.

Pese a no encontrarse diferencias estadísticamente significativas en las cifras de biomarcadores, como se ha observado en algunos otros estudios, es importante resaltar que se observó una tendencia a la disminución de IL-2 y aumento de IL-4 en el grupo de pacientes en fase depresiva y valores de IL-10 e IL-RA más altos en el grupo control que en el de TBI. Si bien estas tendencias no mostraron diferencias estadísticamente significativas, su descripción abre la posibilidad de ampliar la pregunta de investigación a muestras epidemiológicas más grandes, pues los autores reconocen que el tamaño de la muestra es una importante limitación del estudio que podría explicar la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos²⁷.

Otra posible limitación del estudio es la toma de los biomarcadores en un único momento del episodio afectivo, por lo que se propone a futuro un estudio con medición de biomarcadores no solo en una evaluación transversal, sino también longitudinal, de tal modo que se pueda observar la variación de la IL y el TNF en un individuo tanto en eutimia como en cada una de las fases afectivas del TBI. Esta propuesta concuerda con la hipótesis de que los biomarcadores son dinámicos y pueden estar asociados al estadio de la enfermedad.

Los pacientes que se encontraban en episodio de manía y depresión tenían una puntuación de gravedad moderada en las escalas; es posible que no se hayan encontrado variaciones en las IL como en otros estudios porque las concentraciones séricas podrían estar asociadas a la gravedad de los síntomas o su duración. A pesar del rigor en los criterios de inclusión y exclusión considerados para la selección de la muestra, existen muchas otras variables no medidas en esta investigación que pueden interferir en las concentraciones periféricas de IL y TNF. Es importante tener en cuenta que en el estudio no se midió el tiempo entre el inicio del episodio afectivo y la toma de la muestra sanguínea, pues es posible que en los primeros días de la recaída, por la alta carga de estrés fisiológico y emocional, las alteraciones iniciales en el ritmo circadiano y el aumento de la actividad motora, las concentraciones de biomarcadores sean diferentes de las que se presentan en la mitad o al final de la crisis afectiva.

Conclusiones

Después de comparar las concentraciones séricas de las principales IL y TNF en pacientes con TBI y sujetos controles no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Al hacer la comparación según el tipo de fase afectiva en la cual se encontraba el paciente, tampoco se encontraron diferencias. Se observó una tendencia a encontrar diferencias no significativas en los valores de IL-2 e IL-4 en depresión y en IL-10 e IL-RA en manía, por lo que son necesarios nuevos estudios con un tamaño de muestra mayor, e idealmente con medición de los biomarcadores en varios momentos del episodio afectivo y de la enfermedad, con el fin de aclarar la relevancia de los biomarcadores inflamatorios en el trastorno bipolar y su posible relación con los tratamientos farmacológicos²⁸.

Financiación

Este proyecto se realizó gracias al apoyo de CODI-Universidad de Antioquia, Colciencias-Programa PRISMS U.T., Estrategia de Sostenibilidad 2014-2015 de la Universidad de Antioquia.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2010. *Glob Burd Dis Inj Ser*. 1996;1996.
2. Leverich GS, Altshuler LL, Frye M, Suppes T, Keck PE, McElroy SL, et al. Factors associated with suicide attempts in 648 patients with bipolar disorder in the Stanley Foundation bipolar network. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:506-15.
3. Bebbington P. The World Health Report 2001. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2001;36:473-4.
4. Villa JP, Gomez LF. Estudio Nacional de Salud Mental Colombia 2003.
5. Savitz J, Solms M, Ramesar R. Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: A critical opinion. *Bipolar Disord*. 2005;7(i):216-35.
6. López-Jaramillo C, Lopera-Vásquez J, Gallo A, Ospina-Duque J, Bell V, Torrent C, et al. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: Implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar Disord*. 2010;12:557-67.
7. Kapczinski F, Frey BN, Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Cunha ÂBM, Post RM. Increased oxidative stress as a mechanism for decreased BDNF levels in acute manic episodes. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008;30:243-5.
8. Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, Magalhaes PVS, Kauer-Sant'Anna M, Klamt F, et al. Peripheral biomarkers and illness activity in bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2011;45:156-61.
9. Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, Magalhaes PVS, Kauer-Sant'Anna M, Klamt F, et al. A systemic toxicity index developed to assess peripheral changes in mood episodes. *Mol Psychiatry*. 2010;15:784-6.
10. Hope S, Dieset I, Agartz I, Steen NE, Ueland T, Melle I, et al. Affective symptoms are associated with markers of inflammation and immune activation in bipolar disorders but not in schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2011;45:1608-16.
11. Frey BN, Andreazza AC, Houenou J, Jamain S, Goldstein BI, Frye MA, et al. Biomarkers in bipolar disorder: a positional

- paper from the International Society for Bipolar Disorders Biomarkers Task Force. *Aust N Z J Psychiatry*. 2013;47:321-32.
12. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Brietzke E, Vázquez GH, Vieta E, et al. The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33:1366-71.
 13. Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, et al. Allostatic load in bipolar disorder: Implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32:675-92.
 14. Kunz M, Ceresér KM, Goi PD, Fries GR, Teixeira AL, Fernandes BS, et al. Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF- α in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences in pro- and anti-inflammatory balance. *Rev Bras Psiquiatr*. 2011;33:268-74.
 15. Kapczinski F, Fernandes BS, Kauer-Sant'Anna M, Gama CS, Yatham LN, Berk M. The concept of staging in bipolar disorder: The role of BDNF and TNF-alpha as biomarkers. *Acta Neuropsychiatr*. 2009;21:272-4.
 16. 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.
 17. Munkholm K, Braüner JV, Kessing LV, Vinberg M. Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2013;47:1119-33.
 18. Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, Kauer-Sant'Anna M, Mascarenhas M, Escosteguy Vargas A, et al. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2009;116:214-7.
 19. Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK MR. Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70:1078-90.
 20. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders; Text Revision*. 4.a ed. Arlington: American Psychiatric Press; 2000.
 21. Palacio CA, García J, Arbeláez MP, Arbeláez MP, Sánchez R, Aguirre B, et al. Validation of the Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS) in Colombia. *Biomédica*. 2004;24:56-62.
 22. Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45:742-7.
 23. Young RC, Biggs JT. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133:429-35.
 24. Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ, Lam RW, Young LT, et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;12:447-58.
 25. Grande I, Magalhães PV, Chendo I, Stertz L, Panizutti B, Colpo GD, et al. Staging bipolar disorder: Clinical, biochemical, and functional correlates. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;129:437-44.
 26. 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;104:91-5.
 27. Bai YM, Su TP, Tsai SJ, Wen-Fei C, Li CT, Pei-Chi T, et al. Comparison of inflammatory cytokine levels among type I/type II and manic/hypomanic/euthymic/depressive states of bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2014;166:187-92.
 28. Li H, Hong W, Zhang C, Wu Z, Wang Z, Yuan C, et al. IL-23 and TGF- β 1 levels as potential predictive biomarkers in treatment of bipolar I disorder with acute manic episode. *J Affect Disord*. 2015;174:361-6.