

LA PRUEBA DE ESTIMULACION  
CON FACTOR LIBERADOR DE  
CORTICOTROPINA COMO MARCADOR  
Y PREDICTOR DE CURSO EN  
EL TRASTORNO BIPOLAR

*Eduard Vieta i Pascual*

Tomo I

Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica  
Facultat de Medicina  
Divisió de Ciències de la Salut  
UNIVERSITAT DE BARCELONA

LA PRUEBA DE ESTIMULACION  
CON FACTOR LIBERADOR DE  
CORTICOTROPINA COMO MARCADOR  
Y PREDICTOR DE CURSO EN  
EL TRASTORNO BIPOLAR

Memoria presentada por el licenciado Don **EDUARD VIETA I PASCUAL**  
para acceder al título de Doctor en Medicina.

Director de la tesis: Profesor **CRISTOBAL GASTO FERRER**



*Cristobal Gasto Ferrer*

Barcelona, marzo de 1994

*Al meu pare*

## AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Cristòbal Gastó, director de esta tesis, por su extraordinario talento y maestrazgo.

A la Dra. M<sup>a</sup> Jesús Martínez de Osaba, y por extensión a todo el personal del Laboratorio de Hormonal del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, por su amable disposición y colaboración.

Al Dr. Manel Salamero, por su inestimable asesoramiento estadístico.

A todos los compañeros y compañeras del "Centre d'Assistència Primària en Salut Mental de l'Eixample" y de la Subdivisión de Psiquiatría del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, por su apoyo, colaboración y enseñanza.

Al Profesor Julio Vallejo, tutor de doctorado que, aún en la distancia, ha sido una constante fuente de estímulo y ejemplo.

A mis pacientes, que a pesar de sufrir el infortunio de la enfermedad, se han prestado gustosos a colaborar en este trabajo.

A los voluntarios sanos que han formado el grupo control, por su buena disposición.

Y finalmente a Glòria, la persona que ha cargado con la peor parte, a quien más he robado el tiempo y para quien sobran los agradecimientos porque sé que lo ha hecho por amor.

A todos, mi gratitud y estima.

## ABREVIATURAS

ACTH	Hormona adrenocorticotropa
ADT	Antidepresivos tricíclicos
CBG	Transcortina
CIE-9	Clasificación internacional de enfermedades, 9ª edición
CIE-10	Clasificación internacional de enfermedades, 10ª edición
CRF	Factor liberador de corticotropina
DE	Desviación estándar
DSM-III	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, tercera edición
DSM-III-R	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, tercera edición revisada
GABA	Acido gamma-aminobutírico
GH	Hormona de crecimiento
GHRF	Factor liberador de hormona de crecimiento
hCRF	Factor liberador de corticotropina humano
HHA	hipotálamo-hipófiso-adrenal (eje)
HHG	hipotálamo-hipófiso-gonadal (eje)
HHT	hipotálamo-hipófiso-tiroideo (eje)
HVA	Acido homovalínico
IMAO	Inhibidores de la monoaminoxidasa
LCR	Líquido céfalorraquídeo
MAO	Monoaminoxidasa
MHPG	3-Metoxi-4-hidroxifenilglicol
MMPI	Inventario multifásico de personalidad de Minnesota
NIMH	Instituto nacional de salud mental norteamericano
oCRF	Factor liberador de corticotropina ovino
POMC	Pro-opiomelanocortina
rCRF	Factor liberador de corticotropina de rata
RDC	Criterios diagnósticos para la investigación

REM Sueño de movimientos oculares rápidos  
SADS Protocolo para los trastornos afectivos y la esquizofrenia  
SNC Sistema nervioso central  
TEC Terapia electroconvulsiva  
TRH Factor liberador de hormona tirotrópica  
TSD Test de supresión con dexametasona  
TSH Hormona tirotrópica

# *INDICE*

## INDICE

I. INTRODUCCION.....	1
1. El trastorno bipolar.....	2
1.1. Historia.....	2
1.2. Clasificación.....	4
1.3. Clínica.....	5
1.3.1. Manía.....	6
1.3.2. Hipomanía.....	11
1.3.3. Depresión mayor.....	13
1.3.4. Estados mixtos.....	17
1.4. Epidemiología.....	18
1.5. Curso de la enfermedad.....	19
1.5.1. Frecuencia de las recaídas.....	20
1.5.2. Pronóstico.....	21
1.6. Factores implicados en la fisiopatología de la enfermedad y en las recaídas.....	22
1.6.1. Factores genéticos.....	22
1.6.2. Factores estacionales.....	25
1.6.2.1. Estadísticas de hospitalizaciones.....	25
1.6.2.2. Estudios longitudinales.....	26
1.6.3. Factores biológicos.....	27
1.6.3.1. Neurotransmisores.....	27
1.6.3.2. Hormonas.....	31
1.6.3.3. Neuropeptidos.....	35
1.6.3.4. Iones.....	36
1.6.3.5. Alteraciones del sueño.....	37

1.6.4. Factores psicosociales.....	39
1.6.4.1. Acontecimientos vitales.....	39
1.6.4.2. Relaciones familiares y pérdidas precoces.....	42
1.6.4.3. Personalidad.....	42
1.6.5. Factores farmacológicos.....	44
1.6.5.1. Litio.....	45
1.6.5.2. Carbamacepina.....	46
1.6.5.3. Valproato.....	46
1.6.5.4. Antidepresivos.....	47
1.6.5.5. Antipsicóticos.....	48
1.6.5.6. Otros fármacos.....	49
2. El factor liberador de la corticotropina (CRF).....	49
2.1. Características .....	49
2.2. Funciones psicofisiológicas.....	51
2.2.1. El CRF como coordinador de la respuesta al estrés.....	53
2.3. Papel del CRF en la fisiopatología de la depresión.....	53
2.3.1 Hiperactividad del eje HHA.....	55
2.3.2 Concentración aumentada de CRF en LCR...	55
2.3.3 Respuesta aplanada de ACTH a la administración de CRF.....	56
2.3.4 Densidad reducida de receptores de CRF en córtex frontal.....	57
2.3.5 Hipertrofia hipofisaria y suprarrenal...	58
2.4. El CRF en otras enfermedades neuropsiquiátricas.....	58

2.5. El CRF en las enfermedades endocrinas.....	59
3. El CRF en el trastorno bipolar.....	60
3.1. El CRF en la manía.....	60
3.2. El test de estimulación con CRF, ¿marcador de estado o rasgo?.....	62
3.3. Predicción del curso mediante el test del CRF.	64
4. Justificación del estudio.....	66
4.1. Interés de evaluar la respuesta al CRF en el trastorno bipolar.....	66
4.2. Interés de determinar el cortisol libre y la transcortina.....	67
II. HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....	72
1. Hipótesis .....	72
2. Objetivos de la investigación.....	73
2.1. Objetivos principales.....	73
2.2. Objetivos secundarios.....	73
III. SUJETOS Y METODO.....	76
1. Sujetos.....	76
1.1. Criterios de inclusión.....	77

1.2. Criterios de exclusión.....	77
1.3. Criterios de salida.....	78
2. Material.....	79
2.1. Protocolo para los trastornos afectivos y la esquizofrenia (SADS).....	79
2.2. Cuestionario clínico.....	81
2.3. Cuestionario sociodemográfico.....	82
2.4. Escala de adaptación social.....	82
2.5. Niveles plasmáticos de litio.....	83
2.6. Prueba de estimulación con CRF.....	83
2.7. Determinación de transcortina.....	86
2.8. Determinación de cortisol libre.....	87
3. Método.....	90
3.1. Diseño del estudio.....	90
3.1.1. Etapa previa al test del CRF.....	91
3.1.1.1. Evaluación preliminar.....	91
3.1.1.2. Evaluación basal.....	91
3.1.2. Aplicación del test del CRF.....	92
3.1.3. Etapa posterior al test del CRF.....	92
3.2. Análisis estadístico.....	92
3.2.1. Análisis descriptivo.....	93
3.2.2. Análisis de normalidad y normalización de los datos.....	93
3.2.3. Análisis comparativo.....	101
3.2.4. Análisis de relación entre variables...	101
3.2.5. Análisis multivariante.....	102

IV. RESULTADOS.....	104
1. Análisis descriptivo.....	104
1.1. Variables sociodemográficas.....	104
1.1.1. Edad y sexo.....	104
1.1.2. Estado civil.....	104
1.1.3. Convivencia.....	105
1.1.4. Estudios.....	105
1.1.5. Situación laboral.....	105
1.1.6. Hábitos tóxicos.....	105
1.2. Variables clínicas.....	107
1.2.1. Ciclación.....	107
1.2.2. Estacionalidad.....	107
1.2.3. Síntomas psicóticos.....	107
1.2.4. Patrón interfases.....	107
1.2.5. Tono habitual.....	108
1.2.6. Antecedentes familiares.....	108
1.2.7. Número de episodios.....	110
1.2.8. Edad de inicio.....	110
1.2.9. Primer episodio.....	110
1.2.10. Desencadenantes.....	111
1.2.11. Conducta suicida.....	111
1.2.12. Personalidad.....	111
1.3. Variables evolutivas.....	113
1.3.1. Curso clínico.....	113
1.3.2. Litemia.....	114
1.3.3. Acontecimientos vitales.....	114
1.4. Variables biológicas.....	115
1.4.1. ACTH.....	115

1.4.2. Cortisol.....	139
1.4.3. Transcortina.....	143
1.4.4. Cortisol libre.....	143
2. Análisis comparativo.....	166
2.1. Comparación entre bipolares y controles.....	166
2.1.1. ACTH.....	166
2.1.2. Cortisol.....	169
2.1.3. Transcortina.....	172
2.1.4. Cortisol libre.....	172
2.2. Comparación entre los bipolares que recayeron y los que no recayeron a los 6 meses del test del CRF.....	175
2.2.1. ACTH.....	175
2.2.2. Cortisol.....	180
2.2.3. Transcortina.....	184
2.2.4. Cortisol libre.....	184
2.3. Comparación entre los bipolares que recayeron y los que no recayeron a los 12 meses del test del CRF.....	189
2.3.1. ACTH.....	189
2.3.2. Cortisol.....	193
2.3.3. Transcortina.....	197
2.3.4. Cortisol libre.....	197
2.4. Comparación entre los bipolares que presentaron una fase maníaca y los que presentaron una fase depresiva durante los 6 meses posteriores al test del CRF.....	202
2.4.1. ACTH.....	202

2.4.2. Cortisol.....	207
2.4.3. Transcortina.....	211
2.4.4. Cortisol libre.....	211
2.5. Comparación entre los bipolares que presentaron una fase maníaca y los que presentaron una fase depresiva durante los 12 meses posteriores al test del CRF.....	215
2.5.1. ACTH.....	215
2.5.2. Cortisol.....	219
2.5.3. Transcortina.....	223
2.5.4. Cortisol libre.....	223
2.6. Comparación entre los bipolares que presentaron una fase maníaca y los que no recayeron durante los 6 meses posteriores al test del CRF.....	227
2.6.1. ACTH.....	227
2.6.2. Cortisol.....	232
2.6.3. Transcortina.....	236
2.6.4. Cortisol libre.....	236
2.7. Comparación entre los bipolares que presentaron una fase maníaca y los que no recayeron durante los 12 meses posteriores al test del CRF.....	240
2.7.1. ACTH.....	240
2.7.2. Cortisol.....	244
2.7.3. Transcortina.....	248
2.7.4. Cortisol libre.....	248
2.8. Comparación entre los bipolares que presentaron una fase depresiva y los que no recayeron durante los 6 meses posteriores al test del CRF .....	252
2.8.1. ACTH.....	252

2.8.2. Cortisol.....	256
2.8.3. Transcortina.....	260
2.8.4. Cortisol libre.....	260
2.9. Comparación entre los bipolares que presentaron una fase depresiva y los que no recayeron durante los 12 meses posteriores al test del CRF.....	264
2.9.1. ACTH.....	264
2.9.2. Cortisol.....	268
2.9.3. Transcortina.....	272
2.9.4. Cortisol libre.....	272
2.10. Comparación entre los bipolares que no recayeron durante los 6 meses posteriores al test del CRF y los controles sanos.....	276
2.10.1. ACTH.....	276
2.10.2. Cortisol.....	281
2.10.3. Transcortina.....	285
2.10.4. Cortisol libre.....	285
2.11. Comparación entre los bipolares que no recayeron durante los 12 meses posteriores al test del CRF y los controles sanos.....	289
2.11.1. ACTH.....	289
2.11.2. Cortisol.....	293
2.11.3. Transcortina.....	297
2.11.4. Cortisol libre.....	297
3. Análisis de relación entre variables no biológicas y curso.....	301
3.1. Variables no biológicas y recaídas a los 6	

meses.....	301
3.1.1. Variables sociodemográficas.....	301
3.1.2. Variables clínicas.....	302
3.1.3. Variables evolutivas.....	304
3.2. Variables no biológicas y recaídas a los 12	
meses.....	305
3.2.1. Variables sociodemográficas.....	305
3.2.2. Variables clínicas.....	305
3.2.3. Variables evolutivas.....	307
4. Análisis de relaciones entre otras variables.....	308
4.1. Análisis de relaciones entre variables no	
biológicas.....	308
4.2. Relación de variables biológicas con otras	
variables.....	311
4.2.1. Relación del test del CRF con los	
episodios previos.....	311
4.2.2. Relación del test del CRF con los	
antecedentes familiares.....	313
4.2.2.1. Antecedentes familiares	
generales.....	313
4.2.2.2. Antecedentes familiares de	
trastorno bipolar.....	322
4.2.3. Relación del test del CRF con la	
litemia inicial.....	331
4.2.4. Relación del test del CRF con los	
acontecimientos vitales.....	333
5. Predicción de recaídas mediante análisis	

multivariante.....	333
5.1. Predicción de recaídas.....	334
5.1.1. Predicción de recaídas a los 6 meses...	334
5.1.2. Predicción de recaídas a los 12 meses..	335
5.2. Predicción de fases maníacas.....	336
5.2.1. Predicción de manía a los 6 meses.....	336
5.2.2. Predicción de manía a los 12 meses.....	337
5.3. Predicción de fases depresivas.....	338
5.3.1. Predicción de depresión a los 6 meses..	338
5.3.2. Predicción de depresión a los 12 meses.	339
V. DISCUSION.....	341
1. Limitaciones del estudio.....	341
2. Características sociodemográficas de los pacientes bipolares.....	345
3. Características clínicas de los pacientes bipolares.....	346
4. Curso clínico de los pacientes bipolares.....	353
4.1. Características del curso a los 6 y 12 meses..	353
4.1.1. Recaídas.....	353
4.1.2. Litemias de control.....	354
4.1.3. Acontecimientos vitales durante el seguimiento.....	355

4.2. Variables no biológicas implicadas en las recaídas.....	356
4.2.1. Variables sociodemográficas.....	356
4.2.2. Variables clínicas.....	357
4.2.3. Variables evolutivas.....	358
5. Características de la respuesta a la estimulación con CRF en los pacientes bipolares.....	359
5.1. Comparación de la respuesta al CRF entre bipolares y controles.....	360
5.2. Comparación de la respuesta al CRF entre bipolares que no recayeron y controles.....	362
5.3. Relación de la respuesta al CRF con variables clínicas y evolutivas.....	366
6. Predicción de recaídas mediante la prueba del CRF..	368
6.1. Predicción de recaídas.....	369
6.2. Predicción de fases maníacas.....	371
6.3. Predicción de fases depresivas.....	374
7. Implicaciones prácticas del estudio.....	376
VI. CONCLUSIONES.....	379
VII. RESUMEN.....	383
VIII. BIBLIOGRAFIA .....	388

*INDICE DE  
TABLAS Y  
FIGURAS*

## INDICE DE TABLAS

1. Criterios diagnósticos RDC para Trastorno Maníaco (Spitzer et al., 1978).....	9
2. Criterios diagnósticos RDC para Trastorno Hipomaniaco (Spitzer et al., 1978).....	12
3. Criterios diagnósticos RDC para Trastorno Depresivo Mayor (Spitzer et al., 1978).....	14
4. Datos que implican al CRF en la fisiopatología de la depresión.....	54
5. Enfermedades neurodegenerativas en cuya fisiopatología se halla implicado el CRF.....	59
6. Pronóstico de los pacientes deprimidos tras la remisión según el TSD (Ribeiro et al., 1993).....	65
7. Factores que modifican la concentración plasmática de CBG.....	69
8. Análisis de la normalidad de la distribución de las concentraciones de ACTH, cortisol y cortisol libre para cada punto de la curva concentración/tiempo (valores brutos) en el grupo bipolar (N=42).....	95
9. Análisis de la normalidad de la distribución de las concentraciones de ACTH, cortisol y cortisol libre para cada punto de la curva concentración/tiempo (valores brutos) en el grupo control (N=21).....	96
10. Análisis de la normalidad de la distribución de las concentraciones de ACTH, cortisol y cortisol libre para cada punto de la curva concentración/tiempo (valores brutos) en la muestra total (N=63).....	97
11. Análisis de la normalidad de la distribución de las concentraciones de ACTH y cortisol para cada	

	punto de la curva concentración/tiempo (valores transformados logarítmicamente) en el grupo bipolar (N=63).....	98
12.	Análisis de la normalidad de la distribución de las concentraciones de ACTH y cortisol para cada punto de la curva concentración/tiempo (valores transformados logarítmicamente) en el grupo control (N=21).....	99
13.	Análisis de la normalidad de la distribución de las concentraciones de ACTH y cortisol para cada punto de la curva concentración/tiempo (valores transformados logarítmicamente) en la muestra total (N=63).....	100
14.	Características sociodemográficas de los pacientes bipolares.....	106
15.	Características clínicas de los pacientes bipolares (cuestionario clínico).....	109
16.	Características clínicas de los pacientes bipolares (ítems del SADS).....	112
17.	Curso clínico de los pacientes bipolares.....	114
18.	Respuesta de ACTH (pg/ml) al CRF de los pacientes bipolares.....	116
19.	Respuesta de ACTH (pg/ml) al CRF de los controles sanos.....	117
20.	Análisis descriptivo de las medias de concentración de ACTH (pg/ml) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (pg/ml.min).....	135
21.	Respuesta de cortisol (ug/dl) al CRF de los pacientes bipolares.....	140

22. Respuesta de cortisol (ug/dl) al CRF de los controles sanos.....	141
23. Análisis descriptivo de las medias de concentración de cortisol total (ug/dl) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (ug/dl.min).....	142
24. Respuesta de cortisol libre (ug/dl) al CRF de los pacientes bipolares.....	144
25. Respuesta de cortisol libre (ug/dl) al CRF de los controles sanos.....	145
26. Análisis descriptivo de las medias de concentración de cortisol libre (ug/dl) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (ug/dl.min).....	163
27. Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de ACTH entre bipolares y controles.....	167
28. Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de cortisol entre bipolares y controles.....	170
29. Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de cortisol libre entre bipolares y controles.....	173
30. Medias de concentración de ACTH (pg/ml) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (pg/ml.min) de los pacientes bipolares que recayeron y de los que no recayeron a los 6 meses del test de estimulación con CRF.....	176
31. Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de ACTH entre los	

	pacientes bipolares que recayeron y los que no recayeron a los 6 meses del test de estimulación con CRF.....	177
32.	Medias de concentración de cortisol (ug/dl) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (ug/dl.min) de los pacientes bipolares que recayeron y de los que no recayeron a los 6 meses del test de estimulación con CRF.....	181
33.	Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de cortisol entre los pacientes bipolares que recayeron y los que no recayeron a los 6 meses del test de estimulación con CRF.....	182
34.	Medias de concentración de cortisol libre (ug/dl) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (ug/dl.min) de los pacientes bipolares que recayeron y de los que no recayeron a los 6 meses del test de estimulación con CRF.....	185
35.	Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de cortisol libre entre los pacientes bipolares que recayeron y los que no recayeron a los 6 meses del test de estimulación con CRF.....	187
36.	Medias de concentración de ACTH (pg/ml) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (pg/ml.min) de los pacientes bipolares que recayeron y de los que no recayeron a los 12 meses del test de estimulación con CRF.....	190
37.	Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de ACTH entre los	

	pacientes bipolares que recayeron y los que no recayeron a los 12 meses del test de estimulación con CRF.....	191
38.	Medias de concentración de cortisol (ug/dl) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (ug/dl.min) de los pacientes bipolares que recayeron y de los que no recayeron a los 12 meses del test de estimulación con CRF.....	194
39.	Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de cortisol entre los pacientes bipolares que recayeron y los que no recayeron a los 12 meses del test de estimulación con CRF.....	195
40.	Medias de concentración de cortisol libre (ug/dl) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (ug/dl.min) de los pacientes bipolares que recayeron y de los que no recayeron a los 12 meses del test de estimulación con CRF.....	198
41.	Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de cortisol libre entre los pacientes bipolares que recayeron y los que no recayeron a los 12 meses del test de estimulación con CRF.....	200
42.	Medias de concentración de ACTH (pg/ml) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (pg/ml.min) de los pacientes bipolares que presentaron una fase maníaca y de los que presentaron una fase depresiva durante los 6 meses posteriores al test de estimulación con CRF.....	204
43.	Comparación de los valores transformados	

	logarítmicamente de concentración de ACTH entre los pacientes bipolares que presentaron una fase maníaca y los que presentaron una fase depresiva durante los 6 meses posteriores al test de estimulación con CRF.....	205
44.	Medias de concentración de cortisol (ug/dl) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (ug/dl.min) de los pacientes bipolares que presentaron una fase maníaca y de los que presentaron una fase depresiva durante los 6 meses posteriores al test de estimulación con CRF.....	208
45.	Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de cortisol entre los pacientes bipolares que presentaron una fase maníaca y los que presentaron una fase depresiva durante los 6 meses posteriores al test de estimulación con CRF.....	209
46.	Medias de concentración de cortisol libre (ug/dl) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (ug/dl.min) de los pacientes bipolares que presentaron una fase maníaca y de los que presentaron una fase depresiva durante los 6 meses posteriores al test de estimulación con CRF.....	212
47.	Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de cortisol libre entre los pacientes bipolares que presentaron una fase maníaca y los que presentaron una fase depresiva durante los 6 meses posteriores al test de estimulación con CRF.....	213
48.	Medias de concentración de ACTH (pg/ml) para los	

	distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (pg/ml.min) de los pacientes bipolares que presentaron una fase maniaca y de los que presentaron una fase depresiva durante los 12 meses posteriores al test de estimulación con CRF.....	216
49.	Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de ACTH entre los pacientes bipolares que presentaron una fase maniaca y los que presentaron una fase depresiva durante los 12 meses posteriores al test de estimulación con CRF.....	217
50.	Medias de concentración de cortisol (ug/dl) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (ug/dl.min) de los pacientes bipolares que presentaron una fase maniaca y de los que presentaron una fase depresiva durante los 12 meses posteriores al test de estimulación con CRF.....	220
51.	Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de cortisol entre los pacientes bipolares que presentaron una fase maniaca y los que presentaron una fase depresiva durante los 12 meses posteriores al test de estimulación con CRF.....	221
52.	Medias de concentración de cortisol libre (ug/dl) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (ug/dl.min) de los pacientes bipolares que presentaron una fase maniaca y de los que presentaron una fase depresiva durante los 12 meses posteriores al test de estimulación con CRF.....	224
53.	Comparación de los valores transformados	

	logarítmicamente de concentración de cortisol libre entre los pacientes bipolares que presentaron una fase maníaca y los que presentaron una fase depresiva durante los 12 meses posteriores al test de estimulación con CRF.....	225
54.	Medias de concentración de ACTH (pg/ml) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (pg/ml.min) de los pacientes bipolares que presentaron una fase maníaca y de los que no recayeron durante los 6 meses posteriores al test de estimulación con CRF.....	229
55.	Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de ACTH entre los pacientes bipolares que presentaron una fase maníaca y los que no recayeron durante los 6 meses posteriores al test de estimulación con CRF.....	230
56.	Medias de concentración de cortisol (ug/dl) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (ug/dl.min) de los pacientes bipolares que presentaron una fase maníaca y de los que no recayeron durante los 6 meses posteriores al test de estimulación con CRF.....	233
57.	Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de cortisol entre los pacientes bipolares que presentaron una fase maníaca y los que no recayeron durante los 6 meses posteriores al test de estimulación con CRF.....	234
58.	Medias de concentración de cortisol libre (ug/dl) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (ug/dl.min) de los pacientes	

	bipolares que presentaron una fase maniaca y de los que no recayeron durante los 6 meses posteriores al test de estimulación con CRF.....	237
59.	Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de cortisol libre entre los pacientes bipolares que presentaron una fase maniaca y los que no recayeron durante los 6 meses posteriores al test de estimulación con CRF.....	238
60.	Medias de concentración de ACTH (pg/ml) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (pg/ml.min) de los pacientes bipolares que presentaron una fase maniaca y de los que no recayeron durante los 12 meses posteriores al test de estimulación con CRF.....	241
61.	Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de ACTH entre los pacientes bipolares que presentaron una fase maniaca y los que no recayeron durante los 12 meses posteriores al test de estimulación con CRF.....	242
62.	Medias de concentración de cortisol (ug/dl) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (ug/dl.min) de los pacientes bipolares que presentaron una fase maniaca y de los que no recayeron durante los 12 meses posteriores al test de estimulación con CRF.....	245
63.	Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de cortisol entre los pacientes bipolares que presentaron una fase maniaca y los que no recayeron durante los 12 meses posteriores al test de estimulación con CRF.....	246

64. Medias de concentración de cortisol libre (ug/dl) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (ug/dl.min) de los pacientes bipolares que presentaron una fase maníaca y de los que no recayeron durante los 12 meses posteriores al test de estimulación con CRF..... 249
65. Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de cortisol libre entre los pacientes bipolares que presentaron una fase maníaca y los que no recayeron durante los 12 meses posteriores al test de estimulación con CRF..... 250
66. Medias de concentración de ACTH (pg/ml) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (pg/ml.min) de los pacientes bipolares que presentaron una fase depresiva y de los que no recayeron durante los 6 meses posteriores al test de estimulación con CRF..... 253
67. Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de ACTH entre los pacientes bipolares que presentaron una fase depresiva y los que no recayeron durante los 6 meses posteriores al test de estimulación con CRF..... 254
68. Medias de concentración de cortisol (ug/dl) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (ug/dl.min) de los pacientes bipolares que presentaron una fase depresiva y de los que no recayeron durante los 6 meses posteriores al test de estimulación con CRF..... 257
69. Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de cortisol entre los

	pacientes bipolares que presentaron una fase depresiva y los que no recayeron durante los 6 meses posteriores al test de estimulación con CRF.....	258
70.	Medias de concentración de cortisol libre (ug/dl) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (ug/dl.min) de los pacientes bipolares que presentaron una fase depresiva y de los que no recayeron durante los 6 meses posteriores al test de estimulación con CRF.....	261
71.	Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de cortisol libre entre los pacientes bipolares que presentaron una fase depresiva y los que no recayeron durante los 6 meses posteriores al test de estimulación con CRF.....	262
72.	Medias de concentración de ACTH (pg/ml) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (pg/ml.min) de los pacientes bipolares que presentaron una fase depresiva y de los que no recayeron durante los 12 meses posteriores al test de estimulación con CRF.....	265
73.	Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de ACTH entre los pacientes bipolares que presentaron una fase depresiva y los que no recayeron durante los 12 meses posteriores al test de estimulación con CRF.....	266
74.	Medias de concentración de cortisol (ug/dl) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (ug/dl.min) de los pacientes bipolares que presentaron una fase depresiva y de los que no recayeron durante los 12 meses posteriores al	

test de estimulación con CRF.....	269
75. Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de cortisol entre los pacientes bipolares que presentaron una fase depresiva y los que no recayeron durante los 12 meses posteriores al test de estimulación con CRF.....	270
76. Medias de concentración de cortisol libre (ug/dl) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (ug/dl.min) de los pacientes bipolares que presentaron una fase depresiva y de los que no recayeron durante los 12 meses posteriores al test de estimulación con CRF.....	273
77. Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de cortisol libre entre los pacientes bipolares que presentaron una fase depresiva y los que no recayeron durante los 12 meses posteriores al test de estimulación con CRF.....	274
78. Medias de concentración de ACTH (pg/ml) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (pg/ml.min) de los controles sanos y los pacientes bipolares que no recayeron durante los 6 meses posteriores al test de estimulación con CRF...	278
79. Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de ACTH entre los controles sanos y los pacientes bipolares que no recayeron durante los 6 meses posteriores al test de estimulación con CRF.....	279
80. Medias de concentración de cortisol (ug/dl) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (ug/dl.min) de los controles sanos	

	y los pacientes bipolares que no recayeron durante los 6 meses posteriores al test de estimulación con CRF...	282
81.	Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de cortisol entre los controles sanos y los pacientes bipolares que no recayeron durante los 6 meses posteriores al test de estimulación con CRF.....	283
82.	Medias de concentración de cortisol libre (ug/dl) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (ug/dl.min) de los controles sanos y los pacientes bipolares que no recayeron durante los 6 meses posteriores al test de estimulación con CRF...	286
83.	Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de cortisol libre entre los controles sanos y los pacientes bipolares que no recayeron durante los 6 meses posteriores al test de estimulación con CRF.....	287
84.	Medias de concentración de ACTH (pg/ml) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (pg/ml.min) de los controles sanos y los pacientes bipolares que no recayeron durante los 12 meses posteriores al test de estimulación con CRF..	290
85.	Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de ACTH entre los controles sanos y los pacientes bipolares que no recayeron durante los 12 meses posteriores al test de estimulación con CRF.....	291
86.	Medias de concentración de cortisol (ug/dl) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (ug/dl.min) de los controles sanos	

y los pacientes bipolares que no recayeron durante los 12 meses posteriores al test de estimulación con CRF.. 294

87. Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de cortisol entre los controles sanos y los pacientes bipolares que no recayeron durante los 12 meses posteriores al test de estimulación con CRF..... 295

88. Medias de concentración de cortisol libre (ug/dl) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (ug/dl.min) de los controles sanos y los pacientes bipolares que no recayeron durante los 12 meses posteriores al test de estimulación con CRF.. 298

89. Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de cortisol libre entre los controles sanos y los pacientes bipolares que no recayeron durante los 12 meses posteriores al test de estimulación con CRF..... 299

90. Coeficientes de correlación entre los valores transformados logarítmicamente de los distintos parámetros evaluados mediante el test de estimulación con CRF en los pacientes bipolares y el número de episodios previos maníacos, depresivos y totales..... 312

91. Medias de concentración de ACTH (pg/ml) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (pg/ml.min) de los pacientes bipolares con y sin antecedentes familiares para algún trastorno psiquiátrico..... 314

92. Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de ACTH entre los pacientes bipolares con y sin antecedentes familiares

	para algún trastorno psiquiátrico.....	315
93.	Medias de concentración de cortisol (ug/dl) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (ug/dl.min) de los pacientes bipolares con y sin antecedentes familiares para algún trastorno psiquiátrico.....	317
94.	Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de cortisol entre los pacientes bipolares con y sin antecedentes familiares para algún trastorno psiquiátrico.....	318
95.	Medias de concentración de cortisol libre (ug/dl) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (ug/dl.min) de los pacientes bipolares con y sin antecedentes familiares para algún trastorno psiquiátrico.....	320
96.	Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de cortisol libre entre los pacientes bipolares con y sin antecedentes familiares para algún trastorno psiquiátrico.....	321
97.	Medias de concentración de ACTH (pg/ml) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (pg/ml.min) de los pacientes bipolares con y sin antecedentes familiares para el trastorno bipolar.....	323
98.	Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de ACTH entre los pacientes bipolares con y sin antecedentes familiares para el trastorno bipolar.....	324
99.	Medias de concentración de cortisol (ug/dl) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y	

	áreas bajo la curva (ug/dl.min) de los pacientes bipolares con y sin antecedentes familiares para el trastorno bipolar.....	326
100.	Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de cortisol entre los pacientes bipolares con y sin antecedentes familiares para el trastorno bipolar.....	327
101.	Medias de concentración de cortisol libre (ug/dl) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (ug/dl.min) de los pacientes bipolares con y sin antecedentes familiares para el trastorno bipolar.....	329
102.	Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de cortisol libre entre los pacientes bipolares con y sin antecedentes familiares para el trastorno bipolar.....	330
103.	Coeficientes de correlación entre los valores transformados logarítmicamente de los distintos parámetros evaluados mediante el test de estimulación con CRF en los pacientes bipolares y la litemia y los acontecimientos vitales (Escala de adaptación social de Holmes y Rahe) previos al test.....	332

INDICE DE FIGURAS

1. Secuencia de aminoácidos del CRF ovino y humano  
(negrita)..... 51

2. Eje HHA: control de la secreción de CRF por los  
neurotransmisores..... 52

3. Curvas de ACTH y cortisol para los pacientes 1-4..... 118

4. Curvas de ACTH y cortisol para los pacientes 5-8..... 119

5. Curvas de ACTH y cortisol para los pacientes 9-12..... 120

6. Curvas de ACTH y cortisol para los pacientes 13-16.... 121

7. Curvas de ACTH y cortisol para los pacientes 17-20.... 122

8. Curvas de ACTH y cortisol para los pacientes 21-24.... 123

9. Curvas de ACTH y cortisol para los pacientes 25-28.... 124

10. Curvas de ACTH y cortisol para los pacientes 29-32.... 125

11. Curvas de ACTH y cortisol para los pacientes 33-36.... 126

12. Curvas de ACTH y cortisol para los pacientes 37-40.... 127

13. Curvas de ACTH y cortisol para los pacientes 41 y 42.. 128

14. Curvas de ACTH y cortisol para los controles 1-4..... 129

15. Curvas de ACTH y cortisol para los controles 5-8..... 130

16. Curvas de ACTH y cortisol para los controles 9-12..... 131

17. Curvas de ACTH y cortisol para los controles 13-16.... 132

18. Curvas de ACTH y cortisol para los controles 17-20.... 133

19. Curvas de ACTH y cortisol para el control 21..... 134

20. Curvas promedio de ACTH y cortisol de los pacientes  
bipolares..... 137

21. Curvas promedio de ACTH y cortisol de los controles... 138

22. Curva de cortisol libre para los pacientes bipolares  
1-6..... 146

23. Curva de cortisol libre para los pacientes bipolares

7-10.....	147
24. Curva de cortisol libre para los pacientes bipolares	
11-14.....	148
25. Curva de cortisol libre para los pacientes bipolares	
15-18.....	149
26. Curva de cortisol libre para los pacientes bipolares	
20-23.....	150
27. Curva de cortisol libre para los pacientes bipolares	
24-27.....	151
28. Curva de cortisol libre para los pacientes bipolares	
28-31.....	152
29. Curva de cortisol libre para los pacientes bipolares	
32-35.....	153
30. Curva de cortisol libre para los pacientes bipolares	
36-39.....	154
31. Curva de cortisol libre para los pacientes bipolares	
40-42.....	155
32. Curva de cortisol libre para los controles 1-4.....	156
33. Curva de cortisol libre para los controles 5-8.....	157
34. Curva de cortisol libre para los controles 9-12.....	158
35. Curva de cortisol libre para los controles 13-16.....	159
36. Curva de cortisol libre para los controles 17-20.....	160
37. Curva de cortisol libre para el control 21.....	161
38. Curva promedio de cortisol libre de los pacientes	
bipolares.....	164
39. Curva promedio de cortisol libre de los controles.....	165
40. Comparación de las curvas medias de concentración de	
ACTH para bipolares y controles con las	
significaciones de las diferencias en los distintos	
puntos.....	168

41. Comparación de las curvas medias de concentración de cortisol para bipolares y controles con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos.....	171
42. Comparación de las curvas medias de concentración de cortisol libre para bipolares y controles con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos.....	174
43. Comparación de las curvas medias de concentración de ACTH para bipolares con recaída y sin recaída a los 6 meses con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos.....	179
44. Comparación de las curvas medias de concentración de cortisol para bipolares con recaída y sin recaída a los 6 meses con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos.....	183
45. Comparación de las curvas medias de concentración de cortisol libre para bipolares con recaída y sin recaída a los 6 meses con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos.....	188
46. Comparación de las curvas medias de concentración de ACTH para bipolares con recaída y sin recaída a los 12 meses con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos.....	192
47. Comparación de las curvas medias de concentración de cortisol para bipolares con recaída y sin recaída a los 12 meses con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos.....	196
48. Comparación de las curvas medias de concentración de cortisol libre para bipolares con recaída y sin	

	recaída a los 12 meses con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos.....	201
49.	Comparación de las curvas medias de concentración de ACTH para bipolares con fase maniaca y con fase depresiva a los 6 meses con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos.....	206
50.	Comparación de las curvas medias de concentración de cortisol para bipolares con fase maniaca y con fase depresiva a los 6 meses con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos.....	210
51.	Comparación de las curvas medias de concentración de cortisol libre para bipolares con fase maniaca y con fase depresiva a los 6 meses con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos.....	214
52.	Comparación de las curvas medias de concentración de ACTH para bipolares con fase maniaca y con fase depresiva a los 12 meses con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos.....	218
53.	Comparación de las curvas medias de concentración de cortisol para bipolares con fase maniaca y con fase depresiva a los 12 meses con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos.....	222
54.	Comparación de las curvas medias de concentración de cortisol libre para bipolares con fase maniaca y con fase depresiva a los 12 meses con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos.....	226
55.	Comparación de las curvas medias de concentración de ACTH para bipolares con fase maniaca y sin recaída a los 6 meses con las significaciones de las	

	diferencias en los distintos puntos.....	231
56.	Comparación de las curvas medias de concentración de cortisol para bipolares con fase maníaca y sin recaída a los 6 meses con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos.....	235
57.	Comparación de las curvas medias de concentración de cortisol libre para bipolares con fase maníaca y sin recaída a los 6 meses con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos.....	239
58.	Comparación de las curvas medias de concentración de ACTH para bipolares con fase maníaca y sin recaída a los 12 meses con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos.....	243
59.	Comparación de las curvas medias de concentración de cortisol para bipolares con fase maníaca y sin recaída a los 12 meses con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos.....	247
60.	Comparación de las curvas medias de concentración de cortisol libre para bipolares con fase maníaca y sin recaída a los 12 meses con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos.....	251
61.	Comparación de las curvas medias de concentración de ACTH para bipolares con fase depresiva y sin recaída a los 6 meses con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos.....	255
62.	Comparación de las curvas medias de concentración de cortisol para bipolares con fase depresiva y sin recaída a los 6 meses con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos.....	259
63.	Comparación de las curvas medias de concentración	

	de cortisol libre para bipolares con fase depresiva y sin recaída a los 6 meses con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos.....	263
64.	Comparación de las curvas medias de concentración de ACTH para bipolares con fase depresiva y sin recaída a los 12 meses con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos.....	267
65.	Comparación de las curvas medias de concentración de cortisol para bipolares con fase depresiva y sin recaída a los 12 meses con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos.....	271
66.	Comparación de las curvas medias de concentración de cortisol libre para bipolares con fase depresiva y sin recaída a los 12 meses con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos.....	275
67.	Comparación de las curvas medias de concentración de ACTH para controles y bipolares sin recaída a los 6 meses con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos.....	280
68.	Comparación de las curvas medias de concentración de cortisol para controles y bipolares sin recaída a los 6 meses con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos.....	284
69.	Comparación de las curvas medias de concentración de cortisol libre para controles y bipolares sin recaída a los 6 meses con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos.....	288
70.	Comparación de las curvas medias de concentración de ACTH para controles y bipolares sin recaída a los 12 meses con las significaciones de las diferencias en	

los distintos puntos.....	292
71. Comparación de las curvas medias de concentración de cortisol para controles y bipolares sin recaída a los 12 meses con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos.....	296
72. Comparación de las curvas medias de concentración de cortisol libre para controles y bipolares sin recaída a los 12 meses con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos.....	300

# *INTRODUCCION*

---

## INTRODUCCION

---

A continuación se expone el marco teórico en el que se ha desarrollado este trabajo de investigación, pasando revista a las características generales del trastorno bipolar, con especial énfasis en los factores implicados en las recaídas de la enfermedad, y al papel que juega el factor liberador de corticotropina (CRF), la corticotropina (ACTH) y el cortisol en la regulación de mecanismos fisiológicos, en la respuesta al estrés y en la fisiopatología de la enfermedad. La exposición se ha organizado de forma que se comienza con los aspectos más básicos y generales, para ir concretándose progresivamente en el objeto fundamental de este trabajo, que es el examen del estado del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA) en pacientes bipolares en remisión, y más concretamente la respuesta de ACTH y cortisol libre a la estimulación con CRF y su posible papel como predictor de curso de la enfermedad. Como veremos, este campo constituye actualmente una de las fuentes más apasionantes y prolíficas de conocimiento acerca del funcionamiento del sistema nervioso central en los trastornos afectivos, puesto que conecta los conocimientos previos acerca de las anomalías de la neurotransmisión en dichos trastornos, con los hallazgos de carácter psicoendocrinológico también clásicas (hipercortisolismo, no supresión con dexametasona) que vieron nacer la denominada "psiquiatría biológica". Actualmente, una vez superada en gran medida la dicotomía "mente-cerebro", y abandonadas las viejas esperanzas reduccionistas de encontrar marcadores biológicos infalibles y específicos para cada trastorno psiquiátrico, los esfuerzos se concentran en el estudio de

los factores genéticos, responsables de la vulnerabilidad para un determinado trastorno (en este caso el trastorno bipolar, con una importante carga genética), y de los factores implicados en la respuesta al estrés, responsables de la eclosión de la enfermedad y sus recaídas. Este trabajo sigue esta última línea, intentando, modestamente, aportar algo más de luz en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad maniaco-depresiva y en la posibilidad de predecir biológicamente el riesgo de recaída.

## 1. EL TRASTORNO BIPOLAR

El trastorno afectivo bipolar, o psicosis maniaco-depresiva en su denominación tradicional, es una afección psiquiátrica crónica caracterizada por un curso fásico. Típicamente, los episodios de la enfermedad se alternan con períodos de remisión completa y funcionamiento normal. La prevención de recaídas, con sus diversas consecuencias de carácter psicológico, social y económico, constituye hoy por hoy uno de los mayores retos de la psiquiatría. La moderna investigación psiquiátrica se dirige especialmente hacia la determinación de aquellos factores que intervienen en el fenómeno de la recaída. Entre ellos se encuentran variables de índole neuroquímica, endocrina, meteorológica, social, psicológica y farmacológica.

### 1.1. HISTORIA

Aunque la existencia de una relación entre los accesos de manía

y los de melancolía había sido observada con anterioridad, no fue hasta bien entrado el siglo XIX que ambas formas clínicas dejaron de considerarse enfermedades independientes que, en todo caso, podían alternar o complicarse ocasionalmente. No obstante, la primera referencia de que se dispone, vinculando de alguna manera ambos trastornos, corresponde a Arateo de Capadocia, en el siglo II a.C. (Roccatagliata, 1986). Pero no fue hasta 1854 que Falret y Baillarger describieron, casi al mismo tiempo, una misma enfermedad, denominada por el primero "folie circulaire" (caracterizada por la reproducción sucesiva y regular del estado maniaco, del estado melancólico y de un intervalo lúcido más o menos largo), y por el segundo "folie à double forme" (caracterizada por la sucesión de dos períodos, el uno de excitación y el otro de depresión). Posteriormente, Ritti (1883) consolidaría la noción de una afección única en la psiquiatría francesa. Anticipándose a la propia escuela francesa, aunque de forma mucho más anecdótica, existe la referencia en nuestro país de Piquer Arrufat, médico aragonés del siglo XVIII, que diagnosticó la enfermedad de Fernando VI como una manía-melancolía (Ledesma et al., 1994). Sin embargo, fue Kraepelin quien, en 1899, a través de la descripción del análisis minucioso de los estados de transición y de las imbricaciones de las crisis maníacas y melancólicas, llegó a la noción de estados mixtos, demostrando así la identidad profunda de estas dos formas de trastornos. Kraepelin englobó entonces todas las psicosis anteriormente descritas como intermitentes, circulares, periódicas, de doble forma y alternas en una enfermedad fundamental, y propuso colocarlas dentro del cuadro de la locura maniaco-depresiva, que consideraba como una psicosis esencialmente endógena (Ey et al., 1978). Con Kraepelin nace la primera clasificación de las enfermedades mentales que proporciona un lugar a la enfermedad maniaco-depresiva.

## 1.2. CLASIFICACION

Como hemos visto, la primera nosología que proporcionó una delimitación clara de las fronteras de la enfermedad maniaco-depresiva se la debemos a Kraepelin. Kraepelin (1921) separó este trastorno de otros, como la demencia precoz (esquizofrenia), en base a la sintomatología y su curso clínico. Para Kraepelin, aunque la forma más común sería la que alterna episodios maníacos y depresivos, la enfermedad podía limitarse a episodios únicamente depresivos (que en las clasificaciones actuales sería el trastorno depresivo mayor recurrente) o a episodios puramente maníacos (y en este caso la nosología norteamericana actual sí lo engloba como enfermedad bipolar). Asimismo, Kraepelin (1905) describió pormenorizadamente las características de lo que él mismo denominó "estados mixtos", que han merecido una extraordinaria atención en la literatura psiquiátrica de los últimos años. A partir de 1957, tras las descripciones de Leonhard separando los pacientes depresivos según la presencia o la ausencia de antecedentes de manía, se consuma la escisión entre trastorno unipolar y trastorno bipolar y se introduce esta nueva denominación para la enfermedad. Tras la revolución que supuso la aparición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-III) (American Psychiatric Association, 1980), con su supuesto "ateoricismo", la presencia de manía se confirma como el dato diagnóstico básico que caracteriza el curso de la enfermedad. La nosología europea, representada entonces por la Organización Mundial de la Salud con su novena Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9) (World Health Organization, 1978), seguía fiel a los postulados kraepelinianos, distinguiendo entre formas maníacas, formas depresivas y formas circulares de la enfermedad. Posteriormente, la versión revisada del DSM-III (DSM-III-R) (American Psychiatric

Association, 1987) mantuvo las líneas generales del DSM-III endureciendo un poco los criterios de manía con el fin de aumentar la validez del concepto de hipomanía, cuya importancia ha ido creciendo a medida que se ha ampliado el espectro bipolar (Akiskal, 1987; Gastó, 1990; Vieta et al., 1993). De hecho, los criterios diagnósticos para la investigación desarrollados por Spitzer et al. (1978) ya contemplaban como una subcategoría al trastorno depresivo con hipomanía, actualmente trastorno bipolar II (Fieve y Dunner, 1975). La Décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) (Organización Mundial de la Salud, 1992) se adapta casi por completo al DSM-III-R con la salvedad de que permite el diagnóstico de Episodio Maníaco cuando éste se presenta aislado en un paciente sin antecedentes. Cualquier episodio depresivo, maníaco o hipomaniaco previo o posterior comporta inmediatamente un diagnóstico de trastorno bipolar. Estas distinciones siguen siendo actualmente muy polémicas.

### 1.3. CLINICA

Las descripciones clásicas siguen siendo las más ricas y detalladas de la sintomatología que acompaña a la enfermedad maniaco-depresiva, especialmente en lo que se refiere a la sintomatología psicótica que eventualmente acompaña al trastorno y a la conducta del paciente. Sin embargo, otros aspectos, como el estado de ánimo, han sido mejor estudiados con posterioridad, al enfatizarse su relevancia diagnóstica y pronóstica. Del mismo modo, las descripciones clásicas son extraordinarias cuando se trata de formas graves de la enfermedad (auténticas "psicosis" maniaco-depresivas), mientras que las formas atenuadas (hipomanía, ciclotimia) no eran consideradas patológicas en aquella época. Para no extendernos excesivamente en este aspecto tan

conocido del trastorno, examinaremos brevemente los síntomas esenciales de la manía y la hipomanía, por un lado, y de la depresión mayor por otro, así como de los estados denominados mixtos. Simultáneamente, se analizarán los criterios actuales para el diagnóstico de las distintas fases y del trastorno bipolar según los Criterios Diagnósticos para la Investigación (Research Diagnostic Criteria, RDC) de Spitzer et al. (1978). Para el diagnóstico de trastorno bipolar, los RDC exigen cumplir o haber cumplido criterios para un episodio depresivo (mayor, menor o intermitente, según los diversos subtipos) y para un episodio maniaco (bipolar I) o hipomaniaco (bipolar II).

### **1.3.1. Manía**

La sintomatología fundamental se define por un periodo delimitado de tiempo en el que hay un estado de ánimo característico, en el que predomina tanto la euforia como la expansividad y la irritabilidad, con síntomas acompañantes que incluyen autoestima excesiva o grandiosidad (que puede ser delirante), disminución del sueño, verborrea, fuga de ideas, distraibilidad, aumento de la implicación en actividades placenteras o de alto riesgo con desprecio de éste e inquietud o agitación psicomotriz. En la manía se considera que la alteración debe ser lo suficientemente grave como para provocar un claro deterioro en las actividades sociolaborales o para requerir hospitalización en prevención de posibles daños a uno mismo o a los demás. El estado de ánimo puede definirse como eufórico, insólitamente optimista, festivo o elevado, con una cualidad contagiosa que arrastra al observador y que es calificada como excesiva por los que conocen bien al sujeto. La cualidad expansiva de la alteración del estado de

ánimo se caracteriza por un entusiasmo incesante y un contacto no selectivo con la gente, en busca de implicación con cualquier aspecto del entorno. Aunque la elevación del estado de ánimo se considera el síntoma prototipo, la alteración predominante puede ser la irritabilidad, que se hace más evidente cuando se contraría al paciente.

De forma característica, hay un incremento de la autoestima, que va desde una autoconfianza con total falta de crítica hasta una exagerada grandiosidad, que puede llegar a ser delirante. Por ejemplo, el sujeto puede dar consejos sobre asuntos de los que no tiene un conocimiento específico, tales como de qué manera debe funcionar un hospital. A pesar de la falta de un especial talento, el sujeto puede empezar a escribir una novela, componer música o buscar publicidad para algún invento irrealizable. Son habituales delirios de grandeza, incluyendo una especial relación con Dios o algún personaje conocido de la política, la religión o el espectáculo.

Casi invariablemente hay una disminución de la necesidad de dormir. El sujeto permanece despierto y lleno de energía durante muchas más horas de lo habitual. Cuando la alteración del sueño es grave, el sujeto puede aguantar varios días sin dormir nada, sin sentir cansancio.

El lenguaje maniaco es de tono típicamente alto, rápido y difícil de interrumpir. A menudo está lleno de chistes, de juegos de palabras y de sarcásticas impertinencias. Puede llegar a ser teatral, con canciones y manierismos. Las palabras pueden ser elegidas más por su sonido (asonancia) que por su significado conceptual. Si el humor es más irritable que expansivo puede haber quejas, comentarios hostiles

y reproches airados.

Frecuentemente hay fuga de ideas, es decir, flujo casi continuo de un lenguaje acelerado, con cambios bruscos de un tema a otro a partir de asociaciones comprensibles, estímulos distractores o juegos de palabras. Cuando la fuga de ideas es grave, el lenguaje puede estar desorganizado y ser incoherente.

La distraibilidad es frecuente y se manifiesta con cambios rápidos en el lenguaje y la actividad, en respuesta a diversos estímulos irrelevantes, como, por ejemplo, ruidos de fondo o cuadros en la pared.

La hiperactividad implica una excesiva planificación y participación en múltiples ámbitos (sexual, laboral, político o religioso). Casi siempre hay un aumento de la sociabilidad que induce a renovar viejas amistades y a telefonar a amigos a cualquier hora de la noche. El sujeto no cae en la cuenta de la naturaleza avasalladora e impropia de estos actos. Con frecuencia, la expansividad, el optimismo injustificado, la grandiosidad y la falta de juicio conducen a actividades como gastar mucho dinero en juergas, conducir imprudentemente, invertir en negocios absurdos y a conductas sexuales inhabituales en el sujeto. Las actividades tienen con frecuencia características incoherentes, llamativas o extrañas; por ejemplo, vestir ropa con colores chillones, usar prendas extravagantes, gastar excesivamente, ir desaliñado o repartir dinero o consejos a la gente que pasa.

Otros síntomas asociados pueden ser la labilidad emocional, la ansiedad y la disforia. Cuando hay alucinaciones o ideas delirantes,

su contenido guarda generalmente relación con el estado de ánimo. La tabla 1 muestra los criterios diagnósticos RDC para la manía.

---

Tabla 1

**Criterios diagnósticos RDC para Trastorno Maniaco (Spitzer et al., 1978)**

---

#### TRASTORNO MANIACO

(Puede ir inmediatamente precedido o seguido de un trastorno depresivo mayor)

Se deben cumplir los criterios A, B, C, D y E para la catalogación del episodio.

A. Uno o más periodos diferentes de un humor predominantemente elevado, expansivo o irritable. El estado de ánimo elevado, expansivo o irritable debe ser parte prominente de la enfermedad y relativamente persistente, si bien puede alternarse con un humor depresivo. No se incluyen los casos en que el estado de ánimo se debe en apariencia al uso de alcohol o drogas.

B. Si el estado de ánimo es elevado o expansivo tiene que haber, como mínimo, tres de los ítems siguientes; si el estado de ánimo es únicamente irritable, tienen que darse cuatro ítems (dadas las dificultades mnésicas, se requiere un ítem menos para la catalogación de episodios previos). No deben incluirse los casos en que el estado de ánimo se supone consecuencia del consumo de alcohol o drogas.

1. Mayor actividad de lo habitual en el hogar, en el trabajo,

- socialmente o sexualmente, o bien inquietud psicomotriz.
2. Más hablador de lo habitual, o con sensación imperiosa de tener que hablar.
  3. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos están acelerados.
  4. Autoestima exagerada (grandiosidad, que puede ser delirante).
  5. Disminución de la necesidad de dormir.
  6. Distraibilidad. Por ejemplo, la atracción es atraída con excesiva facilidad por estímulos externos irrelevantes.
  7. Participación excesiva en actividades, sin valorar el alto potencial de consecuencias negativas (compras o negocios comprometidos, indiscreciones sexuales, conducción temeraria, etc.).
- C. El trastorno global es tan intenso que por lo menos se da uno de lo siguientes apartados:
1. Es imposible mantener una conversación coherente.
  2. Grave incapacidad social, laboral, escolar o familiar.
  3. En ausencia de los puntos 1 o 2, hospitalización.
- D. Los rasgos maniacos se mantienen por lo menos una semana desde el primer cambio apreciable en el estado habitual del sujeto (o bien cualquier duración si está hospitalizado). Si inició su cuadro maniaco después de la hospitalización, el evaluador deberá diferenciar entre los períodos maniacos e hipomaniacos sobre la base de su intensidad.
- E. No hay ninguno de los rasgos siguientes que sugieren esquizofrenia (no valorarlos si aparentemente son consecuencia del uso de alcohol o drogas):
1. Ideas delirantes de control (o influencia), difusión, inserción o robo del pensamiento.

2. Alucinaciones no afectivas de cualquier tipo a lo largo de uno o varios días, o intermitentemente a lo largo de una semana.
  3. Alucinaciones auditivas en las cuales, o bien una voz hace comentarios sobre la conducta o pensamientos del sujeto, o bien dos o más voces dialogan entre ellas.
  4. En algún momento, durante el período de la enfermedad, el sujeto ha estado más de una semana sin presentar síntomas maníacos o depresivos, pero con ideas delirantes o alucinaciones.
  5. En algún momento, durante el período de la enfermedad, el sujeto ha estado más de una semana sin síntomas maníacos prominentes, pero con notables trastornos formales del pensamiento, acompañados de afecto aplanado o inapropiado, de ideas delirantes o alucinaciones de cualquier tipo, o de conducta gravemente desorganizada.
- 

### **1.3.2. Hipomanía**

La sintomatología esencial que caracteriza los episodios hipomaniacos consiste en el predominio de un estado de ánimo elevado, expansivo o irritable y síntomas propios de la manía durante un período determinado de tiempo, pero en grado tal que la alteración no llega a ser lo suficientemente grave como para provocar un marcado deterioro social o laboral, o como para requerir hospitalización. En general, todos los síntomas tienden a ser más leves que en la manía y no aparece sintomatología psicótica. La tabla 2 muestra los criterios diagnósticos RDC para la hipomanía.

---

Tabla 2

**Criterios RDC para Trastorno Hipomaniaco (Spitzer et al., 1978)**

---

TRASTORNO HIPOMANIACO

(Puede ir inmediatamente precedido o seguido de un trastorno depresivo mayor)

Se deben cumplir los criterios A, B, C, y D para la catalogación del episodio.

- A. Ha habido un claro periodos de humor predominantemente elevado, expansivo o irritable. El estado de ánimo elevado, expansivo o irritable debe ser relativamente persistente o presentarse con frecuencia, y puede alternarse con un humor depresivo. No se incluyen los casos en que el estado de ánimo se debe en apariencia al uso de alcohol o drogas.
- B. Si el estado de ánimo es elevado o expansivo tiene que haber, como mínimo, dos de los síntomas relacionados en el criterio B para trastorno maniaco; si el estado de ánimo es únicamente irritable, tienen que darse tres ítems.
- C. La alteración del humor debe durar por lo menos dos días. El diagnóstico es probable si la duración es de dos a seis días y cierto si dura una semana.
- D. El episodio no debe cumplir los criterios para el diagnóstico de esquizofrenia, ni para trastorno esquizoafectivo, ni para trastorno maniaco.

### 1.3.3. Depresión mayor

La fase depresiva del trastorno bipolar presenta algunas características que la distinguen de las depresiones endógenas unipolares, por un lado, y de las reactivas o situacionales por otro. Aunque el núcleo central del síndrome depresivo es común a todas sus formas, existen sutiles diferencias clínicas y epidemiológicas que dan validez a las distinciones bipolar/unipolar y endógeno/reactivo. En general, el paciente deprimido refiere una pérdida del interés o del placer en la realización de tareas que antes consideraba gratificantes, y una magnificación de las dificultades e inconvenientes de tareas sencillas que antes resolvía sin dificultad. El sujeto se siente, en la mayor parte de los casos aunque no en todos, triste y abatido. Son frecuentes las quejas físicas vagas (cansancio, malestar general), las alteraciones del apetito, del sueño y de la libido, y el pensamiento se torna pesimista y puede impregnarse de ideas de minusvalía y culpa. Son comunes las quejas de dificultad de concentración y pérdida de memoria. En casos graves aparecen ideas de muerte, de suicidio o síntomas psicóticos, que generalmente se relacionan con el contenido depresivo del pensamiento (por ejemplo, ideas delirantes de culpa), aunque también pueden ser no congruentes con el estado de ánimo. Otros síntomas asociados pueden ser ideas obsesivas, fobias, hipocondría y crisis de angustia. La fase depresiva de la enfermedad maniaco-depresiva, sin embargo, se acompaña con frecuencia de un predominio de la apatía sobre la tristeza, de la inhibición psicomotriz sobre la ansiedad y de la hipersomnía sobre el insomnio. Otras diferencias descritas en la literatura entre las depresiones bipolares y las unipolares es la menor incidencia de anorexia y pérdida de peso en bipolares (Abrams y Taylor, 1980), la mayor labilidad emocional (Brockington et al., 1982) y la mayor

probabilidad de desarrollar síntomas psicóticos en los casos graves (Goodwin y Jamison, 1990). Epidemiológicamente, los deprimidos bipolares tienen una inferior edad de debut (Dunner et al., 1976) y una mayor incidencia de episodios post-parto (Reich y Winokur, 1970; Kadrmas et al., 1979). Otras diferencias que caracterizarían a las formas bipolares serían los antecedentes familiares de manía y de suicidio consumado y la buena respuesta al litio (Dunner, 1980). La mayor parte de trabajos que han estudiado estas diferencias se han encontrado con el problema de la gran heterogeneidad del grupo unipolar y la imposibilidad de identificar "falsos unipolares" (bipolares que todavía no han presentado ninguna fase maniaca o hipomaniaca) en dicho grupo.

La tabla 3 muestra los criterios RDC para el diagnóstico de depresión mayor.

---

Tabla 3

**Criterios diagnósticos RDC para Trastorno Depresivo Mayor (Spitzer et al., 1978)**

---

**TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR**

(Puede ir inmediatamente precedido o seguido de un trastorno maniaco)

Se deben cumplir los criterios A, B, C, D y E para la catalogación del

episodio.

A. Uno o más periodos distintivos de humor disfórico o de intensa pérdida de interés o de capacidad para el placer. El trastorno se caracteriza por síntomas tales como sentirse triste, melancólico, apagado, desesperado, decaído o irritable. El trastorno del humor debe ser prominente y relativamente persistente, pero no tiene por qué ser necesariamente el síntoma más dominante. No deben incluirse aquí las variaciones momentáneas del humor disfórico; por ejemplo, el paso de ansiedad o depresión a ira, tal y como se vé en los estados de agitación psicótica aguda.

B. Se requieren por lo menos cinco de los siguientes síntomas como parte integrante del episodio para un diagnóstico cierto y cuatro en el caso de probable (en episodios pasados se precisa un síntoma menos, dadas las dificultades de evocación).

1. Pérdida o incremento de apetito y/o de peso (se valorarán cambios de 500 g por semana o de 5 Kg en un año, sin dietas especiales).
2. Dificultades para dormir o hipersomnia.
3. Pérdida de energía, fatigabilidad o cansancio.
4. Agitación psicomotriz, o bien enlentecimiento (pero no un mero sentimiento de inquietud o decaimiento).
5. Pérdida de interés o de capacidad para el placer en las actividades habituales, incluyendo los contactos sociales y sexuales (no valorables si se circunscriben a un período de alucinaciones o de actividad delirante); (la pérdida puede no ser intensa).
6. Sentimientos excesivos o inapropiados de autorreproche o culpa (ambos pueden ser delirantes).

7. Quejas o evidencias objetivas de una disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, tales como enlentecimiento del pensamiento o indecisión (no incluirlos si se hallan asociados a trastornos formales del pensamiento).
  8. Pensamientos recurrentes sobre la muerte o suicidio; o bien cualquier conducta autolítica.
- C. Los rasgos disfóricos deben durar por lo menos una semana desde el primer cambio notable en el estado habitual del sujeto (dos semanas para el diagnóstico cierto, y una para el diagnóstico probable).
- D. Acude o es remitido por otra persona, en busca de ayuda durante el período disfórico, toma medicamentos o presenta un deterioro de sus relaciones familiares, en el hogar, en la escuela, en el trabajo o socialmente.
- E. No hay ninguno de los siguientes síntomas sugerentes de esquizofrenia:
1. Ideas delirantes de control o influencia, difusión, inserción o robo del pensamiento.
  2. Alucinaciones no afectivas de cualquier tipo a lo largo del día, durante varios días o intermitentemente, durante un período de una semana.
  3. Alucinaciones auditivas en las cuales, o bien una voz hace comentarios sobre la conducta o el pensamiento del sujeto, o bien dos o más voces dialogan entre sí.
  4. Alguna vez, durante el período de la enfermedad, ha transcurrido más de un mes sin que haya sintomatología depresiva prominente, pero con ideas delirantes o alucinaciones (sin tener en cuenta las ideas delirantes depresivas típicas, como ideas delirantes de culpa, de

pecado, ruina, nihilistas o de autorreproche, o alucinaciones de un contenido similar).

5. Preocupaciones acerca de alucinaciones o ideas delirantes, con una relativa exclusión de otros síntomas o temas (excluyendo las ideas delirantes depresivas típicas, como ideas delirantes de culpa, de pecado, ruina, nihilistas o de autorreproche, o alucinaciones de un contenido similar).

6. Evidencias ciertas de notables trastornos formales del pensamiento, acompañados de afecto inapropiado o embotamiento afectivo, ideas delirantes o alucinaciones de cualquier tipo, o conducta gravemente desorganizada.

F. No cumple los criterios diagnósticos para trastorno esquizofrénico, subtipo residual.

---

#### 1.3.4. Estados mixtos

Kraepelin (1905) fue el primero en describir los estados mixtos, a los que llegó a subdividir en 6 tipos (manía depresiva o ansiosa, depresión agitada, manía con pensamiento empobrecido, estupor maniaco, depresión con fuga de ideas y manía inhibida). Los estados mixtos se caracterizan por la aparición simultánea de sintomatología maníaca y depresiva. La forma más común, denominada manía depresiva, consiste en un cuadro caracterizado por hiperactividad e inquietud psicomotriz, insomnio global, taquipsiquia y verborrea, combinadas con pensamiento depresivo, llanto y labilidad emocional e ideas de culpa frecuentemente delirantes, pero son posibles múltiples combinaciones (Disalver et al., 1993). Las clasificaciones actuales tienden a englobar dentro de los estados mixtos tanto las formas clínicas citadas como aquellas que se presentan en forma de alternancia rápida

de fases puras, que corresponden a los cicladores rápidos (Dunner y Fieve, 1974). Esta agrupación resulta, cuánto menos, discutible (Vieta y Treserra, 1990). La prevalencia de estos cuadros se acercaría, para algunos autores, al 30% de los bipolares (Himmelhoch et al., 1976).

#### 1.4. EPIDEMIOLOGIA

El trastorno bipolar ha sido identificado en todas las culturas y razas. Sus características fundamentales se repiten en los diversos contextos geográficos, con variaciones patoplásticas en función de la cultura y la personalidad individual. Las tasas de prevalencia interculturales para este trastorno son bastante similares (De Girolamo, 1993). La proporción de mujeres respecto a los hombres oscila entre 1.3/1 y 2/1, y la prevalencia a lo largo de la vida entre 0.24% en Nueva Zelanda (James y Chapman, 1975) y 1.6% en algunas zonas de Estados Unidos (Weissman et al., 1988). Este último estudio, del programa de captación epidemiológica norteamericano, encontró unas tasas de prevalencia-vida en cinco estados que oscilaban entre 0.7 y 1.6%, con una media de un 1.2%. Datos muy recientes del Informe Nacional sobre Comorbilidad norteamericano (Kessler et al., 1994) indican que la cifra media podría ser más elevada, del orden del 1.6%. Las diferencias de cifras entre estudios, sin ser exageradas, reflejan probablemente en mayor medida diferencias en la metodología y la sensibilidad de los instrumentos empleados en la identificación de casos, que no diferencias reales en la población. Los datos de la mayor parte de estudios, sin embargo, se refieren exclusivamente a la forma clásica (Trastorno bipolar I). Si se incluyera otros trastornos del espectro bipolar, como el trastorno bipolar II, estas cifras se incrementarían de forma considerable (Akiskal, 1981; Simpson et al.,

1993).

### 1.5. CURSO DE LA ENFERMEDAD

Aunque las mejores descripciones del curso natural de la enfermedad corresponden a los autores clásicos de la era prefarmacológica (Kraepelin, Lundquist), diversos estudios han intentado, de forma retrospectiva, analizar la evolución y el número de recaídas del trastorno. Clásicamente, se consideraba que aproximadamente la mitad de los pacientes presentaban un único episodio de la enfermedad (Pollock, 1931; Lundquist, 1945). Posteriormente se ha visto que estas cifras resultaban excesivamente optimistas (Winokur et al., 1969), y algunos estudios han encontrado un índice de recaídas cercano al 100% (Angst et al., 1979). Evidentemente, las cifras cambian en función del seguimiento de tratamiento farmacológico con litio (Fleiss et al., 1978). La mayor parte de estos estudios tienen las limitaciones propias de los trabajos retrospectivos. Incluso los prospectivos tienen que basarse en entrevistas que analizan retrospectivamente los episodios previos. Muchas veces el diagnóstico inicial es dudoso, y los episodios previos tienden a ser olvidados o minimizados; mucha información está sesgada por el recuerdo, las historias clínicas son incompletas y el seguimiento es incierto y cuantitativamente muy variable; además, existe el problema de la definición de recaída y de remisión, que también varía mucho de estudio a estudio y muchas veces no se explicita. A pesar de estas limitaciones, la literatura muestra fehacientemente que la enfermedad bipolar se caracteriza por un curso episódico con frecuentes remisiones y recaídas, y que la mayor parte de los pacientes van a recaer si no siguen un tratamiento profiláctico

adecuado. Goodwin y Jamison (1984) calculan que entre dos tercios y tres cuartas partes de los pacientes ingresados por manía acaban reingresando por un nuevo episodio. El número de recaídas de menor intensidad es probablemente todavía mayor. Los pacientes más jóvenes al inicio tienen mayor probabilidad de recaer, como es lógico (Lundquist, 1945). En cambio, los datos respecto al sexo son contradictorios, con estudios que indican un mayor riesgo de recaídas para las mujeres (Perris, 1966) y otros que indican lo contrario (Winokur, 1975).

#### 1.5.1. Frecuencia de las recaídas

La mayor parte de los pacientes que recaen lo hacen varias veces (Angst, 1981). En un extremo se hallan esos casos excepcionales que oscilan de manía a depresión y viceversa cada 48 horas (Jenner et al., 1968), de los que hay descritos una veintena en la literatura (Silverstone y Romans-Clarkson, 1989). A partir de estas observaciones algunos autores propusieron, en virtud de ciertas características epidemiológicas, clínicas, biológicas y de respuesta a fármacos, separar como un subgrupo diferenciado a los pacientes con tendencia a hacer fases mixtas o a la ciclación rápida. Dunner y Fieve (1974) introdujeron el concepto de "ciclador rápido" para aquellos pacientes que presentaban cuatro o más episodios anuales. Estos pacientes presentan recaídas más frecuentes pero indistinguibles fenomenológicamente de las de otros bipolares. En cambio, se distinguen de éstos en la proporción de hombres y mujeres (alrededor del 90% de los cicladores rápidos corresponden al sexo femenino) (Wehr et al., 1988). Hay indicios de que el hipotiroidismo subclínico podría jugar algún papel en la predisposición a la ciclación rápida (Extein

et al., 1982; Cowdry et al., 1983; Bauer et al., 1990). Los antidepresivos tricíclicos podrían actuar como un desencadenante de la ciclación rápida (Wehr y Goodwin, 1987), así como los corticoides (Vieta et al., 1993a). Aunque los clásicos defendían un curso clínico uniforme a lo largo de la vida, estudios más recientes han descrito cierta tendencia a la aceleración de los ciclos en algunos pacientes bipolares (Cutler y Post, 1982; Roy-Byrne et al., 1985). El hecho de que la ciclación rápida se desarrolle en fases tardías del curso de la enfermedad ha conducido a interesantes hipótesis que la vinculan al fenómeno del "kindling" (Post et al., 1984), término éste de difícil traducción al castellano, pero que cabría traducir como "ignición" o "incendiamiento" (Conde-López, 1993).

#### 1.5.2. Pronóstico

La tasa de mortalidad de los pacientes bipolares es dos o tres veces superior a la de la población general (Tsuang y Woolson, 1977; Goodwin y Jamison, 1984). Por un lado existe una elevada mortalidad por suicidio (Black et al., 1987), y por otra un mayor riesgo de muerte por causa cardiovascular (Weeke et al., 1987) y por diversos tipos de cáncer (Goodwin y Jamison, 1990). La tasa de suicidios en la población del espectro bipolar, con las limitaciones de este tipo de estudios, oscila entre un 12% (Bratfos y Haug, 1968) y el 64% (Barraclough, 1972). En su revisión de los estudios sobre el tema, Goodwin y Jamison obtienen una media ponderada sobre 9389 casos del 19%. Existen indicios de que los pacientes bipolares intentan el suicidio más precozmente que los unipolares en el curso de un episodio concreto (Vieta et al., 1992). Los bipolares II podrían constituir el subgrupo específico de mayor riesgo suicida (Arató et al., 1988).

La enfermedad maniaco-depresiva constituye un grave handicap para un adecuado rendimiento laboral e integración social. Desde este punto de vista, el pronóstico de la enfermedad es malo, aunque, una vez más, un tratamiento farmacológico correcto y una ayuda psicoterapéutica son fundamentales para minimizar las secuelas. En general, la proporción de pacientes con problemas sociales y económicos es muy elevada (Winokur et al., 1969). En un estudio del National Institute for Mental Health (NIMH) de los Estados Unidos, menos de la mitad de los pacientes ingresados por trastorno bipolar regresaron a su puesto de trabajo tras el alta (Carlson et al., 1974). A los dos años, una tercera parte de la muestra presentaba problemas de rendimiento laboral (Coryell et al., 1987), y a los cinco, incluso los pacientes que habían permanecido compensados a lo largo de los últimos dos años presentaban deterioro en su funcionamiento social (Coryell et al., 1993). Por otra parte, los pacientes bipolares constituyen una notable carga socio-económica para sus familiares (Fadden et al., 1987).

## **1.6. FACTORES IMPLICADOS EN LA FISIOPATOLOGIA DE LA ENFERMEDAD Y EN LAS RECAIDAS**

### **1.6.1. Factores genéticos**

Existe una evidencia firme de que los trastornos afectivos son hereditarios en cierta medida. Los estudios epidemiológicos, y fundamentalmente los de concordancia de gemelos monozigotos y heterozigotos, demuestran que los factores genéticos juegan un papel esencial en la etiopatogenia de estos trastornos (Bertelsen et al., 1977). Un porcentaje significativo de pacientes unipolares y bipolares comparten la misma vulnerabilidad (Gershon et al., 1982). En la

enfermedad unipolar, un debut temprano y un gran número de episodios se asocian a más antecedentes familiares (Weissman et al., 1984), pero esto no ha podido verificarse de forma inequívoca en la enfermedad bipolar. Otros trastornos parecen compartir parte del sustrato genético del trastorno bipolar y, en menor medida, del unipolar: el trastorno esquizoafectivo, la personalidad ciclotímica y la hipomanía unipolar (Gershon, 1990). Por ahora no ha sido posible identificar la forma en que se heredan los trastornos afectivos, probablemente porque se trata de mecanismos complejos y por la gran heterogeneidad biológica de estos trastornos. Los estudios de "linkage" genético están muy indicados cuando se trata de resolver problemas de heterogeneidad producidos por diversas mutaciones génicas independientes, cada una de las cuales contribuye sustancialmente a la vulnerabilidad para los trastornos afectivos. Sin embargo, ningún estudio de "linkage" ha establecido de forma inequívoca el patrón de herencia de la enfermedad bipolar. Un estudio halló un "linkage" entre la enfermedad y el daltonismo, que viene determinado por un gen situado en la región terminal (28) del brazo largo del cromosoma X (Baron et al., 1987), pero dicho hallazgo no ha podido ser reproducido por ahora (Baron et al., 1993). Otros lo establecieron con el grupo sanguíneo Xg (Mendlewicz y Fleiss, 1974) y con el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (Belmaker y Wyatt, 1976; Del Zompo et al., 1984). La evidencia de una clara transmisión de varón a varón en algunas familias y de ausencia de "linkage" con el daltonismo en otras (Gershon et al., 1979) indica que la enfermedad bipolar es genéticamente heterogénea y que sólo algunas familias presentarían la forma de herencia ligada al fragmento terminal del brazo largo del cromosoma X. Los estudios de marcadores de "linkage" autosómico han intentado corroborar el hallazgo de Egeland et al. (1987) en la comunidad Amish, que describieron una forma de herencia autosómica

dominante del trastorno bipolar y el unipolar relacionada con la región del oncogén insulín-ras del brazo corto del cromosoma 11. Estudios posteriores no han podido confirmar este "linkage" (Hodgkinson et al., 1987; De Bruyn et al., 1994). Tampoco hay pruebas de una relación con el sistema HLA (Goldin y Gershon, 1983). La determinación sistemática del mapa genómico de diversas familias con elevada incidencia de trastorno bipolar puede ser el camino que conduzca, finalmente, a la corroboración de esta hipótesis u otras, y a demostrar, si es el caso, la existencia de otros genes implicados en la enfermedad.

Los factores genéticos no sólo participan de forma esencial en la etiopatogenia de la enfermedad, sino también en su expresión clínica y en su curso. Por ejemplo, hay datos suficientes para afirmar que existen diferencias genéticas sustanciales entre el trastorno bipolar I y el II, puesto que los pacientes bipolares II tienden a tener más parientes bipolares II y unipolares que los bipolares I (Fieve et al., 1984; Coryell et al., 1984). Se han descrito casos familiares en que la frecuencia y duración de los ciclos era idéntica para tres personas de una misma familia, a pesar de que estos pacientes no convivían ni mantenían contacto directo (Kuyler, 1988). Esto podría implicar una participación de factores genéticos en la fisiopatología de las recaídas. Sin embargo, Nurnberger et al. (1988) no hallaron una predisposición familiar a la ciclación rápida. Recientemente, Coryell et al. han comunicado que una muestra de cicladores rápidos resultaba indistinguible respecto a los antecedentes familiares de una muestra de cicladores lentos (Coryell et al., 1992), lo que parece indicar que los factores no genéticos juegan un papel más importante en el número de recaídas.

### 1.6.2. Factores estacionales

Desde la medicina de la Grecia antigua existe el convencimiento de que la meteorología y, más concretamente, los cambios de estación, tienen efectos sobre el estado de ánimo. Posteriormente, estas primeras impresiones han sido refrendadas por estudios sistemáticos basados en el examen estadístico de las tasas de hospitalización y de suicidio y por estudios longitudinales. Asimismo, se ha descrito una forma especial de trastorno afectivo cuya sintomatología se relaciona directamente con los cambios de estación, denominado precisamente trastorno afectivo estacional (Seasonal Affective Disorder) (Rosenthal et al., 1984), claramente emparentado con los trastornos bipolares (Barcia, 1988; Vieta et al., 1993c; Michels y Marzuk, 1993) aunque con características específicas, que respondería preferentemente al tratamiento con fototerapia (Rosenthal et al., 1989). Actualmente no existen dudas de que los factores estacionales, actuando sobre los relojes biológicos, juegan un papel muy importante en la precipitación de recaídas en la enfermedad maniaco-depresiva.

#### 1.6.2.1. Estadísticas de hospitalizaciones

El patrón más característico, según diversos estudios, consiste en un pico de hospitalizaciones por depresión en primavera y otro en otoño (Angst et al., 1968; Rosenthal et al., 1983). Las fases maníacas, en cambio, parecen concentrarse fundamentalmente en verano (Walter, 1977; Hare y Walter, 1978; Wehr y Rosenthal, 1989). Este pico de verano se ha relacionado con diversos factores: aumento de la temperatura ambiental (Myers y Davis, 1978), aumento de la duración del día (Symonds y Williams, 1976), aumento de la luminosidad o la

ionización del aire (Carney et al., 1988), y aumento de la humedad relativa (Mawson y Smith, 1981). Como existe una cierta correlación entre estas variables, la importancia relativa de cada una de ellas es difícil de determinar. Eastwood y Stiasny (1978) defienden una interacción entre la temperatura y la longitud del día, que explicaría ciertas variaciones en la aparición del pico de hospitalizaciones (en países con mayores fluctuaciones térmicas el pico se adelantaría ligeramente hacia el final de la primavera). En cambio, la latitud no parece jugar ningún papel.

#### 1.6.2.2. Estudios longitudinales

El seguimiento de una serie de pacientes a lo largo de su vida proporciona una valiosa información prospectiva de los factores implicados en las recaídas. Precisamente este diseño de estudio permitió objetivar la existencia del mencionado trastorno afectivo estacional (Rosenthal et al., 1984), que afecta fundamentalmente a pacientes bipolares tipo II, en que la depresión se produce en invierno y la hipomanía en verano (Jacobsen y Rosenthal, 1988). Estos pacientes presentan francas mejorías de sus síntomas depresivos al trasladarse a países cálidos. En el caso del trastorno afectivo estacional la latitud parece jugar un papel importante, cosa que no ocurre en el trastorno bipolar clásico a tenor de las estadísticas de hospitalización. La incidencia del primero se relaciona claramente con el acortamiento de la duración del día, la nubosidad y la disminución de la temperatura (Potkin et al., 1986). En los países del norte de Europa, dónde la incidencia de este trastorno es más alta, se observa también que hay más casos cuánto más al norte del país (Lingjaerde et al., 1986). La importancia de los factores estacionales en el curso

del trastorno bipolar está actualmente reconocida en el DSM-III-R, que obliga a especificar la existencia de un patrón estacional (American Psychiatric Association, 1987). La identificación de un patrón estacional tiene una evidente relevancia a nivel pronóstico y terapéutico, ya que en las épocas de riesgo pueden incrementarse las visitas y las dosis del tratamiento profiláctico.

### **1.6.3. Factores biológicos**

Actualmente se dispone de los suficientes datos como para afirmar que, en mayor o menor medida, los cambios del estado de ánimo de los pacientes bipolares reflejan alteraciones en la actividad de ciertos sistemas básicos de neurotransmisión del cerebro, modulados por la acción de algunos neuropéptidos (Gold y Rubinow, 1987). Entre los factores biológicos implicados en la fisiopatología de la enfermedad y del curso de la misma se encuentran diversos neurotransmisores y neuromoduladores, neuropéptidos, hormonas, iones y alteraciones en el patrón clínico y electroencefalográfico del sueño.

#### **1.6.3.1. Neurotransmisores**

Los neurotransmisores juegan un importante papel en la fisiopatología de la enfermedad y de sus recurrencias. Analizaremos por separado los diversos sistemas de neurotransmisión, aunque esta distinción sea artificiosa por cuánto son mucho más realistas las hipótesis integradoras (Goodwin y Sack, 1973; Silverstone, 1985).

## *Dopamina*

Existe una evidencia clara de la implicación de la actividad dopaminérgica del sistema nervioso central (SNC) en la enfermedad bipolar (Depue y Iacono, 1989). El ácido homovalínico (HVA), metabolito de la dopamina, se ha encontrado en altas concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes maníacos (Goodwin et al., 1973; Vestergaard et al., 1978; Koslow et al., 1983). En pacientes predispuestos a la enfermedad, la administración de fármacos agonistas selectivos de la actividad dopaminérgica central puede precipitar rápidamente un episodio maníaco, cosa que no ocurre en pacientes sin antecedentes de bipolaridad (Murphy, 1972; Gerner et al., 1976; Silverstone, 1984). Por otra parte, los fármacos antidopaminérgicos mejoran los síntomas maníacos (Cookson y Silverstone, 1976; Post et al., 1980; Cookson et al., 1981). Aunque algunos autores defienden que los neurolépticos únicamente reducen la hiperactividad psicomotriz sin afectar a los síntomas centrales de la manía (Shopsin et al., 1975), hay claros indicios de que sus acciones van bastante más allá. Por ejemplo, Cookson et al. (1981) demostraron una actividad antimaniaca general del pimozide, un fármaco que ejerce una acción de inhibición selectiva de los receptores dopaminérgicos. Estas respuestas tan claras a la acción de agonistas y antagonistas dopaminérgicos refuerzan la hipótesis de la implicación de la dopamina en la patogenia de las recaídas y los cambios de fase (Silverstone, 1985; Jamison, 1987).

## *Noradrenalina*

La noradrenalina fue el primer neurotransmisor implicado en la

fisiopatología de la depresión (Shildkraut, 1965), aunque su papel en el trastorno bipolar no ha sido estudiado tan ampliamente. Como ocurre con la dopamina, los fármacos que actúan potenciando o inhibiendo su acción modifican el curso de la enfermedad. La yohimbina, un antagonista de los receptores alfa-2 adrenérgicos, puede precipitar episodios maníacos en sujetos predispuestos (Price et al., 1984), mientras que la clonidina, un agonista alfa-2, puede mejorar los síntomas maniformes (Zubenko et al., 1984; Hardy et al., 1986; Vieta y Treserra, 1990). La implicación de la noradrenalina en las recaídas parece clara a partir del hecho de que los antidepresivos tricíclicos pueden precipitar episodios maníacos e incluso ciclación rápida (Wehr y Goodwin, 1987) por mediación de su efecto inhibitor de la recaptación de noradrenalina, incluso en pacientes no bipolares (Vieta y Bernardo, 1992). Esto es cierto incluso para los antidepresivos más selectivamente noradrenérgicos (Goodwin y Jamison, 1990). Los pacientes maníacos parecen tener niveles elevados de 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG), metabolito de la noradrenalina, en LCR (O'Keefe y Brooksbank, 1973; Koslow et al., 1983), así como de la propia noradrenalina (Post et al., 1978).

### *Serotonina*

En los últimos años la serotonina ha adquirido un merecido protagonismo en la investigación de la fisiopatología de los trastornos afectivos. No obstante, la teoría de su participación en los mecanismos íntimos de la depresión y la manía es bastante antigua. Según dicha teoría, ambas fases de la enfermedad se caracterizarían por una baja actividad serotoninérgica central. La apoyan datos procedentes de estudios de metabolitos en LCR (Potter et al., 1985)

y los mecanismos de acción del litio (Mandel y Knapp, 1979; Bunney y Garland-Bunney, 1987; Price et al., 1990). Las modificaciones tímicas que sufren los pacientes con trastorno afectivo estacional parecen correlacionar con cambios en la actividad serotoninérgica central (Silverstone y Romans-Clarkson, 1989). Sustancias agonistas como el triptófano, el 5-hidroxitriptófano, la fenfluramina, la clomipramina o la fluoxetina, así como antagonistas como la ciproheptadina, han sido utilizadas en diversos estudios como marcadores de depresión endógena o de recaída en el trastorno bipolar (Santos et al., 1993). La acción sobre receptores serotoninérgicos de los inhibidores de la recaptación de serotonina podría ser directamente responsable de las hipomanías y manías farmacógenas (Vieta et al., 1991).

### *Acetilcolina*

Algunos investigadores han postulado una relación entre la acetilcolina y la enfermedad maniaco-depresiva (aumento de acetilcolina asociado a la fase depresiva y descenso asociado a la fase maniaca). Las primeras observaciones al respecto describían la inducción de sintomatología depresiva por inhibidores de la colinesterasa, enzima que degrada la acetilcolina (Rowntree et al., 1950). Janowsky et al. (1973) advirtieron que la fisostigmina, un inhibidor central de la colinesterasa, producía una disminución brusca, aunque transitoria (probablemente por su corta vida media), de la sintomatología maniaca, dato que ha sido verificado por Modestin et al. (1973a,b) y Davis et al. (1978). Asimismo, la fisostigmina puede precipitar una fase depresiva en bipolares eutímicos en tratamiento con litio (Oppenheim et al., 1979) y en voluntarios sanos (Janowsky y Rich, 1984). El agonista muscarínico directo arecolina

también produce síntomas depresivos en bipolares eutímicos y voluntarios sanos (Nurnberger et al., 1983, 1989). Los fármacos anticolinérgicos parecen tener cierto efecto euforizante, no sólo en pacientes afectivos en general, sino en esquizofrénicos, enfermos de Parkinson y consumidores de sustancias psicoactivas.

#### GABA

El ácido gamma-aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor con acción inhibitoria sobre el SNC. El indicio más relevante de su participación en la fisiopatología de la enfermedad bipolar y su curso proviene de los estudios sobre el mecanismo de acción de algunos fármacos que se han demostrado eficaces en el tratamiento y la prevención de recaídas de la enfermedad. Efectivamente, tanto el litio, como la carbamacepina, el ácido valproico, el clonacepan y el propranolol aumentan la transmisión gabérgica (Bernasconi, 1982). También se ha postulado un mecanismo gabérgico en la acción terapéutica de los antidepresivos y la terapia electroconvulsiva (Lloyd et al., 1989).

#### 1.6.3.2. Hormonas

La relación entre trastornos afectivos y alteraciones endocrinas es conocida desde los inicios de la denominada psiquiatría biológica. El hipotiroidismo se asocia clínicamente con frecuencia a la depresión; más raramente, el hipertiroidismo endógeno o exógeno puede asociarse a reacciones maniformes. Tanto la depresión como la manía han sido observada en los pacientes con enfermedad de Cushing. Los

corticoides, pilar básico del tratamiento de muchas enfermedades físicas, ocasionan con frecuencia complicaciones depresivas y maníacas (Seguí et al., 1988; Nieto et al., 1990), e incluso pueden desencadenar ciclos rápidos (Vieta et al., 1993a). Diversas pruebas diagnósticas del campo de la endocrinología se han mostrado útiles como marcadores biológicos de la enfermedad (Carroll et al., 1968; Arana et al., 1983; Gold et al., 1984; Siever y Uhde, 1984; Linkowski, 1990).

#### *Eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo (HHT)*

Hay abundante literatura que implica a las hormonas del HHT (TRH, TSH, triyodotironina y tiroxina) en la fisiopatología de la enfermedad bipolar y, especialmente, en el curso de la misma. Se han descrito tanto incrementos como descensos de los niveles de T3 y T4 (Bauer y Whybrow, 1988). Gold et al. (1981) hallaron hipotiroidismo moderado en un 9% de su muestra de depresivos. Algunos de estos pacientes presentan también anticuerpos antitiroideos (Nemeroff et al., 1985). Mediante el test de estimulación con TRH, factor hipotalámico estimulador de la secreción de TSH, algunos estudios han descrito respuestas aplanadas de TSH en pacientes unipolares (Prange et al., 1972) y aumentadas en bipolares (Sorensen et al., 1974). En fase maníaca, sin embargo, se observa generalmente una respuesta aplanada (Gold et al., 1977; Loosen et al., 1977; Kirkegaard et al., 1978; Extein et al., 1980; Kiriike et al., 1988). Las anomalías en la función tiroidea se han relacionado con el tratamiento con litio; algunos autores han descrito un peor pronóstico para los pacientes que desarrollan estas alteraciones como consecuencia del tratamiento con litio (Hatterer et al., 1989). Sin embargo, el hallazgo más importante

respecto al curso de la enfermedad ha sido la asociación de hipotiroidismo subclínico a la ciclación rápida (Bauer et al., 1990). Precisamente la tiroxina a dosis altas se ha demostrado eficaz en el tratamiento de algunos casos de trastorno bipolar con ciclación rápida que no respondían a los tratamientos convencionales, incluso en ausencia de hipotiroidismo subclínico (Stancer y Persad, 1982; Bauer y Whybrow, 1990).

#### *Eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA)*

Precisamente la exploración del eje HHA en pacientes bipolares y su relación con el curso de la enfermedad constituye el objetivo básico de este trabajo. Por ello, examinaremos más adelante de forma pormenorizada los principales conocimientos actuales acerca de este punto. Por sólo citar algunos de los principales hallazgos al respecto, mencionaremos la hipercortisolemia, que es frecuente en la fase depresiva de la enfermedad (Charlton y Ferrier, 1989), el aumento de la concentración de metabolitos del cortisol en orina (Rubinow et al., 1984), la falta de supresión mediante dexametasona de la secreción de cortisol (Baldessarini y Arana, 1985; Vallejo et al., 1990; Menchón et al., 1993), la hipercortisolemia inducida por administración oral de 5-hidroxitriptófano (Meltzer et al., 1984b) y el aplanamiento de la respuesta de ACTH a la administración de CRF (Gold et al., 1984).

#### *Eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG)*

En mujeres con predisposición al trastorno bipolar, el momento

de la vida de mayor riesgo de desarrollar una fase maniaca es durante las dos primeras semanas tras un parto (Dean y Kendell, 1981). Los antecedentes de manía post-parto aumentan el riesgo de recurrencia tras el siguiente, aunque estas pacientes acostumbran a permanecer asintomáticas por más tiempo que quienes no presentan la enfermedad vinculada al puerperio (Kadmas et al., 1979; Katona, 1982). Una posible explicación para la manía post-parto es el brusco y acusado descenso de los niveles de estrógenos circulantes tras el alumbramiento. Los estrógenos reducen la respuesta neuronal a la dopamina (Cookson, 1981), y el tratamiento crónico con estradiol provoca un aumento de los receptores dopaminérgicos en el *corpus striatum* de animales experimentales (Di Paola et al., 1981). De este modo, el descenso brusco post-parto de los niveles de estrógenos podría provocar la sensibilización de los receptores dopaminérgicos mesolímbicos, con la consiguiente hiperactividad dopaminérgica que conduciría al episodio maniaco (Cookson, 1985). Por otra parte, los cambios de fase asociados a la menstruación (D'Mello et al., 1993) y las notables modificaciones de la libido que se producen en la enfermedad sugieren también una implicación de las hormonas sexuales en el curso del trastorno (Goodwin y Jamison, 1990; Endicott, 1993).

#### *Otras hormonas*

La hormona de crecimiento (GH) está regulada por un factor hipotalámico (GHRF) dependiente de la neurotransmisión dopaminérgica y noradrenérgica, que estimula su secreción, y por la somatostatina, que la inhibe. Diversos estudios han explorado el funcionamiento de este complejo sistema de regulación mediante la estimulación con clonidina (Matussek et al., 1980; Siever y Uhde, 1984), L-dopa (Sachar

et al., 1972), anfetamina (Langer, 1976; Arató et al., 1983), apomorfina (Casper et al., 1977), hipoglucemia inducida por insulina (Amsterdam et al., 1987) y GHRF (Thomas et al., 1989). Pero el hallazgo más relevante que concierne a este trabajo es la aparente secreción de GH inducida por CRF que encontraron Gold et al. (1984) en pacientes bipolares deprimidos, ya que en sujetos sanos esto no ocurre. Posteriormente, Lesch et al. (1988b) han reproducido este hallazgo en pacientes deprimidos unipolares.

Otras hormonas estudiadas han sido la prolactina (Siever et al., 1984) y la melatonina (Lewy et al., 1980), que ha sido relacionada con la fisiopatología del trastorno afectivo estacional.

#### 1.6.3.3. Neuropeptidos

Los neuropeptidos constituyen una parte sustancial de las sustancias activas del SNC que participan en la regulación de las emociones. Aunque no se han hallado marcadores de rasgo de la enfermedad (Berrettini et al., 1987), diversos estudios han encontrado alteraciones de estas sustancias en pacientes deprimidos o maníacos. Los opiáceos endógenos (endorfinas y encefalinas) han sido implicados, si bien poco consistentemente, en la fisiopatología de la enfermedad, e incluso en la de algunos síntomas concretos (Darko et al., 1992). Somatostatina, vasopresina, oxitocina, el factor inhibidor de la hormona estimuladora de los melanocitos, la calcitonina, el factor P, la calcitonina, la colecistoquinina, el péptido vasoactivo intestinal, la neurotensina, el neuropeptido Y y, por supuesto, el TRH y el CRF, han sido vinculados en algunos estudios a la fisiopatología del trastorno bipolar (Goodwin y Jamison, 1990; Santos et al., 1993).

#### 1.6.3.4. Iones

La participación de diversos electrolitos en la comunicación interneuronal condujo, a partir de la década de los sesenta, al estudio pormenorizado de estas sustancias en los pacientes afectados de trastornos afectivos. El descubrimiento de las propiedades eutimizantes del litio, un simple catión de características físico-químicas similares a las de los cationes implicados en la transmisión sináptica, no hizo sino revitalizar aquel impulso emergente. Algunos estudios han encontrado una concentración aumentada de sodio intracelular en pacientes bipolares descompensados (Frazer y Mendels, 1977; Esche et al., 1988), aunque otros no han podido reproducir este hallazgo (Frazer et al., 1983). Los niveles intraeritrocitarios de potasio podrían estar aumentados durante la fase depresiva (Joffe et al., 1986), pero la mayor parte de trabajos no encuentran diferencias entre pacientes y controles (Bech et al., 1978; Jimerson et al., 1979). Las alteraciones en la concentración intracelular de estos iones condujo a la formulación de hipótesis que postulaban una alteración en la bomba sodio-potasio en la membrana neuronal como sustrato fisiopatológico del trastorno bipolar (Naylor et al., 1971). Posteriormente, estas hipótesis se concretaron en teorías que implicaban a la distribución del litio a través de la membrana celular, ya que ésta depende del gradiente electroquímico generado por un sistema de contratransporte tipo bomba sodio-litio (Ehrlich y Diamond, 1980); algunos estudios han encontrado alteraciones en esta bomba de transporte a través de membrana (Szentistvanyi y Janka, 1979; Zaremba y Rybakowski, 1986). El magnesio podría encontrarse en concentraciones más elevadas de lo normal en la sangre de pacientes deprimidos y maníacos (Frazer et al., 1983), aunque no se observaron

diferencias en las concentraciones en LCR en un estudio previo (Jimerson et al., 1979). El calcio también parece jugar algún papel en la fisiopatología de la enfermedad maniaco-depresiva, puesto que se han descrito niveles elevados de calcio en el LCR de pacientes deprimidos (Hakim et al., 1975; Bech et al., 1978), así como elevaciones de dichos niveles simultáneas al viraje maniaco en cicladores rápidos (Carman y Wyatt, 1979). Dubovsky et al. (1989) encontraron niveles elevados de calcio intracelular en las plaquetas de varios pacientes maniacos, intermedios en bipolares deprimidos y normales en unipolares y controles. La creciente evidencia de la eficacia de los fármacos bloqueadores de los canales del calcio en el tratamiento de la manía (Barton y Gitlin, 1987; Vieta y Treserra, 1990) confirma la importancia que juega este ión en la fisiopatología del trastorno bipolar.

#### 1.6.3.5. Alteraciones del sueño

Actualmente hay datos fehacientes que demuestran que las alteraciones del sueño juegan un importante papel en el fenómeno del "viraje" o cambio de fase (switch) y en las recaídas de la enfermedad. Por una parte existen estudios que señalan cambios en las fases del sueño tanto en la fase depresiva como en la maniaca. Por otra, muchos pacientes deprimidos mejoran rápida e intensamente cuando su sueño es interrumpido durante la noche, aunque a menudo vuelven a deprimirse si se les permite dormir de nuevo, aunque sólo sea unas horas (Bulbena y Martín-Santos, 1992). En bipolares, la privación de sueño se asocia con frecuencia a cambio de fase hacia la hipomanía (Wehr et al., 1982).

La fase maníaca se caracteriza, casi invariablemente, por una disminución de la duración total del sueño. También se aprecia mayor fragmentación, y en un estudio se encontró un acortamiento de la latencia REM y mayor densidad REM en maníacos que en controles (Hudson et al., 1988), aunque otros no han encontrado diferencias cualitativas entre ambos grupos (van Sweden, 1986; Linkowski et al., 1986). Estos estudios son extremadamente dificultosos por las características del paciente maníaco y por ello cuentan con frecuencia con muestras escasas y problemas metodológicos. Durante la fase depresiva muchos pacientes refieren dormir en exceso, aunque cuando la depresión aumenta en intensidad aparece un persistente insomnio propio de la melancolía. Pero no sólo la intensidad del trastorno modifica el patrón de sueño. También parece haber diferencias en cuánto a la edad y al subtipo I o II de trastorno bipolar: los bipolares II deprimidos tendrían mayor latencia REM, mayor duración de fases no-REM y mayor duración del sueño (Giles et al., 1986), así como mayor variabilidad de la latencia REM y mayor tendencia a iniciar el sueño en fase REM (Ansseau et al., 1984, 1985). Los bipolares I tenderían a parecerse más a los pacientes unipolares en cuánto al patrón de sueño (Giles et al., 1986). Sin embargo, la hipersomnia propia de la fase depresiva leve o moderada sigue siendo muy característica de la enfermedad bipolar en cualquiera de sus tipos y mucho menos común en la depresión unipolar.

Los estudios con bipolares eutímicos que pretenden encontrar marcadores de vulnerabilidad en el patrón de sueño han arrojado resultados contradictorios: mientras Knowles et al. (1986) no encontraban diferencias significativas con controles sanos, Sitaram et al. (1982) atribuían a los bipolares una mayor densidad y proporción de sueño REM y una mayor sensibilidad a la arecolina en la

arquitectura del sueño. No se ha esclarecido por ahora si estas alteraciones tienen algún valor pronóstico a corto o medio plazo.

En la prevención de recaídas tiene un extraordinario valor el examen de la cantidad y la calidad del sueño del paciente. El efecto euforizante de la deprivación de sueño podría agravar el insomnio incipiente de una descompensación hipomaniaca y actuar como un círculo vicioso en el que el propio insomnio empeoraría el trastorno y el trastorno incrementaría el insomnio. Por este motivo, es de gran trascendencia tratar precozmente el insomnio en los pacientes en remisión.

#### **1.6.4. Factores psicosociales**

##### **1.6.4.1. Acontecimientos vitales**

Aunque Kraepelin (1921) minimizaba la influencia de los factores de índole social y psicológica en la patogenia y el desencadenamiento de recaídas en la enfermedad maniaco-depresiva, existe una abundante literatura científica que avala la importancia de este tipo de variables como determinantes de la eclosión de la enfermedad y de la precipitación de nuevos episodios. No obstante, algunas teorías que atribuían a las experiencias traumáticas precoces un papel etiológico en la enfermedad están actualmente abandonadas. Rennie, en 1942, ya encontraba "situaciones vitales problemáticas" previas al inicio del trastorno en el 80% de los pacientes bipolares ingresados en el Hospital Johns Hopkins entre 1913 y 1916. Un estudio noruego posterior, en el que se realizó un seguimiento de 42 pacientes bipolares durante los 12 años posteriores a su ingreso, halló una

relación significativa entre acontecimientos vitales generadores de estrés y el primer episodio de la enfermedad, pero no con los episodios subsiguientes (Astrup et al., 1959). Otros estudios hallarían posteriormente también una relación entre el inicio de la enfermedad y factores estresantes de índole psicosocial en un porcentaje variable de pacientes (Perris, 1966; Bratfos y Haug, 1968; Chinchilla et al., 1989). Todos estos estudios tienen las limitaciones propias de los estudios retrospectivos, que se acentúan cuando se trata de evaluar acontecimientos vitales (life events), y además carecían de grupo control.

El primer estudio prospectivo y controlado sobre el impacto de los acontecimientos vitales en el trastorno bipolar se lo debemos a Morrison et al. (1968), que examinaron a 40 pacientes ingresados consecutivamente por un trastorno afectivo (34 deprimidos y 6 maníacos) y a 40 controles apareados según edad, sexo y raza, ingresados por causa no psiquiátrica. Aunque una cuarta parte de los pacientes afectivos había sufrido acontecimientos vitales claramente identificables en los 6 meses previos al ingreso, también el grupo control presentaba una proporción similar. Posteriormente, otros trabajos han coincidido en estos resultados comparando bipolares con y sin recaídas (Hall et al., 1977; Hall, 1984). Únicamente los factores estresantes relacionados con la situación laboral y económica resultaban significativos en algunos estudios, aunque resulta difícil distinguir si se trataba realmente de life-events independientes del estado psicopatológico previo del sujeto. Algunos estudios prospectivos han confirmado que el primer o los primeros episodios de la enfermedad estaban más frecuentemente asociados a life-events que las recaídas posteriores (Dunner et al., 1979; Ambelas, 1979; Bidzinska, 1984; Ambelas, 1987) aunque otros no han podido verificarlo

(Kennedy et al., 1983). En un interesante estudio reciente, en el cual se controlaba prospectivamente el cumplimiento y las dosis del tratamiento farmacológico, Ellicott et al. (1990) encontraron una relación significativa entre acontecimientos vitales y recaídas. Algunos casos clínicos han destacado la estrecha relación entre un acontecimiento estresante y el debut de la enfermedad o el desencadenamiento de recaídas en pacientes concretos; por ejemplo, es relativamente frecuente el "duelo maniaco", como consecuencia del fallecimiento de un familiar próximo (Rickaby, 1977; Hollender y Goldin, 1978; Rosenman y Taylor, 1986). Los cambios laborales también son citados con frecuencia como desencadenantes (Glassner et al., 1979; Bidzinska, 1984). A diferencia de los unipolares, que pueden presentar recaídas en relación a acontecimientos no necesariamente desagradables o traumáticos (como un ascenso laboral, o un cambio de domicilio, por ejemplo), los pacientes bipolares parecen recaer en mayor medida en relación a acontecimientos intrínsecamente negativos (Kennedy et al., 1983; Hall, 1984; Chung et al., 1986). Sin embargo, muchos pacientes bipolares sufren acontecimientos de esta índole sin presentar recaídas inmediatas, por lo que no puede establecerse una causalidad directa entre estrés y aparición o empeoramiento del trastorno. La variable vulnerabilidad adquiere aquí su máxima importancia. Por ejemplo, hay indicios de que los pacientes que debutan más precozmente (posiblemente más vulnerables genéticamente) tienen recaídas menos vinculadas a life events que los que debutan a mayor edad (Glassner y Haldipur, 1983). La vulnerabilidad para las recaídas podría aumentar con cada una de ellas, lo que explicaría el fenómeno de que los primeros episodios tengan mayor relación con acontecimientos estresantes que los últimos, y se ajustaría bastante a los modelos de "kindling" y sensibilización (Post et al., 1984).

#### 1.6.4.2. Relaciones familiares y pérdidas precoces

El estudio del funcionamiento familiar de los pacientes bipolares presenta problemas similares al de los acontecimientos vitales: fundamentalmente, distinguir entre causas y consecuencias del trastorno. En este sentido, los estudios retrospectivos son de dudosa utilidad. Gran parte de la literatura que aborda este tema adolece de graves deficiencias metodológicas. Existe un estudio que relaciona el curso de la enfermedad con la emoción expresada intrafamiliar y el estilo afectivo (Miklowitz et al., 1988). Lo que parece indudable es el efecto disruptivo de la enfermedad de uno de sus miembros sobre la familia. De hecho, numerosos estudios confirman la elevada incidencia de divorcios, relaciones tempestuosas e insatisfacción conyugal en los matrimonios de los pacientes bipolares (Janowsky et al., 1970; Hoover y Fitzgerald, 1981; Targum et al., 1981). Otros estudios confirman el progresivo deterioro social de estos pacientes, especialmente de los predominantemente maníacos (Romans y McPherson, 1992). La pérdida de alguno de los progenitores antes de los 14 años ha sido propuesta como un factor relevante en la aparición de la enfermedad años después. Este factor ha recibido especial atención a partir de los trabajos de Spitz, describiendo en modelos animales y niños de corta edad la "depresión anaclítica" (Spitz, 1946). La mayor parte de estudios no han encontrado una relación entre el trastorno bipolar y la muerte de alguno de los padres (Forrest et al., 1965; Kennedy et al., 1983), aunque alguno sí (Carlson et al., 1974). Tampoco parece haber relación entre ésta y la edad de inicio de la enfermedad (Roy, 1980).

#### 1.6.4.3. Personalidad

No parece existir un patrón de personalidad característico de los

pacientes bipolares. Sin embargo, muchos trabajos encuentran que los pacientes bipolares en remisión parecen ser más extrovertidos que los unipolares (Abou-Saleh y Copen, 1984; Popescu et al., 1985). Las diferencias en lo que respecta a neuroticismo, si realmente existen, son menos definidas (Matussek y Feil, 1983; Hirschfeld et al., 1986). Donnelly et al. (1976) llegaron a la conclusión de que la mayor parte de las diferencias entre bipolares y unipolares en el perfil del Cuestionario Multifásico de Personalidad de Minnesota (Minnesota Multiphasic Personality Inventory, MMPI) se limitaban a la fase depresiva, salvo la impulsividad, que parece ser independiente de la fase y muy característica de los bipolares, ya descompensados o en remisión. Esto explicaría que los bipolares puntúen más en extroversión, ya que un componente fundamental de ésta es la impulsividad. La mayor parte de los investigadores en éste área defienden que la personalidad de los pacientes bipolares eutímicos es más normal que la de los unipolares compensados (Strandman, 1978; Hirschfeld y Klerman, 1979; von Zerssen, 1982), aunque muchas veces las diferencias sean casi insignificantes (Liebowitz et al., 1979; Bech et al., 1980). Algunas de estas contradicciones podrían derivar de la heterogeneidad de las muestras (por usar distintos criterios diagnósticos o por proceder los pacientes de distintos tipos de centro de asistencia), de una gravedad variable de la enfermedad según el estudio, de la inclusión en el grupo unipolar de pacientes no melancólicos y de las diferentes definiciones de remisión o eutimia.

El estudio de la personalidad de pacientes compensados puede arrojar resultados equívocos, ya que, aunque se evita la contaminación de los síntomas propios de la fase aguda, no es posible determinar los efectos de las fases previas en la personalidad. Sin embargo, por razones obvias, resulta muy difícil obtener datos de pacientes

bipolares antes del debut del trastorno. Angst y Clayton (1986), revisando las pruebas psicológicas de 6315 reclutas del ejército suizo, no encontraron diferencias entre quienes desarrollaron un trastorno bipolar y los que no lo hicieron.

La importancia de la variable "personalidad" en la enfermedad maniaco-depresiva radica fundamentalmente en su relación con el cumplimiento del tratamiento profiláctico. Los pacientes más dispuestos a aceptar medicación y a reconocer los síntomas prodrómicos de las recaídas recaen menos que los que no son así (Joyce, 1985). Los pacientes con mayor propensión a la ansiedad podrían responder peor al tratamiento con litio (Maj et al., 1984; Abou-Saleh y Coppen, 1986; Young et al., 1993).

#### **1.6.5. Factores farmacológicos**

Los fármacos y otras sustancias juegan un papel relevante en el curso de la enfermedad. El abuso de alcohol y otras drogas empeora significativamente el pronóstico del trastorno (Aagaard y Vestergaard, 1990). Cualquier estudio que examine el curso de este trastorno debe tener cuenta que tipo de fármacos toman los pacientes, a qué dosis, y si cumplen correctamente el tratamiento. Leverich et al. (1990), estudiando los factores farmacológicos implicados en el curso de la enfermedad, describieron tres posibles riesgos de recaída: 1. Mal cumplimiento del tratamiento; 2. Episodios intercurrentes asociados a reducción de dosis; 3. Tolerancia al efecto de algunos fármacos. Ciertos fármacos actúan reduciendo el número de fases y su intensidad, y otros modifican el curso pudiendo precipitar ciclación rápida o recaídas.

#### 1.6.5.1. Litio

El litio constituye la principal arma para el tratamiento de la enfermedad, puesto que su eficacia para reducir el riesgo de recaídas ha sido sobradamente demostrada (Baastrup et al., 1970; Coppen et al., 1971; Prien et al., 1987). El litio se ha demostrado muy eficaz en la prevención y el tratamiento de la manía, y útil en la prevención y tratamiento de la depresión. También se ha destacado su importancia en la prevención del suicidio (Coppen et al., 1990, 1991; Muller-Oerlinghausen et al., 1991). La supresión del tratamiento con litio, sin embargo, parece precipitar en mayor medida una recaída que si el paciente no lo ha recibido, especialmente si la supresión es brusca (Tyrrer, 1987; Mander 1988; Suppes et al., 1991). La supresión lenta, en cambio, podría ser mucho más segura (Coxhead et al., 1992; Faedda et al., 1993). La determinación de los niveles plasmáticos de litio tiene una doble finalidad: comprobar el cumplimiento y reducir los riesgos de toxicidad. Su utilidad sigue siendo polémica, así como cuáles deben ser los niveles óptimos en la profilaxis de las recurrencias. Se ha defendido la conveniencia de mantener la litemia a niveles considerados clásicamente bajos (0.4-0.6 mmol/l) para mejorar el cumplimiento y reducir los efectos secundarios, puesto que algunos trabajos no encontraban diferencias en cuánto a eficacia respecto a las litemias altas (Coppen et al., 1976). No obstante, trabajos recientes han demostrado la mayor protección que ofrecen unos niveles plasmáticos de litio más elevados (0.8-1.0 mmol/l) (Gelenberg et al., 1989; Keller et al., 1992).

Se calcula que al menos el 20-30% de los pacientes bipolares norteamericanos interrumpen el tratamiento con litio contra el criterio médico (Jamison et al., 1979). Dos posibles razones, entre otras, serían la reducción de los períodos de euforia por el litio, ya que los pacientes los viven como placenteros (van Putten, 1975; Folstein et al., 1982), y los efectos secundarios (Vestergaard et al., 1980). El cumplimiento es mayor en pacientes con pareja estable y en quienes disponen de alguien que adopte un papel de refuerzo y supervisión del tratamiento, así como en aquellos que reciben terapia cognitiva concomitante o algún tipo de psicoeducación (Jamison y Akiskal, 1987). En cambio, los pacientes con escaso soporte social cumplen peor (O'Connell et al., 1985).

#### 1.6.5.2. Carbamacepina

Actualmente se dispone de un notable volumen de datos que confirman la eficacia de la carbamacepina en la profilaxis y el tratamiento del trastorno bipolar (Ballenger y Post, 1980; Okuma et al., 1981; Post et al., 1983; Ballenger 1988; Elphick 1989). Su eficacia podría estar aumentada por el tratamiento simultáneo con litio (Lipinski y Pope, 1982; Nolen, 1983). La carbamacepina parece ser más eficaz en el tratamiento de los pacientes con ciclos rápidos, formas mixtas y mala respuesta al litio (Post et al., 1983; Prien y Gelenberg, 1989).

#### 1.6.5.3. Valproato

Algunos trabajos avalan la utilidad del ácido valproico en el tratamiento y prevención de la fase maníaca (Emrich et al., 1981; Hayes, 1989), así como en el tratamiento de la ciclación rápida (Mc

Elroy et al., 1988). La experiencia con este fármaco es todavía escasa, aunque están en marcha estudios controlados.

#### 1.6.5.4. Antidepresivos

La principal indicación de los antidepresivos en el trastorno bipolar es, obviamente, la fase depresiva. La depresión bipolar responde favorablemente tanto a tricíclicos (Katz et al., 1987) como a inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (Himmelhoch et al., 1982), sobre todo en combinación con litio (Goodwin et al., 1972). Los antidepresivos juegan un importante papel en el curso de la enfermedad, puesto que su posible eficacia en la prevención de las fases depresivas (Prien y Gelenberg, 1989) contrasta con su comprobado potencial de desencadenamiento de episodios maníacos e inducción de ciclación rápida (Wehr et al., 1988). Respecto a su posible utilidad profiláctica, dos estudios multicéntricos demostraron la inferioridad de la imipramina frente al litio en la prevención de recaídas maníacas y su equipotencialidad en la prevención de las depresivas (Prien et al., 1973, 1984). El riesgo de viraje maniaco tras la instauración de tratamiento antidepresivo, ya con tricíclicos o con IMAO, es elevado, especialmente en pacientes con un curso natural caracterizado por la secuencia depresión-manía-intervalo libre (Kukopulos et al., 1980), por lo que es preferible afrontar las fases depresivas de intensidad moderada o leve con apoyo psicoterapéutico y ajuste de las dosis de eutimizantes, y reservar los antidepresivos para las depresiones de mayor intensidad. La aparición de ciclación rápida parece favorecida por los antidepresivos tricíclicos, y en muchas ocasiones la retirada de los mismos consigue detener los ciclos (Wehr et al., 1988). Los IMAO podrían resultar más seguros en este sentido, pues no sólo no parecen favorecer la ciclación (Himmelhoch et al., 1991) sino que

incluso pueden detenerla en algunos casos (Potter et al., 1982; Wehr et al., 1988).

Se ha sugerido la utilización del antidepresivo monocíclico bupropion en el tratamiento agudo y de mantenimiento de la depresión bipolar por su supuesta ausencia de capacidad de inducción de hipomanías o virajes maniacos (Wright et al., 1985; Haykal y Akiskal, 1990).

#### 1.6.5.5. Antipsicóticos

Los neurolépticos se utilizan con frecuencia en los estadios iniciales de la manía aguda con el fin de obtener un rápido control psicopatológico, especialmente en pacientes muy hiperactivos o gravemente psicóticos. Los antipsicóticos producen una respuesta mucho más rápida que el litio, que generalmente no hace efecto hasta pasados unos diez días (Prien et al., 1972); sin embargo, su uso no se recomienda para el tratamiento a largo plazo (Prien y Gelenberg, 1989), salvo en pacientes con frecuentes recaídas maniacas a pesar del tratamiento con litio y carbamacepina. En estos casos, los riesgos inherentes al tratamiento antipsicótico (discinesia tardía, síndrome neuroléptico maligno, etc.) se consideran menos importantes que los efectos gravemente disruptivos de las fases maniacas recurrentes, a pesar de que los pacientes bipolares parecen especialmente vulnerables a los primeros (Kane, 1988). El decanoato de flupentixol, un neuroléptico depot, ha sido ensayado en el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad, sin unos resultados excesivamente brillantes (Esparon et al., 1986).

#### 1.6.5.6. Otros fármacos

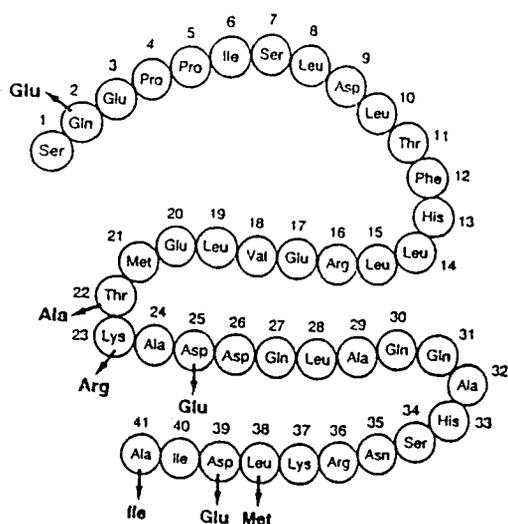
Otros fármacos de los que se ha sugerido cierta eficacia en pacientes concretos o en casos de resistencia al tratamiento convencional son la L-tiroxina (Stancer y Persad, 1982; Bauer y Whybrow, 1990), clonidina (Zubenko et al., 1984; Alary y Andersson, 1988), verapamil (Barton y Gitlin, 1987), triptófano (Prange et al., 1974; Chambers y Naylor, 1978) y clonacepán (Chouinard et al., 1983; Aronson et al., 1989).

## 2. EL FACTOR LIBERADOR DE CORTICOTROPINA (CRF)

### **2.1. CARACTERISTICAS**

El factor liberador de la corticotropina (CRF), también denominado hormona liberadora de corticotropina (CRH), fue el primer péptido hipotalámico que pudo ser aislado in vitro e in vivo en diversas especies animales así como en el ser humano. Las hipótesis iniciales de Harris (1948), respecto a la existencia de una supuesta sustancia hipotalámica con acción estimulante sobre la hipófisis, fueron recogidas y experimentadas por Guillemin y Rosenberg (1955) y por Saffran y Schally (1955), hasta que Vale et al. aislaron y sintetizaron la molécula de 41 aminoácidos correspondiente al CRF de oveja (oCRF) en 1981. El CRF humano fue aislado en 1983 por Shibahara et al., comprobándose su gran similitud con el ovino y su idéntica secuencia al CRF de rata (Figura 1). Desde entonces, este simple péptido ha proporcionado un volumen ingente de información acerca de

mecanismos neurohumorales, endocrinos, inmunológicos y psicofisiológicos. Se ha descubierto que sus acciones van mucho más allá de su papel liberador de corticotropina (ACTH): estimula asimismo la secreción de beta-endorfina a través de un precursor común, la pro-opiomelanocortina (POMC), modula la secreción de hormona de crecimiento, inhibe la acción de hormonas gonadotropas e interviene en la inducción de fiebre y la supresión del apetito; tiene también una acción simpaticomimética y parasimpaticolítica, y entre sus funciones sobre la conducta, participa en los mecanismos biológicos de la ansiedad, el miedo y la depresión. Todas estas acciones pueden resumirse en una frase: el CRF es un integrador y coordinador fundamental de las respuestas endocrina, neuroendocrina, neurovegetativa y conductual al estrés. Por otra parte, el CRF es también un integrador clave de las interacciones entre los sistemas neuroendocrino e inmunológico. Su secreción es estimulada por la interleukina 1 y, localmente, parece poseer propiedades antiinflamatorias (Wei et al., 1993). Si a esto añadimos que su distribución no se limita al hipotálamo, (concretamente al núcleo paraventricular, dónde alcanza la máxima concentración), sino que se extiende a muchas otras áreas del sistema nervioso central, como el hipocampo o el bulbo olfatorio, comprenderemos que muchas de sus acciones están aún lejos de ser descubiertas.



**Figura 1**

Secuencia de aminoácidos del CRF ovino y humano (negrita). El hCRF es idéntico al rCRF y se diferencia del oCRF por siete aminoácidos. Ambos péptidos tienen un residuo amida en el carbono terminal que es imprescindible para su actividad biológica.

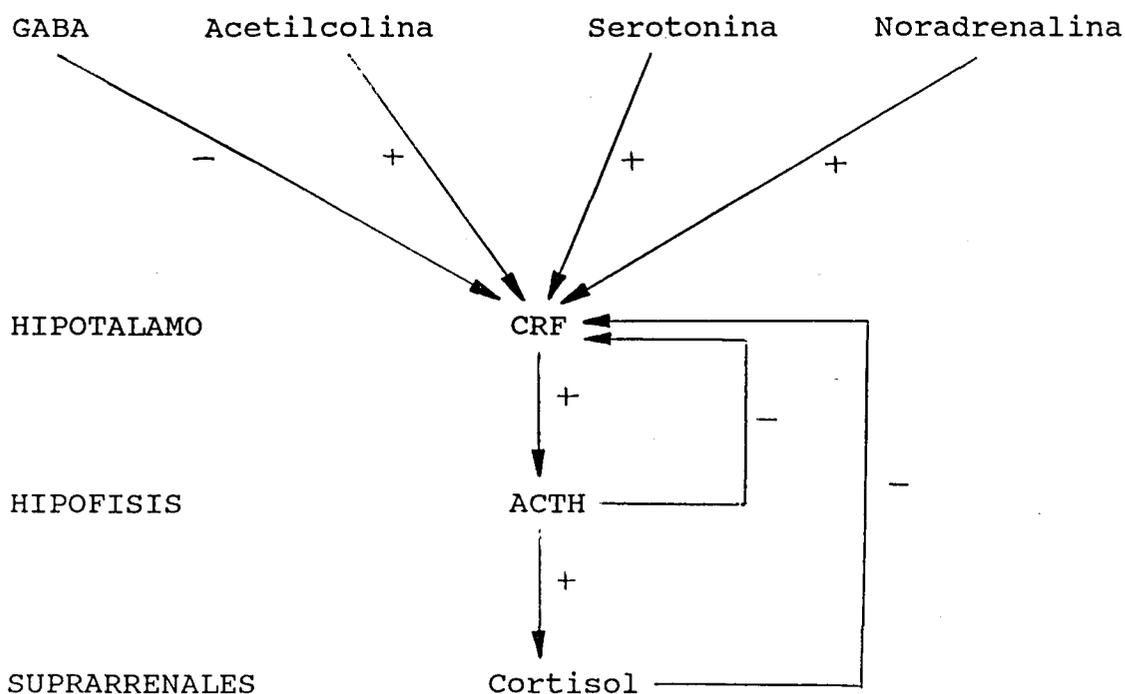
## 2.2. FUNCIONES PSICOFISIOLÓGICAS

Como hemos visto, las funciones del CRF distan mucho de circunscribirse únicamente a la regulación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA), aunque esta hipótesis fuera la que condujo a su aislamiento y síntesis. Sin embargo, es precisamente esta función del CRF la que mejor se ha estudiado, la que le ha dado su nombre y, por los conocimientos que poseemos hasta la fecha, la de mayor relevancia por sus implicaciones psicológicas y conductuales en la respuesta al estrés.

El CRF hipotalámico es secretado de forma pulsátil a partir del núcleo paraventricular. Su liberación a la circulación portal se produce de forma intermitente, durante la madrugada, y se acompaña de pulsos automáticos de ACTH que, por la corta vida media de esta molécula, se suceden sin solapamiento. La concentración de cortisol, en cambio, se incrementa progresivamente con cada pulso de ACTH y se reduce de la misma manera a medida que dichos pulsos se hacen menos frecuentes. Este patrón ha podido ser reproducido con la administración exógena de hCRF (Gold et al., 1987). Naturalmente, en este proceso intervienen otros neurotransmisores y neuromoduladores que modifican en mayor o menor medida la amplitud de la respuesta de ACTH y de cortisol. Entre ellos están la vasopresina, con propiedades estimuladoras de la secreción de ACTH, las catecolaminas, que potencian la acción del CRF, y el GABA, que la inhibe (Figura 2).

**Figura 2**

**Eje HHA: control de la secreción de CRF por los neurotransmisores**



### 2.2.1. El CRF como coordinador de la respuesta al estrés

La observación de que la mayor parte de los efectos que produce la administración de CRF son característicos de la respuesta fisiológica al estrés, condujo a la hipótesis de que este péptido jugaría un papel fundamental en el control y la coordinación de dicha respuesta (Koob y Bloom, 1985). Efectivamente, tanto la activación del eje HHA, como la estimulación simpática y la liberación de catecolaminas son componentes fundamentales de ésta (Dunn y Berridge, 1990; Valdés y De Flores, 1990). La administración de un antagonista del CRF bloquea la respuesta fisiológica al estrés (Rivier et al., 1984). La activación del sistema noradrenérgico durante el estrés parece ser el mecanismo primario que desencadena la liberación de CRF a partir de las neuronas del núcleo paraventricular, posiblemente a través de receptores alfa-1 (Dunn y Berridge, 1990). Otros neurotransmisores (acetilcolina, serotonina y GABA) intervienen también en este proceso. El CRF funcionaría como un complejo sistema activador de la conducta, con una doble misión: preparar al organismo, mediante la activación del sistema HHA, y al sistema nervioso central (SNC), ante las demandas del ambiente (Koob et al., 1993). El CRF constituye, por lo tanto, el mediador central entre la respuesta neuroaminérgica y la endocrina al estrés. A continuación conoceremos las implicaciones clínicas de este hecho.

### 2.3. PAPEL DEL CRF EN LA FISIOPATOLOGIA DE LA DEPRESION

La especial distribución del CRF y de sus receptores en el SNC, su papel central en la integración de la respuesta endocrina, conductual, neurovegetativa e inmunológica al estrés, y los potentes

efectos de su administración directa al SNC, apoyan la hipótesis de que alteraciones en los sistemas neuronales del CRF participan en la fisiopatología de la ansiedad y la depresión. La inyección directa de CRF en el locus ceruleus o en las inmediaciones del núcleo parabraquial tiene un efecto ansiógeno (Butler et al, 1990). El estrés, tanto agudo como crónico, aumenta la concentración de CRF en el locus ceruleus (Chappell et al., 1986), mientras que la administración de alprazolam la reduce (Owens et al., 1991). Los estudios clínicos con pacientes deprimidos han demostrado una serie de alteraciones que implican directamente al funcionamiento del sistema CRF (tabla 4).

---

Tabla 4

Datos que implican al CRF en la fisiopatología de la depresión

---

Preclínicos (animales y voluntarios sanos)

Distribución del CRF y sus receptores en el SNC

Papel central del CRF en la respuesta al estrés

Efecto ansiógeno y depresógeno de la administración de CRF

Reversibilidad de dicho efecto con ansiolíticos y antidepresivos

Clínicos (pacientes deprimidos)

Hiperactividad del eje HHA

Concentración aumentada de CRF en líquido cefalorraquídeo

Respuesta aplanada de ACTH a la administración de CRF

Densidad reducida de receptores de CRF en córtex frontal

Hipertrofia hipofisaria y suprarrenal

---

### **2.3.1. Hiperactividad del eje HHA**

Aunque las alteraciones del eje HHA en pacientes deprimidos fueron descritas hace más de veinte años, fue con el auge de la aplicación del test de supresión con dexametasona (TSD) (Carroll et al., 1981) que se generalizó la utilización de pruebas dinámicas para el estudio del eje HHA en la depresión y para la validación del diagnóstico psiquiátrico. Posteriormente, el estudio sistemático de los efectos de los corticosteroides sobre la conducta (Nieto et al., 1990) y numerosos estudios sobre pacientes deprimidos demostraron que la hiperactividad del eje HHA juega un papel fundamental en la fisiopatología de la depresión endógena. Dicha hiperactividad se traduce en una elevación del cortisol plasmático diurno y nocturno, que conlleva la pérdida de su patrón circadiano (Gastó y Vallejo, 1990). El origen de dicha hiperactividad estaría en la hipersecreción sostenida de CRF por el hipotálamo.

### **2.3.2. Concentración aumentada de CRF en líquido cefalorraquídeo**

La hipótesis de la hipersecreción sostenida de CRF como sustrato biológico de los trastornos afectivos se ha visto notablemente refrendada por los estudios que han investigado la concentración de este péptido en LCR. Post et al. (1982) mostraron que existe una clara disociación entre las concentraciones plasmáticas y las del LCR de los péptidos que se encuentran en ambos fluidos, lo que indicaría que dichos péptidos son secretados directamente al LCR a partir del tejido cerebral. De este modo, el CRF plasmático se deriva, con toda probabilidad, de las neuronas hipotalámicas productoras de CRF que

terminan en la eminencia media y de otras eventuales fuentes periféricas, mientras que el CRF presente en LCR provendría del fluido extracelular contiguo a las neuronas extrahipotalámicas. El estudio de las concentraciones de CRF en LCR nos aporta, por consiguiente, información directa acerca de una eventual hipersecreción de CRF en diversas regiones cerebrales. Esta concentración de CRF en LCR parece ser significativamente superior en pacientes con depresión mayor no tratados versus controles sanos (Nemeroff et al., 1984; Arató et al., 1986; Bánki et al., 1987; France et al., 1988; Widerlöv et al., 1988; Risch et al., 1991) y en suicidas (Arató et al., 1989). Aunque Roy et al. (1987) no hallaron diferencias entre el total de pacientes deprimidos y los controles, aquellos de los primeros que presentaban un TSD no supresor tenían concentraciones más elevadas de CRF en LCR que los supresores.

Para determinar si el aumento de CRF en LCR en la depresión es un marcador de rasgo o de estado, Nemeroff et al. (1991) determinaron las concentraciones de CRF en LCR en deprimidos antes y después de un tratamiento con terapia electroconvulsiva (TEC). Antes de la TEC, los deprimidos tenían mayores concentraciones de CRF en LCR que los controles, mientras que después del tratamiento estas diferencias se desvanecían. Estos resultados sugieren que la concentración de CRF en LCR, como la hipercortisolemia, constituye un marcador de estado, que no de rasgo, de la depresión.

### **2.3.3. Respuesta aplanada de ACTH a la administración de CRF**

El test de estimulación con CRF proporciona una información muy completa y dinámica del funcionamiento del eje HHA. Consiste en la

administración de hCRF o oCRF intravenoso o subcutáneo y la medición de la respuesta de ACTH, beta-endorfina, beta-lipoproteína o cortisol. Numerosos estudios han encontrado una respuesta aplanada de ACTH o de beta-endorfina y una respuesta normal de cortisol a la administración de CRF en pacientes con depresión mayor (Holsboer et al., 1984; Gold et al., 1986b; Amsterdam et al., 1987; Kathol et al., 1989; Young et al., 1990). Otros (Rupprecht et al., 1989; Maes et al., 1992) han observado una respuesta aplanada de ACTH pero no de beta-endorfina. Un estudio de Amsterdam et al. (1988) parece indicar que el test de estimulación con CRF en deprimidos se normaliza tras la recuperación clínica, de modo que se trataría de un marcador de estado. En pacientes bipolares, el cambio de fase depresiva a fase maníaca podría acompañarse también de una normalización del test (Gold et al., 1984).

Para explicar el mecanismo de la respuesta aplanada de ACTH a la administración de CRF se han propuesto diversas hipótesis. Una de ellas postula que dicha respuesta es consecuencia de una hiposensibilidad de los receptores de CRF hipofisarios secundaria a una hipersecreción sostenida de CRF. La segunda, más improbable aunque no descartable en cierta medida, defiende que dicha respuesta aplanada es consecuencia del feedback negativo del cortisol. Para confirmar la primera hipótesis sería necesario determinar post-mortem la densidad de receptores o de RNA mensajero para el CRF en el cerebro de pacientes deprimidos.

#### **2.3.4. Densidad reducida de receptores de CRF en córtex frontal**

Puesto que la depresión es un determinante fundamental de la conducta suicida (Vieta et al., 1992) y más del 50% de los suicidios

consumados corresponden a pacientes deprimidos, los hallazgos de Nemeroff et al. (1988) respecto a una reducción del 23% en el número de receptores para el CRF en el córtex frontal de suicidas, sin modificación de la afinidad del CRF por su receptor, indican que el CRF es hipersecretado en el cerebro de los pacientes deprimidos (Owens y Nemeroff, 1993).

#### **2.3.5. Hipertrofia hipofisaria y suprarrenal**

Diversos estudios de neuroimagen han revelado alteraciones en el cerebro, la hipófisis y las glándulas suprarrenales de los pacientes deprimidos. Se han descrito aumentos del volumen de la hipófisis (Krishnan et al., 1991) e hipertrofia suprarrenal (Nemeroff et al., 1992), probablemente como consecuencia de una hipersecreción de CRF y de ACTH, respectivamente.

#### **2.4. EL CRF EN OTRAS ENFERMEDADES NEUROPSIQUIATRICAS**

El CRF interviene en la fisiopatología de otros trastornos que comparten parte de los mecanismos biológicos implicados en la respuesta al estrés y en algunas enfermedades neurológicas. Entre los trastornos psiquiátricos destacan el trastorno por angustia (Roy-Byrne et al., 1986) y la anorexia nerviosa (Gold et al., 1986a). En algunas enfermedades neurológicas de tipo degenerativo (tabla 5) se han observado alteraciones del CRF, tales como disminución de su concentración y aumento del número de receptores (De Souza, 1990).

---

Tabla 5

**Enfermedades neurodegenerativas en cuya fisiopatología se halla implicado el CRF**

---

Enfermedad de Alzheimer

Enfermedad de Parkinson

Parálisis Supranuclear Progresiva

Enfermedad de Huntington

Esclerosis Lateral Amiotrófica

---

## **2.5. EL CRF EN LAS ENFERMEDADES ENDOCRINAS**

Desde su descubrimiento, el CRF se ha mostrado muy útil para el diagnóstico y la comprensión de la patología hipofisaria y suprarrenal. La estimulación de la secreción de ACTH mediante CRF permite el diagnóstico diferencial de la insuficiencia suprarrenal secundaria. En los pacientes afectados de enfermedades hipofisarias autoinmunes, inflamatorias o tumorales no hay elevación de la respuesta de ACTH al CRF. En cambio, en la insuficiencia suprarrenal debida a lesiones supraselares, los pacientes muestran claras elevaciones de la ACTH a partir de niveles basales mínimos de esta hormona. Se obtienen resultados parecidos en pacientes con insuficiencia suprarrenal debida a tratamiento prolongado con

glucocorticoides, lo que demuestra que el factor principal que influye en dicha insuficiencia es la supresión persistente de la actividad de las neuronas productoras de CRF. En pacientes con hiperactividad suprarrenal (Síndrome de Cushing) el test de estimulación con CRF permite la distinción entre hipercortisolismo suprarrenal autónomo e hiperplasia suprarrenal bilateral ACTH-dependiente. Sin embargo, el diagnóstico diferencial entre la hipersecreción de ACTH de origen hipofisario (Enfermedad de Cushing) y la de origen paraneoplásico (Síndrome de producción ectópica de ACTH) es complejo, y únicamente podría ser eficaz la realización del test de CRF con cateterización del seno petroso inferior y la determinación de ACTH en sangre central y periférica (Oldfield et al., 1991). La determinación directa de CRF plasmático no se ha mostrado útil hasta la fecha, con la única excepción de una rara causa de Síndrome de Cushing, el síndrome de producción ectópica de CRF (von Werder y Müller, 1993).

### **3. LA PRUEBA DE ESTIMULACION CON CRF EN EL TRASTORNO BIPOLAR**

#### **3.1. EL CRF EN LA MANIA**

Como hemos visto, el CRF es un péptido que parece jugar un papel central en la integración de la respuesta endocrina, conductual, neurovegetativa e inmunológica al estrés. Como tal, se halla directamente implicado en la fisiopatología de la ansiedad y la depresión. Los numerosos estudios preclínicos y clínicos que apoyan la hipótesis de una hipersecreción sostenida de CRF en el cerebro como sustrato biológico de las depresiones endógenas, han encontrado una hiperactividad del eje HHA, un aumento de la concentración de CRF en LCR, una respuesta aplanada de ACTH a la administración de CRF, una densidad reducida de receptores de CRF en el córtex frontal y una

hipertrofia hipofisaria y suprarrenal en pacientes deprimidos, pero la mayor parte de ellos se han realizado con muestras de pacientes exclusivamente unipolares o de pacientes bipolares y unipolares sin distinción (Vieta et al., 1993b). Los escasos estudios que han estudiado específicamente el funcionamiento del eje HHA en pacientes bipolares han encontrado algunas diferencias entre la fisiopatología de la manía y la de la fase depresiva, así como, en general, una normalización psiconeuroendocrina acompañando a la estabilización del estado de ánimo. Tal como analizábamos anteriormente en el apartado de factores biológicos implicados en la fisiopatología del trastorno bipolar, parece haber algunas diferencias entre el sustrato biológico de la fase depresiva y el de la fase maniaca. En lo que se refiere a la respuesta a la estimulación con CRF, el único estudio que la ha examinado específicamente en bipolares encontró que la fase maniaca y el estado de eutimia se acompañaban de una normalidad en dicha respuesta, en contraste con la fase depresiva, que se caracterizaba por un aplanamiento de la curva de ACTH (Gold et al., 1984). Un estudio de respuestas hipófiso-suprarrenales seriadas al CRF tras la administración de dexametasona, reveló que la liberación de ACTH y cortisol estimulada por el CRF se reducía significativamente después de un cambio de fase hacia la manía inducido por tricíclicos o durante la remisión clínica (Holsboer et al., 1988). Puesto que la dexametasona no inhibía las respuestas hipófiso-suprarrenales al CRF durante la fase depresiva, cabe pensar que el exceso de éste no es amortiguado por la exposición a una retroacción negativa del cortisol, sino más bien por una hiposensibilización de los receptores diencefálicos, que comportaría el aplanamiento de la respuesta de ACTH. En este sentido, conviene señalar que se ha descrito que la carbamacepina podría aumentar la respuesta de ACTH a la estimulación con CRF (Holsboer et al., 1988). Bánki et al. (1987) no encontraron

diferencias significativas en los niveles de CRF en LCR entre pacientes maniáticos y controles sanos. Aparentemente, los mecanismos centrales responsables de la hipersecreción de CRF en la depresión vuelven a la normalidad al remitir los síntomas depresivos o tras un cambio de fase. Sin embargo, a juzgar por los hallazgos de Meltzer et al. (1984), la disminución de la actividad serotoninérgica se produciría tanto en la fase depresiva como en la maníaca y sería la responsable de la hiperactividad del eje HHA en los trastornos afectivos. Esta hipótesis parece refrendada por el hecho de que la fluoxetina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, normaliza la concentración de CRF en LCR paralelamente a su efecto terapéutico (De Bellis et al., 1993).

### **3.2. EL TEST DE ESTIMULACION CON CRF, ¿MARCADOR DE ESTADO O DE RASGO DEL TRASTORNO BIPOLAR?**

Aunque la mayor parte de trabajos parecen indicar que las alteraciones biológicas halladas en pacientes bipolares constituyen marcadores de estado, que no de rasgo, de la enfermedad, existen indicios de que algunas de ellas podrían hallarse presentes también en los periodos de remisión e incluso, en algún caso, previamente al debut del trastorno. Gran parte de los hallazgos en pacientes maniáticos o deprimidos constituyen, probablemente, epifenómenos o efectos en cascada a partir de una desestructuración general de los mecanismos que regulan la homeostasis emocional. Los marcadores de rasgo, de haberlos, deben lógicamente mantener una relación mucho más próxima y estrecha con el núcleo central de la enfermedad y, más concretamente, con la vulnerabilidad genética. Sin embargo, las referencias existentes de alteraciones biológicas permanentes en

bipolares eutímicos han chocado con el problema de la dificultad de definir correctamente el término "eutimia" o el término "remisión". Entre los marcadores de rasgo hallados hasta la fecha se encuentran la inducción de sueño REM mediante agonistas colinérgicos (Sitaram et al., 1980), la respuesta nocturna de melatonina a la fotoestimulación (Lewy et al., 1985) y, en algunos estudios, la respuesta aplanada de TSH al TRH (Goodwin y Jamison, 1990), pero los dos más consistentes son la actividad MAO plaquetaria y el cociente entre la concentración de litio intra- y extraeritrocitario (Dorus et al., 1979). Respecto al eje HHA, tanto la hipercortisolemia como la no supresión a la dexametasona parecen normalizarse al remitir los síntomas (Carroll, 1982; Krishnan et al., 1983; Joyce y Paykel, 1989), por lo que parecen consistir más bien en marcadores de estado. Estos marcadores tampoco distinguen entre subtipo unipolar o bipolar de depresión (Ayuso et al., 1987), ni son específicos de ninguna fase, aunque la máxima probabilidad de que sean positivos se dá en los estados mixtos (Krishnan et al., 1983; Evans y Nemeroff, 1983). Sin embargo, existe un estudio con pacientes eutímicos en que la secreción media de cortisol libre en orina de 24 horas a lo largo del año estaba aumentada y el ritmo circanual modificado (Kathol, 1985). ¿Qué ocurre con el test de estimulación con CRF? El primer indicio de que, a diferencia del hipercortisolismo y el TSD, dicho test podría constituir un marcador de rasgo, lo tenemos en el trabajo de Gold et al. (1986a), en que pacientes anoréxicas en remisión (con recuperación del 100% del peso corporal) normalizaban su cortisolemia pero no su respuesta de ACTH a la estimulación con CRF. Cada vez hay más datos a favor de una estrecha relación entre la fisiopatología de la anorexia y la de la patología afectiva endógena (Winokur et al., 1980; Gold et al., 1986a). Por otra parte, otro posible papel del CRF como responsable del curso periódico, con exacerbaciones, de los trastornos

afectivos, viene avalado por el desencadenamiento de crisis comiciales límbicas tras la administración de CRF intratecal en animales de experimentación (Weiss et al., 1986), lo que vincularía a esta molécula con el fenómeno del "kindling". En contra de la hipótesis del test del CRF como marcador de rasgo, existe un estudio de Amsterdam et al. (1988) que encuentra una normalización de la respuesta fisiológica de ACTH a la estimulación con CRF tras la remisión clínica de la depresión, y, más indirectamente, los hallazgos de Nemeroff et al. (1991) respecto a la normalización de la concentración de CRF en LCR tras el tratamiento electroconvulsivo de la depresión. A partir de los resultados de Gold et al. (1984), en que los pacientes bipolares eutímicos y los que se encontraban en fase maníaca presentaron una curva de ACTH y cortisol normal tras la infusión de CRF, Goodwin y Jamison (1990) defienden la cualidad de marcador de estado del test.

### **3.3. PREDICCIÓN DEL CURSO MEDIANTE EL TEST DEL CRF**

Algunos trabajos parecen indicar que la persistencia del marcador de estado tras la remisión podría ser un indicador de mal pronóstico o de recaída temprana (Targum, 1984; Gastó et al., 1993). El marcador más estudiado en este sentido es el TSD. El metaanálisis de los estudios recogidos en la tabla 6 indica una notable asociación entre no supresión a dexametasona tras el tratamiento y mal pronóstico a corto plazo (Ribeiro et al., 1993).

Tabla 6

Pronóstico de los pacientes deprimidos tras la remisión según el TSD (Ribeiro et al., 1993)

Estudio	TE	TM	Seguimiento	No supresores			Supresores		
				Mala			Mala		
				Evolución			Evolución		
N	N	%	N	N	%				
Greden et al. (1980)	TEC,ADT	NE	1-8	4	4	100	10	2	20
Goldberg (1980)	ADT	NE	2-7	3	3	100	5	0	0
Papakostas et al. (1981)	TEC	NE	1-9	3	3	100	5	0	0
Coryell y Zimmerman (1983)	TEC	Imipramina	6	7	1	14	9	8	89
Targum (1983)	NE	ADT, IMAO	6	6	5	83	22	4	18
Yerevanian et al. (1983)	TEC,ADT	NE	2-8	10	10	100	4	0	0
Nemeroff y Evans (1984)	Fármacos	Fármacos	1-13	5	5	100	13	2	15
Targum (1984)	NE	79% Fármacos	6	8	5	63	25	4	16
Lipman et al. (1986)	TEC	NE	6	8	2	25	11	9	82
Mendlewicz et al. (1986)	ADT	ADT, Litio	12	9	2	22	31	8	26
Katona et al. (1987)	TEC	NE	6	9	8	89	4	3	75
Peselow et al. (1987)	ADT	ADT, Litio	6	9	4	44	20	6	30
Schweitzer et al. (1987)	TEC,ADT	ADT, IMAO, Litio	3	7	5	71	13	1	8
Charles et al. (1989)	ADT	ADT	24	6	6	100	7	1	14
TOTAL (N=273) *				94	63	67	179	48	27

TE=Tratamiento durante el episodio; TM=Tratamiento de mantenimiento; TEC=Terapia electroconvulsiva; ADT=Antidepresivos tricíclicos; NE=No especificado; IMAO= Inhibidores de la MAO.

\* Diferencias significativas entre supresores y no supresores (Prueba de Mantel-Haenszel:  $\chi^2=32.54$ , gl=1,  $p<0.0001$ ).

Algunos marcadores biológicos, por lo tanto, aún no siendo alteraciones específicas e intrínsecas a un trastorno psiquiátrico concreto, se han mostrado útiles en la predicción del curso del mismo. Precisamente, en un reciente e interesante estudio, Bánki et al. (1992) han relacionado específicamente la concentración de CRF en LCR

con el curso de la depresión tras el tratamiento: los pacientes que no recayeron presentaron una reducción de la concentración de CRF en LCR tras el tratamiento antidepresivo, mientras que aquellos que recayeron en los 6 meses siguientes a la remisión clínica mantenían concentraciones elevadas de CRF. Estos hallazgos dan una nueva dimensión al interés de los marcadores biológicos, y concretamente a los relacionados con el CRF, ya que su auténtico valor no parece radicar en el apoyo al diagnóstico clínico (por su mediocre relación sensibilidad/especificidad) sino en su valor predictivo del curso de la enfermedad.

#### **4. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO**

##### **4.1. INTERES DE EVALUAR LA RESPUESTA AL CRF EN EL TRASTORNO BIPOLAR**

En resumen, la literatura no muestra diferencias evidentes entre la depresión bipolar y la melancolía unipolar en términos psiconeuroendocrinológicos, y gran parte de las alteraciones encontradas en la fase depresiva parecen remitir al alcanzar la eutimia o al pasar a una fase maniaca, aunque no todas. Hay datos a favor y datos en contra de que la respuesta a la estimulación con CRF pudiera constituir un marcador de rasgo del trastorno bipolar. De ser un marcador de rasgo, sus aplicaciones serían extraordinarias, tanto desde el punto de vista teórico como práctico. Si todas las sondas psiconeuroendocrinas, incluyendo el test del CRF, son marcadores de estado y no de rasgo, como parecen en su mayor parte, su anormalidad en un sujeto aparentemente asintomático podría tener valor pronóstico,

tanto si persisten tras la remisión de un episodio depresivo como si lo preceden. La cuestión fundamental, en este último caso, es: ¿Qué cambios biológicos preceden a la aparición de los síntomas?. La respuesta a esta pregunta nos permitiría utilizar los marcadores biológicos con fines profilácticos, puesto que sabemos que el trastorno bipolar es una enfermedad caracterizada por un curso fásico. Los estudios que han intentado desentrañar el sustrato biológico del cambio de fase han encontrado indicios de que un aumento de la actividad noradrenérgica y dopaminérgica podrían preceder al viraje maniaco (Bunney et al., 1977), así como un incremento de la concentración plasmática de cortisol (Greden et al., 1982; Cosgriff et al., 1990). Cabe preguntarse, pues, si una respuesta anormal de ACTH y/o cortisol a la estimulación con CRF podría resultar un predictor útil de recaída en pacientes de riesgo. Para ello, debería seguirse a una muestra amplia y representativa de pacientes bipolares eutímicos y relacionar su patrón de respuesta al test del CRF con el curso clínico de la enfermedad, controlando convenientemente otras variables intercurrentes, como los acontecimientos vitales, el cumplimiento del tratamiento profiláctico y la evolución previa del trastorno. El descubrimiento de algún tipo de alteración de la respuesta de ACTH y cortisol como marcador de vulnerabilidad o riesgo de recaída a corto plazo en los pacientes bipolares nos permitiría mejorar mucho la prevención, actuando a tiempo con los fármacos apropiados en cada caso.

#### **4.2. INTERES DE DETERMINAR EL CORTISOL LIBRE Y LA TRASCORTINA**

La idea inicial del proyecto fue, de este modo, el análisis de la relación entre la respuesta de ACTH y cortisol y el diagnóstico y

curso del trastorno bipolar. Sin embargo, de la revisión de la literatura psicoendocrinológica reciente se desprende que resulta mucho más interesante medir la fracción libre del cortisol que el cortisol total en plasma, ya que la mayor parte de esta hormona es transportada por proteínas que actúan como reguladoras de su concentración, y la concentración de la fracción biológicamente activa puede variar en función de la concentración de estos péptidos, de los cuales el fundamental es la transcortina.

Aunque la mayor parte de estudios se conforman con la determinación del cortisol total, que no deja de ser una aproximación razonable de la cortisolemia libre real, los más interesantes determinan específicamente la fracción libre de esta hormona (Gold et al., 1984, 1986b).

La transcortina, o proteína transportadora del cortisol (Cortisol-Binding Globuline, CBG), es una alfa-1-glicoproteína plasmática con un peso molecular aproximado de 52000. Contiene un único locus de unión a esteroides con una afinidad, a 37°C, de  $3 \cdot 10^7$  M<sup>-1</sup> y una afinidad menor para la progesterona. Puesto que su concentración plasmática oscila entre 0.4-2.5  $10^{-6}$  M, la mayor parte del cortisol plasmático está ligado a esta proteína, aunque existe también una fracción unida débilmente a la albúmina. En condiciones fisiológicas, alrededor del 70% del cortisol se encuentra unido a la transcortina, un 20% a la albúmina y cerca de un 10% circula libremente por el plasma. El cortisol unido a transcortina resulta biológicamente inactivo, mientras que la fracción libre constituye la forma activa del cortisol. La fracción activa del cortisol plasmático depende, por consiguiente, de la concentración de transcortina. La afinidad de la transcortina por el cortisol está fundamentalmente determinada por la temperatura y el pH. La concentración de

transcortina puede verse aumentada por ciertos factores, como los estrógenos (por ejemplo, durante la gestación o por los tratamientos anticonceptivos orales, motivo por el cual se excluyó del estudio a mujeres embarazadas o que utilizaran contracepción oral). La edad no influye significativamente en la concentración de CBG (salvo en edades prepuberales), y los cambios diurnos y en relación al ciclo menstrual son pequeños (Brien, 1981). Generalmente, debido al estímulo estrogénico, las mujeres presentan valores normales discretamente por encima de los varones (Racadot et al., 1976). Existen indicios de que los fármacos anticonvulsivantes, incluida la carbamacepina, aumentan los niveles de CBG; el litio, en cambio, no parece modificarlos (Coolens et al., 1987). La tabla 7 muestra los factores que pueden afectar a la concentración plasmática de CBG.

---

Tabla 7

**Factores que modifican la concentración plasmática de CBG**

---

[CBG] aumentada	[CBG] normal	[CBG] disminuida
Anticonceptivos	E. de Addison	Hipotranscortinemia familiar
Embarazo	Uremia	Hipoproteinemia
Antiepilépticos	Hipotiroidismo	Malnutrición
		Shock séptico
		S. de Cushing
		Cirrosis incipiente
		Déficit de vitamina B <sub>12</sub>
		Hipertiroidismo

---

La principal aplicación clínica de la concentración plasmática de transcortina es la determinación del cortisol libre, que es el biológicamente activo. Mediante una fórmula matemática, es posible establecer un valor muy preciso de la fracción libre de cortisol que se corresponde en gran medida a la que se obtiene mediante métodos de ultrafiltración centrífuga.

En resumen, el principal interés de este estudio consiste en la determinación de una eventual relación entre una serie de parámetros neurohormonales (ACTH, cortisol total, transcortina, cortisol libre) tras el estímulo con CRF y la condición y el curso de la enfermedad maniaco-depresiva. Existen suficientes indicios a nivel teórico de que tal relación puede existir. En cualquier caso, resulta fundamental controlar dentro de lo posible todas aquellas variables que hipotéticamente podrían mediatizar esta relación. Lejos de nuestro ánimo está ser reduccionistas, ni pretendemos explicar todos los matices de la conducta humana desde un lenguaje puramente biológico. Pero las exigencias de la metodología en investigación obligan a plantear las hipótesis con la máxima simplicidad y con una buena definición de todos los parámetros. En este sentido, los parámetros biológicos siempre resultan, cuánto menos en apariencia, más fáciles de definir. Si de los resultados de este trabajo se obtiene algún día el más mínimo rendimiento práctico para nuestros pacientes, el esfuerzo habrá valido la pena. Si no es así, nos conformaremos por lo menos con haber aprendido algo más para el futuro, aunque sólo sea para centrar nuestra atención en otras áreas de interés de todas las que constituyen nuestro marco actual de conocimientos sobre esta devastadora enfermedad.

*HIPOTESIS*  
*Y*  
*OBJETIVOS*

---

## HIPOTESIS Y OBJETIVOS

---

### 1. HIPOTESIS

1. Los pacientes bipolares en remisión tratados con litio presentarían un patrón característico de respuesta de ACTH y cortisol plasmático libre tras la administración de CRF distinto de los controles sanos de su misma edad.
2. La respuesta de ACTH y cortisol libre a la administración de CRF en pacientes bipolares en remisión tendría valor como predictor de curso, discriminando entre quienes recaen y quienes no recaen a los 6 y a los 12 meses de seguimiento.

Este valor predictivo sería independiente de las siguientes variables:

Número de episodios previos

Antecedentes familiares de primer grado de trastorno bipolar

Litemia

Estrés psicosocial

3. La respuesta de ACTH y cortisol libre a la administración de CRF en pacientes bipolares en remisión permitiría discriminar entre pacientes con recaída maníaca y pacientes con recaída depresiva a los 6 y 12 meses de seguimiento.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVOS PRINCIPALES**

1. Confirmar la existencia de alteraciones del patrón de respuesta hormonal a la administración de CRF en un porcentaje significativo de pacientes bipolares.
2. Determinar el posible papel predictor de curso del test de CRF en los periodos de 6 y 12 meses siguientes a la realización del test.
3. Determinar posibles diferencias en el patrón de respuesta al CRF entre pacientes que recaen en fase maníaca y pacientes que lo hacen en fase depresiva.

### **2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

4. Investigar la existencia de una relación temporal entre el padecimiento de acontecimientos vitales generadores de estrés y una respuesta alterada al test del CRF.
5. Investigar la existencia de una relación temporal entre modificaciones de los niveles plasmáticos de litio y una respuesta alterada al test del CRF.
6. Investigar la relación entre antecedentes familiares de trastorno bipolar y respuesta alterada al test del CRF.

7. Investigar la relación entre el número de episodios previos, depresivos y maniacos, y una respuesta alterada al test del CRF.

*SUJETOS*  
*Y*  
*METODO*

---

## SUJETOS Y METODO

---

### 1. SUJETOS

La muestra estuvo finalmente compuesta por 42 pacientes ambulatorios que cumplían criterios RDC (Spitzer et al., 1978) para trastorno bipolar I evaluados a través de la entrevista estructurada SADS (Endicott y Spitzer, 1978) que dieron su consentimiento informado para participar en el estudio. Los pacientes fueron seleccionados a partir de las primeras visitas al Centre d'Atenció Primària en Salut Mental de l'Eixample, que atiende tanto las solicitudes de pacientes ambulatorios como las de aquellos que han sido recientemente dados de alta de una unidad de hospitalización de agudos (Sala de Psiquiatria del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona). Dado que el estudio abordaba aspectos del curso de la enfermedad, intentando relacionar variables biológicas con la predicción de recaídas, únicamente se incluyeron aquellos pacientes bipolares que hubieran presentado al menos un episodio de la enfermedad en los últimos 2 años. De este modo, se aumentaba la probabilidad de recaída a pesar de un correcto tratamiento profiláctico con litio, ya que se ha comprobado que la enfermedad sigue, frecuentemente, un curso caracterizado por "clusters" o agrupaciones de episodios, de forma que a temporadas largas de eutimia le siguen períodos de frecuentes recaídas y viceversa (Winokur, 1975; Winokur et al., 1993). Inicialmente se incluyeron 48 pacientes en función de los criterios de inclusión que se especifican más adelante, 6 de los cuales salieron prematuramente

6 de los cuales salieron prematuramente del estudio (ver criterios de salida).

Se seleccionó un grupo control compuesto por 21 sujetos sanos cuya media de edad y distribución por sexos coincidía con la de la muestra de pacientes. Los sujetos del grupo control debían carecer de antecedentes psiquiátricos, no sufrir ninguna enfermedad física grave, no estar embarazadas ni consumir anticonceptivos orales, y dar su consentimiento escrito a participar en el estudio.

A continuación se especifican los criterios de inclusión, exclusión y salida para el grupo de pacientes:

#### **1.1. CRITERIOS DE INCLUSION**

1. Diagnóstico de trastorno bipolar tipo I según el SADS
2. Consentimiento informado por escrito
3. Antecedente de al menos un episodio maniaco o depresivo en los últimos 2 años

#### **1.2. CRITERIOS DE EXCLUSION**

1. Pacientes menores de 16 y mayores de 65 años
2. Pacientes con dependencia del alcohol u opiáceos
3. Pacientes afectados de enfermedades físicas graves
4. Pacientes afectados de esquizofrenia u otro trastorno psiquiátrico grave aparte del trastorno bipolar
5. Embarazo
6. Contracepción oral

El uso de anticonceptivos orales conlleva, como el embarazo, una

situación de hiperestrogenismo que constituye un estímulo notable de la producción de transcortina (Sueda et al., 1983) y modifica las concentraciones plasmáticas de ACTH, cortisol y la respuesta al CRF (Mendel, 1989; Lowry, 1993).

7. Pacientes que precisen tratamiento antiepiléptico

Los fármacos antiepilépticos aumentan los niveles de transcortina y modifican la fracción libre de cortisol (Coolens et al., 1987). Además, también parecen aumentar la respuesta de ACTH al CRF (Holsboer et al., 1988). Esto obligó a desechar para el estudio a aquellos pacientes que precisaran carbamacepina o ácido valproico como tratamiento de su trastorno bipolar.

8. Pacientes con contraindicaciones para el tratamiento con litio

### 1.3. CRITERIOS DE SALIDA

1. Aparición de alguno de los criterios de exclusión de entrada
2. Detección de una concentración plasmática de litio inferior a 0.4 mEq/l en alguna de las determinaciones mensuales, confirmada por repetición.
3. No asistencia a alguno de los controles mensuales (salvo por recaída/ingreso).

De los 48 pacientes inicialmente seleccionados por cumplir los criterios de inclusión y no los criterios de exclusión, 6 salieron del estudio durante el curso del mismo según los criterios de salida 2 y 3. Tres pacientes cumplieron mal el tratamiento con litio y presentaron litemias por debajo de los 0.4 mEq/l, dos abandonaron el estudio por emigración a otros países y uno falleció por causas naturales a las pocas semanas de su inclusión. La muestra final fue, pues, de 42 pacientes.

## 2. MATERIAL

Se utilizaron los siguientes instrumentos y técnicas:

### **2.1. PROTOCOLO PARA LOS TRASTORNOS AFECTIVOS Y LA ESQUIZOFRENIA**

El Protocolo para los Trastornos Afectivos y la Esquizofrenia (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, SADS), diseñado por Endicott y Spitzer (1978) como instrumento de entrevista semiestructurada para el diagnóstico psiquiátrico con fines de investigación, permite, además de establecer un diagnóstico siguiendo los criterios RDC, evaluar la severidad, la frecuencia y la duración de las perturbaciones sintomáticas. El SADS sigue el ritmo de una entrevista clínica y utiliza un formato de preguntas dividido en tres partes: estado de ánimo, síntomas y alteraciones. La secuencia de las preguntas ofrece información que incluye o excluye otros diagnósticos específicos. Además, el SADS recoge información descriptiva sobre el curso de la enfermedad, el momento de su aparición, el número y la duración de los episodios y otras características asociadas. Existen tres versiones de la SADS: la estándar (SADS), que es la más utilizada en todo el mundo, la SADS-L (SADS-Lifetime), que recoge información de toda la vida del paciente y permite un diagnóstico retrospectivo, y la SADS-C (SADS-Change), diseñada para realizar el seguimiento sistemático del paciente detectando cualquier cambio psicopatológico. La versión estándar es útil para entrevistar tanto a los pacientes hospitalizados como a los ambulatorios, así como para estudiar la presencia o ausencia de un episodio actual de la enfermedad, en este caso bipolar, y para hacer estudios de seguimiento. El SADS exige unos conocimientos psicopatológicos avanzados y una preparación previa, y su administración ocupa cerca de 2 horas, dado que cuenta con 1255

ítems. A lo largo de los años siguientes a su publicación, el SADS ha demostrado una notable validez y gran fiabilidad (Sholomskas, 1990). Aunque la finalidad del SADS en este trabajo era fundamentalmente de diagnóstico con criterios estandarizados y seguimiento, también se seleccionaron algunos ítems clínicos para el análisis estadístico:

1. Número total de episodios previos
2. Número de episodios maníacos
3. Número de episodios depresivos mayores
4. Hospitalizaciones
5. Edad de inicio de la enfermedad (primer episodio)
6. Años de evolución
7. Características del episodio inicial  
Incluyendo el tipo de episodio (maníaco o depresivo) y la presencia o no de síntomas psicóticos.
8. Conducta suicida  
Incluyendo antecedentes de ideación suicida y de intentos de suicidio.
9. Presencia o no de acontecimientos vitales desencadenantes previos al debut del trastorno
10. Características de la personalidad del paciente.  
Inclusión o no, en función de los criterios RDC, en las categorías de Personalidad lábil, Personalidad ciclotímica o Personalidad antisocial. Aunque los RDC consideran que no deben realizarse estos diagnósticos cuando el sujeto ya cumple criterios para algún otro trastorno psiquiátrico, como el propio trastorno bipolar, se ha querido recoger este dato para tener algún control sobre la variable "personalidad", sin que ello signifique alterar el espíritu de los criterios diagnósticos para la investigación.

## 2.2. CUESTIONARIO CLINICO

Cuestionario elaborado específicamente para este trabajo, como herramienta complementaria del SADS, abordando aspectos concretos del cuadro clínico de la enfermedad bipolar, para una mejor caracterización del trastorno. Recoge sistemáticamente las siguientes variables:

### 1. Ciclación rápida

Se considera que existe ciclación rápida si el paciente ha presentado 4 episodios o más de depresión o manía a lo largo de un año (Dunner y Fieve, 1974).

### 2. Estacionalidad

Para la determinación de un patrón estacional se siguieron los criterios DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1987).

### 3. Síntomas psicóticos

El antecedente de síntomas psicóticos durante algún episodio maniaco y/o depresivo se recogía a partir de la información obtenida con los ítems 633, 635, 729 y 731 del SADS, que evalúan la presencia de ideas delirantes o alucinaciones.

### 4. Patrón interfases

El curso previo de la enfermedad se evaluó según la clasificación de Kukopulos et al. (1980) en MDI (manía-depresión-intervalo libre), DMI (depresión-manía-intervalo libre) y otro.

### 5. Tono habitual

Inspirado en el modelo de temperamentos de Akiskal (1988), este

ítem intenta valorar el estado de ánimo predominante del paciente (hipertimia, eutimia o hipotimia).

#### 6. Antecedentes familiares

Los antecedentes familiares se recogían mediante la entrevista con el paciente y otra entrevista independiente con un familiar directo, recogiendo la psicopatología de los parientes de primer grado y específicamente la eventual existencia de un posible o probable antecedente de trastorno bipolar, así como los suicidios consumados en familiares de primer y segundo grado.

### 2.3. CUESTIONARIO SOCIODEMOGRAFICO

Cuestionario dirigido a la recolección de las principales variables sociodemográficas de interés:

1. Edad
2. Sexo
3. Estado civil
4. Convivencia
5. Escolaridad
6. Profesión
7. Situación laboral
8. Hábitos tóxicos

### 2.4. ESCALA DE ADAPTACION SOCIAL

La Escala de adaptación social (Social Adjustment Rating Scale; Holmes y Rahe, 1967) recoge de forma sistemática una serie de acontecimientos considerados potencialmente generadores de estrés

(life-events). La versión original contiene una ponderación de cada ítem, que se obtuvo otorgando arbitrariamente un valor de 100 a la muerte del cónyuge y puntuando en relación a este valor toda una serie de posibles sucesos. La versión española de esta escala (González de Rivera y Morera, 1983), que ha sido la utilizada en nuestro estudio, puede corregirse con la ponderación original, con la de la población española o con los puntajes brutos. Dadas las diferencias de ponderación entre la original y la española, se ha optado por puntuar a través de la puntuación directa (cada ítem 1 punto).

## **2.5. NIVELES PLASMATICOS DE LITIO**

Se controló mensualmente mediante espectrofotometría la litemia. Una de las determinaciones coincidió con el día de la realización del test de estimulación con CRF. Las dosis de carbonato de litio dependían del criterio clínico individualizado para cada paciente, con un rango de 800 mg/día a 1600 mg/día, pero no se modificaron a lo largo del estudio, salvo en el caso de producirse una recaída. Se monitorizaron como una variable más.

## **2.6. PRUEBA DE ESTIMULACION CON CRF**

Consistió en la administración de 100 microgramos de Factor Liberador de la Corticotropina humano (CRF-h sintético suministrado por Bachem, Suiza), en bolus intravenoso, al paciente en ayunas y en decúbito supino a las 8 h de la mañana, en la Zona Funcional 3 de la sala de extracciones del Hospital Clínic. Se realizaron extracciones de sangre 15 minutos antes de la administración del CRF, en el momento de la infusión, y a los 15, 30, 60, 90, y 120 minutos de ésta, y se

recogieron muestras separadas para ACTH y para cortisol. Las muestras para ACTH se recogieron en tubos de plástico conteniendo EDTA como anticoagulante y Trasylol como inhibidor enzimático, se centrifugaron a 4°C y se conservaron a una temperatura de -20°C hasta su procesamiento. Los niveles plasmáticos de ACTH se valoraron por IRMA (Nichols Institute, USA), que implica en el laboratorio del Clínic unos coeficientes de variación intra- e interensayo del 5% y el 11% respectivamente. El cortisol plasmático se determinó por radioinmunoanálisis (RIA) (Immunotech, Francia). Los coeficientes de variación, en este caso, son del 4% (intraensayo) y del 8% (interensayo).

Los parámetros de interés que se obtuvieron con el test fueron los siguientes:

1. Concentración de ACTH 15 minutos antes de la infusión
2. Concentración de ACTH en el momento de la infusión
3. Concentración de ACTH 15 minutos después de la infusión
4. Concentración de ACTH 30 minutos después de la infusión
5. Concentración de ACTH 60 minutos después de la infusión
6. Concentración de ACTH 90 minutos después de la infusión
7. Concentración de ACTH 120 minutos después de la infusión
8. Concentración de ACTH basal

Se consideró como tal la media aritmética entre el valor de la concentración de ACTH 15 minutos antes de la infusión y la del momento de la infusión.

9. Pico de concentración de ACTH

Se consideró como tal el valor máximo alcanzado por la concentración de ACTH durante la realización del test.

10. Incremento de concentración de ACTH

Se consideró como tal la diferencia entre el pico de concentración de ACTH y la concentración basal.

11. Area total bajo la curva de ACTH

Se calculó el valor del área delimitada por los valores de concentración de ACTH desde los 15 minutos antes de la infusión hasta los 120 minutos después de la misma.

12. Area neta bajo la curva de ACTH

Se definió como el área total bajo la curva de ACTH menos el área definida por el valor de la concentración basal de ACTH a lo largo de 135 minutos.

13. Tiempo de latencia del pico de concentración de ACTH

Se consideró como tal el tiempo transcurrido entre la infusión de CRF y la aparición del pico de concentración de ACTH.

14. Concentración de cortisol 15 minutos antes de la infusión

15. Concentración de cortisol en el momento de la infusión

16. Concentración de cortisol 15 minutos después de la infusión

17. Concentración de cortisol 30 minutos después de la infusión

18. Concentración de cortisol 60 minutos después de la infusión

19. Concentración de cortisol 90 minutos después de la infusión

20. Concentración de cortisol 120 minutos después de la infusión

21. Concentración de cortisol basal

Se consideró como tal la media aritmética entre el valor de la concentración de cortisol 15 minutos antes de la infusión y la del momento de la infusión.

22. Pico de concentración de cortisol

Se consideró como tal el valor máximo alcanzado por la concentración de cortisol durante la realización del test.

23. Incremento de concentración de cortisol

Se consideró como tal la diferencia entre el pico de concentración de cortisol y la concentración basal.

24. Area total bajo la curva de cortisol

Se calculó el valor del área delimitada por los valores de concentración de cortisol desde los 15 minutos antes de la infusión hasta los 120 minutos después de la misma.

25. Area neta bajo la curva de cortisol

Se definió como el área total bajo la curva de cortisol menos el área definida por el valor de la concentración basal de cortisol a lo largo de 135 minutos.

26. Tiempo de latencia del pico de concentración de cortisol

Se consideró como tal el tiempo transcurrido entre la infusión de CRF y la aparición del pico de concentración de cortisol.

Las unidades utilizadas fueron pg/ml para los valores de concentración de ACTH, pg/ml.min para los del área bajo la curva de ACTH y minutos para los tiempos de latencia de los picos de ACTH y de cortisol. La concentración de cortisol se expresó en ug/dl y el área bajo la curva de cortisol en ug/dl.min.

## 2.7. DETERMINACION DE TRASCORTINA

La determinación de la concentración plasmática de transcortina (CBG) se realizó mediante radioinmunoensayo con anticuerpos monoclonales (referencia CBG-RIA-100). Esta técnica proporciona una alta fiabilidad por la constante y elevada afinidad de los anticuerpos y la prolongada estabilidad del ensayo (Faict y De Moor, 1984). El anticuerpo utilizado tenía una afinidad para la transcortina a 4°C de  $5 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1}$ . El marcador utilizado por la empresa fabricante del kit consistía en transcortina purificada marcada con  $\text{I}^{125}$  mediante T-cloramina. Los resultados que se obtienen con esta técnica son prácticamente idénticos a los de la inmunodifusión radial, con la

ventaja de su más simple manipulación. Los valores normales de referencia que aporta el fabricante son de  $39.9 \pm 5.9$  para los varones y  $42.7 \pm 5.4$  para las mujeres, en muestras obtenidas a las 8 h. de la mañana.

## 2.8. DETERMINACION DEL CORTISOL LIBRE

Como se ha comentado, en el plasma humano, el cortisol se encuentra ligado fundamentalmente a una proteína transportadora, la transcortina, aunque también existe una débil unión no saturable a la albúmina. Este equilibrio de unión simultánea viene representado por la siguiente ecuación cuadrática:

$$U^2K (1 + N) + U [1 + N + K (T - C)] - C = 0$$

En esta ecuación U representa la concentración molar de cortisol libre, C la concentración molar de cortisol total y T la concentración de transcortina. K corresponde a la afinidad de la transcortina por el cortisol a  $37^{\circ}\text{C}$  y N a la proporción de cortisol ligado a albúmina respecto al cortisol libre. Para aislar U de la ecuación se sigue el siguiente procedimiento:

$$U = \sqrt{Z^2 + \frac{C}{(1 + N)K}} - Z$$

$$\text{donde } Z = \frac{1}{2K} + \frac{T - C}{2(1 + N)}$$

que, asumiendo un valor de K de  $3 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$  y un valor de N de 1.74, y expresando U, C y T en uM (micromoles), se convierte en:

$$U = \sqrt{Z^2 + 0.0122 C} - Z \quad \text{uM}$$

donde  $Z = 0.0167 + 0.182 (T - C) \text{ uM}$

Para convertir las concentraciones de cortisol de ug/dl a uM, y las de transcortina de mg/l (o ug/ml) a uM deben dividirse, respectivamente, por 36.2 y por 52. El valor obtenido de U, en uM, puede convertirse a ug/dl multiplicando por 36.2.

En definitiva:

$$U = 36.2 \left[ \sqrt{(0.182(T/52 - C/36.2) + 0.0167)^2 + 0.0122 C/36.2} - 0.182(T/52 - C/36.2) + 0.0167 \right] \text{ ug/dl}$$

Los valores de referencia de cortisol libre varían un poco según los estudios, la técnica utilizada y la hora de recogida de las muestras. MacMahon et al. (1983) encuentran unos valores normales de  $15.1 \pm 3.2 \text{ ng/ml}$  ( $1.51 \text{ ug/dl}$ ) para los varones y  $12.6 \pm 4.3 \text{ ng/ml}$  ( $1.26 \text{ ug/dl}$ ) para las mujeres, utilizando la técnica de ultrafiltración centrífuga, que tiene una alta correlación con el RIA ( $r=0.974$ ). El fabricante del kit de transcortina da unos valores de referencia de cortisol libre que oscilan entre  $3.0 \text{ ng/ml}$  y  $25.2 \text{ ng/ml}$  según el sexo y la hora de obtención de la muestra. Los valores más

altos se obtienen a las 8h. de la mañana, debido al ritmo circadiano y al estrés de la primera determinación en los voluntarios. El excesivo margen de esta referencia no resulta práctico en clínica.

A partir del cálculo de cortisol libre mediante el cortisol total y la transcortina, se obtuvieron los siguientes parámetros de interés:

1. Concentración de cortisol libre 15 minutos antes de la infusión
2. Concentración de cortisol libre en el momento de la infusión
3. Concentración de cortisol libre 15 minutos después de la infusión
4. Concentración de cortisol libre 30 minutos después de la infusión
5. Concentración de cortisol libre 60 minutos después de la infusión
6. Concentración de cortisol libre 90 minutos después de la infusión
7. Concentración de cortisol libre 120 minutos después de la infusión
8. Concentración de cortisol libre basal  
Se consideró como tal la media aritmética entre el valor de la concentración de cortisol libre 15 minutos antes de la infusión y la del momento de la infusión.
9. Pico de concentración de cortisol libre  
Se consideró como tal el valor máximo alcanzado por la concentración de cortisol libre durante la realización del test.
10. Incremento de concentración de cortisol libre  
Se consideró como tal la diferencia entre el pico de concentración de cortisol libre y la concentración basal.
11. Area total bajo la curva de cortisol libre  
Se calculó el valor del área delimitada por los valores de concentración de cortisol libre desde los 15 minutos antes de la infusión hasta los 120 minutos después de la misma.
12. Area neta bajo la curva de cortisol libre

Se definió como el área total bajo la curva de cortisol libre menos el área definida por el valor de la concentración basal de cortisol libre a lo largo de 135 minutos.

13. Tiempo de latencia del pico de concentración de cortisol libre  
Se consideró como tal el tiempo transcurrido entre la infusión de CRF y la aparición del pico de concentración de cortisol libre. Este valor lógicamente coincide con el del tiempo de latencia del pico máximo de cortisol total.

Las unidades de concentración de cortisol libre utilizadas fueron ug/dl, como en el caso del cortisol total, para reflejar mejor la relación entre las concentraciones de uno y otro, aunque en los gráficos se convirtieron a ng/ml para el cortisol libre, por ser éstas unidades más manejables y las más utilizadas en las representaciones gráficas de estudios previos. El paso de ug/dl a ng/ml se realiza multiplicando por 10. Las unidades de las áreas bajo la curva fueron ug/dl.min y las del tiempo de latencia, minutos.

### **3. METODO**

#### **3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

El estudio pretendía evaluar la respuesta y el poder predictivo de un test de CRF alterado respecto al curso inmediato de la enfermedad en pacientes bipolares en remisión. Para ello, se concibieron dos etapas: una previa a la realización del test del CRF, subdividida en una evaluación preliminar y una basal, y otra posterior al test, de seguimiento sistemático.

### **3.1.1. Etapa previa al test del CRF**

#### **3.1.1.1. Evaluación preliminar**

Todos los pacientes con diagnóstico de sospecha de trastorno bipolar I que acudieron al CAP de l'Eixample fueron remitidos al responsable del estudio para su posible inclusión en el mismo. De entrada se aplicaron los criterios generales de exclusión. Se administró la escala de evaluación diagnóstica SADS y, de ajustarse a los criterios de inclusión (cumplir criterios RDC para trastorno bipolar, antecedente de al menos un episodio en los 2 últimos años, y dar consentimiento escrito), se incluyó al paciente en el estudio. Los pacientes que presentaban sintomatología afectiva activa en el momento de la evaluación fueron tratados según criterio clínico y no pasaron a la siguiente fase hasta cumplir 6 meses de remisión. Los que no presentaban sintomatología activa fueron seguidos también durante 6 meses, para verificar el estado de remisión, antes de pasar a la siguiente fase. Durante los citados 6 meses, todos los pacientes fueron evaluados mensualmente a través del SADS, considerándose remisión la presencia de menos de 3 criterios RDC del apartado B de depresión mayor o menos de 2 criterios del apartado B de manía.

#### **3.1.1.2. Evaluación basal**

Además de la readministración del SADS, se evaluaron las características sociodemográficas del paciente y se valoró la incidencia de acontecimientos vitales en los últimos 3 meses mediante la escala de Holmes y Rahe en su versión española (González de Rivera y Morera, 1983) y los niveles plasmáticos de litio.

### **3.1.2. Aplicación del test del CRF**

El test del CRF consistió en la administración de dicha sustancia, en las condiciones que se explican en el apartado de material, a pacientes que no habían recibido antidepresivos ni neurolépticos en los últimos quince días y que llevaban un mínimo de 6 meses en remisión. Los pacientes, sin embargo, no precisaban abandonar el tratamiento con litio ni antes ni después de la realización del test. El litio no se retiró por razones éticas y porque existen suficientes indicios de que no influye sobre el test (Meltzer et al., 1987).

### **3.1.3. Etapa posterior al test del CRF**

Se realizó un seguimiento consistente en visitas ambulatorias de periodicidad mensual que se prolongaron durante los 12 meses posteriores a la realización del test. Durante este período, la reaparición de síntomas se reevaluó en cada entrevista a través del SADS. La incidencia de acontecimientos vitales se reevaluaba trimestralmente y mensualmente la litemia.

## **3.2. ANALISIS ESTADISTICO**

Los resultados se analizaron mediante el programa estadístico computadorizado Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versión 4.0.1.. Se hizo un estudio descriptivo de los pacientes bipolares, un estudio de normalidad para las variables biológicas más importantes y se realizaron comparaciones entre los pacientes y los controles y entre pacientes que recayeron y pacientes que no

recayeron. Los pacientes que recayeron se estudiaron por separado según la recaída fuera en fase maníaca o en fase depresiva. Se analizaron otras relaciones entre variables sociodemográficas, clínicas y evolutivas, y de éstas con los parámetros biológicos. Se aplicó estadística multivariante (análisis de regresión logística) para estudiar el efecto de conjuntos de variables y su capacidad predictiva sobre las recaídas.

### **3.2.1. Análisis descriptivo**

Se realizó un análisis descriptivo de las características sociodemográficas, clínicas, evolutivas y biológicas de la muestra de pacientes bipolares.

### **3.2.2. Análisis de normalidad y normalización de los datos**

Para el análisis comparativo de las variables biológicas, previamente se efectuó el análisis de normalidad para la distribución de las mismas. La comprobación de la normalidad de la distribución de valores de concentración de ACTH para cada punto de la curva se realizó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las pruebas de verificación de normalidad, como la utilizada, tienen el inconveniente de su escasa potencia, lo que con facilidad conduce, sobre todo en muestras pequeñas, a considerar normales distribuciones muy alejadas de la curva gaussiana. Por ello, muchas veces resulta extremadamente ventajoso realizar algún ajuste de los datos iniciales, de ser posible, a fin de obtener datos distribuidos de forma algo más normal. El conocimiento de cuándo pueden efectuarse estos ajustes depende de la suficiente acumulación de evidencia empírica en el campo (Colton, 1979). En el caso que nos ocupa, existe suficiente evidencia de que

la distribución de los valores brutos de concentración de ACTH y cortisol se aparta significativamente de la normalidad, y la mayor parte de estudios optan por recurrir a una transformación logarítmica que consigue normalizar las distribuciones (Bánki et al., 1987, Maes et al., 1992; Bánki et al., 1992; Thalén et al., 1993). En la muestra estudiada, se evidenció una clara tendencia de los valores de ACTH y cortisol libre, y en menor medida de los de cortisol total, a apartarse de una distribución normal, tanto en el grupo bipolar (tabla 8) como en el control (tabla 9). El análisis conjunto de ambos grupos demuestra esta significativa desviación de la normalidad y el interés de realizar alguna corrección estadística (tabla 10). Las tablas 11, 12 y 13 muestran el análisis de normalidad (prueba de Kolmogorov-Smirnov) después de la transformación logarítmica, evidenciándose la mayor normalidad de las distribuciones tras la transformación de los datos. El tiempo de latencia del pico de concentración de ACTH y el de cortisol mostraron una distribución muy alejada de la normal y de la logarítmica (valor Z 2.051 y 2.535 respectivamente, en ambos  $p < 0.001$ ), por lo que para realizar la comparación de medias para estas variables se recurrió a pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney). La transcortina se distribuyó normalmente y no fue preciso ni hacer transformaciones ni aplicar estadística no paramétrica para hacer comparaciones (se utilizó la prueba *t* de Student).

Tabla 8

Análisis de la normalidad de la distribución de las concentraciones de ACTH, cortisol y cortisol libre para cada punto de la curva concentración/tiempo (valores brutos) en el grupo bipolar (N=42).

	<u>-15 min</u>	<u>0 min</u>	<u>15 min</u>	<u>30 min</u>	<u>60 min</u>	<u>90 min</u>	<u>120 min</u>
ACTH							
Media	22.80	19.86	40.99	40.07	26.42	16.25	12.34
DE	17.02	12.90	22.06	20.18	16.19	8.26	5.19
Valor Z	1.303	1.162	1.164	0.930	1.083	0.808	1.035
<i>p</i>	0.067	0.134	0.133	0.353	0.191	0.530	0.234
Cortisol							
Media	15.37	13.61	17.69	20.88	18.51	14.13	10.18
DE	5.54	4.94	4.96	4.82	4.93	4.44	3.34
Valor Z	0.619	0.528	0.616	0.685	1.064	0.883	1.075
<i>p</i>	0.838	0.943	0.843	0.737	0.208	0.417	0.198
Cortisol libre							
Media	1.250	1.048	1.543	1.978	1.569	1.051	0.627
DE	0.831	0.706	0.850	0.838	0.794	0.745	0.330
Valor Z	0.819	0.944	1.000	0.741	0.984	1.332	1.289
<i>p</i>	0.513	0.276	0.270	0.643	0.288	0.057	0.072

Tabla 9

Análisis de la normalidad de la distribución de las concentraciones de ACTH, cortisol y cortisol libre para cada punto de la curva concentración/tiempo (valores brutos) en el grupo control (N=21).

	<u>-15 min</u>	<u>0 min</u>	<u>15 min</u>	<u>30 min</u>	<u>60 min</u>	<u>90 min</u>	<u>120 min</u>
ACTH							
Media	14.86	14.30	30.26	29.95	21.38	15.62	12.36
DE	4.56	5.07	12.91	12.46	7.09	6.37	4.92
Valor Z	0.706	0.511	0.981	0.683	0.785	0.891	0.825
p	0.700	0.957	0.291	0.740	0.568	0.406	0.504
Cortisol							
Media	12.83	12.52	16.72	19.63	18.51	14.44	10.82
DE	3.36	3.64	4.20	5.10	5.76	4.37	3.94
Valor Z	0.695	0.721	0.618	0.663	0.919	0.966	0.705
p	0.720	0.676	0.840	0.771	0.368	0.309	0.703
Cortisol libre							
Media	0.833	0.809	1.294	1.726	1.609	1.047	0.679
DE	0.329	0.351	0.579	0.879	1.003	0.575	0.403
Valor Z	0.616	0.930	0.795	1.003	1.391	1.150	0.840
p	0.843	0.352	0.552	0.267	0.042	0.142	0.481

Tabla 10

Análisis de la normalidad de la distribución de las concentraciones de ACTH, cortisol y cortisol libre para cada punto de la curva concentración/tiempo (valores brutos) en la muestra total (N=63).

	<u>-15 min</u>	<u>0 min</u>	<u>15 min</u>	<u>30 min</u>	<u>60 min</u>	<u>90 min</u>	<u>120 min</u>
ACTH							
Media	20.11	17.95	37.35	36.64	24.72	16.03	12.35
DE	14.53	11.13	20.00	18.47	13.93	7.61	5.06
Valor Z	1.444	1.270	1.672	1.252	1.234	1.016	1.329
p	0.031	0.079	0.007	0.087	0.095	0.253	0.059
Cortisol							
Media	14.52	13.24	17.37	20.46	18.51	14.23	10.40
DE	5.04	4.54	4.71	4.91	5.17	4.39	3.53
Valor Z	0.832	0.668	0.709	0.830	0.985	0.733	1.278
p	0.493	0.764	0.696	0.496	0.287	0.656	0.076
Cortisol libre							
Media	1.104	0.963	1.456	1.890	1.583	1.049	0.645
DE	0.722	0.612	0.770	0.854	0.864	0.686	0.355
Valor Z	1.199	1.176	1.248	1.092	1.386	1.546	1.486
p	0.113	0.126	0.089	0.184	0.043	0.017	0.024

Tabla 11

Análisis de la normalidad de la distribución de las concentraciones de ACTH y cortisol para cada punto de la curva concentración/tiempo (valores transformados logarítmicamente) en el grupo bipolar (N=63)

	<u>-15 min</u>	<u>0 min</u>	<u>15 min</u>	<u>30 min</u>	<u>60 min</u>	<u>90 min</u>	<u>120 min</u>
ACTH							
Media	2.953	2.820	3.586	3.573	3.133	2.677	2.438
DE	0.564	0.573	0.508	0.498	0.529	0.469	0.380
Valor Z	0.534	0.582	0.616	0.438	0.599	0.450	0.700
p	0.938	0.888	0.843	0.991	0.865	0.987	0.711
Cortisol							
Media	2.666	2.544	2.835	3.011	2.884	2.603	2.268
DE	0.377	0.380	0.278	0.236	0.264	0.299	0.327
Valor Z	0.801	0.720	0.497	0.713	0.853	0.687	0.674
p	0.543	0.678	0.988	0.690	0.460	0.732	0.754
Cortisol libre							
Media	0.037	-0.148	0.297	0.584	0.350	0.091	-0.579
DE	0.616	0.632	0.526	0.467	0.444	0.494	0.472
Valor Z	0.661	0.389	0.519	0.634	0.441	0.570	0.694
p	0.775	0.998	0.951	0.817	0.990	0.902	0.721

Tabla 12

Análisis de la normalidad de la distribución de las concentraciones de ACTH y cortisol para cada punto de la curva concentración/tiempo (valores transformados logarítmicamente) en el grupo control (N=21)

	<u>-15 min</u>	<u>0 min</u>	<u>15 min</u>	<u>30 min</u>	<u>60 min</u>	<u>90 min</u>	<u>120 min</u>
ACTH							
Media	2.652	2.599	3.344	3.326	2.999	2.677	2.445
DE	0.311	0.360	0.353	0.389	0.381	0.379	0.371
Valor Z	0.711	0.514	0.606	0.404	0.933	0.905	0.784
p	0.693	0.954	0.856	0.997	0.349	0.386	0.571
Cortisol							
Media	2.520	2.487	2.787	2.947	2.876	2.627	2.320
DE	0.254	0.292	0.247	0.245	0.289	0.299	0.356
Valor Z	0.561	0.599	0.543	0.492	0.651	0.713	0.420
p	0.911	0.866	0.930	0.969	0.790	0.689	0.995
Cortisol libre							
Media	-0.249	-0.294	0.170	0.443	0.328	-0.076	-0.521
DE	0.366	0.409	0.422	0.451	0.534	0.496	0.515
Valor Z	0.610	0.577	0.628	0.685	0.928	0.722	0.380
p	0.850	0.893	0.825	0.736	0.355	0.674	0.999

Tabla 13

**Análisis de la normalidad de la distribución de las concentraciones de ACTH y cortisol para cada punto de la curva concentración/tiempo (valores transformados logarítmicamente) en la muestra total (N=63)**

	<u>-15 min</u>	<u>0 min</u>	<u>15 min</u>	<u>30 min</u>	<u>60 min</u>	<u>90 min</u>	<u>120 min</u>
<b>ACTH</b>							
Media	2.851	2.743	3.504	3.489	3.088	2.677	2.441
DE	0.510	0.517	0.473	0.475	0.485	0.437	0.374
Valor Z	0.491	0.664	0.946	0.550	0.693	0.647	0.901
p	0.969	0.770	0.332	0.923	0.723	0.797	0.391
<b>Cortisol</b>							
Media	2.617	2.524	2.819	2.990	2.882	2.611	2.286
DE	0.346	0.351	0.267	0.239	0.270	0.297	0.335
Valor Z	0.782	0.801	0.541	0.635	0.738	0.488	0.771
p	0.573	0.542	0.931	0.815	0.648	0.971	0.592
<b>Cortisol libre</b>							
Media	-0.063	-0.200	0.253	0.534	0.342	-0.086	-0.558
DE	0.556	0.563	0.493	0.463	0.473	0.491	0.484
Valor Z	0.617	0.572	0.660	0.601	0.606	0.787	0.713
p	0.841	0.899	0.776	0.863	0.856	0.565	0.689

### 3.2.3. Análisis comparativo

El análisis comparativo de los resultados de las pruebas biológicas entre el grupo bipolar y el control se realizó mediante la prueba  $t$  de Student sobre los valores transformados logarítmicamente. Dicha prueba se aplicó también al comparar los valores hormonales de los pacientes que recayeron con los que no lo hicieron, y posteriormente al comparar los que presentaron una fase maníaca con los que presentaron una fase depresiva y repetir dicha comparación con los que no recayeron. Las variables que no se distribuyeron normalmente ni siquiera tras su transformación logarítmica se analizaron para su comparación mediante la prueba de Mann-Whitney.

### 3.2.4. Análisis de relación entre variables

La relación de las variables cuantitativas entre sí se estudió mediante los coeficientes de correlación de Pearson sobre los valores transformados logarítmicamente en el caso de variables biológicas, para asegurar la normalidad de la distribución, y la de las cualitativas a través de la prueba de la Chi al cuadrado aplicando la corrección de Yates. Para comparar variables cualitativas con variables cuantitativas se utilizó la prueba  $t$  de Student para muestras independientes. Para las relaciones entre variables cuantitativas que no seguían una distribución normal se utilizó estadística no paramétrica (prueba de correlación de clasificaciones de Spearman).

### 3.2.5. Análisis multivariante

El análisis de regresión logística fue la técnica empleada para establecer qué variables podían influir en el curso de los pacientes de la muestra, considerando como variable dependiente el estado psicopatológico a los 6 y a los 12 meses. El análisis se realizó en primer lugar utilizando como variable dependiente la variable dicotómica recaída (si/no) y posteriormente en función del tipo de recaída: manía (si/no) y depresión (si/no). Esta técnica permite interpretar el peso de diversas variables independientes (sociodemográficas, clínicas, biológicas y evolutivas) en la explicación de la variabilidad de una variable independiente (en este caso, el curso de la enfermedad). Con ella se obtiene una combinación de predictores que aproxima al máximo la discriminación entre quienes recaen y quienes no recaen, entre quienes presentan una fase maníaca y quienes no la presentan, y entre quienes se deprimen y quienes no se deprimen.

# *RESULTADOS*

---

## RESULTADOS

---

### 1. ANALISIS DESCRIPTIVO

#### 1.1. VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS

La tabla 14 señala los resultados del análisis de las características sociodemográficas de la muestra de pacientes bipolares.

##### 1.1.1. Edad y sexo

La muestra estaba compuesta por 42 pacientes bipolares tipo I y 21 controles sanos de aproximadamente la misma edad y distribución por sexos. La edad media de los pacientes bipolares fue de 37.3 años (desviación estándar DE=11.9), mientras que la del grupo control fue de 36.7 años (DE=10.4), con una  $t=0.19$  y una  $p=0.852$  no significativa. Los bipolares se dividían en 28 mujeres (66.6%) y 14 varones (33.3%) y los controles en 14 mujeres (66.6%) y 7 varones (33.3%).

##### 1.1.2. Estado civil

La mitad de los pacientes eran solteros, un 38% casados, 7% separados y 5% viudos.

### **1.1.3. Convivencia**

La mayor parte (55%) de los pacientes poseían familia propia, un 29% convivían con su familia de origen, un 9% vivían solos y un 7% compartían casa con personas ajenas a su familia.

### **1.1.4. Estudios**

Los pacientes bipolares tenían estudios primarios en un 26%, secundarios o técnicos en un 38% y universitarios en un 36%.

### **1.1.5. Profesión y situación laboral**

Doce pacientes (29%) eran trabajadores no cualificados, 22 (52%) administrativos o técnicos, 4 (10%) ejercían profesiones liberales y 4 más (10%) eran estudiantes. De todos ellos, se hallaban en activo el 57%, en paro el 17%, estudiaban exclusivamente el 10%, 7% eran amas de casa, un 5% recibían pensiones por incapacidad y un 2% estaban jubilados.

### **1.1.6. Hábitos tóxicos**

Puesto que la dependencia de sustancias psicoactivas era un criterio de exclusión (exceptuando el tabaquismo), en la muestra sólo se objetivó un consumo moderado de alcohol en una tercera parte de los pacientes (inferior a 30 gramos/día). Respecto al tabaco, un 62% no fumaba, un 24% fumaba menos de 20 cigarrillos diarios, y un 14% consumía más de 20 cigarrillos cada día.

Tabla 14  
**Características sociodemográficas de los pacientes bipolares**

EDAD	<u>Media</u>	<u>Desviación estándar</u>	<u>Rango</u>	
	37.31	11.93	20-63	
			<u>N</u>	<u>%</u>
SEXO	Varón		14	33.3
	Mujer		28	66.7
ESTADO CIVIL	Soltero		21	50.0
	Casado		16	38.1
	Separado		3	7.1
	Viudo		2	4.8
CONVIVENCIA	Solo		4	9.5
	Familia de origen		12	28.6
	Familia propia		23	54.8
	Otros		3	7.1
ESTUDIOS	Primarios		11	26.2
	Secundarios		16	38.1
	Universitarios		15	35.7
PROFESION	Obrero		12	28.6
	Técnico		22	52.4
	Profesión liberal		4	9.5
	Estudiante		4	9.5
SITUACION LABORAL				
	Activo		24	57.1
	Paro		7	16.7
	Estudiante		4	9.5
	Ama de casa		3	7.1
	Jubilado		1	2.4
	Incapacitado		3	7.1
CONSUMO DE ALCOHOL				
	No consumo		28	66.7
	Consumo <30 gr/día		14	33.3
CONSUMO DE TABACO				
	No consumo		26	61.9
	Consumo <20 cig/día		10	23.8
	Consumo >20 cig/día		6	14.3

## **1.2. VARIABLES CLINICAS**

La tabla 15 muestra las características clínicas de los pacientes bipolares a partir de los datos obtenidos en el cuestionario clínico complementario al SADS. Posteriormente se comentan los resultados de los ítems seleccionados del SADS para el análisis de resultados.

### **1.2.1. Ciclación**

De los 42 pacientes bipolares, 8 (19%) cumplían los criterios de Dunner y Fieve (1974) para ser considerados cicladores rápidos.

### **1.2.2. Estacionalidad**

Exactamente un 50% (21 casos) de la muestra de pacientes bipolares exhibía un patrón estacional según criterios DSM-III-R.

### **1.2.3. Síntomas psicóticos**

Un 76% de los pacientes habían presentado en algún momento de la evolución de su enfermedad ideas delirantes y/o alucinaciones.

### **1.2.4. Patrón interfases**

El patrón de curso más frecuente fue el de manía-depresión-intervalo libre (MDI: 38%), aunque un 31% presentaban un curso tipo depresión-manía-intervalo libre (DMI) y un 31% un patrón irregular, según la clasificación de Kukopulos et al. (1980).

#### **1.2.5. Tono habitual**

El estado de ánimo considerado por los propios pacientes como más característico de sí mismos durante los periodos de remisión era eutímico en un 40% de los casos, predominantemente depresivo en un 36% y más bien hipertímico en un 24%.

#### **1.2.6. Antecedentes familiares**

El 55% de los pacientes tenían antecedentes psiquiátricos en familiares de primer grado para algún trastorno psicótico, afectivo, o por consumo excesivo de alcohol, a tenor de la información proporcionada por ellos mismos y sus familiares más directos. En un 17% de los casos el antecedente era de trastorno bipolar. Ocho pacientes (19%) tenían antecedentes de suicidio consumado en algún familiar, incluyendo en este caso tanto los de primer como los de segundo grado.

Tabla 15

**Características clínicas de los pacientes bipolares  
(cuestionario clínico)**

	<u>N</u>	<u>%</u>
<b>CICLACION</b>		
Rápida	8	19.0
Lenta	34	81.0
<b>ESTACIONALIDAD</b>		
Patrón estacional	21	50.0
No estacionalidad	21	50.0
<b>SINTOMAS PSICOTICOS</b>		
Sí	32	76.2
No	10	23.8
<b>PATRON INTERFASES</b>		
MDI	16	38.1
DMI	13	31.0
Otro	13	31.0
<b>TONO HABITUAL</b>		
Hipertimia	10	23.8
Eutimia	17	40.5
Hipotimia	15	35.7
<b>ANTECEDENTES PSIQUIATRICOS FAMILIARES</b>		
Sí	23	54.7
No	18	42.9
Desconocidos	1	2.4
<b>ANTECEDENTES FAMILIARES DE TRASTORNO BIPOLAR</b>		
Sí	7	16.7
No	34	80.9
Desconocidos	1	2.4
<b>ANTECEDENTES FAMILIARES DE SUICIDIO</b>		
Sí	8	19.0
No	33	78.6
Desconocidos	1	2.4

Las siguientes variables constituyen los ítems del SADS seleccionados para el análisis de las características clínicas de la muestra y de su relación con las variables biológicas. Los resultados obtenidos se exponen en la tabla 16.

#### **1.2.7. Número de episodios**

La media del número total de episodios previos de los pacientes bipolares fue de 8.6 (DE=6.43, rango 1-30). La media de episodios maniacos fue de 4.9 (DE=4.43, rango 1-20) y de episodios depresivos mayores de 3.7 (DE=3.43, rango 0-15). Contabilizando únicamente las hospitalizaciones, la media de la muestra fue de 3.3 (DE=3.57, rango 0-19) ingresos por paciente.

#### **1.2.8. Edad de inicio**

La edad media de inicio de la enfermedad fue de 24.8 años (DE=9.73, rango 14-56), con un promedio de 13.4 años de evolución (DE=10.37, rango 1-40).

#### **1.2.9. Primer episodio**

En un 43% de los casos el primer episodio fue una fase maniaca, mientras que un 57% debutó con un episodio depresivo. Independientemente del tipo de episodio, en un 52% de los casos el inicio fue con síntomas psicóticos.

#### **1.2.10. Desencadenantes**

El SADS recogió acontecimientos vitales desencadenantes previos al debut de la enfermedad en 23 casos (56%), fundamentalmente de tipo sentimental, laboral y familiar. Este ítem se recoge preguntando abierta y directamente al paciente, sin utilizar ninguna escala, y se refiere exclusivamente a desencadenantes del primer episodio. Para controlar el efecto de acontecimientos vitales durante el seguimiento de los pacientes se utilizó la escala de Holmes y Rahe (1967), cuyos resultados se comentan más adelante.

#### **1.2.11. Conducta suicida**

Tenían antecedentes de al menos un intento de suicidio 12 pacientes (29%), aunque habían presentado ideación suicida un 52%.

#### **1.2.12. Personalidad**

Doce pacientes (29%) cumplieron criterios RDC evaluados a través del SADS para algún trastorno de personalidad de los incluidos en la citada clasificación (personalidad ciclotímica, lábil o antisocial), aunque no se puede decir que sufrieran alguno de los trastornos mencionados porque el padecimiento de un trastorno bipolar es un criterio de exclusión para los trastornos de personalidad en los RDC (por no ser un sistema multiaxial de clasificación). El 71% restante no cumplía criterios para ningún trastorno de personalidad según los RDC.

Tabla 16  
**Características clínicas de los pacientes bipolares**  
**(ítems del SADS)**

NUMERO TOTAL DE EPISODIOS

	<u>Media</u>	<u>Desviación estándar</u>	<u>Rango</u>
	8.57	6.43	1-30
EPISODIOS MANIACOS			
	4.90	4.43	1-20
EPISODIOS DEPRESIVOS			
	3.67	3.43	0-15
HOSPITALIZACIONES			
	3.31	3.57	0-19
EDAD DE INICIO			
	24.83	9.73	14-56
AÑOS DE EVOLUCION			
	12.48	10.37	1-40

	<u>N</u>	<u>%</u>
PRIMER EPISODIO		
Maníaco	18	42.9
Depresivo	24	57.1

SINTOMAS PSICOTICOS EN PRIMER EPISODIO

Sí	22	52.4
No	20	47.6

ACONTECIMIENTOS VITALES PREVIOS

Sí	23	56.1
No	18	43.9

PERSONALIDAD

Con trastorno	12	28.6
Sin trastorno	30	71.4

### **1.3. VARIABLES EVOLUTIVAS**

Durante los 12 meses de seguimiento tras la aplicación de la prueba de estimulación con CRF se realizó una evaluación mensual del estado psicopatológico mediante el SADS y una determinación, también mensual, de los niveles de litio en plasma. Trimestralmente, asimismo, se evaluaba la incidencia de acontecimientos vitales potencialmente generadores de estrés mediante la escala de adaptación social de Holmes y Rahe.

#### **1.3.1. Curso clínico**

Se contabilizaron como recaídas todos aquellos episodios acaecidos con posterioridad a la aplicación del test del CRF que, evaluados mediante el SADS, cumplieran criterios RDC para trastorno maníaco, trastorno hipomaniaco o trastorno depresivo mayor. A los 6 meses de la prueba de estimulación, las recaídas en manía/hipomanía fueron 10, y las recaídas en depresión mayor fueron 6. Por consiguiente, un 38% de la muestra recayó durante los primeros 6 meses de seguimiento, y un 62% no recayó. A los doce meses, habían recaído 22 pacientes (52%) y permanecían asintomáticos 20 (48%). Las recaídas a los 12 meses fueron 15 episodios maníacos o hipomaniacos y 7 depresivos (tabla 17).

---

Tabla 17

**Curso clínico de los pacientes bipolares**

---

	6 meses		12 meses	
	<u>N</u>	<u>%</u>	<u>N</u>	<u>%</u>
Recaídas	16	38.1	22	52.4
Manía/Hipomanía	10	23.8	15	35.7
Depresión	6	14.3	7	16.7
No recaída	26	61.9	20	47.6

---

**1.3.2. Litemia**

Tres pacientes salieron del estudio durante el mismo debido a sospecha de incumplimiento terapéutico por litemia inferior a 0.4 mEq/l. Salvo en estos 3 casos, la muestra final de 42 pacientes mostró un adecuado cumplimiento, con una litemia media de 0.77 mEq/l (DE=0.16, rango 0.43-1.07) para una dosis media de 1167.50 mg/día de carbonato de litio (DE=224.62, rango 800-1600).

**1.3.3. Acontecimientos vitales**

Se obtuvieron 5 puntuaciones por paciente, correspondientes a

distintos controles evolutivos: basal, a los 3 meses, a los 6 meses, a los 9 meses y a los 12 meses. Las medias respectivas fueron: 4.27 (DE=3.63), 4.90 (DE=4.62), 5.31 (DE=5.13), 4.52 (DE=4.12), 4.91 (DE=4.40).

#### **1.4. VARIABLES BIOLÓGICAS**

##### **1.4.1. ACTH**

Las tablas 18 y 19 muestran la concentración plasmática de ACTH 15 minutos antes de la infusión de CRF, en el momento de la infusión, y a los 15, 30, 60, 90 y 120 minutos después de ésta por cada paciente y cada control, respectivamente. Los valores absolutos de ACTH fueron transformados logarítmicamente, tal como se indica en el apartado de métodos, con el fin de normalizar su distribución estadística, pero la tabla y las figuras muestran los valores reales de su concentración plasmática (pg/ml).

Tabla 18

**Respuesta de ACTH (pg/ml) al CRF de los pacientes bipolares**

Paciente	-15'	Basal	15'	30'	60'	90'	120'
01	11.4	11.0	35.6	29.8	15.8	09.6	....
02	28.3	26.5	63.5	73.4	50.5	26.8	18.0
03	17.5	12.0	23.4	22.1	17.0	12.1	8.5
04	23.0	15.0	29.0	32.0	31.0	18.0	8.5
05	12.0	47.0	78.4	63.3	101.0	48.0	17.0
06	14.0	13.1	20.4	17.0	18.0	15.4	11.0
07	30.0	32.0	77.6	44.0	22.0	17.7	15.6
08	7.0	7.0	39.0	42.0	21.0	7.1	7.0
09	30.0	28.0	48.0	51.0	37.0	26.0	16.0
10	9.0	7.6	22.0	26.0	24.0	13.0	9.0
11	14.4	15.0	29.0	24.0	22.6	11.0	8.6
12	22.8	16.7	28.8	29.2	17.6	12.3	8.3
13	24.0	11.0	54.0	55.0	17.0	7.8	9.1
14	12.6	19.0	51.0	48.0	25.0	16.0	13.0
15	51.9	42.2	75.3	67.2	31.3	23.8	15.5
16	22.5	....	51.0	40.5	16.0	10.0	9.0
17	8.5	7.5	32.6	34.5	12.2	9.3	7.5
18	27.0	18.0	33.0	33.0	23.0	13.0	8.0
19	9.6	11.0	32.0	32.5	14.0	8.0	7.0
20	18.1	17.0	35.0	54.2	36.5	25.6	15.4
21	10.5	8.0	29.0	34.0	23.0	20.0	12.0
22	7.5	7.5	12.0	14.0	7.5	7.5	7.5
23	108.0	67.0	112.0	92.1	42.0	29.4	28.0
24	29.0	21.0	53.0	55.6	29.0	17.0	11.0
25	11.2	7.5	16.8	16.5	9.2	9.1	10.6
26	15.7	12.8	39.7	42.8	21.8	9.3	8.5
27	21.0	12.0	22.0	34.0	32.0	....	....
28	....	....	....	....	....	....	....
29	27.3	21.2	33.3	36.8	32.6	27.1	29.0
30	18.0	20.6	66.5	62.0	45.5	15.0	16.0
31	12.5	11.5	34.5	26.8	16.6	8.8	8.4
32	28.0	21.0	24.0	27.0	28.0	19.0	13.0
33	17.0	15.0	26.0	29.0	20.0	15.0	14.0
34	26.0	41.0	50.0	39.0	21.0	14.0	10.5
35	16.0	13.0	16.0	19.0	11.0	12.0	11.0
36	47.0	40.0	44.0	49.0	36.0	24.0	17.0
37	30.5	26.0	41.0	27.0	25.0	12.0	13.0
38	20.0	18.0	34.0	46.0	32.0	18.0	11.0
39	34.0	26.0	29.0	24.0	20.0	21.0	18.0
40	11.0	7.8	14.0	9.4	6.7	5.6	5.0
41	17.0	13.0	32.0	34.0	19.0	12.0	9.7
42	34.0	28.0	93.0	106.0	53.0	23.5	16.0
<b>MEDIA</b>	<b>22.8</b>	<b>19.9</b>	<b>41.0</b>	<b>40.1</b>	<b>26.4</b>	<b>16.2</b>	<b>12.3</b>
<b>DE</b>	<b>17.0</b>	<b>12.9</b>	<b>22.1</b>	<b>20.2</b>	<b>16.2</b>	<b>8.3</b>	<b>5.2</b>

Nota: dónde figura una línea de puntos (....) indica que por razones técnicas no pudo determinarse el valor del parámetro.

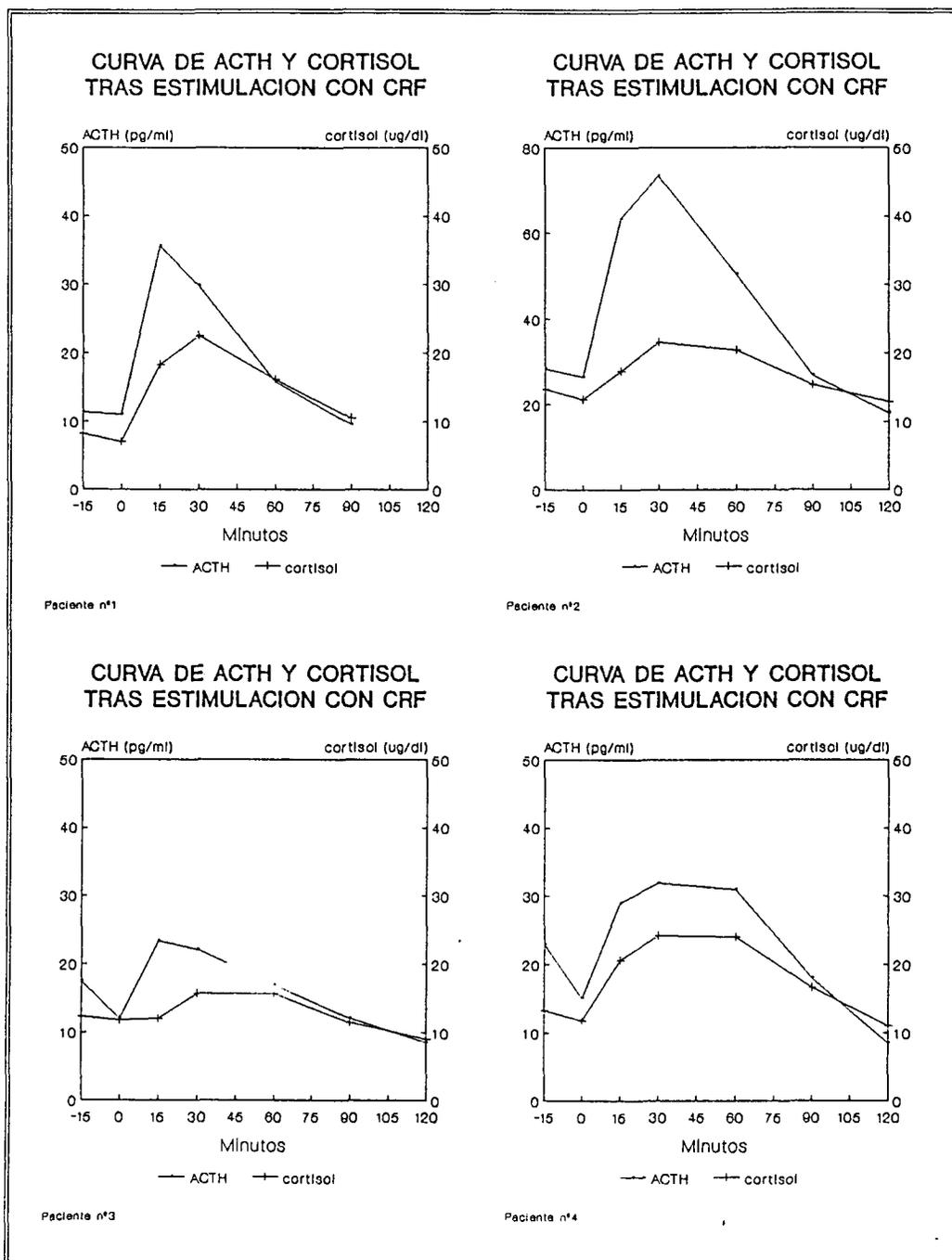
Tabla 19

Respuesta de ACTH (pg/ml) al CRF de los controles sanos

Paciente	-15'	Basal	15'	30'	60'	90'	120'
01	22.5	24.0	77.0	68.0	32.0	21.0	15.0
02	15.0	13.0	33.0	32.0	30.0	33.0	14.0
03	9.0	8.0	17.0	19.0	18.0	11.0	8.0
04	11.0	12.0	21.0	19.0	10.0	10.0	8.0
05	17.0	15.0	19.0	14.0	10.0	10.0	8.0
06	15.0	15.0	22.0	21.0	25.0	24.0	24.0
07	19.0	17.0	28.0	29.0	31.0	19.0	21.0
08	14.0	12.0	34.0	34.0	25.0	17.0	14.0
09	10.0	7.8	25.0	24.0	12.0	10.0	8.0
10	20.5	21.5	30.0	37.0	24.0	17.0	16.5
11	23.5	21.0	40.0	43.0	25.0	11.0	10.0
12	10.0	11.0	25.0	27.0	18.0	13.0	7.5
13	10.0	8.9	27.0	28.0	16.0	11.0	10.0
14	14.0	10.0	33.0	47.0	27.0	15.0	11.0
15	9.5	8.5	16.0	20.0	18.0	9.5	9.0
16	15.0	19.0	21.0	14.0	10.0	10.0	8.0
17	15.0	14.0	34.0	31.0	27.0	16.0	12.0
18	14.0	14.0	24.5	24.0	21.0	17.0	11.0
19	20.0	22.0	42.0	40.0	28.0	25.0	18.0
20	19.0	18.0	35.0	27.0	25.0	20.0	19.0
21	9.0	8.5	32.0	31.0	17.0	8.5	7.5
<b>MEDIA</b>	<b>14.9</b>	<b>14.3</b>	<b>30.3</b>	<b>30.0</b>	<b>21.4</b>	<b>15.6</b>	<b>12.4</b>
<b>DE</b>	<b>4.6</b>	<b>5.1</b>	<b>12.9</b>	<b>12.5</b>	<b>7.1</b>	<b>6.4</b>	<b>4.9</b>

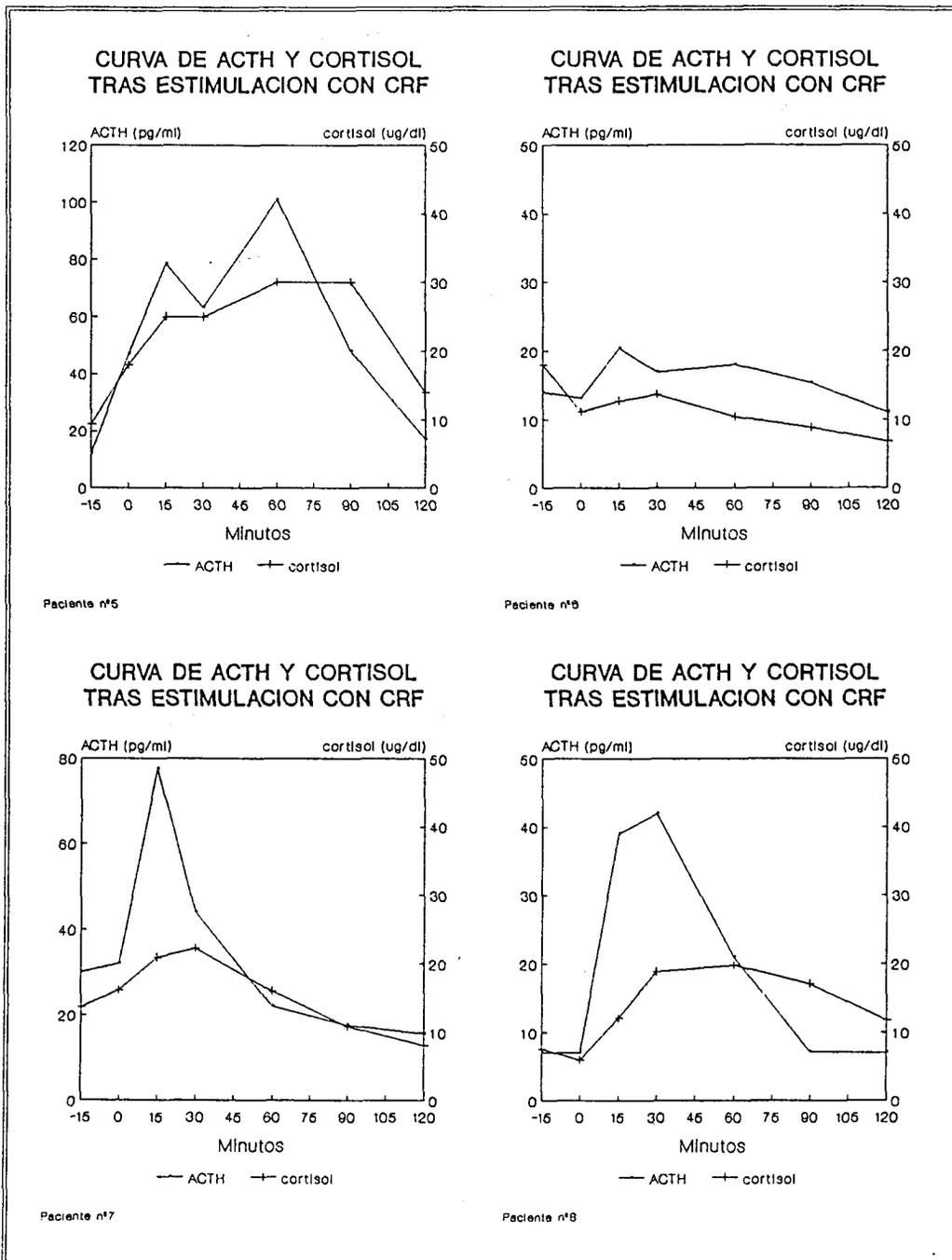
Las figuras 3 a la 19 representan gráficamente las curvas de ACTH y cortisol por paciente y caso control.

Figura 3



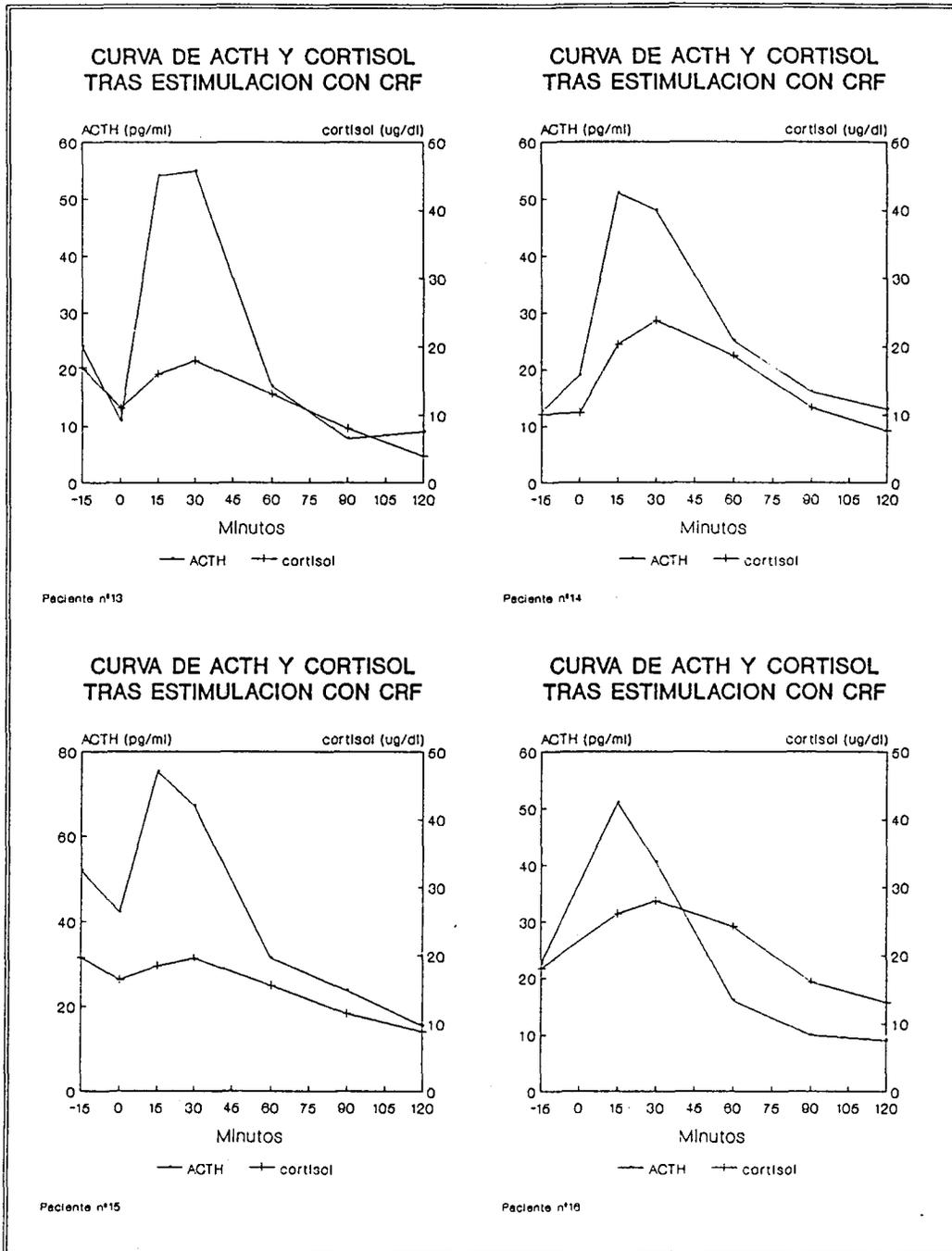
Curvas de ACTH y cortisol para los pacientes 1-4.

Figura 4



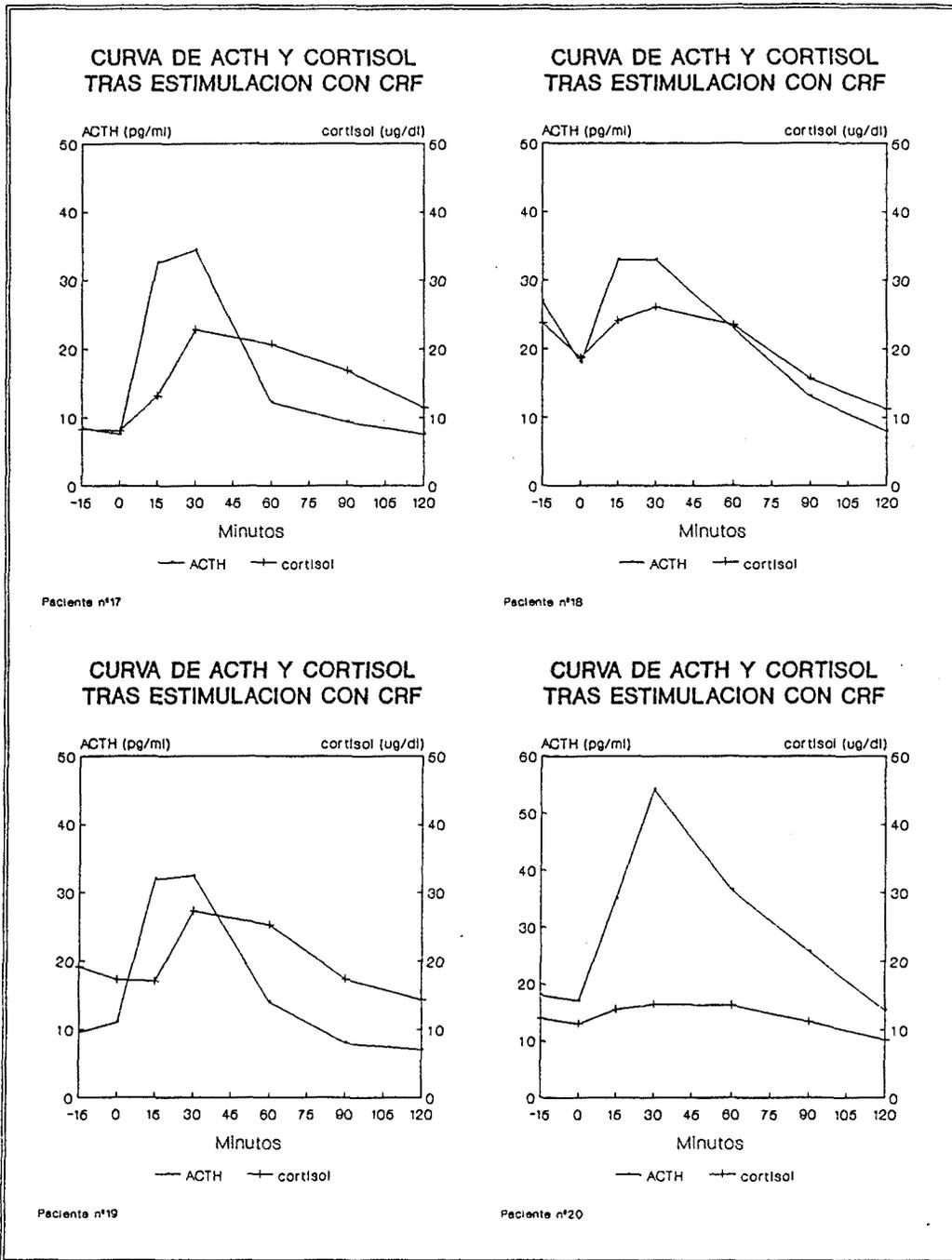
Curvas de ACTH y cortisol para los pacientes 5-8.

Figura 6



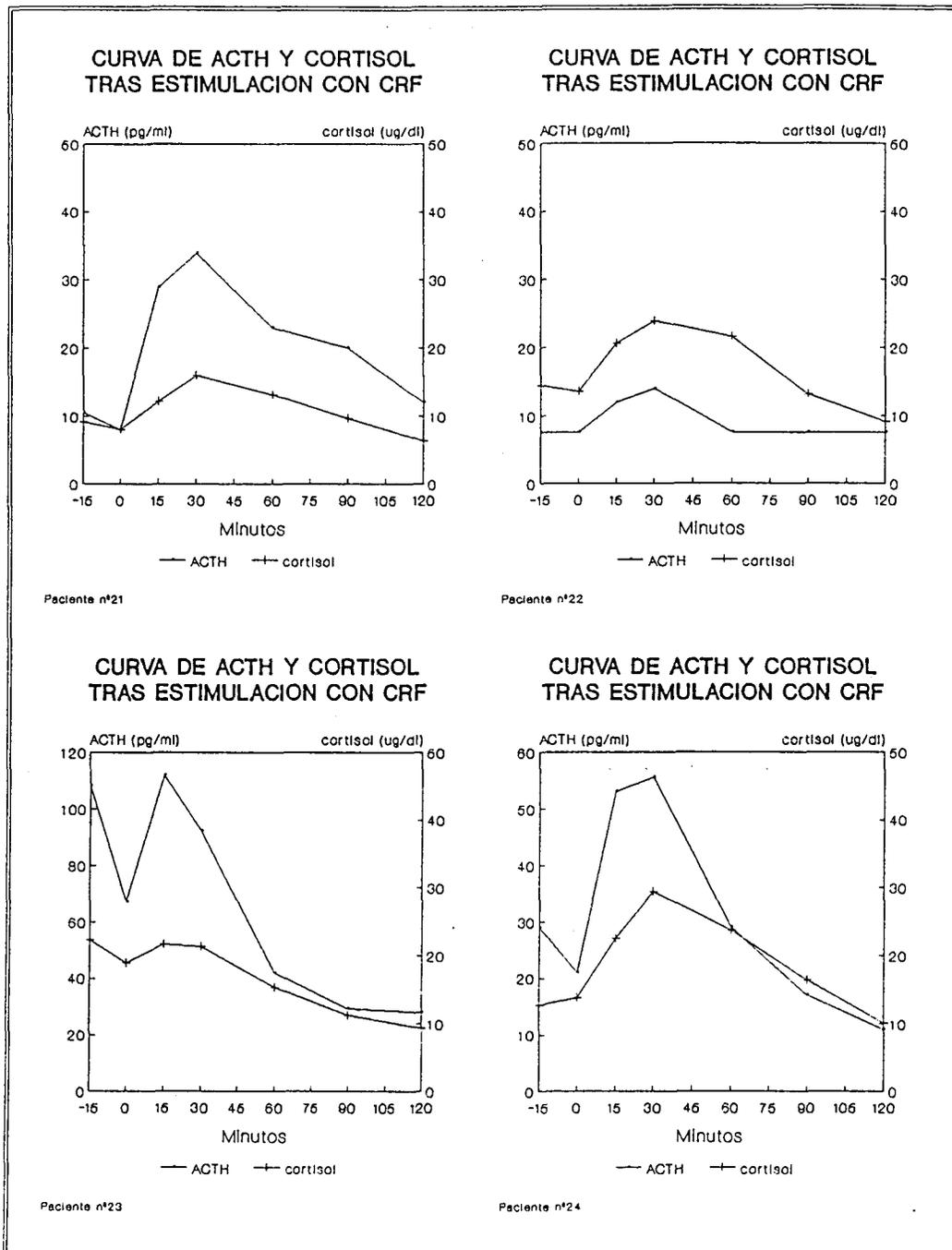
Curvas de ACTH y cortisol para los pacientes 13-16.

Figura 7



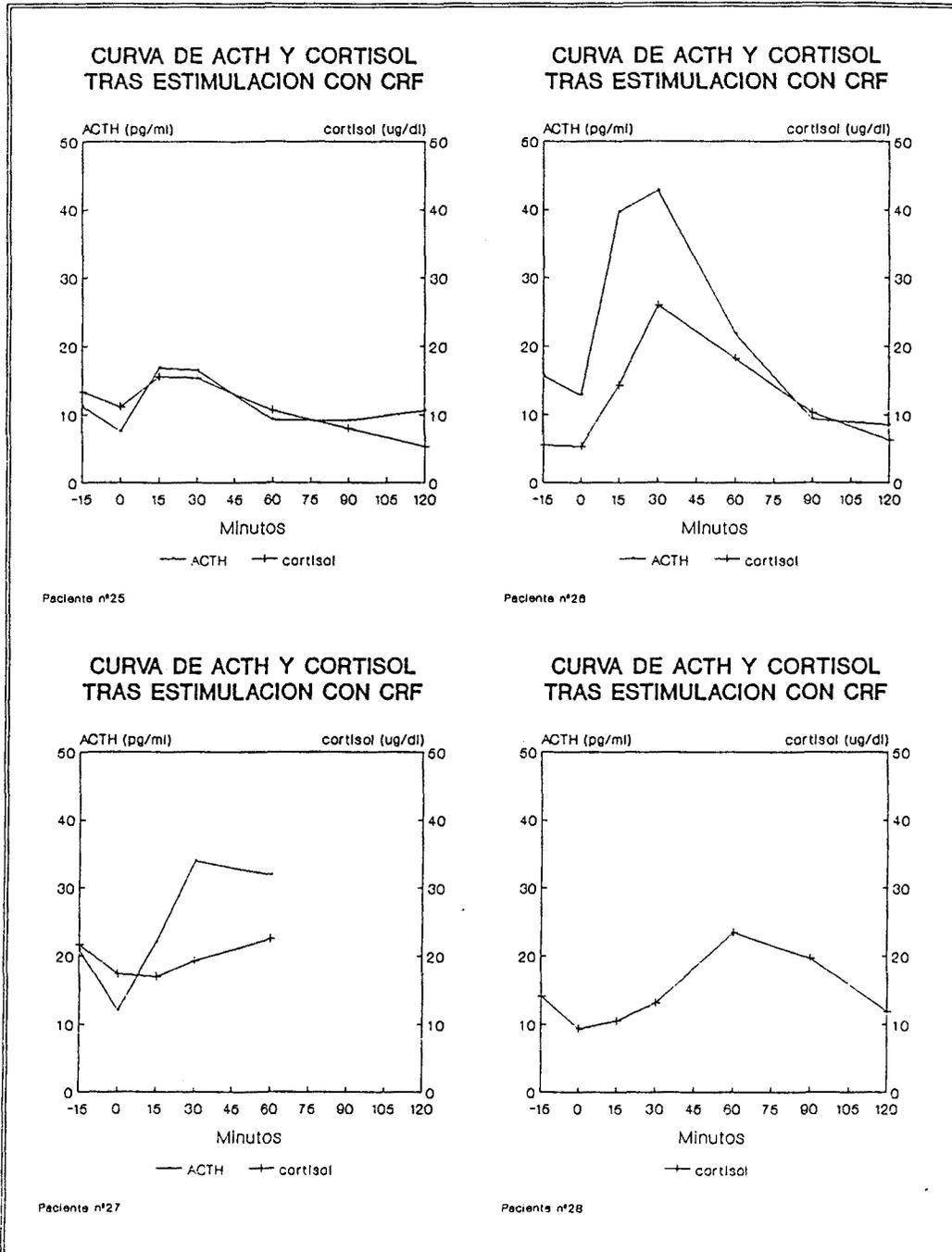
Curvas de ACTH y cortisol para los pacientes 17-20.

Figura 8



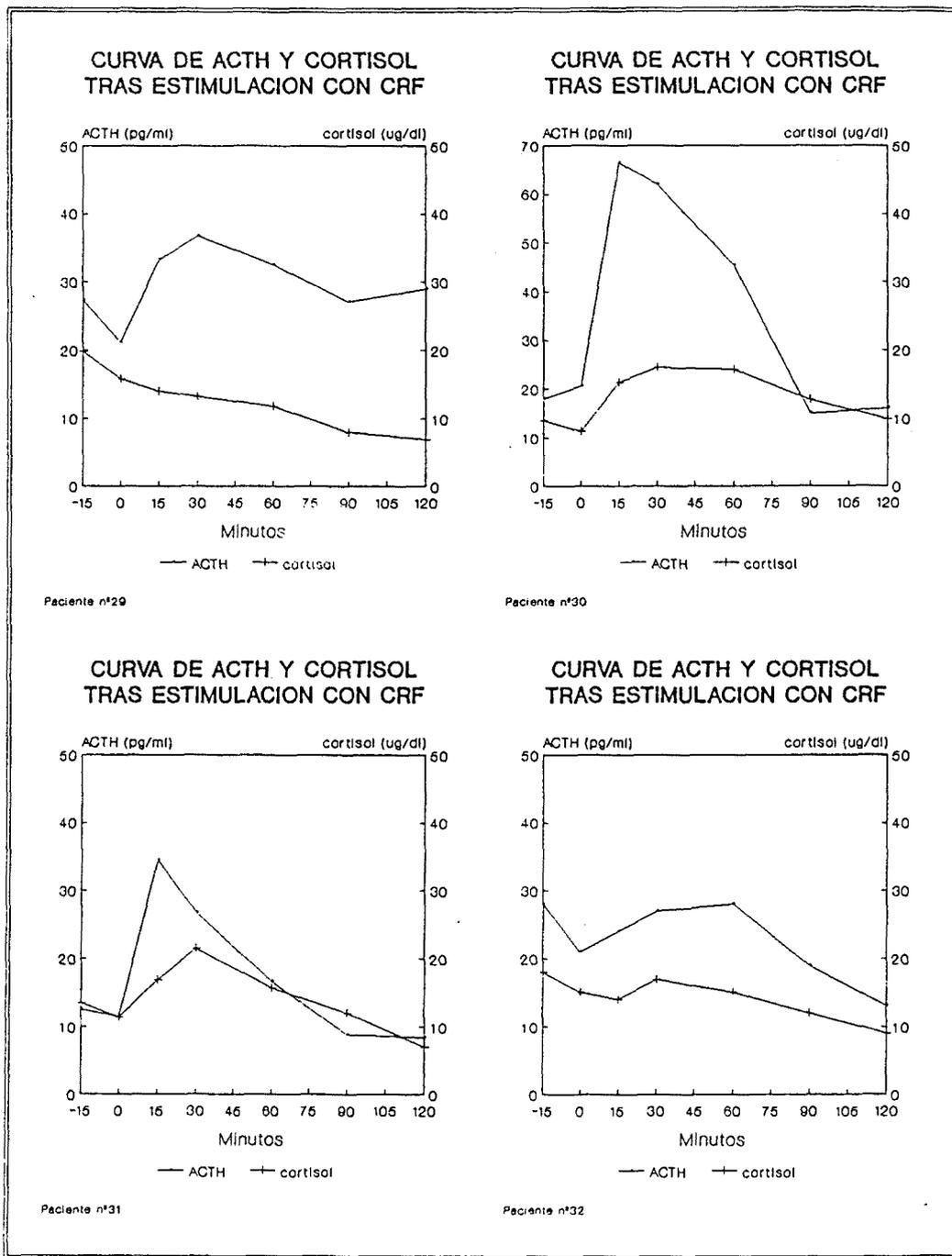
Curvas de ACTH y cortisol para los pacientes 21-24.

Figura 9



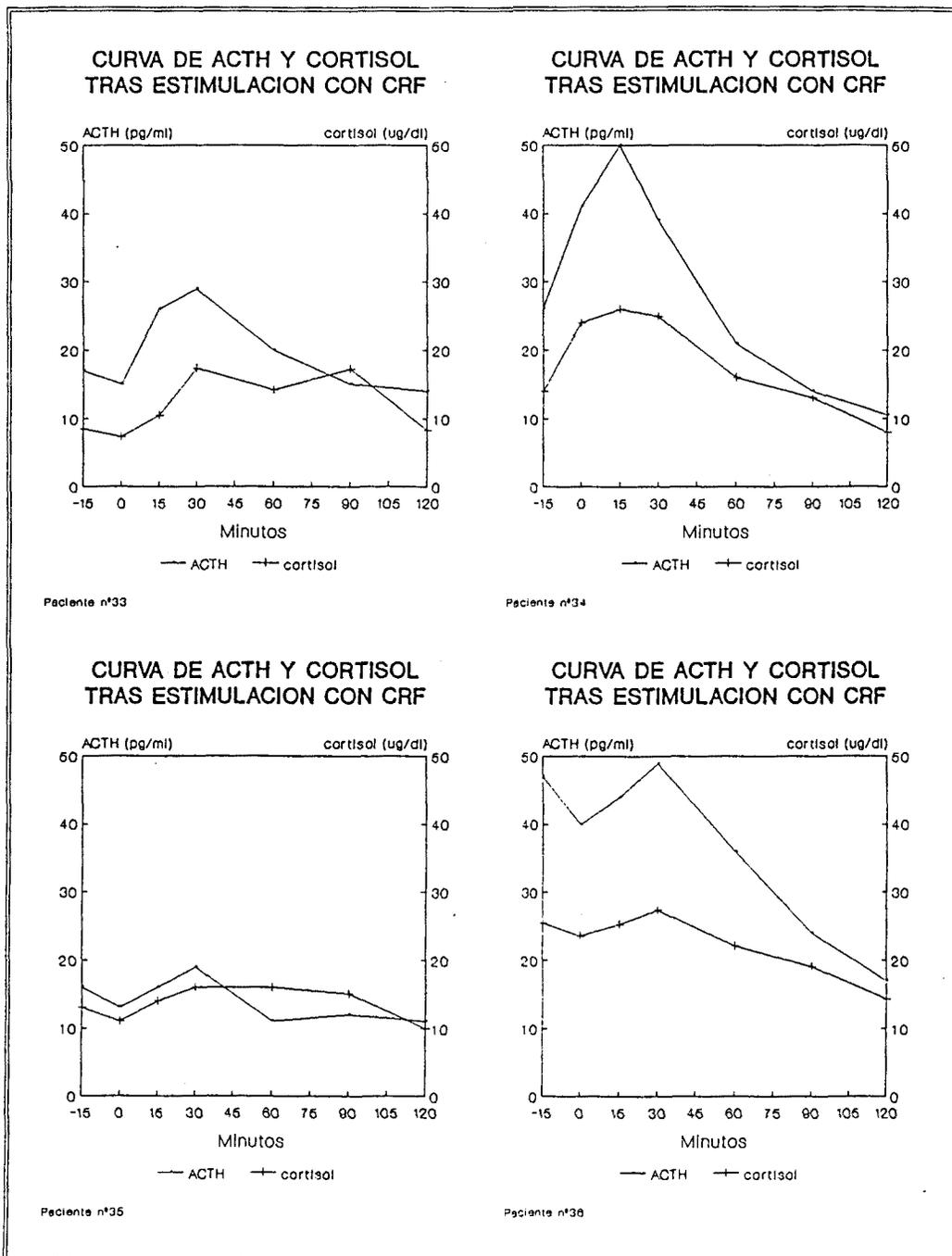
Curvas de ACTH y cortisol para los pacientes 25-28.

Figura 10



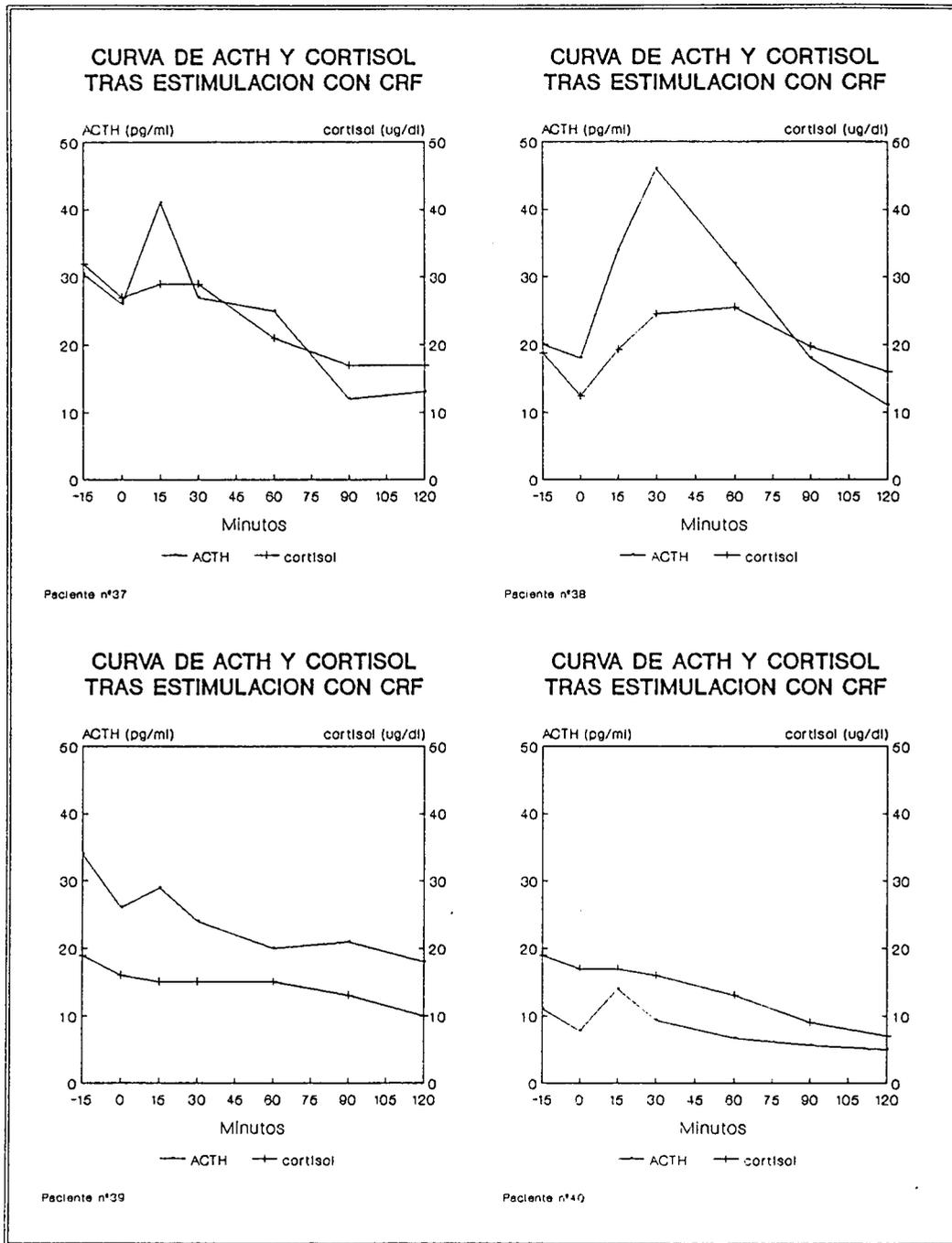
Curvas de ACTH y cortisol para los pacientes 29-32.

Figura 11



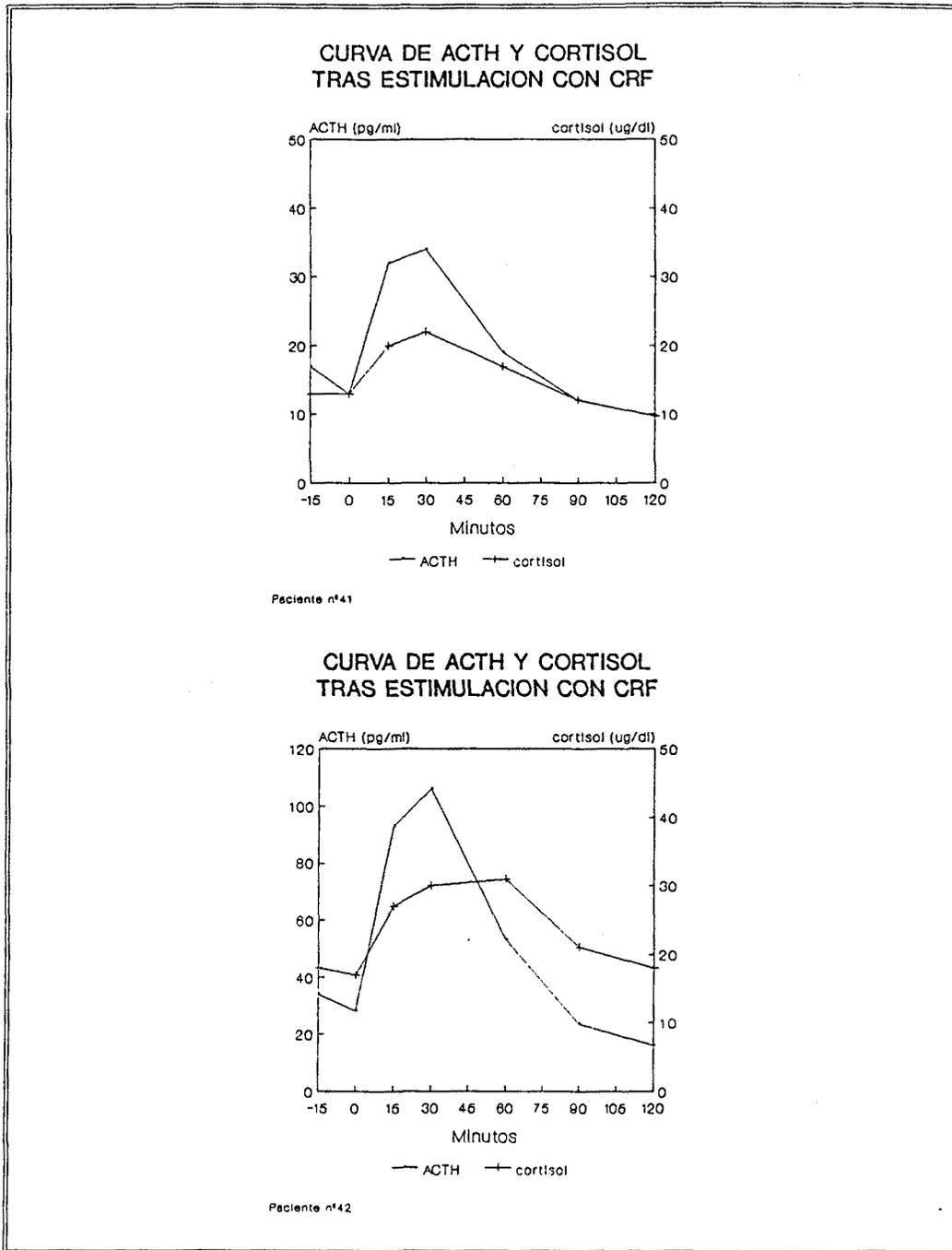
Curvas de ACTH y cortisol para los pacientes 33-36.

Figura 12



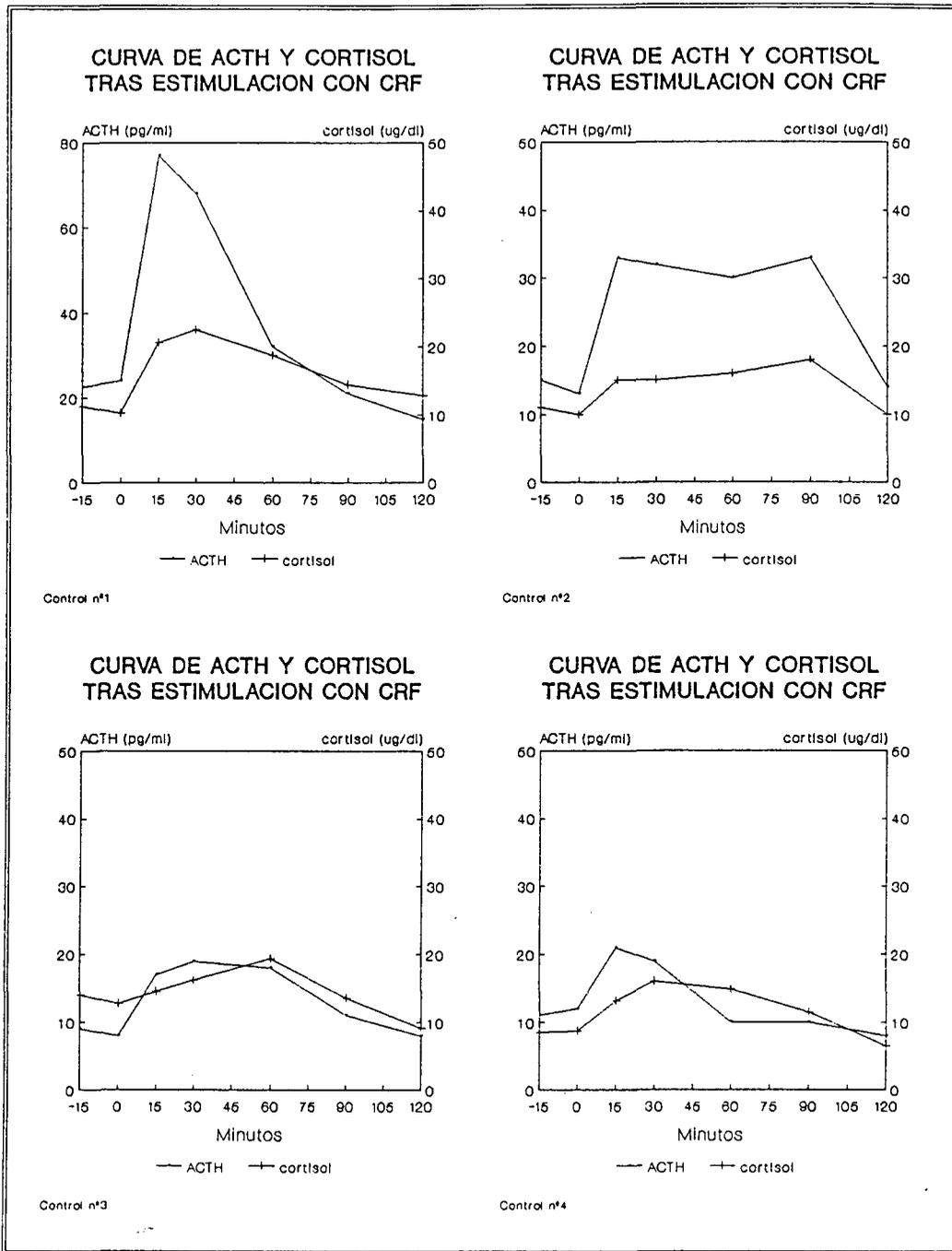
Curvas de ACTH y cortisol para los pacientes 37-40.

Figura 13



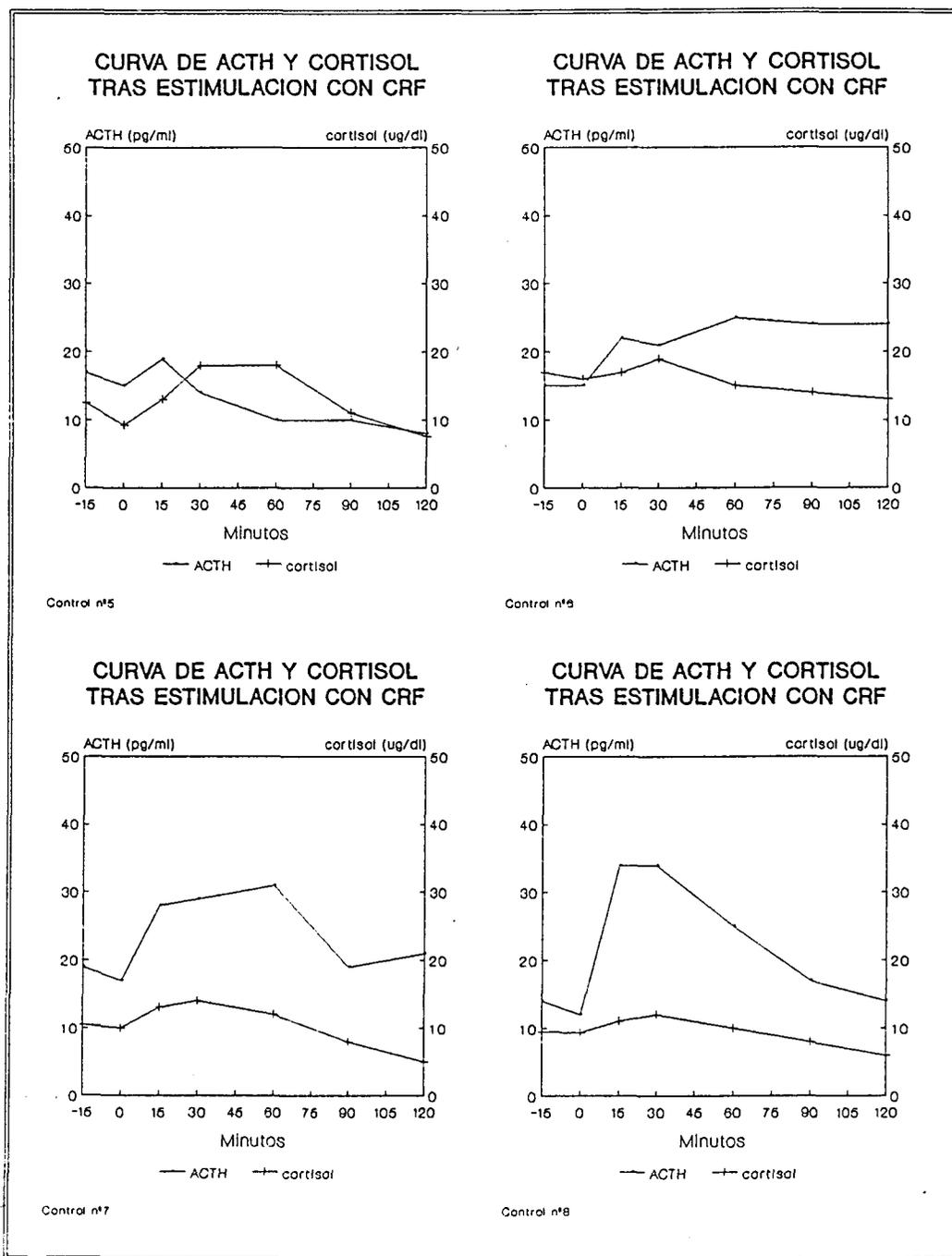
Curvas de ACTH y cortisol para los pacientes 41 y 42.

Figura 14



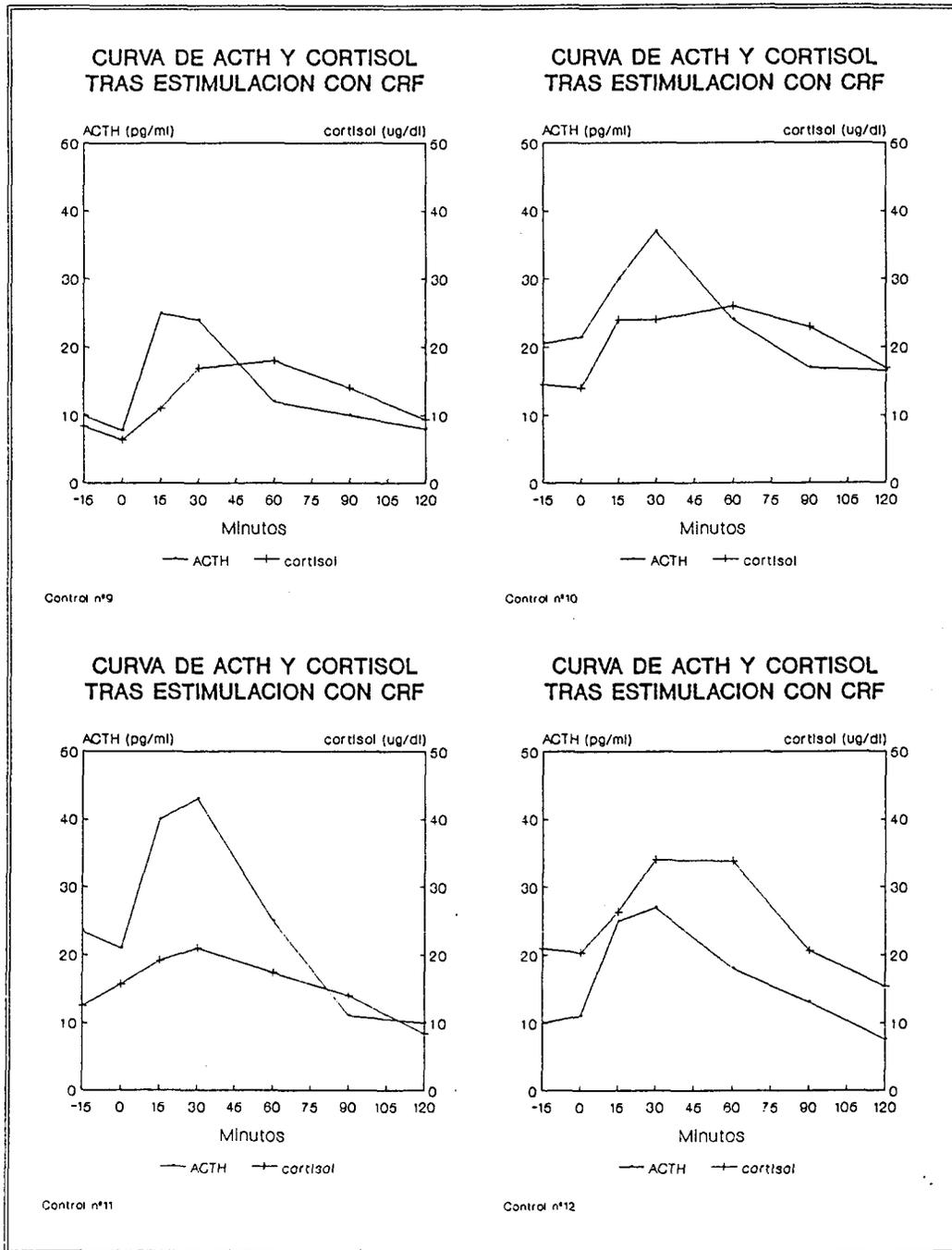
Curvas de ACTH y cortisol para los controles 1-4.

Figura 15



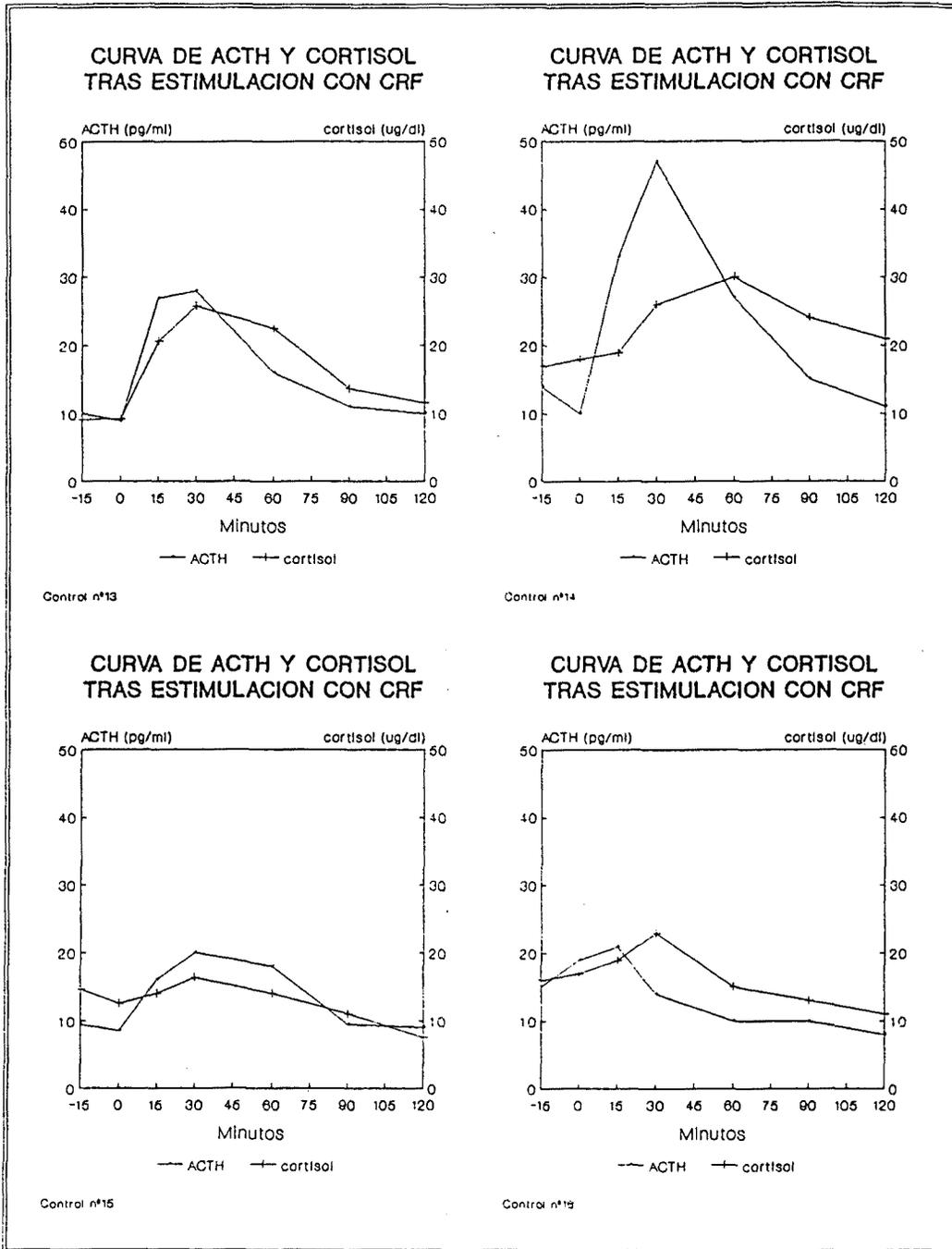
Curvas de ACTH y cortisol para los controles 5-8.

Figura 16



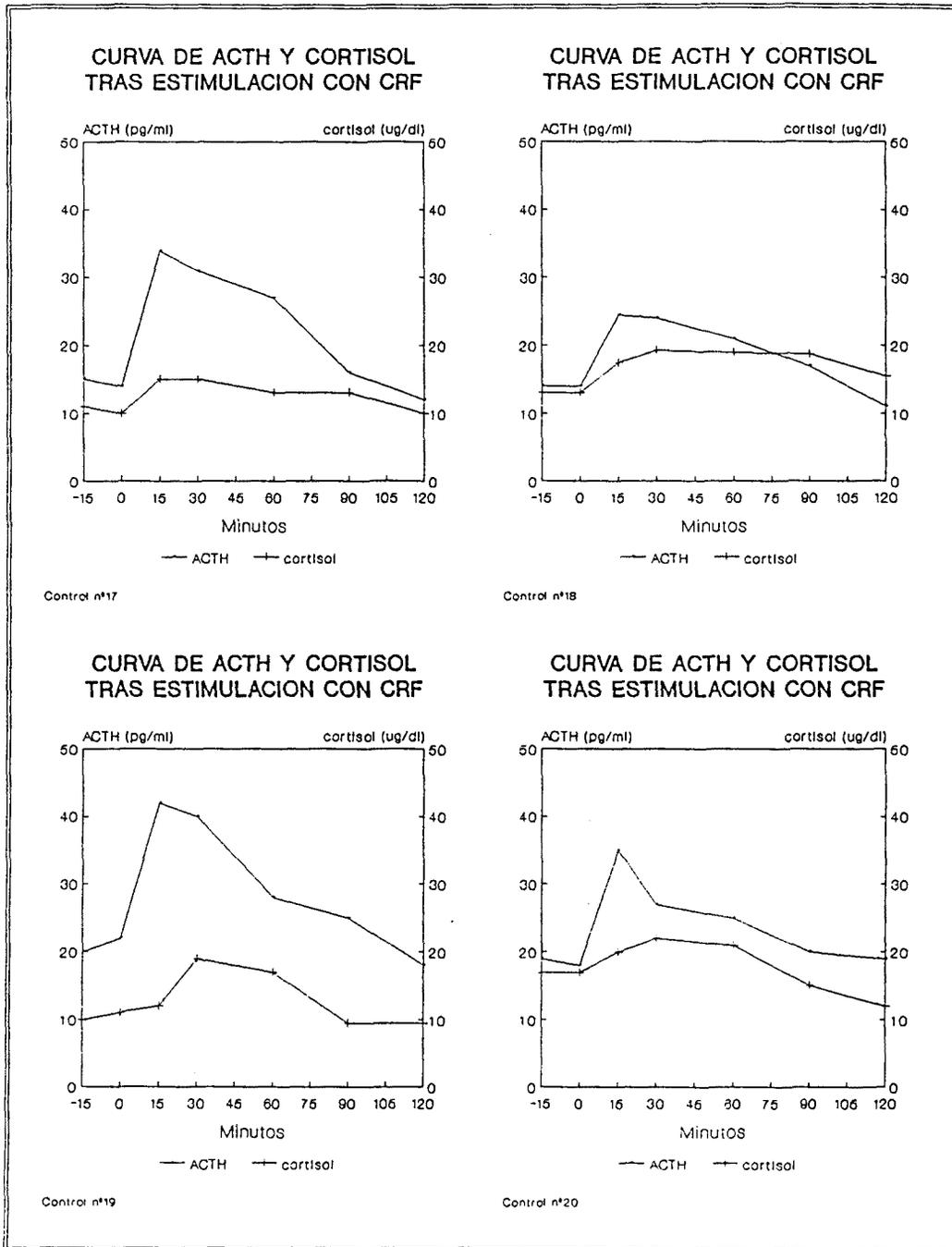
Curvas de ACTH y cortisol para los controles 9-12.

Figura 17



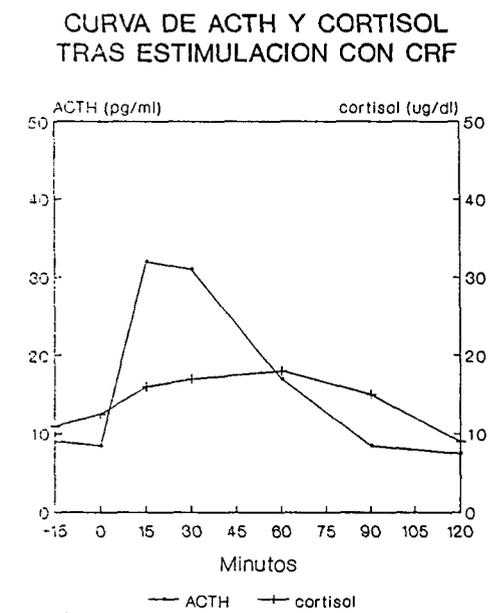
Curvas de ACTH y cortisol para los controles 13-16.

Figura 18



Curvas de ACTH y cortisol para los controles 17-20.

Figura 19



Control nº21

Curvas de ACTH y cortisol para el control 21.

La tabla 20 muestra las medias de los valores reales de concentración de ACTH de bipolares y controles para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y para los parámetros basal, pico, incremento de concentración, área total bajo la curva y área neta bajo la curva.

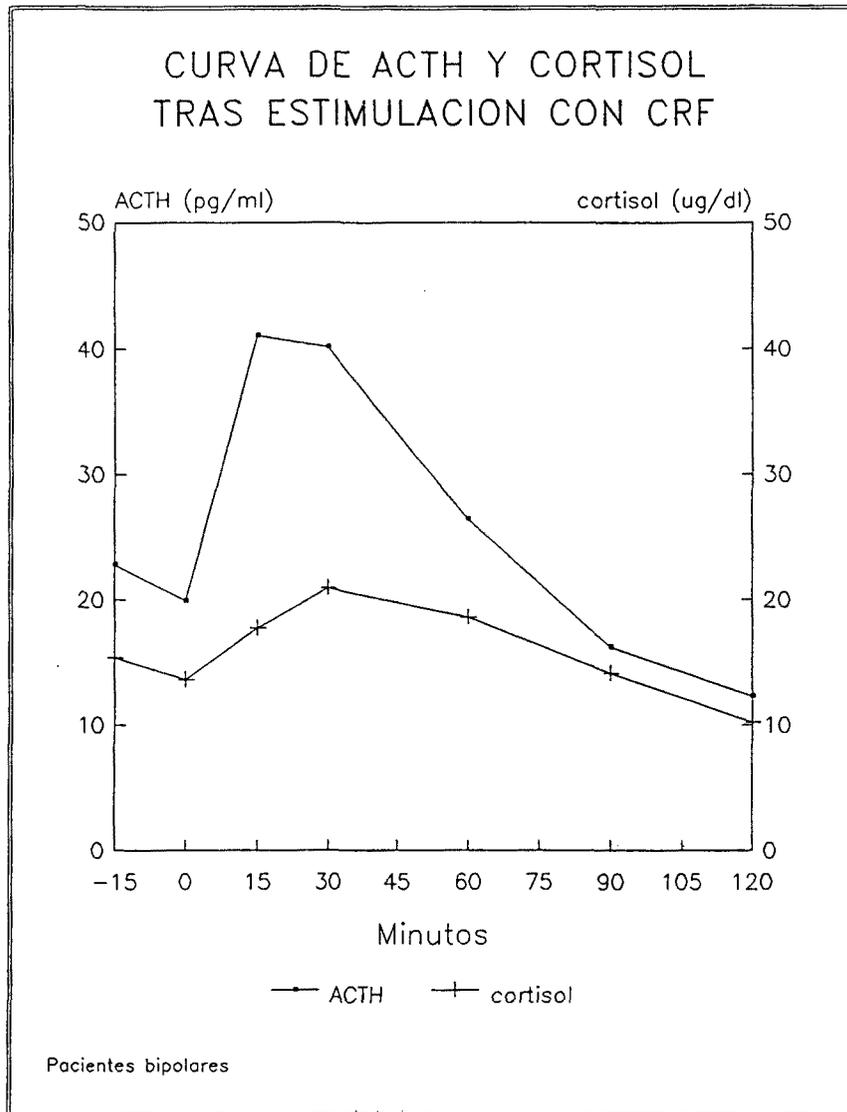
Tabla 20

Análisis descriptivo de las medias de concentración de ACTH (pg/ml) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (pg/ml.min).

	Grupo bipolar		Grupo control	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
Acth -15'	22.80	17.01	14.85	4.55
Acth 0'	19.86	12.90	14.29	5.07
Acth 15'	40.98	22.05	30.26	12.91
Acth 30'	40.06	20.17	29.95	12.45
Acth 60'	26.42	16.18	21.38	7.08
Acth 90'	16.24	8.25	15.61	6.37
Acth 120'	12.33	5.19	12.35	4.92
Acth basal	21.33	14.39	14.57	4.73
Acth pico	44.36	23.66	32.11	13.10
Acth incremento	22.86	17.12	17.54	10.89
Area total	3498.41	1682.25	2749.07	866.81
Area neta	1542.80	1085.73	1437.21	641.24

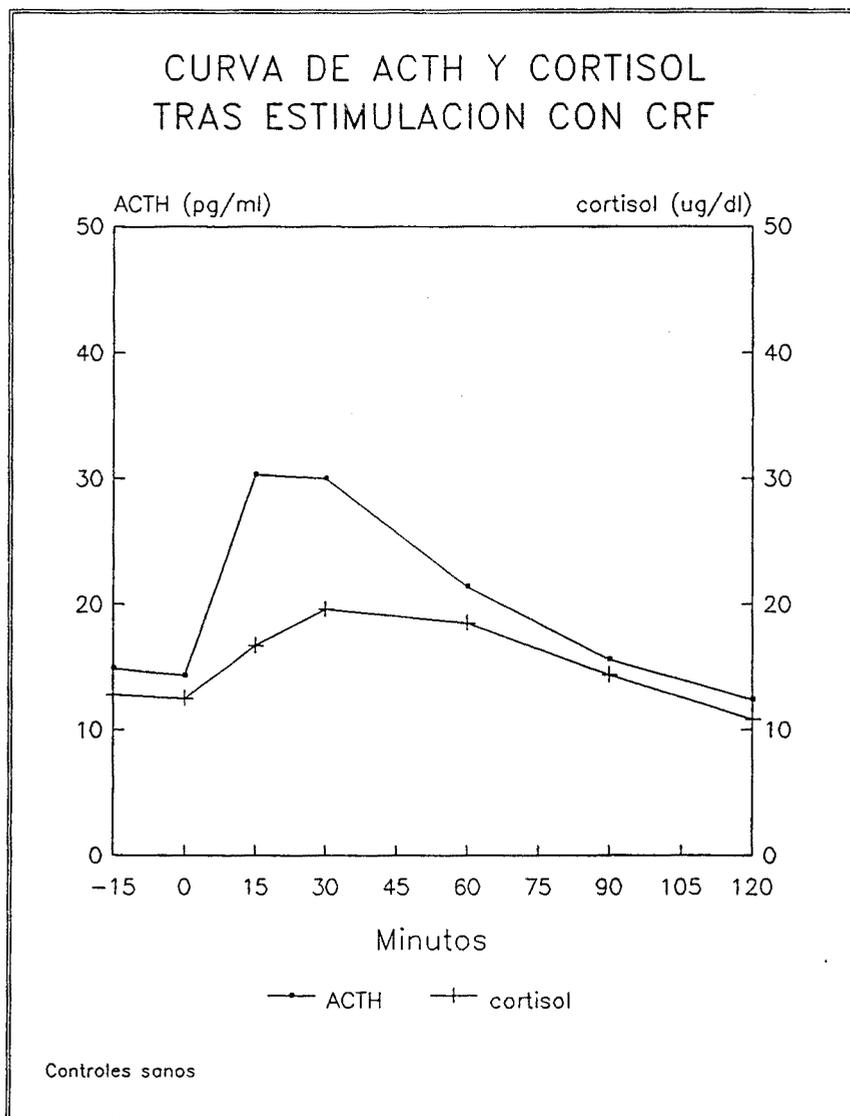
La figura 20 muestra las curvas promedio de ACTH y cortisol de los pacientes bipolares; las curvas correspondientes a los controles se exhiben en la figura 21.

Figura 20



Curvas promedio de ACTH y cortisol de los pacientes bipolares.

Figura 21



Curvas promedio de ACTH y cortisol de los controles.

#### 1.4.2. Cortisol

Las tablas 21 y 22 muestran la concentración plasmática de cortisol 15 minutos antes de la infusión de CRF, en el momento de la infusión, y a los 15, 30, 60, 90 y 120 minutos después de ésta por cada paciente y cada control, respectivamente. Como en el caso anterior, aunque los valores absolutos de cortisol fueron transformados logarítmicamente para normalizar su distribución estadística, la tabla y las figuras (3-19) muestran los valores reales de su concentración plasmática (ug/dl).

Tabla 21  
**Respuesta de cortisol (ug/dl) al CRF de los pacientes bipolares**

Paciente	-15'	Basal	15'	30'	60'	90'	120'
01	08.1	07.0	18.0	22.6	16.1	10.5	....
02	14.7	13.3	17.4	21.6	20.4	15.4	12.9
03	12.3	11.8	12.0	15.7	15.7	11.5	09.0
04	13.3	11.8	20.7	24.2	24.0	16.6	11.0
05	09.4	18.0	25.0	25.0	30.0	30.0	14.0
06	18.0	11.1	12.7	13.7	10.4	08.8	06.8
07	13.7	16.1	20.9	22.2	16.0	10.8	08.1
08	07.6	06.0	12.1	18.9	19.8	17.1	11.8
09	17.0	16.0	18.0	18.0	20.0	15.0	10.0
10	08.9	07.0	10.3	19.5	20.6	16.7	09.9
11	17.5	15.5	12.9	21.8	15.2	11.6	09.2
12	22.0	15.8	17.3	18.0	15.7	11.2	08.4
13	17.0	11.0	16.0	18.0	13.0	08.0	04.0
14	10.1	10.3	20.3	23.8	18.6	11.0	07.7
15	19.7	16.4	18.4	19.6	15.6	11.5	08.8
16	18.1	....	26.1	28.0	24.2	16.1	13.2
17	08.3	08.1	13.2	22.9	20.7	16.8	11.5
18	23.8	18.7	24.1	26.1	23.5	15.7	11.2
19	19.2	17.3	17.1	27.3	25.3	17.4	14.3
20	11.7	10.8	12.9	13.7	13.6	11.1	08.5
21	09.1	08.1	12.2	16.0	13.2	09.7	06.4
22	14.4	13.6	20.7	23.9	21.6	13.2	09.1
23	22.3	19.0	21.7	21.4	15.4	11.2	09.4
24	12.7	13.8	22.5	29.4	23.7	16.4	10.1
25	13.4	11.1	15.6	15.4	10.6	08.0	05.3
26	05.5	05.3	14.3	26.0	18.2	10.3	06.3
27	21.7	17.4	17.0	19.3	22.5	21.2	18.1
28	14.1	09.3	10.5	13.2	23.5	19.7	11.9
29	19.8	15.8	14.0	13.3	11.8	08.0	06.9
30	09.7	08.1	15.3	17.5	17.2	12.7	09.9
31	13.5	11.4	16.8	21.5	15.7	12.0	07.0
32	18.0	15.0	14.0	17.0	15.0	12.0	09.0
33	08.5	07.3	10.5	17.4	14.2	17.3	08.3
34	14.0	24.0	26.0	25.0	16.0	13.0	08.0
35	13.0	11.0	14.0	16.0	16.0	15.0	10.0
36	25.5	23.6	25.3	27.4	22.1	19.1	14.3
37	32.0	27.0	29.0	29.0	21.0	17.0	17.0
38	18.8	12.4	19.3	24.6	25.5	19.7	16.0
39	19.0	16.0	15.0	15.0	15.0	13.0	10.0
40	19.0	17.0	17.0	16.0	13.0	09.0	07.0
41	13.0	13.0	20.0	22.0	17.0	12.0	09.0
42	18.0	17.0	27.0	30.0	31.0	21.0	18.0
<b>MEDIA</b>	<b>15.4</b>	<b>13.6</b>	<b>17.7</b>	<b>20.9</b>	<b>18.6</b>	<b>14.1</b>	<b>10.2</b>
<b>DE</b>	<b>5.6</b>	<b>4.9</b>	<b>5.0</b>	<b>4.8</b>	<b>4.9</b>	<b>4.4</b>	<b>3.3</b>

Nota: dónde figura una línea de puntos (....) indica que por razones técnicas no pudo determinarse el valor del parámetro.

Tabla 22

Respuesta de cortisol (ug/dl) al CRF de los controles sanos

Paciente	-15'	Basal	15'	30'	60'	90'	120'
01	11.3	10.3	20.7	22.5	18.7	14.4	12.8
02	11.0	10.0	15.0	15.0	16.0	18.0	10.0
03	14.0	12.7	14.5	16.2	19.4	13.6	9.1
04	8.5	8.7	13.1	16.0	14.8	11.5	6.5
05	12.5	9.2	13.0	18.0	18.0	11.0	7.5
06	17.0	16.0	17.0	19.0	15.0	14.0	13.0
07	10.5	10.0	13.0	14.0	12.0	8.0	5.0
08	9.5	9.4	11.0	12.0	10.0	8.0	6.0
09	8.4	6.4	11.0	17.0	18.0	14.0	9.4
10	14.5	14.0	24.0	24.0	26.0	23.0	17.0
11	12.5	15.7	19.2	21.0	17.4	14.0	8.4
12	21.0	20.3	26.4	34.1	33.9	20.7	15.4
13	9.1	9.2	20.7	25.8	22.5	13.7	11.6
14	17.0	18.0	19.0	26.0	30.0	24.0	21.0
15	14.6	12.5	14.0	16.3	14.0	11.0	07.5
16	16.0	17.0	19.0	23.0	15.0	13.0	11.0
17	11.0	10.0	15.0	15.0	13.0	13.0	10.0
18	13.0	13.0	17.5	19.3	19.0	18.8	15.5
19	10.0	11.0	12.0	19.0	17.0	9.5	9.5
20	17.0	17.0	20.0	22.0	21.0	15.0	12.0
21	11.0	12.5	16.0	17.0	18.0	15.0	9.0
<b>MEDIA</b>	<b>12.8</b>	<b>12.5</b>	<b>16.7</b>	<b>19.6</b>	<b>18.5</b>	<b>14.4</b>	<b>10.8</b>
<b>DE</b>	<b>3.4</b>	<b>3.6</b>	<b>4.2</b>	<b>5.1</b>	<b>5.8</b>	<b>4.4</b>	<b>3.9</b>

La tabla 23 muestra las medias de los valores reales de concentración de cortisol total de bipolares y controles para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y para los parámetros basal, pico, incremento de concentración, área total bajo la curva y área neta bajo la curva.

---

Tabla 23

Análisis descriptivo de las medias de concentración de cortisol total (ug/dl) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (ug/dl.min).

---

	Grupo bipolar		Grupo control	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
Cortisol -15'	15.36	5.53	12.82	3.35
Cortisol 0'	13.61	4.93	12.51	3.64
Cortisol 15'	17.69	4.95	16.71	4.20
Cortisol 30'	20.87	4.82	19.62	5.10
Cortisol 60'	18.51	4.92	18.50	5.75
Cortisol 90'	14.12	4.44	14.43	4.36
Cortisol 120'	10.17	3.33	10.81	3.94
Cortisol basal	14.45	5.01	12.67	3.43
Cortisol pico	21.53	4.82	20.30	5.29
Cortisol incremento	6.92	5.89	7.63	3.86
Area total	2179.25	487.22	2127.14	550.78
Area neta	862.55	467.18	986.50	82.71

---

#### 1.4.3. Transcortina

La concentración plasmática media de la proteína transportadora del cortisol (transcortina) fue de 37.3 ng/ml (DE=6.4) en los pacientes bipolares y de 38.4 (DE=3.2) en el grupo control. La media de los varones del total de la muestra fue inferior de la de las mujeres (varones 34.2 ng/ml con DE=3.5, mujeres 39.4 con DE=5.5). Como veremos al realizar el análisis comparativo, existió una diferencia significativa entre varones y mujeres para la concentración de esta proteína ( $t=-4.56$ ,  $p<0.001$ ) pero no hubo correlación con la edad ( $r=-0.03$ ). Los valores referencia aportados por el fabricante del kit de RIA son de  $39.9 \pm 5.9$  para los varones y  $42.7 \pm 5.4$  para las mujeres, en muestras obtenidas a las 8 h. de la mañana.

#### 1.4.4. Cortisol libre

Las tablas 24 y 25 muestran la concentración plasmática de cortisol libre 15 minutos antes de la infusión de CRF, en el momento de la infusión, y a los 15, 30, 60, 90 y 120 minutos después de ésta por cada paciente y cada control, respectivamente. Una vez más, aunque los valores absolutos de cortisol libre fueron transformados logarítmicamente para normalizar su distribución estadística, la tabla y las figuras (22-37) muestran los valores reales de su concentración plasmática (ug/dl).

Tabla 24

---

**Respuesta de cortisol libre (ug/dl) al CRF de los pacientes bipolares**


---

Paciente	-15'	Basal	15'	30'	60'	90'	120'
01	0.41	0.34	1.30	1.96	1.08	0.57	0.00
02							
03	0.92	0.87	0.89	1.36	1.36	0.83	0.59
04							
05	0.68	1.91	3.47	3.47	4.84	4.84	1.25
06	1.72	0.79	0.97	1.09	0.72	0.57	0.41
07	1.43	1.87	2.94	3.28	1.85	0.98	0.65
08	0.47	0.35	0.90	1.88	2.04	1.57	0.87
09	1.36	1.23	1.50	1.50	1.82	1.11	0.61
10	0.49	0.36	0.60	1.64	1.81	1.25	0.57
11	1.42	1.16	0.87	2.11	1.12	0.74	0.54
12	1.57	0.90	1.04	1.11	0.89	0.54	0.37
13	1.36	0.69	1.23	1.50	0.89	0.45	0.19
14	0.66	0.67	2.01	2.71	1.72	0.74	0.45
15	2.24	1.62	1.98	2.22	1.49	0.92	0.62
16	1.32		2.60	2.99	2.24	1.08	0.79
17	0.53	0.51	1.03	2.67	2.22	1.53	0.83
18	1.65	1.08	1.69	1.97	1.61	0.82	0.50
19							
20	0.64	0.58	0.74	0.81	0.80	0.60	0.42
21	0.47	0.41	0.71	1.07	0.79	0.51	0.30
22	0.71	0.65	1.26	1.63	1.35	0.62	0.38
23	3.11	2.33	2.96	2.89	1.62	0.97	0.75
24	0.61	0.68	1.51	2.55	1.67	0.89	0.45
25	0.75	0.58	0.95	0.93	0.54	0.37	0.23
26	0.29	0.28	1.06	3.10	1.59	0.65	0.34
27	2.42	1.62	1.56	1.95	2.59	2.32	1.74
28	0.56	0.32	0.38	0.51	1.23	0.91	0.44
29	1.78	1.21	0.99	0.92	0.77	0.45	0.37
30	0.62	0.49	1.23	1.55	1.50	0.92	0.64
31	0.94	0.73	1.34	2.07	1.19	0.79	0.38
32	1.30	0.97	0.87	1.18	0.97	0.69	0.47
33	0.50	0.41	0.67	1.47	1.05	1.46	0.49
34	1.15	2.98	3.46	3.22	1.43	1.02	0.51
35	0.89	0.69	0.99	1.23	1.23	1.11	0.61
36	2.15	1.85	2.12	2.48	1.64	1.26	0.79
37	4.47	3.21	3.69	3.69	1.98	1.36	1.36
38	1.62	0.82	1.70	2.68	2.87	1.77	1.23
39	1.65	1.23	1.11	1.11	1.11	0.89	0.61
40	1.79	1.47	1.47	1.33	0.95	0.56	0.40
41	0.99	0.99	2.04	2.43	1.53	0.87	0.58
42	1.11	1.01	2.33	2.89	3.10	1.45	1.11
<b>MEDIA</b>	<b>1.25</b>	<b>1.05</b>	<b>1.54</b>	<b>1.98</b>	<b>1.57</b>	<b>1.05</b>	<b>0.63</b>
<b>DE</b>	<b>0.83</b>	<b>0.71</b>	<b>0.85</b>	<b>0.84</b>	<b>0.79</b>	<b>0.74</b>	<b>0.33</b>

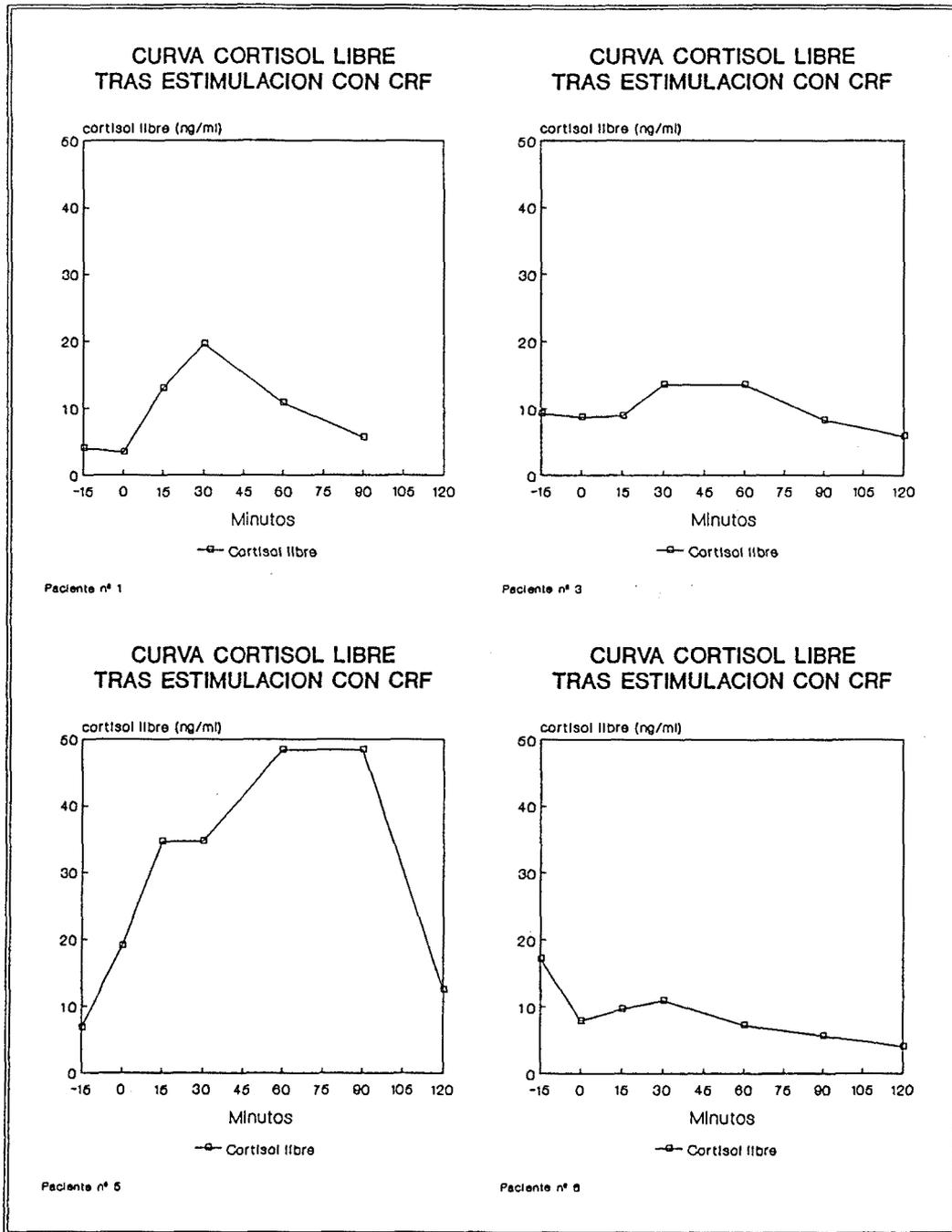
---

Tabla 25

Respuesta de cortisol libre (ug/dl) al CRF de los controles sanos

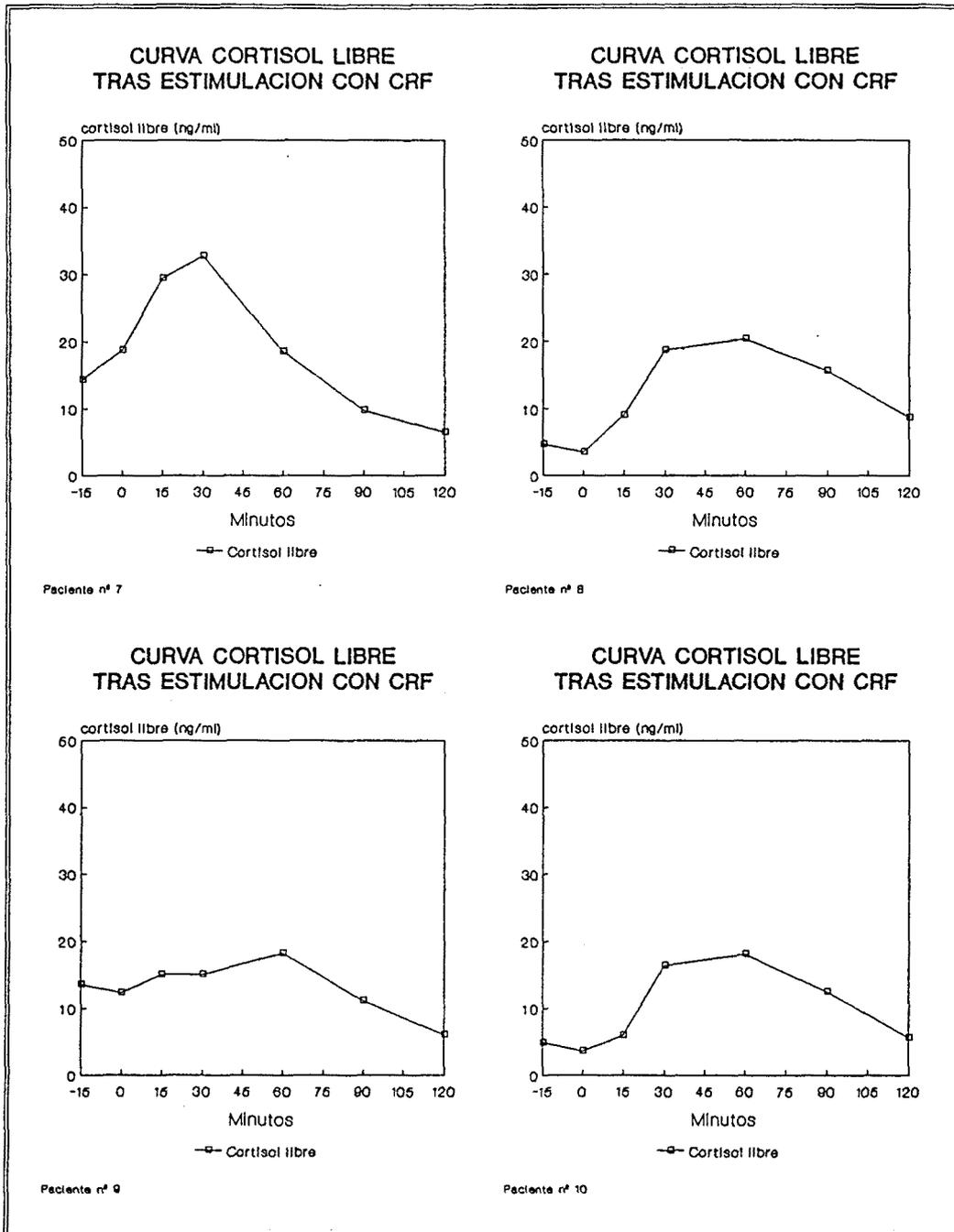
Paciente	-15'	Basal	15'	30'	60'	90'	120'
01	0.62	0.54	1.61	1.88	1.35	0.88	0.74
02	0.74	0.65	1.19	1.19	1.33	1.62	0.65
03	0.87	0.75	0.92	1.09	1.49	0.83	0.47
04	0.50	0.52	0.93	1.28	1.12	0.76	0.36
05	0.83	0.54	0.89	1.50	1.50	0.69	0.41
06	0.99	0.90	0.99	1.20	0.82	0.74	0.66
07	0.57	0.54	0.78	0.87	0.69	0.40	0.23
08	0.50	0.49	0.61	0.69	0.54	0.40	0.28
09	0.46	0.33	0.67	1.31	1.45	0.96	0.54
10	1.05	0.99	2.55	2.55	2.98	2.35	1.36
11	0.78	1.11	1.57	1.84	1.32	0.93	0.45
12	1.65	1.56	2.56	4.31	4.26	1.61	0.98
13	0.55	0.56	2.01	3.05	2.35	0.99	0.77
14	1.36	1.50	1.65	2.98	3.95	2.55	1.98
15	0.93	0.73	0.87	1.10	0.87	0.61	0.37
16	1.00	1.11	1.34	1.89	0.91	0.73	0.58
17	0.74	0.65	1.19	1.19	0.95	0.95	0.65
18	0.78	0.78	1.24	1.47	1.43	1.41	1.02
19	0.55	0.63	0.71	1.48	1.23	0.51	0.51
20	1.44	1.44	1.92	2.29	2.10	1.17	0.83
21	0.56	0.67	0.97	1.07	1.18	0.88	0.43
<b>MEDIA</b>	<b>0.83</b>	<b>0.81</b>	<b>1.29</b>	<b>1.73</b>	<b>1.61</b>	<b>1.05</b>	<b>0.68</b>
<b>DE</b>	<b>0.33</b>	<b>0.35</b>	<b>0.58</b>	<b>0.88</b>	<b>1.00</b>	<b>0.58</b>	<b>0.40</b>

Figura 22



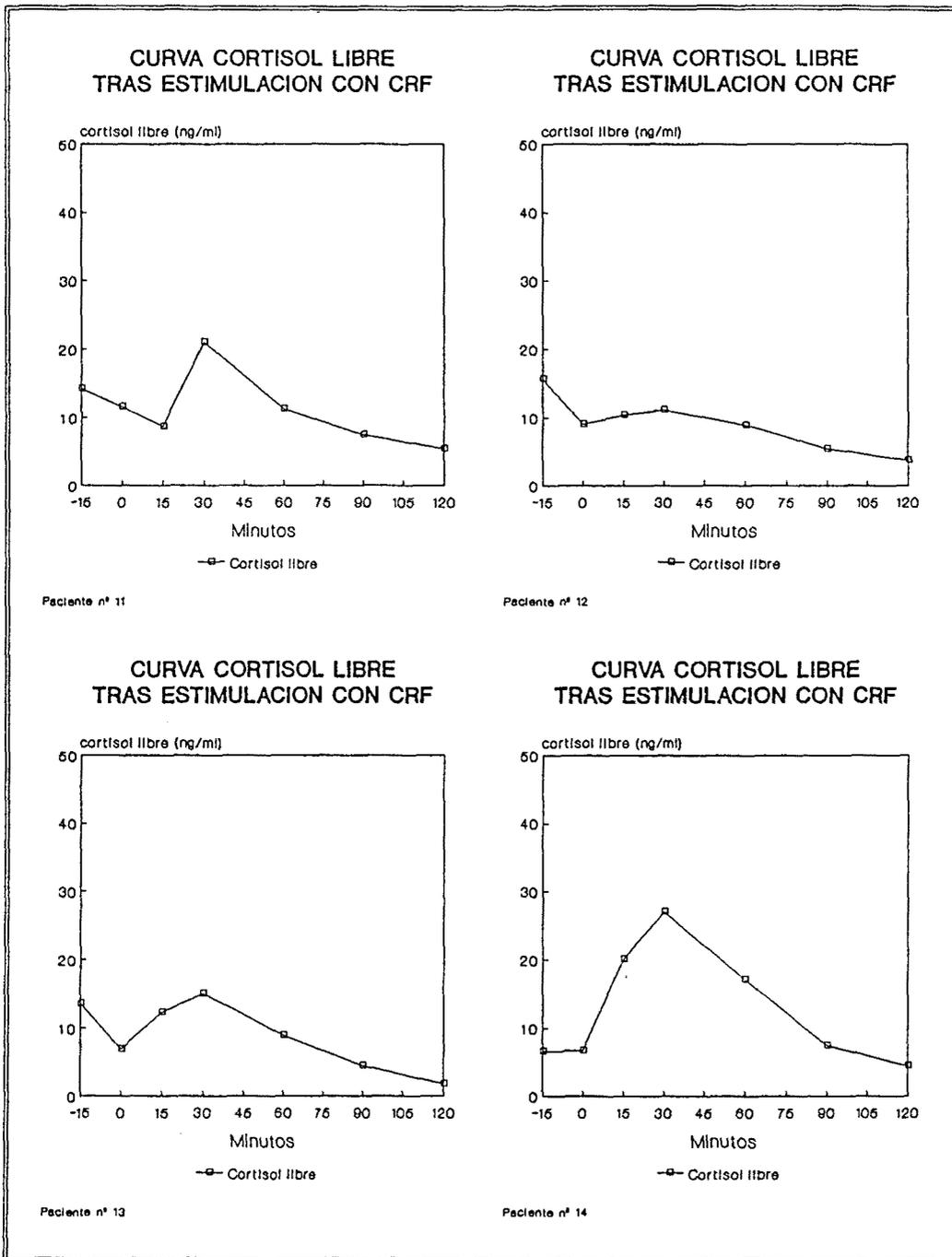
Curva de cortisol libre para los pacientes bipolares 1-6.

Figura 23



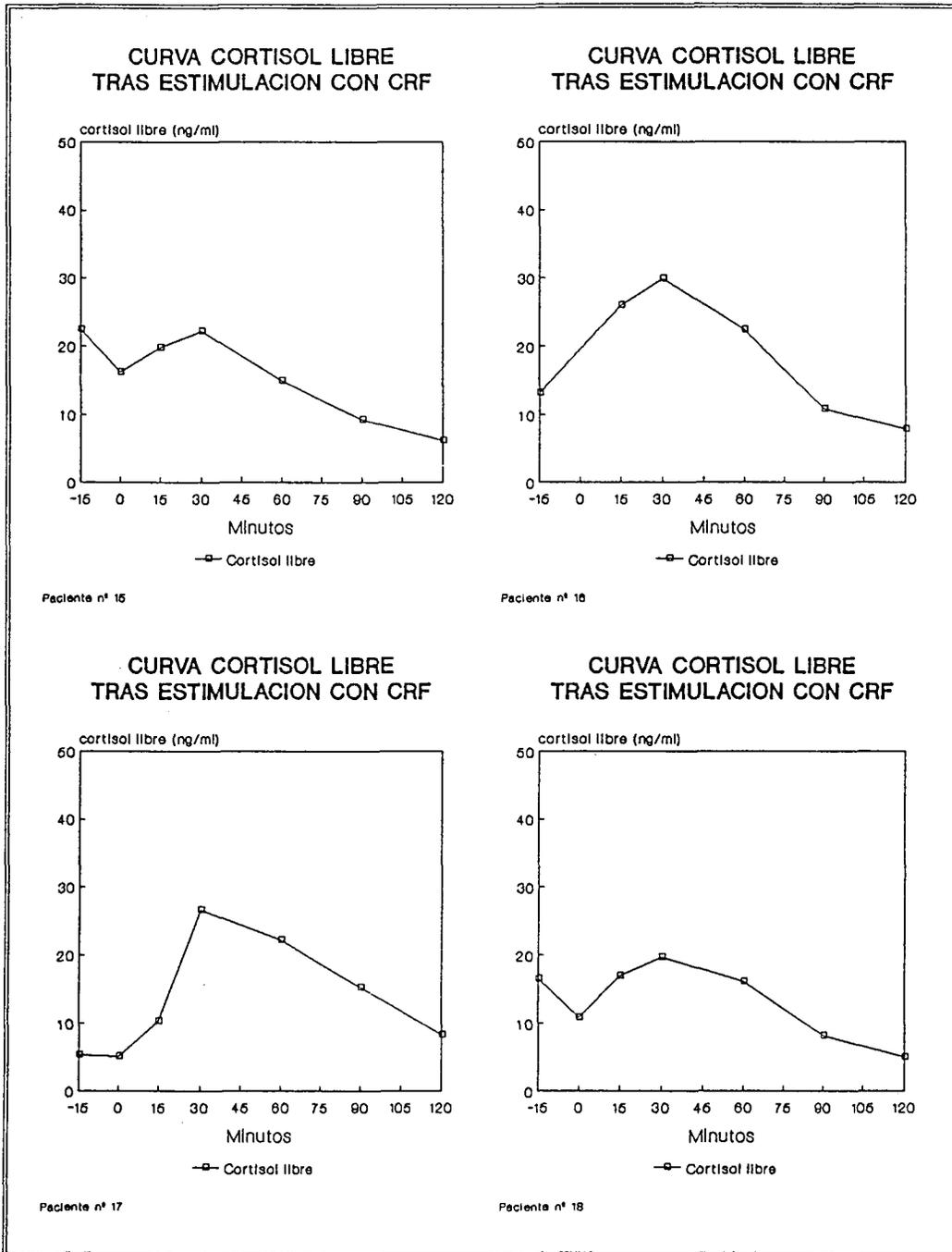
Curva de cortisol libre para los pacientes bipolares 7-10.

Figura 24



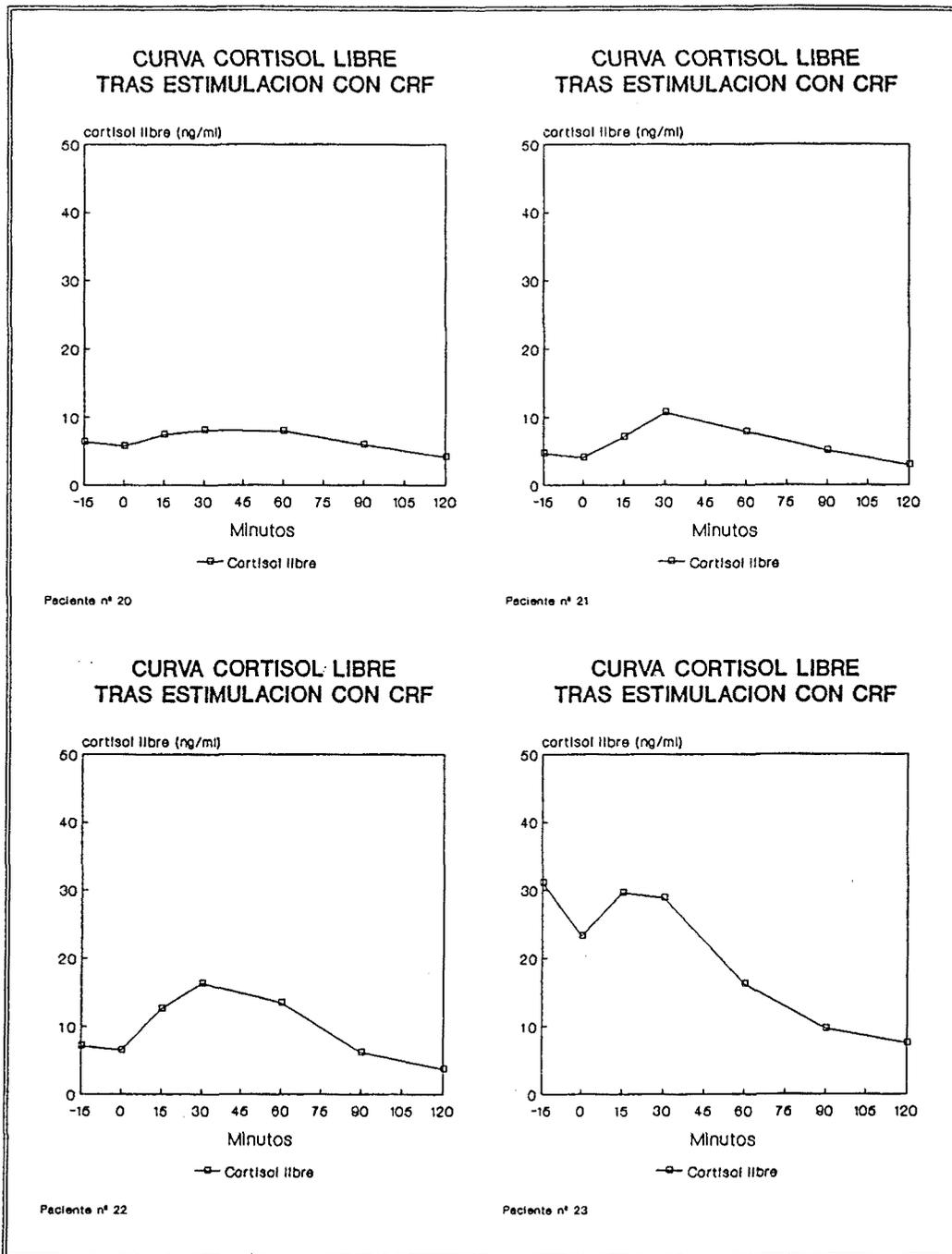
Curva de cortisol libre para los pacientes bipolares 11-14.

Figura 25



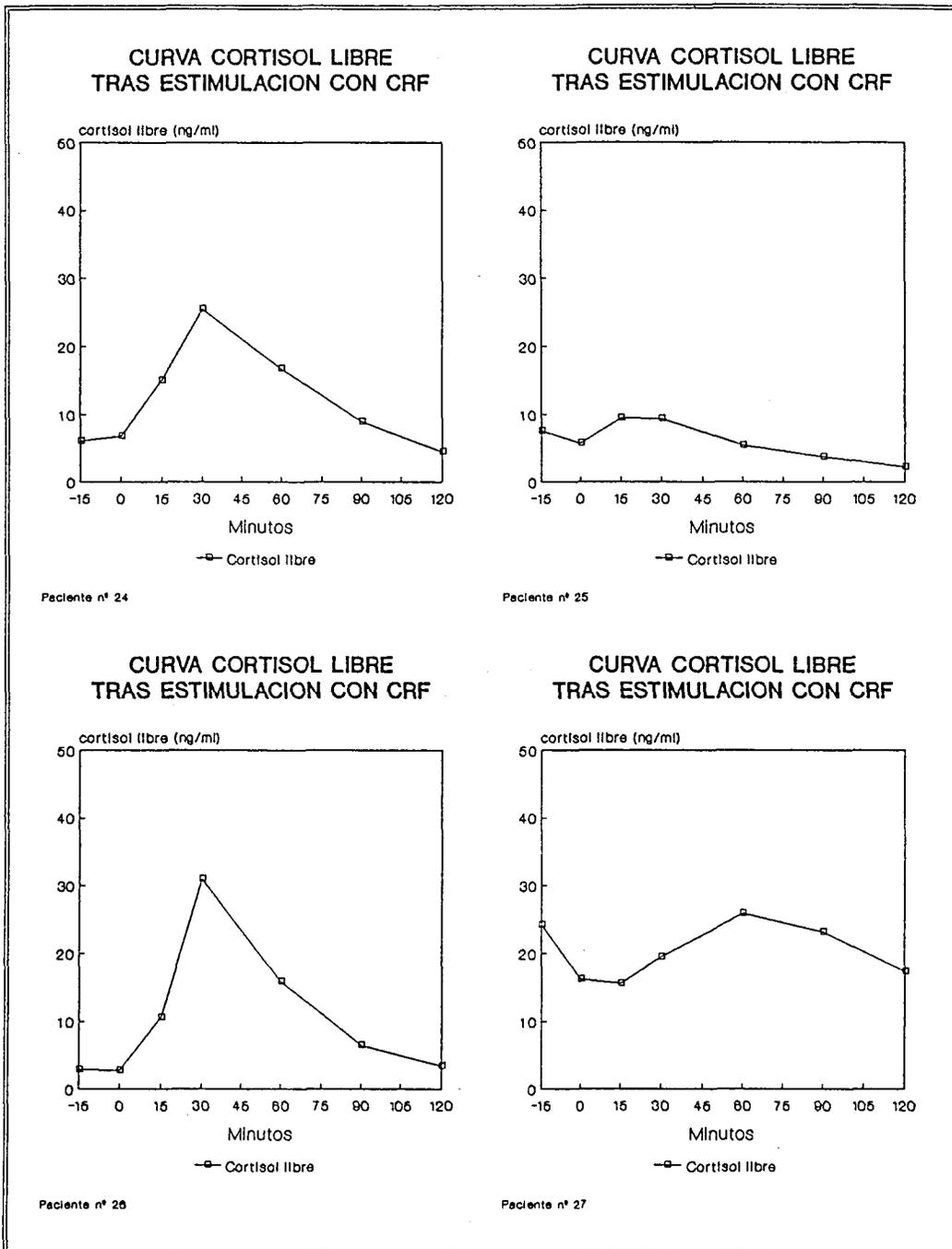
Curva de cortisol libre para los pacientes bipolares 15-18.

Figura 26



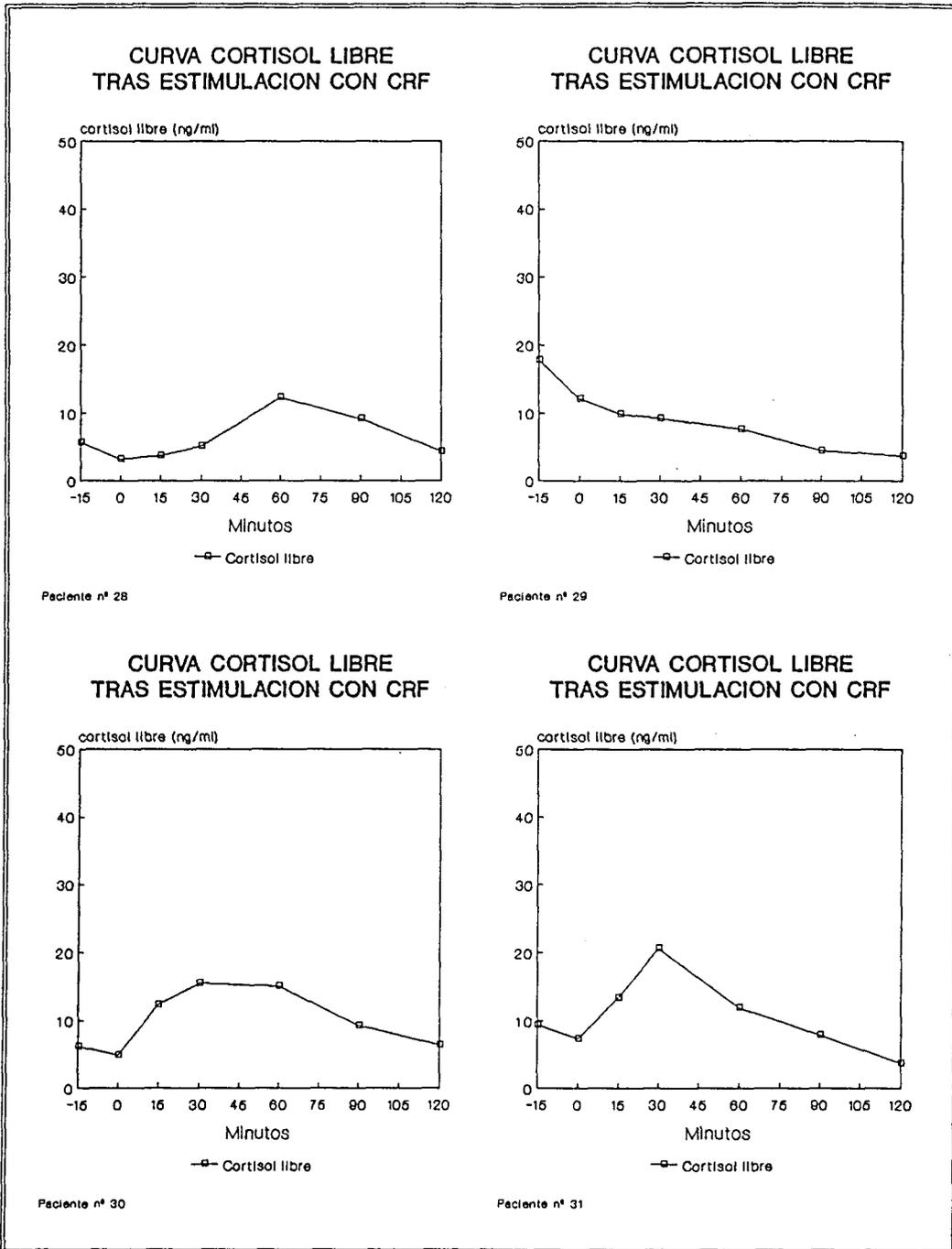
Curva de cortisol libre para los pacientes bipolares 20-23.

Figura 27



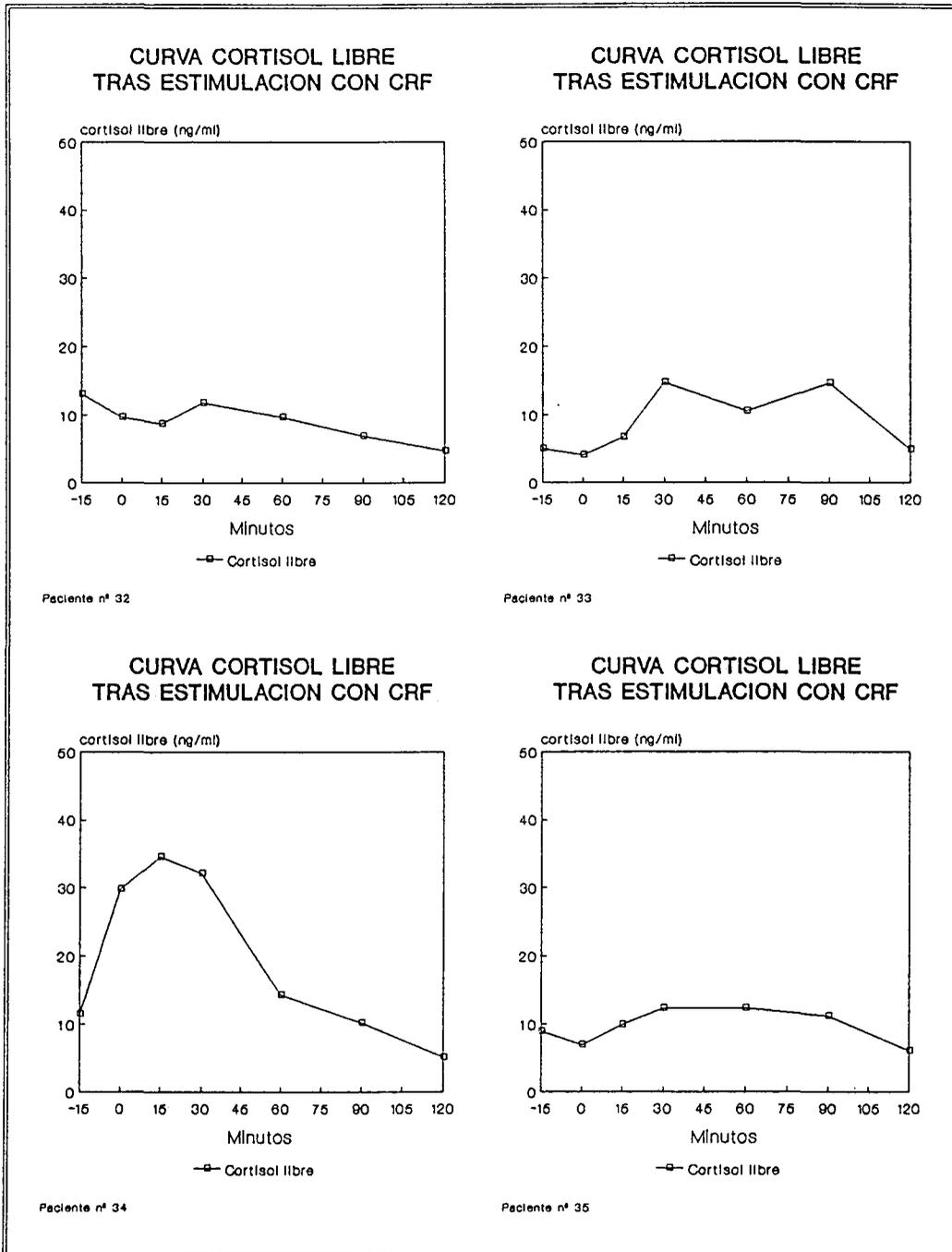
Curva de cortisol libre para los pacientes bipolares 24-27.

Figura 28



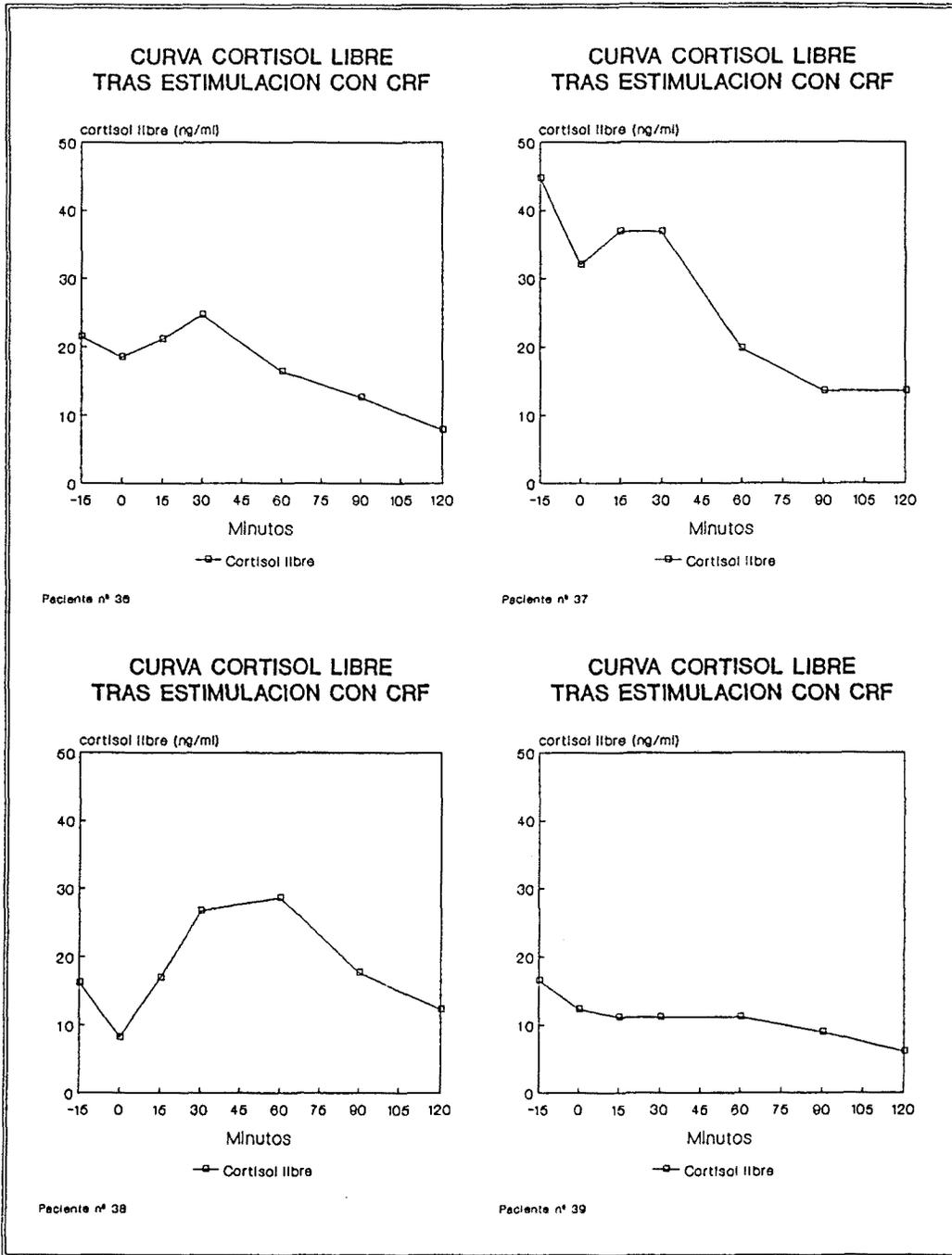
Curva de cortisol libre para los pacientes bipolares 28-31.

Figura 29



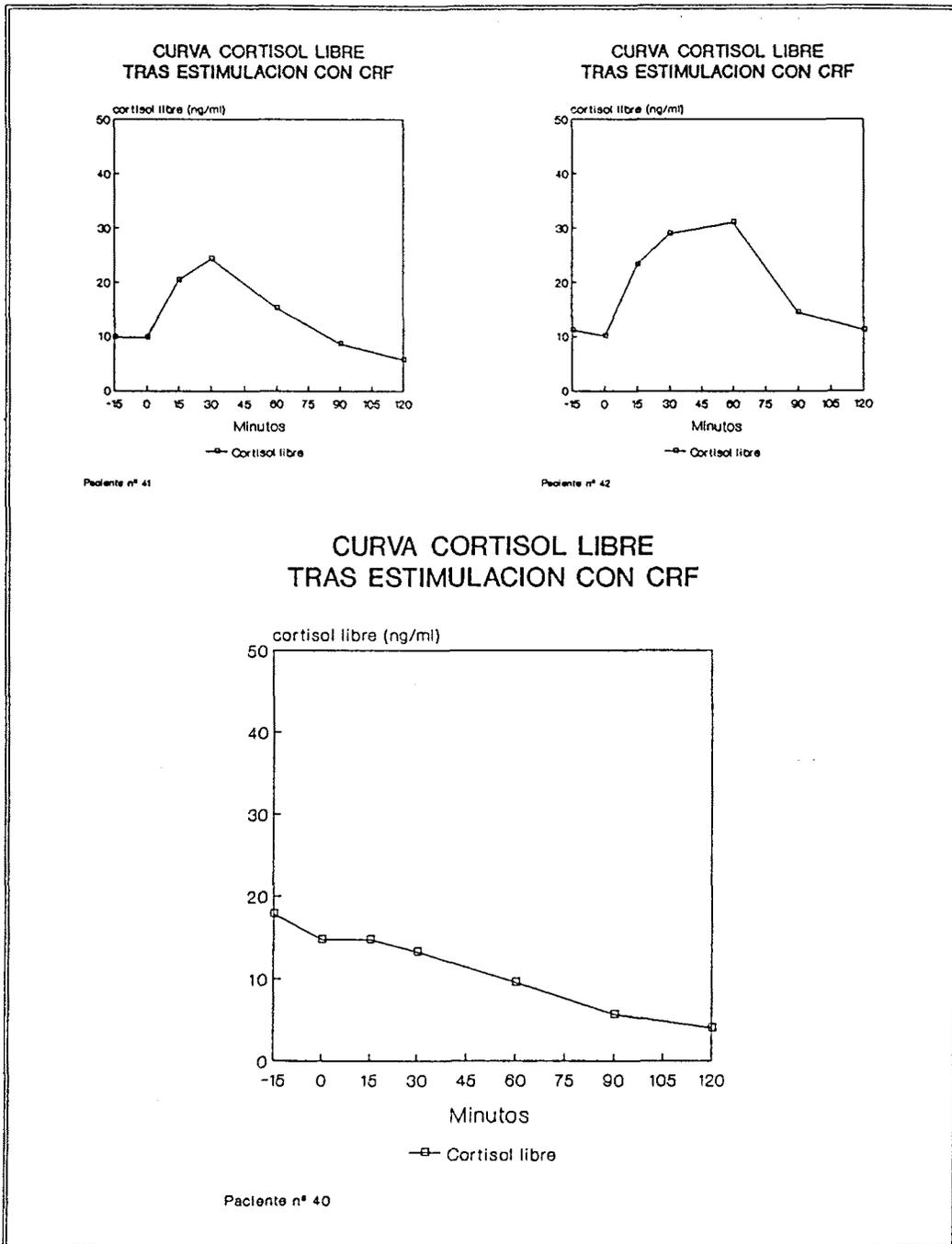
Curva de cortisol libre para los pacientes bipolares 32-35.

Figura 30



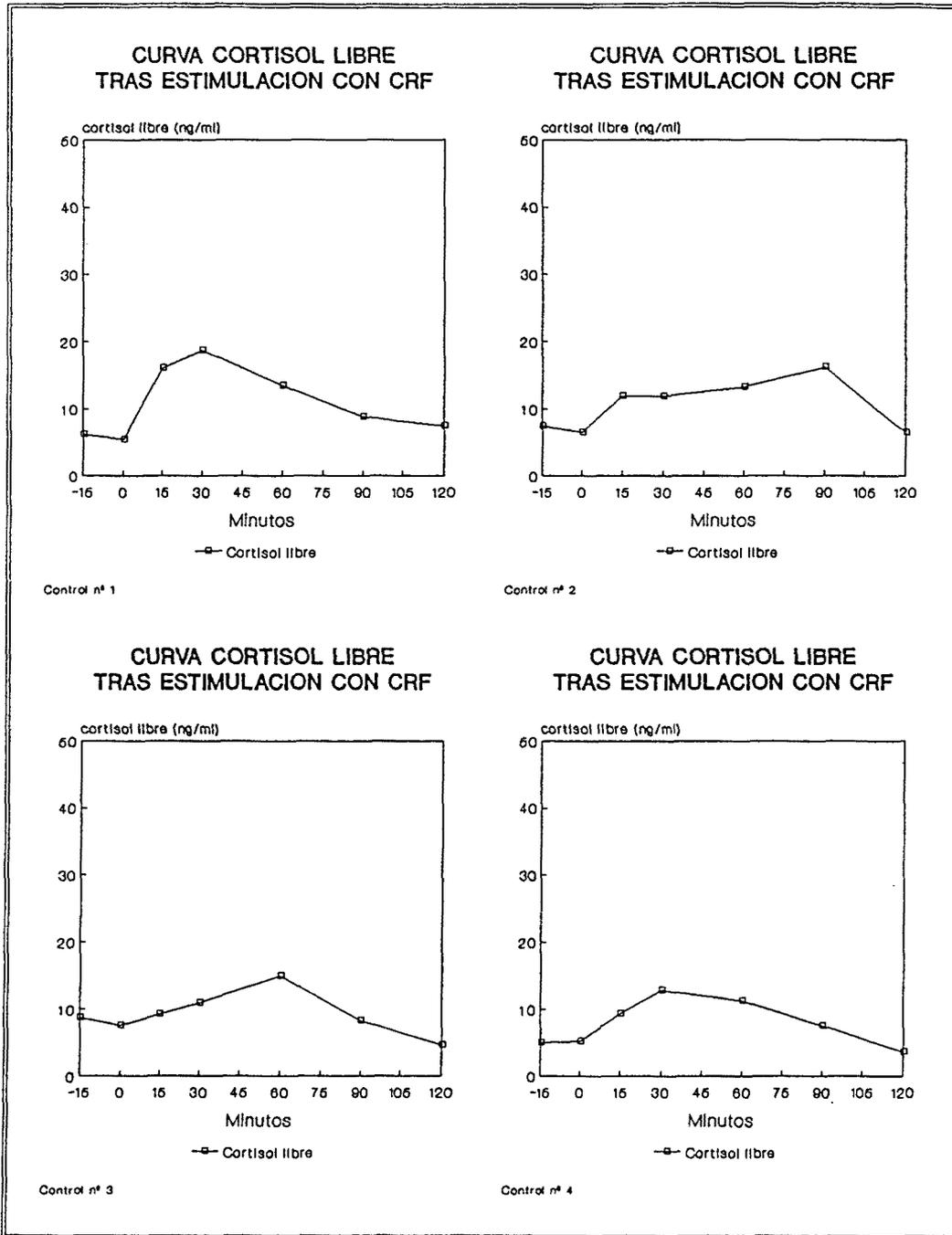
Curva de cortisol libre para los pacientes bipolares 36-39.

Figura 31



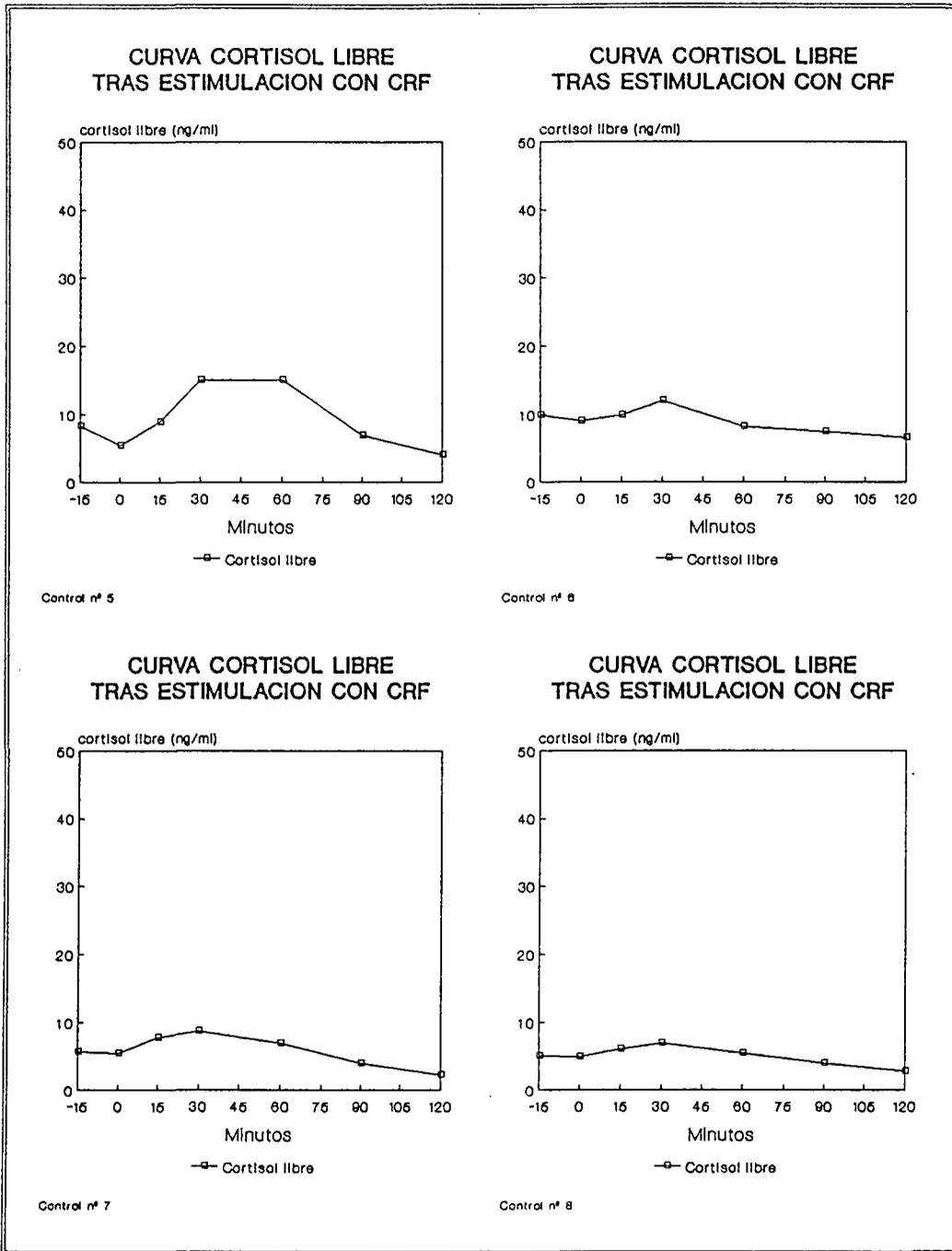
Curva de cortisol libre para los pacientes bipolares 40-42.

Figura 32



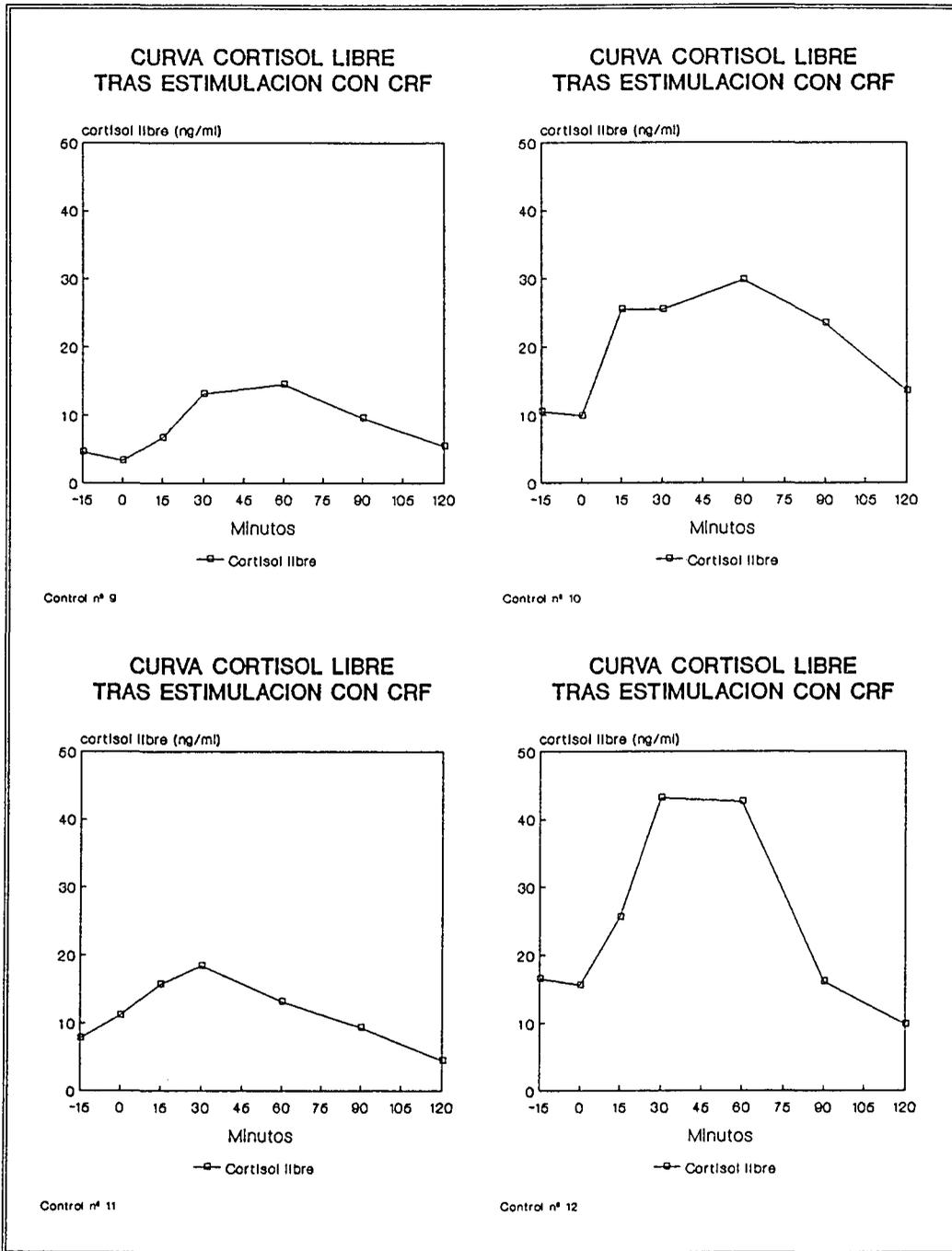
Curva de cortisol libre para los controles 1-4.

Figura 33



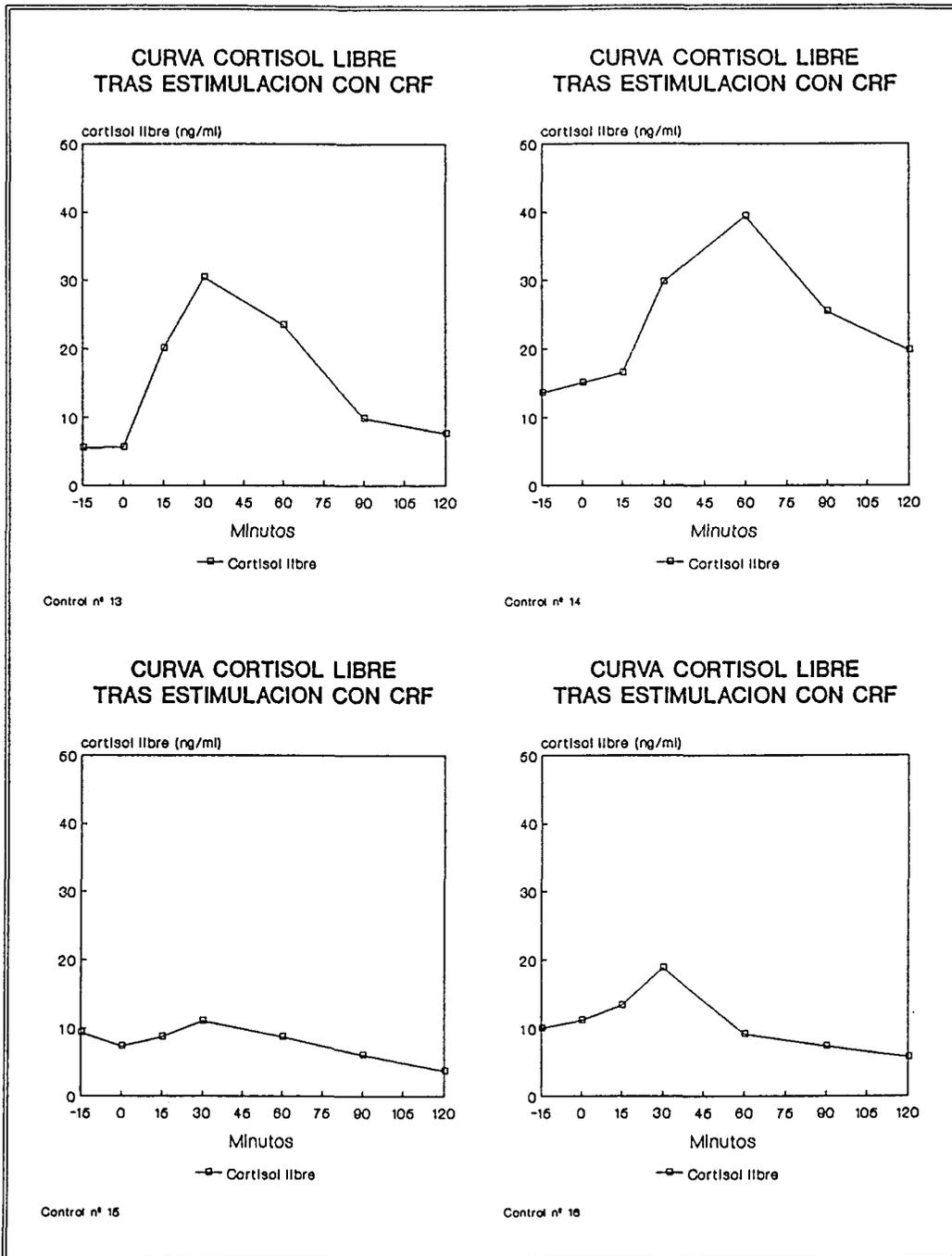
Curva de cortisol libre para los controles 5-8.

Figura 34



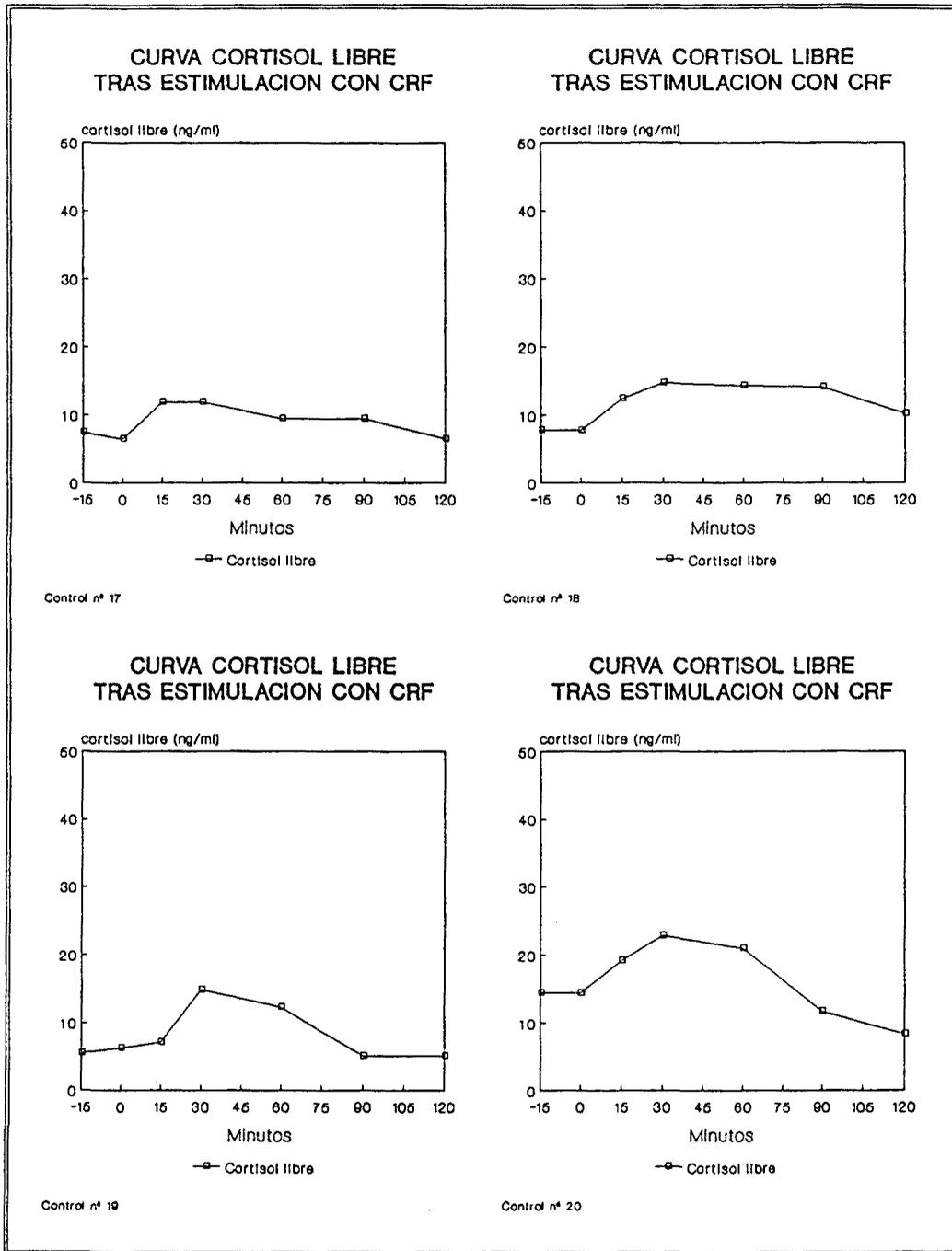
Curva de cortisol libre para los controles 9-12.

Figura 35



Curva de cortisol libre para los controles 13-16.

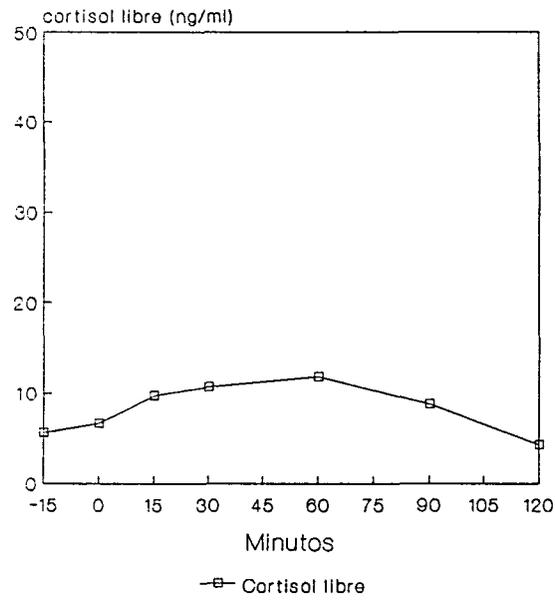
Figura 36



Curva de cortisol libre para los controles 17-20.

Figura 37

CURVA CORTISOL LIBRE  
TRAS ESTIMULACION CON CRF



Control nº 21

Curva de cortisol libre para el control 21.

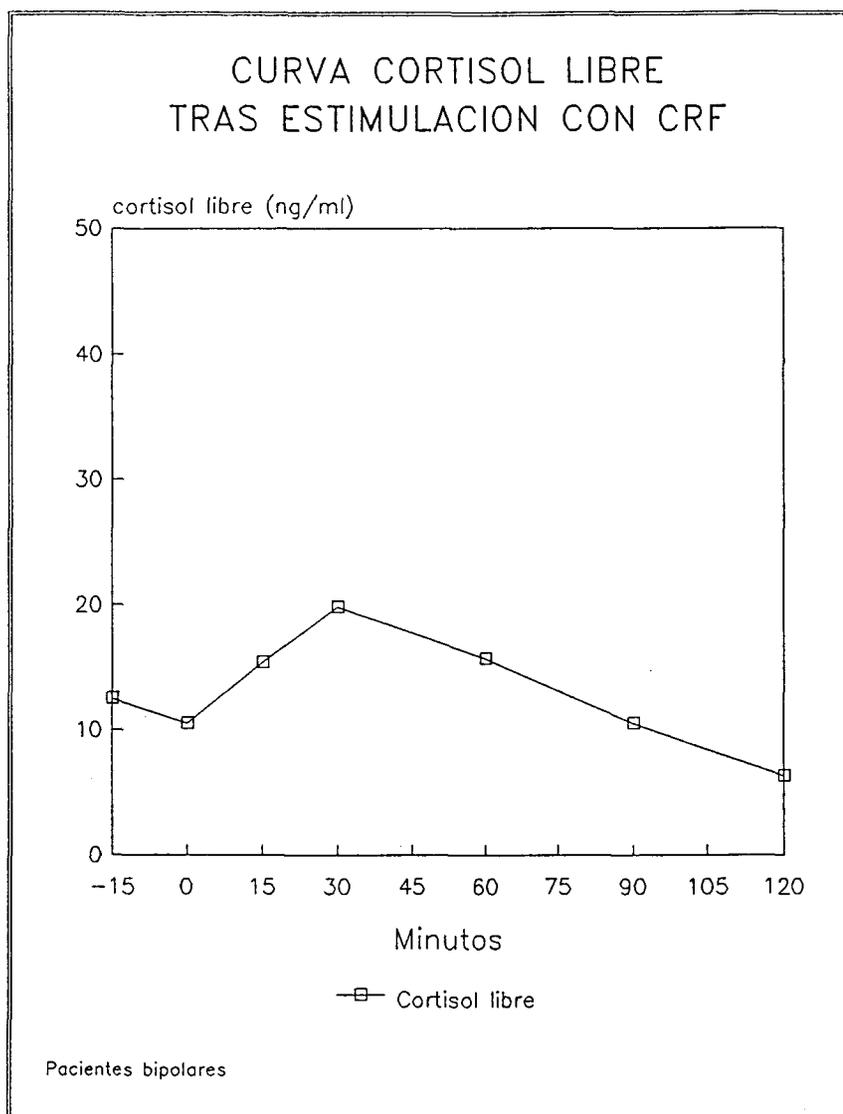
La tabla 26 muestra las medias de los valores reales de concentración de cortisol libre de bipolares y controles para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y para los parámetros basal, pico, incremento de concentración, área total bajo la curva y área neta bajo la curva.

Tabla 26

Análisis descriptivo de las medias de concentración de cortisol libre (ug/dl) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (ug/dl.min).

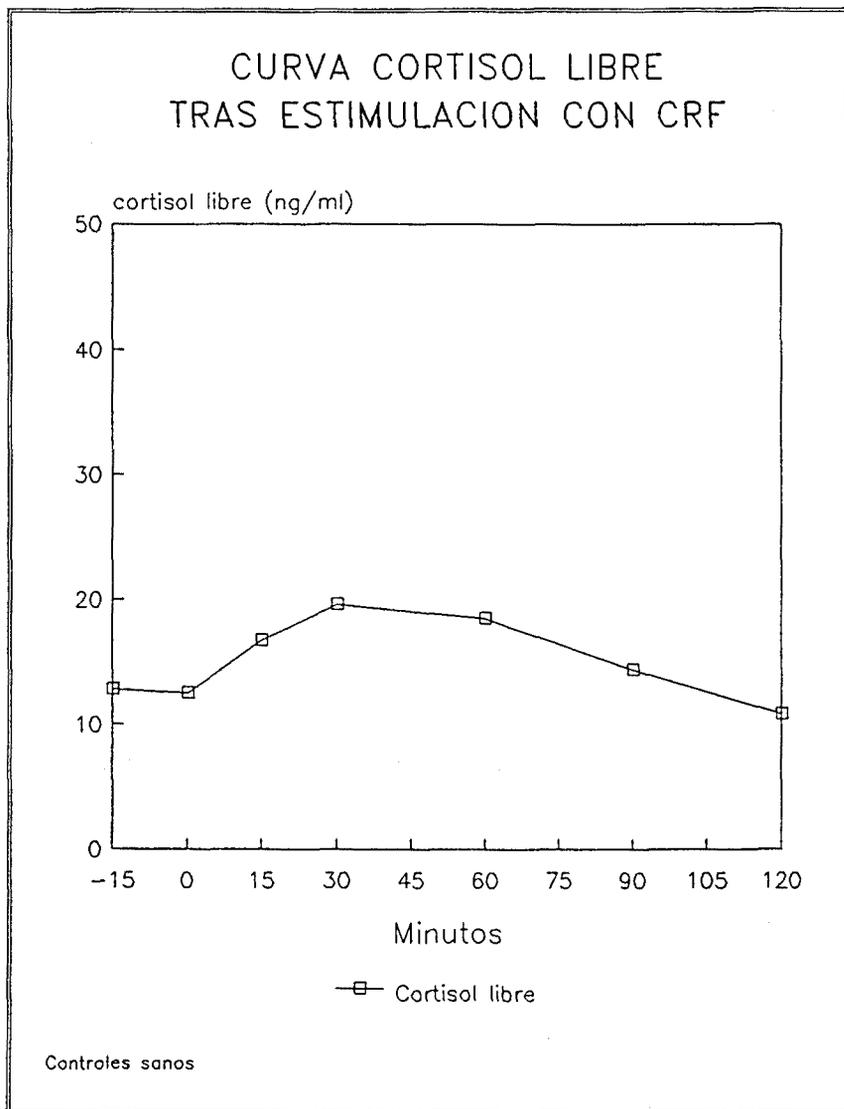
	Grupo bipolar		Grupo control	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
Cortisol libre -15'	1.25	0.83	0.83	0.32
Cortisol libre 0'	1.04	0.70	0.80	0.35
Cortisol libre 15'	1.54	0.85	1.29	0.57
Cortisol libre 30'	1.97	0.83	1.72	0.88
Cortisol libre 60'	1.56	0.79	1.60	1.00
Cortisol libre 90'	1.05	0.74	1.04	0.57
Cortisol libre 120'	0.62	0.33	0.67	0.40
Cortisol libre basal	1.13	0.72	0.81	0.33
Cortisol libre pico	2.08	0.91	1.84	0.96
Cortisol libre incremento	0.93	0.91	1.02	0.75
Area total	180.46	79.99	166.53	81.14
Area neta	75.19	71.44	92.64	13.28

Figura 38



Curva promedio de cortisol libre de los pacientes bipolares.

Figura 39



Curva promedio de cortisol libre de los controles.

## 2. ANALISIS COMPARATIVO

### 2.1. COMPARACION ENTRE BIPOLARES Y CONTROLES

Con el objetivo de verificar la posible existencia de algún marcador de rasgo del trastorno bipolar entre los parámetros biológicos evaluados, se compararon estadísticamente las concentraciones de ACTH, cortisol total, cortisol libre y transcortina de los pacientes con las de los controles.

#### 2.1.1. ACTH

La tabla 27 muestra la comparación de medias transformadas de concentración de ACTH de bipolares y controles para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo, con los parámetros basal, pico e incremento de concentración y las áreas total y neta bajo la curva. Como puede observarse, existió una clara tendencia en el grupo bipolar a presentar valores más altos de concentración de ACTH que en el grupo control. Estas diferencias resultaron más significativas en el perfil inicial de la curva y fueron perdiendo significación a lo largo del tiempo. Los parámetros con una significación clara ( $p < 0.05$ ) fueron la concentración de ACTH 15 minutos antes de la infusión de CRF, la concentración de ACTH basal (promedio de la anterior con la del momento de la infusión) y el pico de ACTH (concentración máxima de ACTH alcanzada durante el test). El área total bajo la curva de ACTH fue mayor, aunque sin alcanzar la significación, en el grupo bipolar, pero las áreas netas fueron muy similares en ambos grupos. El tiempo de latencia del pico de ACTH no mostró diferencias significativas entre ambos grupos (media de los bipolares: 23.8 minutos; media de los controles: 25 minutos; U de Mann-Whitney: 413.5,

p=0.7776). La figura 40 muestra las curvas medias de concentración de ACTH para bipolares y controles con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos.

---

Tabla 27

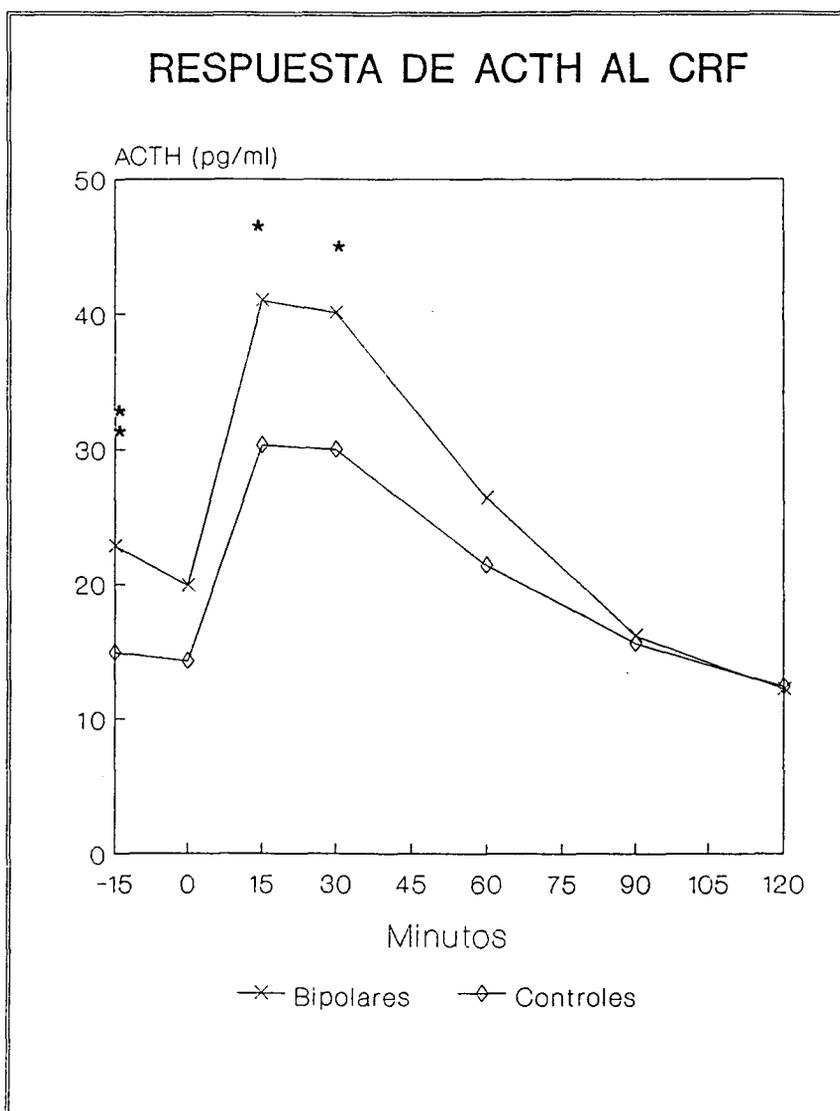
Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de ACTH entre bipolares y controles.

---

	Grupo bipolar		Grupo control		t	p
	<u>media</u>	<u>de</u>	<u>media</u>	<u>de</u>		
Acth -15'	2.9537	0.564	2.6528	0.312	2.70	0.009
Acth 0'	2.8200	0.573	2.5990	0.360	1.84	0.071
Acth 15'	3.5861	0.509	3.3444	0.353	1.95	0.056
Acth 30'	3.5733	0.498	3.3260	0.389	1.98	0.052
Acth 60'	3.1339	0.529	2.9996	0.382	1.03	0.258
Acth 90'	2.6776	0.470	2.6771	0.380	0.00	0.997
Acth 120'	2.4388	0.381	2.4456	0.372	-0.07	0.947
Acth basal	2.9002	0.552	2.6283	0.330	2.40	0.019
Acth pico	3.6678	0.504	3.4070	0.347	2.12	0.038
Acth inc.	2.8960	0.768	2.6907	0.638	1.04	0.300
Area total	8.0568	0.461	7.8730	0.311	1.63	0.108
Area neta	7.1176	0.703	7.1242	0.649	0.47	0.641

---

Figura 40



Comparación de las curvas medias de concentración de ACTH para bipolares y controles con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos (\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001).

### 2.1.2. Cortisol

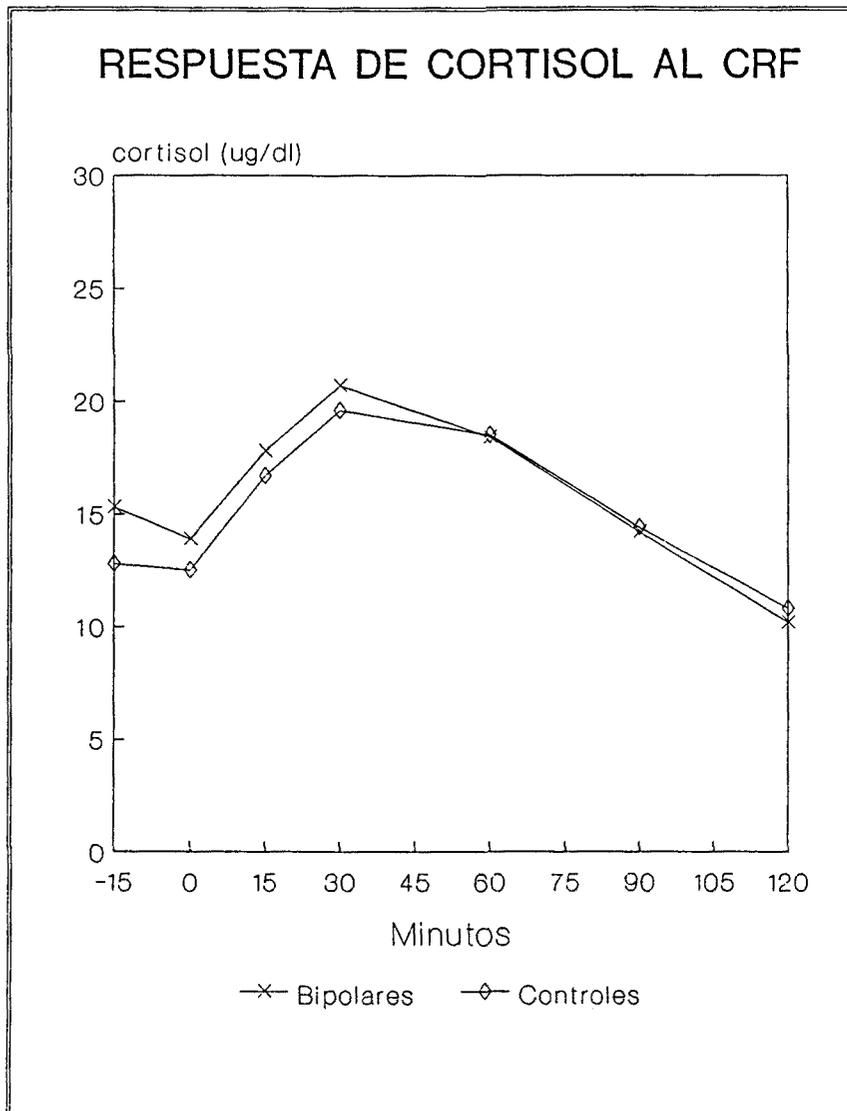
La tabla 28 muestra la comparación de medias transformadas de concentración de cortisol total de bipolares y controles para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y para los parámetros basal, pico e incremento de concentración. No hubo diferencias significativas entre bipolares y controles, aunque las concentraciones de cortisol medias fueron discretamente superiores en el grupo bipolar, especialmente en las primeras extracciones. El tiempo de latencia del pico de cortisol, sin embargo, fue bastante más corto entre los bipolares, acercándose mucho al nivel establecido de significación (media de los bipolares: 29.3 minutos; media de los controles: 40 minutos; U de Mann-Whitney: 322.5,  $p=0.0510$ ). La figura 41 muestra las curvas medias de concentración de cortisol para bipolares y controles con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos.

Tabla 28

Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de cortisol entre bipolares y controles.

	Grupo bipolar		Grupo control		t	p
	<u>media</u>	<u>de</u>	<u>media</u>	<u>de</u>		
Cortisol -15'	2.6660	0.377	2.5204	0.255	1.59	0.116
Cortisol 0'	2.5440	0.380	2.4870	0.292	0.60	0.550
Cortisol 15'	2.8353	0.279	2.7872	0.247	0.67	0.506
Cortisol 30'	3.0119	0.236	2.9474	0.246	1.01	0.317
Cortisol 60'	2.8845	0.264	2.8769	0.290	0.10	0.917
Cortisol 90'	2.6034	0.300	2.6273	0.299	-0.30	0.766
Cortisol 120'	2.2687	0.327	2.3207	0.357	-0.57	0.568
Cortisol basal	2.6092	0.367	2.5056	0.266	1.15	0.256
Cortisol pico	3.0444	0.230	2.9807	0.249	1.01	0.317
Cortisol inc.	1.8682	0.840	1.9010	0.544	-0.57	0.572
Area total	7.6636	0.216	7.6328	0.247	0.50	0.617
Area neta	6.6290	0.614	6.8224	0.394	-1.48	0.144

Figura 41



Comparación de las curvas medias de concentración de cortisol para bipolares y controles con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ ).

### 2.1.3. Transcortina

La concentración plasmática media de la proteína transportadora del cortisol (transcortina) fue de 37.3 ng/ml (DE=6.4) en los pacientes bipolares y de 38.4 (DE=3.2) en el grupo control, lo que supone una diferencia no significativa ( $t=-0.92$ ,  $p=0.360$ ).

### 2.1.4. Cortisol libre

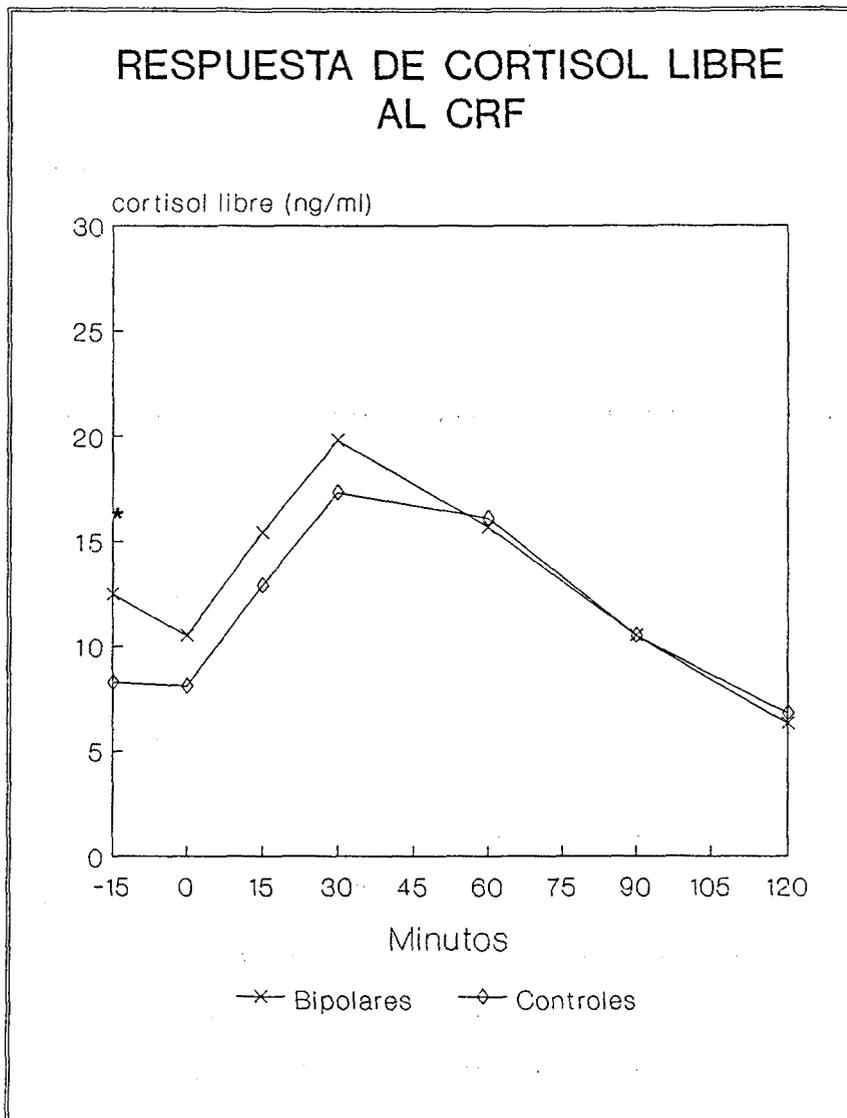
La tabla 29 muestra la comparación de medias transformadas de concentración de cortisol libre de bipolares y controles para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y para los parámetros basal, pico e incremento de concentración. La concentración de cortisol libre 15 minutos antes de la infusión de CRF fue significativamente superior en los pacientes bipolares que en los controles. Nuevamente, en los otros puntos de las curvas respectivas hubo pequeñas diferencias que se fueron reduciendo en función del tiempo transcurrido desde la infusión de CRF, con valores ligeramente superiores para el grupo bipolar. No hubo diferencias respecto a las áreas bajo la curva. La figura 42 muestra las curvas medias de concentración de cortisol libre para bipolares y controles con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos.

Tabla 29

Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de cortisol libre entre bipolares y controles.

	Grupo bipolar		Grupo control		t	p
	<u>media</u>	<u>de</u>	<u>media</u>	<u>de</u>		
Cortisol libre -15'	0.0371	0.617	-0.2493	0.366	2.25	0.028
Cortisol libre 0'	-0.1486	0.632	-0.2943	0.410	1.07	0.289
Cortisol libre 15'	0.2977	0.527	0.1704	0.423	0.95	0.344
Cortisol libre 30'	0.5842	0.468	0.4430	0.451	1.13	0.263
Cortisol libre 60'	0.3500	0.444	0.3288	0.534	0.16	0.870
Cortisol libre 90'	-0.0914	0.495	-0.0766	0.497	-0.11	0.912
Cortisol libre 120'	-0.5796	0.473	-0.5211	0.515	-0.44	0.661
Cortisol libre basal	-0.0512	0.605	-0.2700	0.378	1.71	0.093
Cortisol libre pico	0.6434	0.443	0.5021	0.466	1.16	0.252
Cortisol libre inc.	-0.1665	0.887	-0.2262	0.743	-0.39	0.695
Area total	5.1140	0.400	5.0200	0.433	0.83	0.408
Area neta	4.1069	0.956	4.3349	0.643	-0.96	0.341

Figura 42



Comparación de las curvas medias de concentración de cortisol libre para bipolares y controles con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ ).

## 2.2. COMPARACION ENTRE LOS BIPOLARES QUE RECAYERON Y LOS QUE NO RECAYERON A LOS 6 MESES DEL TEST DEL CRF

Con la intención de comprobar si existía alguna relación entre los resultados obtenidos en la prueba de estimulación con CRF y el curso ulterior de la enfermedad, se compararon las medias de los distintos parámetros biológicos resultantes del test del CRF de los pacientes que recayeron, ya en fase maníaca, ya en forma de depresión, con las de los pacientes que no habían recaído durante los 6 meses siguientes a la prueba. Como se apuntaba con anterioridad (ver tabla 17), durante los 6 meses siguientes a la prueba de estimulación fueron 16 los pacientes que recayeron (10 presentaron una fase maníaca y 6 una fase depresiva).

### 2.2.1. ACTH

Las medias reales de concentración de ACTH para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo, con los parámetros basal, pico e incremento de concentración y las áreas total y neta bajo la curva de los bipolares que recayeron durante los primeros 6 meses tras pasar la prueba de estimulación con CRF pueden observarse en la tabla 30, junto con los valores correspondientes a los pacientes que no recayeron. Como se puede comprobar, las medias de concentración real de ACTH en todos los puntos de la curva, así como las áreas delimitadas por ésta, fueron superiores en el grupo de pacientes que recayeron. La tabla 31 muestra la comparación de medias transformadas de concentración de ACTH y demás parámetros entre los pacientes que recayeron a los 6 meses y los que no lo hicieron, junto con su significación estadística.

Tabla 30

Medias de concentración de ACTH (pg/ml) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (pg/ml.min) de los pacientes bipolares que recayeron y de los que no recayeron a los 6 meses del test de estimulación con CRF.

	Con recaída a los 6 meses (N=16)		Sin recaída a los 6 meses (N=26)	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
	Acth -15'	31.29	24.73	17.90
Acth 0'	26.27	16.51	16.02	8.39
Acth 15'	47.04	31.02	37.49	14.32
Acth 30'	47.29	29.33	35.90	10.97
Acth 60'	32.83	23.64	22.73	8.20
Acth 90'	20.55	10.48	13.66	5.31
Acth 120'	13.93	5.75	11.35	4.66
Acth basal	28.78	19.70	16.87	7.42
Acth pico	52.46	34.02	39.70	13.63
Acth incremento	23.68	24.54	22.38	11.17
Area total	4208.70	2326.43	3035.18	864.30
Area neta	1618.80	1591.84	1493.25	602.93

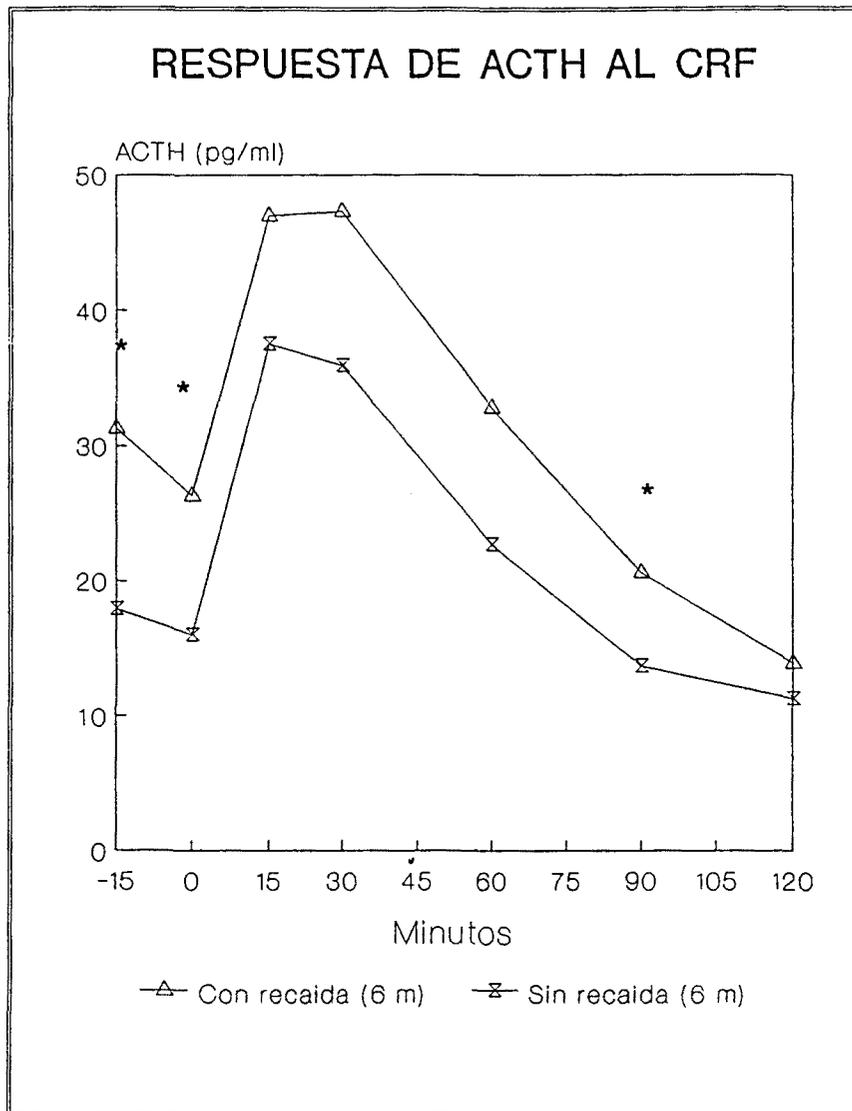
Tabla 31

Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de ACTH entre los pacientes bipolares que recayeron y los que no recayeron a los 6 meses del test de estimulación con CRF.

	Con recaída		Sin recaída		t	p
	a los 6 meses		a los 6 meses			
	(N=16)		(N=26)			
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>		
Acth -15'	3.2201	0.677	2.8000	0.430	2.16	0.042
Acth 0'	3.0857	0.638	2.6606	0.475	2.41	0.021
Acth 15'	3.6324	0.706	3.5594	0.364	0.37	0.713
Acth 30'	3.6420	0.720	3.5336	0.320	0.55	0.588
Acth 60'	3.2566	0.741	3.0632	0.356	0.95	0.355
Acth 90'	2.8927	0.555	2.5485	0.365	2.37	0.023
Acth 120'	2.5488	0.442	2.3700	0.329	1.45	0.156
Acth basal	3.1762	0.626	2.7346	0.437	2.63	0.012
Acth pico	3.7392	0.715	3.6265	0.340	0.57	0.573
Acth inc.	2.7390	1.086	2.9839	0.523	-0.79	0.439
Area total	8.1750	0.641	7.9798	0.284	1.11	0.281
Area neta	6.9516	0.984	7.2258	0.430	-1.02	0.323

Las diferencias entre los que recayeron y los que no fueron relevantes, a tenor del análisis estadístico, con una clara significación en algunos casos: las concentraciones de ACTH antes de la infusión de CRF, en el momento de ésta y a los 90 minutos de la misma, fueron significativamente más elevadas en los pacientes que recayeron durante los 6 meses posteriores a la prueba. La concentración basal (media de las dos primeras) lógicamente también fue significativamente superior en el grupo de los que recayeron. El tiempo de latencia del pico de ACTH, sin embargo, no mostró diferencias significativas entre ambos grupos (media de los que recayeron: 24 minutos; media de los que no recayeron: 23.7; U de Mann-Whitney: 194.0,  $p=0.9755$ ). La figura 43 ilustra estos hallazgos.

Figura 43



Comparación de las curvas medias de concentración de ACTH para bipolares con recaída y sin recaída a los 6 meses con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ ).

### 2.2.2. Cortisol

Las medias reales de concentración de cortisol total para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo, con los parámetros basal, pico e incremento de concentración y las áreas total y neta bajo la curva de los bipolares que recayeron durante los primeros 6 meses tras pasar la prueba de estimulación con CRF pueden observarse en la tabla 32, junto con los valores correspondientes a los pacientes que no recayeron. En la figura 44 se observan las curvas medias correspondientes a ambos grupos con las significaciones pertinentes. Las concentraciones plasmáticas de cortisol fueron bastante parecidas entre los pacientes que recayeron y los que no recayeron, con valores algo superiores en el grupo de los que recayeron. La tabla 33 muestra la comparación de medias transformadas de concentración de cortisol total y demás parámetros entre los pacientes que recayeron a los 6 meses y los que no lo hicieron, junto con su significación estadística.

Tabla 32

Medias de concentración de cortisol (ug/dl) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (ug/dl.min) de los pacientes bipolares que recayeron y de los que no recayeron a los 6 meses del test de estimulación con CRF.

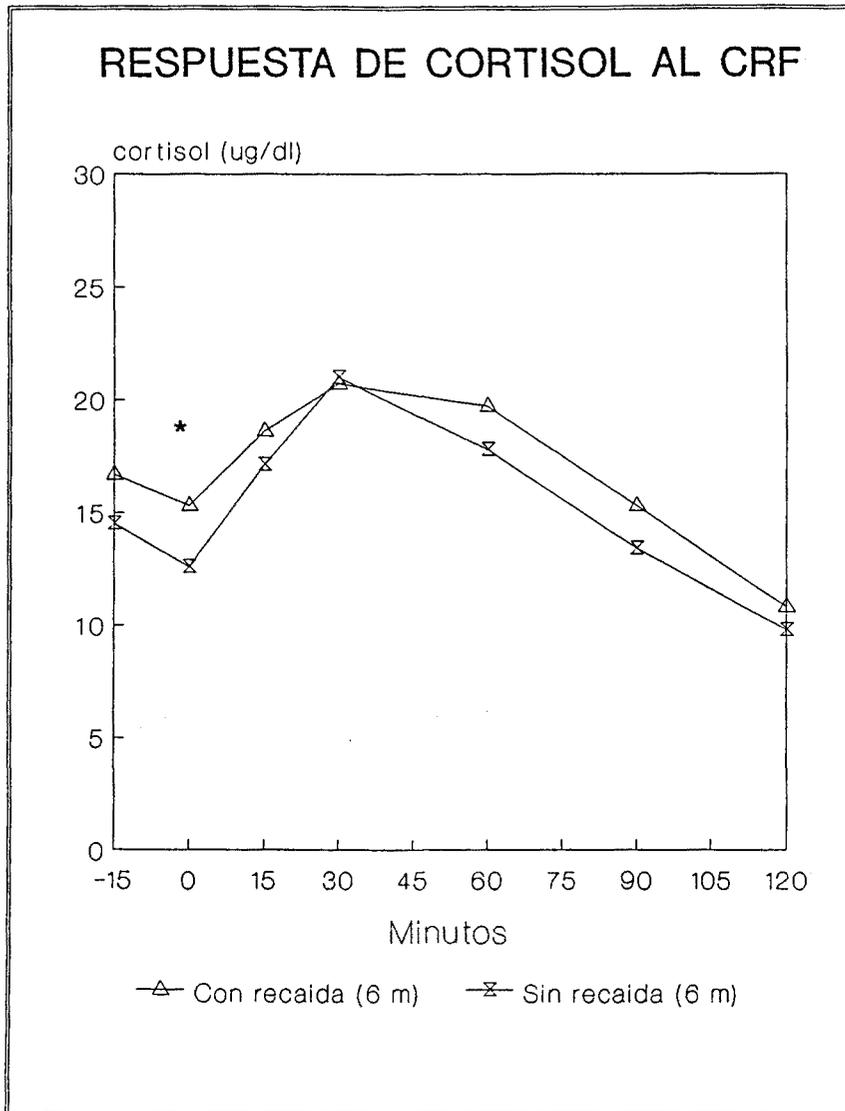
	Con recaída a los 6 meses (N=16)		Sin recaída a los 6 meses (N=26)	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
Cortisol -15'	16.72	4.66	14.53	5.94
Cortisol 0'	15.27	3.70	12.56	5.39
Cortisol 15'	18.59	5.27	17.14	4.77
Cortisol 30'	20.69	5.70	20.99	4.31
Cortisol 60'	19.69	5.66	17.79	4.38
Cortisol 90'	15.30	5.21	13.40	3.83
Cortisol 120'	10.82	2.79	9.76	3.64
Cortisol basal	15.99	3.90	13.47	5.46
Cortisol pico	21.79	5.78	21.38	4.25
Cortisol incremento	5.79	6.03	7.64	5.82
Area total	2311.03	538.57	2091.41	439.57
Area neta	871.31	529.31	856.72	432.76

Tabla 33

Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de cortisol entre los pacientes bipolares que recayeron y los que no recayeron a los 6 meses del test de estimulación con CRF.

	Con recaída a los 6 meses (N=16)		Sin recaída a los 6 meses (N=26)		t	p
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>		
Cortisol -15'	2.7801	0.282	2.5958	0.415	1.56	0.126
Cortisol 0'	2.6979	0.246	2.4455	0.421	2.42	0.020
Cortisol 15'	2.8831	0.295	2.8059	0.270	0.87	0.389
Cortisol 30'	2.9935	0.278	3.0232	0.212	-0.39	0.698
Cortisol 60'	2.9436	0.277	2.8482	0.255	1.14	0.261
Cortisol 90'	2.6815	0.304	2.5553	0.292	1.34	0.188
Cortisol 120'	2.3538	0.239	2.2143	0.367	1.35	0.186
Cortisol basal	2.7456	0.237	2.5219	0.410	2.21	0.033
Cortisol pico	3.0477	0.270	3.0424	0.208	0.07	0.944
Cortisol inc.	1.4973	1.076	2.1154	0.536	-1.99	0.062
Area total	7.7213	0.224	7.6251	0.206	1.40	0.171
Area neta	6.5777	0.678	6.6646	0.578	-0.43	0.670

Figura 44



Comparación de las curvas medias de concentración de cortisol para bipolares con recaída y sin recaída a los 6 meses con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ ).

Las diferencias respecto a concentración de cortisol en el momento de la infusión de CRF y concentración basal fueron significativas. Hubo una clara tendencia hacia un mayor incremento de cortisol (diferencia entre pico y basal) en los pacientes que continuaban en remisión a los 6 meses ( $p=0.062$ ). El tiempo de latencia del pico de cortisol, sin embargo, no mostró diferencias significativas entre ambos grupos (media de los que recayeron: 28.1 minutos; media de los que no recayeron: 30 minutos; U de Mann-Whitney: 198.5,  $p=0.7880$ ).

### **2.2.3. Transcortina**

La concentración plasmática media de la proteína transportadora del cortisol fue de 39.9 ng/ml en los pacientes bipolares que tuvieron una recaída a los 6 meses y de 35.7 en los que no la tuvieron, lo que supone una diferencia que no llega a ser significativa ( $t=1.78$ ,  $p=0.092$ ).

### **2.2.4. Cortisol libre**

Las medias reales de concentración de cortisol libre para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo, con los parámetros basal, pico e incremento de concentración y las áreas total y neta bajo la curva de los bipolares que recayeron durante los primeros 6 meses tras pasar la prueba de estimulación con CRF pueden observarse en la tabla 34, junto con los valores correspondientes a los pacientes que no recayeron.

Tabla 34

Medias de concentración de cortisol libre (ug/dl) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (ug/dl.min) de los pacientes bipolares que recayeron y de los que no recayeron a los 6 meses del test de estimulación con CRF.

	Con recaída a los 6 meses (N=16)		Sin recaída a los 6 meses (N=26)	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
Cortisol libre -15'	1.33	0.75	1.20	0.89
Cortisol libre 0'	1.15	0.57	0.98	0.79
Cortisol libre 15'	1.58	0.86	1.52	0.86
Cortisol libre 30'	1.84	0.87	2.06	0.82
Cortisol libre 60'	1.66	1.03	1.51	0.62
Cortisol libre 90'	1.16	1.05	0.98	0.49
Cortisol libre 120'	0.62	0.26	0.63	0.38
Cortisol libre basal	1.23	0.63	1.07	0.78
Cortisol libre pico	2.01	1.06	2.14	0.83
Cortisol libre incremento	0.78	1.03	1.03	0.83
Area total	186.54	96.56	176.33	68.63
Area neta	74.70	90.99	75.52	56.84

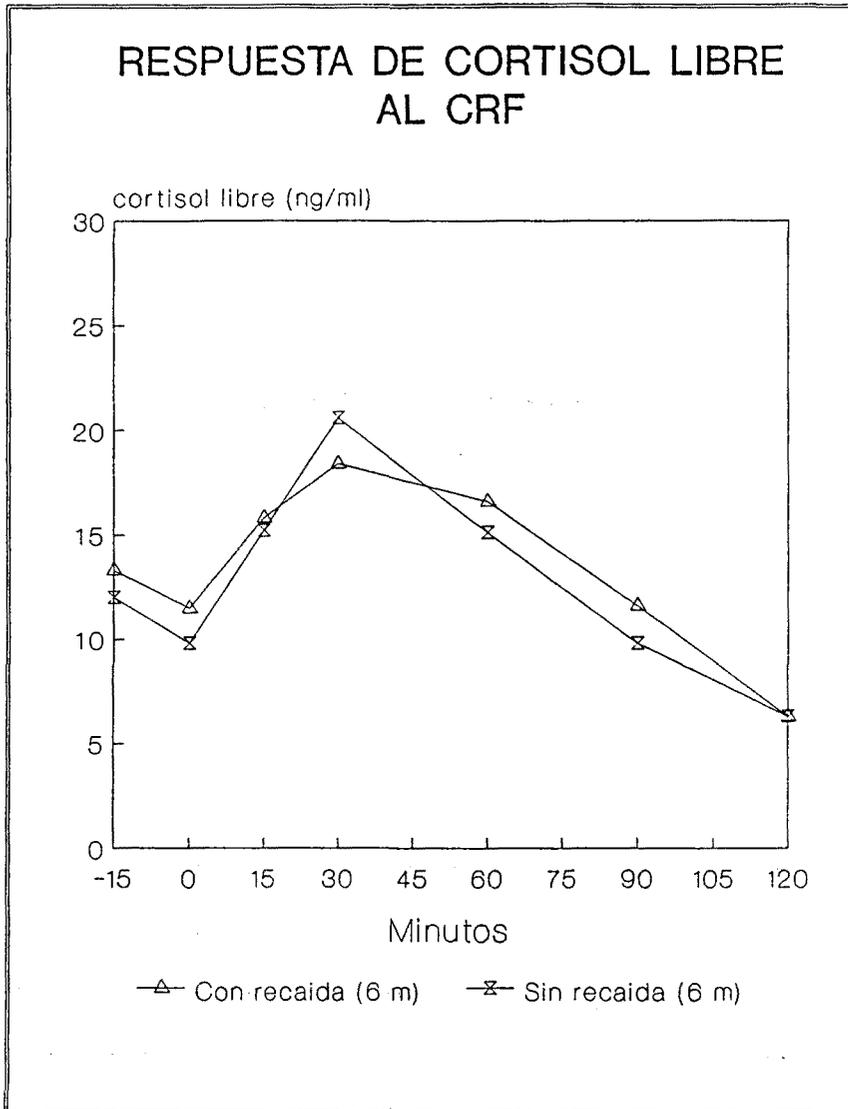
En general, las concentraciones medias de cortisol libre fueron discretamente más elevadas en el grupo de los pacientes que recayeron, salvo en la determinación de los 30 minutos. La tabla 35 muestra la comparación de medias transformadas de concentración de cortisol libre y demás parámetros entre los pacientes que recayeron a los 6 meses y los que no lo hicieron, junto con su significación estadística. La figura 45 ilustra estos datos.

Tabla 35

Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de cortisol libre entre los pacientes bipolares que recayeron y los que no recayeron a los 6 meses del test de estimulación con CRF.

	Con recaída a los 6 meses (N=16)		Sin recaída a los 6 meses (N=26)		t	p
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>		
Cortisol libre -15'	0.1470	0.548	-0.0315	0.658	0.88	0.386
Cortisol libre 0'	0.0157	0.536	-0.2558	0.678	1.31	0.200
Cortisol libre 15'	0.3149	0.581	0.2870	0.503	0.16	0.875
Cortisol libre 30'	0.4906	0.534	0.6428	0.422	-0.99	0.329
Cortisol libre 60'	0.3929	0.456	0.3231	0.444	0.47	0.639
Cortisol libre 90'	-0.0323	0.518	-0.1283	0.487	0.58	0.562
Cortisol libre 120'	-0.5348	0.360	-0.6088	0.539	0.47	0.643
Cortisol libre basal	0.0883	0.510	-0.1423	0.654	1.15	0.256
Cortisol libre pico	0.5848	0.483	0.6801	0.422	-0.65	0.520
Cortisol libre inc.	-0.5711	1.098	0.1104	0.593	-2.04	0.057
Area total	5.1324	0.432	5.1015	0.387	0.23	0.821
Area neta	3.9444	0.969	4.2266	0.954	-0.83	0.411

Figura 45



Comparación de las curvas medias de concentración de cortisol libre para bipolares con recaída y sin recaída a los 6 meses con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ ).

El examen de la significación de las diferencias muestra que únicamente existe una cierta tendencia hacia un mayor incremento de cortisol libre en los pacientes que no recayeron ( $p=0.057$ ).

### **2.3. COMPARACION ENTRE LOS BIPOLARES QUE RECAYERON Y LOS QUE NO RECAYERON A LOS 12 MESES DEL TEST DEL CRF**

A los 12 meses de seguimiento de la muestra de pacientes se reevaluaron los diversos parámetros biológicos obtenidos un año atrás mediante la prueba de estimulación con CRF, con el fin de comprobar la existencia de posibles diferencias entre los pacientes que habían recaído (22 pacientes, 15 por episodio maniaco y 7 por fase depresiva) y los que no habían recaído (20 pacientes).

#### **2.3.1. ACTH**

Las medias reales de concentración de ACTH para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo, con los parámetros basal, pico e incremento de concentración y las áreas total y neta bajo la curva de los bipolares que recayeron durante los primeros 12 meses tras pasar la prueba de estimulación con CRF pueden observarse en la tabla 36, junto con los valores correspondientes a los pacientes que no recayeron. Las medias de concentración plasmática de ACTH para todos los puntos de la curva concentración /tiempo fueron superiores en el grupo de pacientes que recayeron a lo largo del año posterior a la prueba. La tabla 37 muestra la comparación de medias transformadas de concentración de ACTH y demás parámetros entre los pacientes que recayeron a los 12 meses y los que no lo hicieron, junto con su significación estadística. La figura 46 ilustra ambas curvas.

Tabla 36

Medias de concentración de ACTH (pg/ml) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (pg/ml.min) de los pacientes bipolares que recayeron y de los que no recayeron a los 12 meses del test de estimulación con CRF.

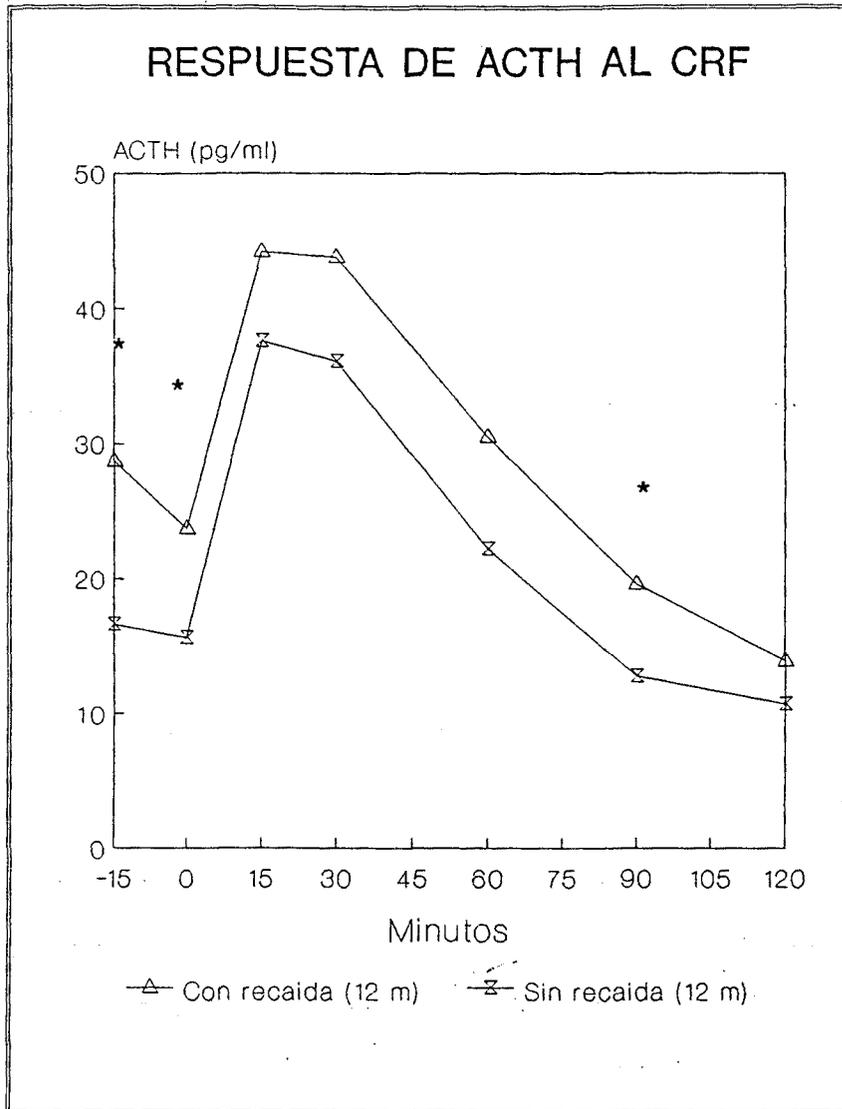
	Con recaída		Sin recaída	
	a los 12 meses		a los 12 meses	
	(N=22)		(N=20)	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
Acth -15'	28.66	21.45	16.64	6.89
Acth 0'	23.73	15.02	15.58	8.54
Acth 15'	44.23	28.21	37.57	12.75
Acth 30'	43.80	25.31	36.14	12.30
Acth 60'	30.47	20.60	22.17	8.23
Acth 90'	19.63	9.66	12.85	4.74
Acth 120'	13.89	6.47	10.70	2.70
Acth basal	26.20	17.43	15.96	7.31
Acth pico	49.09	30.38	39.40	12.50
Acth incremento	22.90	21.71	22.83	10.57
Area total	3968.59	2085.20	2976.00	866.44
Area neta	1567.16	1382.44	1515.75	654.37

Tabla 37

Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de ACTH entre los pacientes bipolares que recayeron y los que no recayeron a los 12 meses del test de estimulación con CRF.

	Con recaída		Sin recaída		t	p
	a los 12 meses		a los 12 meses			
	(N=22)		(N=20)			
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>		
Acth -15'	3.1646	0.616	2.7323	0.411	2.63	0.012
Acth 0'	2.9918	0.608	2.6301	0.478	2.08	0.045
Acth 15'	3.6022	0.630	3.5692	0.354	0.21	0.836
Acth 30'	3.6156	0.608	3.5289	0.360	0.56	0.580
Acth 60'	3.2235	0.653	3.0399	0.350	1.13	0.268
Acth 90'	2.8597	0.515	2.4955	0.344	2.63	0.012
Acth 120'	2.5309	0.463	2.3418	0.246	1.60	0.119
Acth basal	3.0988	0.585	2.6807	0.428	2.56	0.015
Acth pico	3.7120	0.625	3.6213	0.344	0.58	0.567
Acth inc.	2.7834	0.949	3.0145	0.515	-0.95	0.349
Area total	8.1444	0.568	7.9595	0.287	1.28	0.209
Area neta	7.0163	0.867	7.2301	0.459	-0.96	0.344

Figura 46



Comparación de las curvas medias de concentración de ACTH para bipolares con recaída y sin recaída a los 12 meses, con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ ).

Las diferencias entre los que recayeron y los que no fueron relevantes, a tenor del análisis estadístico, con una clara significación en algunos casos: como ocurría a los 6 meses del test, las concentraciones de ACTH antes de la infusión de CRF, en el momento de ésta y a los 90 minutos de la misma, fueron significativamente más elevadas en los pacientes que recayeron durante los 6 meses posteriores a la prueba. La concentración basal (media de las dos primeras) lógicamente también fue significativamente superior en el grupo de los que recayeron. No hubo diferencias respecto a las áreas bajo la curva. El tiempo de latencia del pico de ACTH tampoco mostró diferencias significativas entre ambos grupos (media de los que recayeron: 25; media de los que no recayeron: 22.5; U de Mann-Whitney: 180.0,  $p=0.3740$ ).

### 2.3.2. Cortisol

Las medias reales de concentración de cortisol total para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo, con los parámetros basal, pico e incremento de concentración y las áreas total y neta bajo la curva de los bipolares que recayeron durante los primeros 12 meses tras pasar la prueba de estimulación con CRF pueden observarse en la tabla 38, junto con los valores correspondientes a los pacientes que no recayeron. Las concentraciones de cortisol total fueron superiores en casi todos los puntos de la curva en los pacientes que habían recaído. Para examinar la significación de estas diferencias, se compararon las medias transformadas de concentración de cortisol total y demás parámetros entre los pacientes que habían recaído a los 12 meses y los que no lo habían hecho (tabla 39 y figura 47).

Tabla 38

Medias de concentración de cortisol (ug/dl) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (ug/dl.min) de los pacientes bipolares que recayeron y de los que no recayeron a los 12 meses del test de estimulación con CRF.

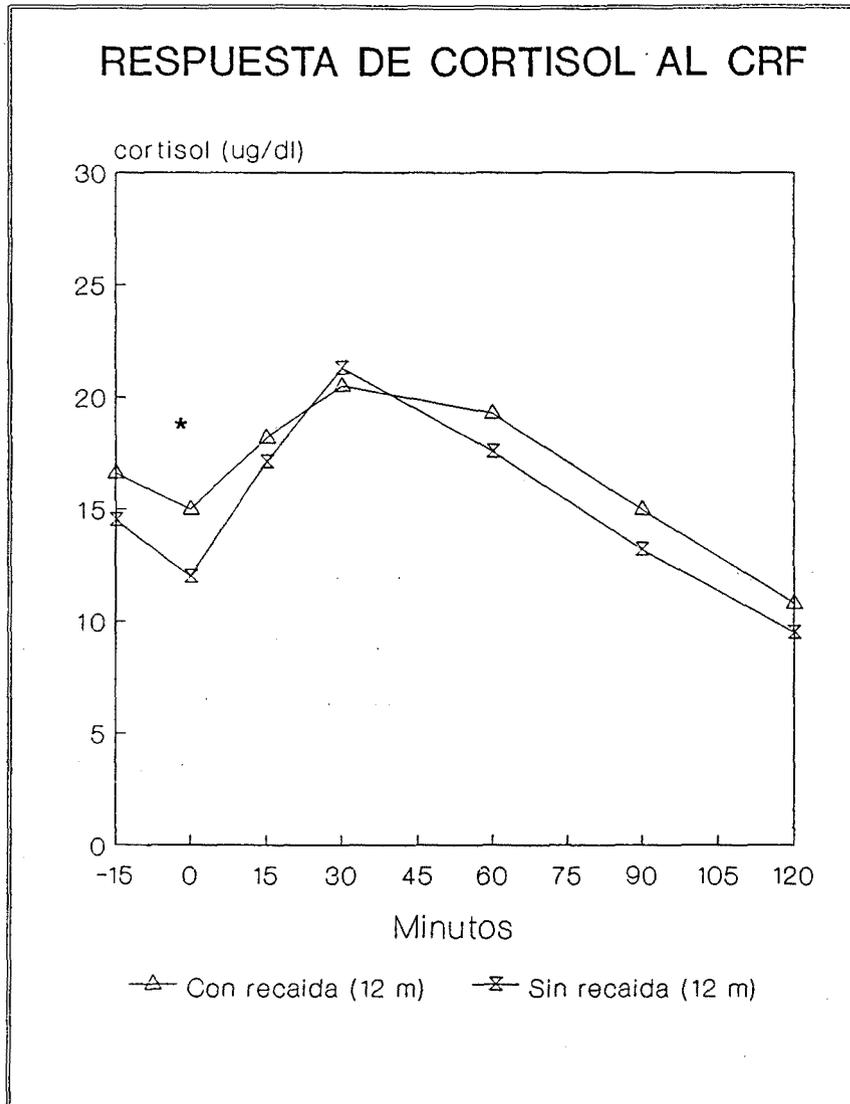
	Con recaída a los 12 meses (N=22)		Sin recaída a los 12 meses (N=20)	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
Cortisol -15'	16.65	4.78	13.95	6.07
Cortisol 0'	14.97	3.60	12.05	5.85
Cortisol 15'	18.21	4.77	17.12	5.22
Cortisol 30'	20.49	5.21	21.30	4.45
Cortisol 60'	19.35	5.33	17.59	4.38
Cortisol 90'	14.97	5.04	13.19	3.57
Cortisol 120'	10.78	3.08	9.48	3.57
Cortisol basal	15.81	3.94	12.89	5.74
Cortisol pico	21.47	5.26	21.60	4.43
Cortisol incremento	5.66	6.19	8.38	5.32
Area total	2275.26	497.20	2061.92	461.19
Area neta	852.24	531.24	875.17	389.60

Tabla 39

Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de cortisol entre los pacientes bipolares que recayeron y los que no recayeron a los 12 meses del test de estimulación con CRF.

	Con recaída a los 12 meses (N=22)		Sin recaída a los 12 meses (N=20)		t	p
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>		
Cortisol -15'	2.7707	0.303	2.5508	0.423	1.95	0.058
Cortisol 0'	2.6765	0.254	2.3906	0.447	2.47	0.020
Cortisol 15'	2.8683	0.268	2.7990	0.293	0.80	0.427
Cortisol 30'	2.9888	0.258	3.0374	0.214	-0.66	0.512
Cortisol 60'	2.9279	0.270	2.8369	0.256	1.12	0.270
Cortisol 90'	2.6575	0.314	2.5438	0.278	1.23	0.224
Cortisol 120'	2.3431	0.263	2.1826	0.377	1.60	0.118
Cortisol basal	2.7298	0.259	2.4695	0.427	2.32	0.028
Cortisol pico	3.0374	0.250	3.0521	0.212	-0.20	0.839
Cortisol inc.	1.6208	1.015	2.1300	0.513	-1.89	0.070
Area total	7.7081	0.211	7.6091	0.215	1.46	0.152
Area neta	6.6148	0.657	6.6455	0.578	-0.15	0.879

Figura 47



Comparación de las curvas medias de concentración de cortisol para bipolares con recaída y sin recaída a los 12 meses con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ ).

Hubo diferencias significativas en las concentraciones en el minuto cero y la basal. Sin alcanzar una significación de  $p < 0.05$ , se objetivó una tendencia a presentar valores superiores de cortisol total a los 15 minutos antes de la administración del CRF y menor incremento de concentración en los pacientes que recayeron. El tiempo de latencia del pico de cortisol no mostró diferencias significativas entre ambos grupos (media de los que recayeron: 27.3; media de los que no recayeron: 31.5; U de Mann-Whitney: 197.0,  $p = 0.5266$ ).

### **2.3.3. Transcortina**

La concentración plasmática media de la proteína transportadora del cortisol fue de 38.5 ng/ml en los pacientes bipolares que tuvieron una recaída y de 36 ng/ml en los que no la tuvieron, lo que supone una diferencia no significativa ( $t = 1.25$ ,  $p = 0.223$ ).

### **2.3.4. Cortisol libre**

Las medias reales de concentración de cortisol libre para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo, con los parámetros basal, pico e incremento de concentración y las áreas total y neta bajo la curva de los bipolares que recayeron durante los primeros 12 meses tras pasar la prueba de estimulación con CRF pueden observarse en la tabla 40, junto con los valores correspondientes a los pacientes que no recayeron.

Tabla 40

Medias de concentración de cortisol libre (ug/dl) para los distintos puntos de la curva concentración/tiempo y áreas bajo la curva (ug/dl.min) de los pacientes bipolares que recayeron y de los que no recayeron a los 12 meses del test de estimulación con CRF.

	Con recaída a los 12 meses (N=22)		Sin recaída a los 12 meses (N=20)	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
Cortisol libre -15'	1.39	0.72	1.11	0.93
Cortisol libre 0'	1.17	0.55	0.92	0.84
Cortisol libre 15'	1.57	0.83	1.52	0.89
Cortisol libre 30'	1.88	0.88	2.08	0.80
Cortisol libre 60'	1.66	0.96	1.47	0.59
Cortisol libre 90'	1.16	0.97	0.94	0.40
Cortisol libre 120'	0.67	0.35	0.58	0.31
Cortisol libre basal	1.26	0.60	0.99	0.83
Cortisol libre pico	2.04	0.02	2.14	0.81
Cortisol libre incremento	0.77	1.02	1.11	0.76
Area total	188.39	90.55	171.14	67.00
Area neta	73.38	86.07	77.32	51.78

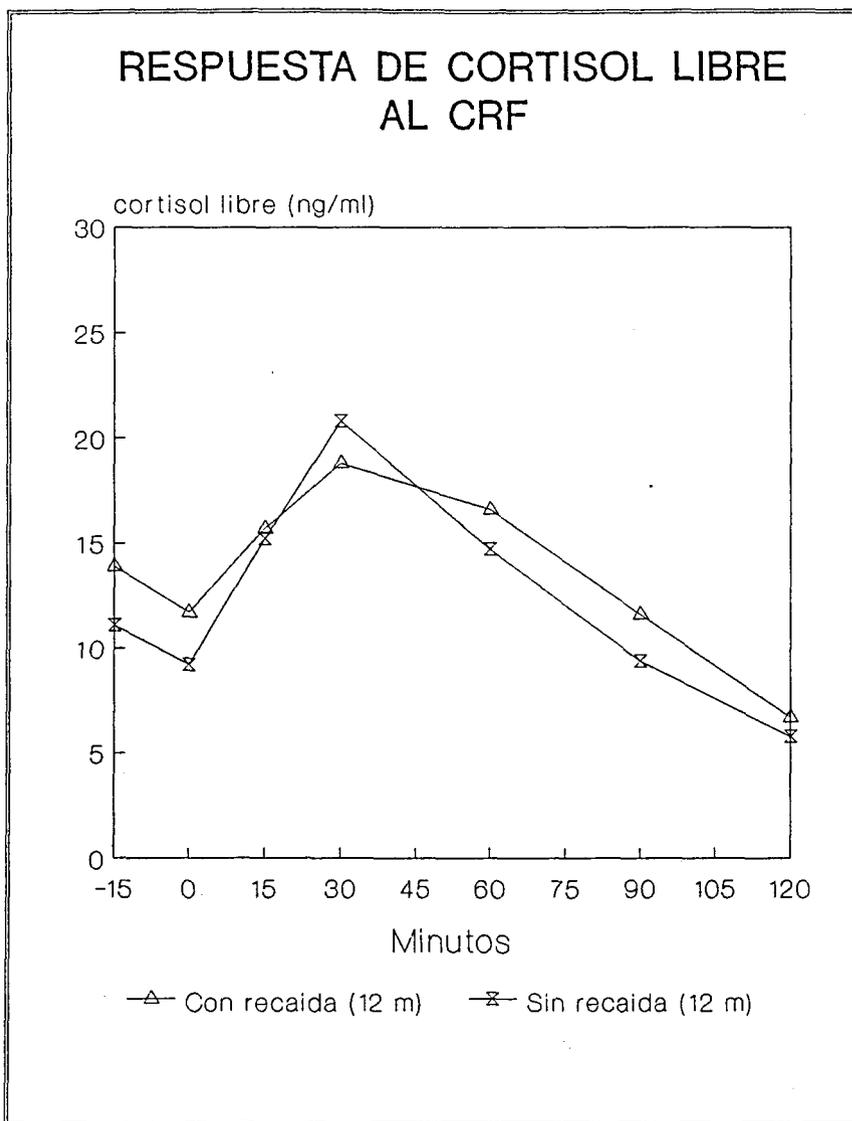
Exceptuando la concentración de cortisol libre a los 30 minutos de la infusión de CRF, que fue superior en el grupo de pacientes que no recayeron, los demás valores de cortisol fueron algo más altos en los pacientes que habían recaído a los 12 meses. Sin embargo, tanto el incremento como el área neta eran superiores en los pacientes que no recayeron. La tabla 41 muestra la comparación de medias transformadas de concentración de cortisol libre y demás parámetros entre los pacientes que recayeron a los 12 meses y los que no lo hicieron, junto con su significación estadística. Ninguno de los parámetros arrojó diferencias significativas, aunque hubo cierta tendencia a la significación respecto al cortisol libre en el momento de la infusión y al basal. La figura 48 muestra la comparación de los valores reales medios de ambas curvas, con la significación correspondiente a cada punto.

Tabla 41

Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de cortisol libre entre los pacientes bipolares que recayeron y los que no recayeron a los 12 meses del test de estimulación con CRF.

	Con recaída a los 12 meses (N=22)		Sin recaída a los 12 meses (N=20)		t	p
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>		
Cortisol libre -15'	0.1917	0.545	-0.1256	0.659	1.64	0.109
Cortisol libre 0'	-0.0377	0.519	-0.3557	0.695	1.99	0.054
Cortisol libre 15'	0.3153	0.543	0.2792	0.524	0.21	0.834
Cortisol libre 30'	0.5107	0.524	0.6617	0.399	-1.01	0.320
Cortisol libre 60'	0.3936	0.466	0.3041	0.427	0.62	0.536
Cortisol libre 90'	-0.0323	0.545	-0.1536	0.442	0.76	0.451
Cortisol libre 120'	-0.5027	0.430	-0.6651	0.514	1.06	0.296
Cortisol libre basal	0.1214	0.503	-0.2431	0.663	1.92	0.063
Cortisol libre pico	0.5994	0.487	0.6898	0.399	-0.63	0.531
Cortisol libre inc.	-0.4182	1.065	0.0853	0.597	-1.65	0.112
Area total	5.1473	0.425	5.0749	0.378	0.54	0.590
Area neta	3.9307	1.142	4.3183	0.646	-1.22	0.231

Figura 48



Comparación de las curvas medias de concentración de cortisol libre para bipolares con recaída y sin recaída a los 12 meses con las significaciones de las diferencias en los distintos puntos (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ ).



