

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

*Eduard Vieta i Pascual*

Tomo II

Edward A.

## 2.4. COMPARACION ENTRE LOS BIPOLARES QUE PRESENTARON UNA FASE MANIACA Y LOS QUE PRESENTARON UNA FASE DEPRESIVA DURANTE LOS 6 MESES POSTERIORES AL TEST DEL CRF

Con la intención de examinar eventuales diferencias en el patrón de respuesta de ACTH y cortisol a la infusión de CRF entre los pacientes que desarrollaron una fase maníaca y los que presentaron un episodio depresivo, se procedió a la comparación de ambos grupos.

### 2.4.1. ACTH

La tabla 42 muestra las medias de los distintos parámetros biológicos relacionados con la ACTH analizados para ambos grupos: los que presentaron manía y los que presentaron depresión en el período de 6 meses tras la prueba. Como es evidente ante el simple examen visual de las cifras de la tabla, los pacientes que desarrollaron una fase maníaca tenían una respuesta previa de ACTH muy superior a los que presentaron una depresión. La tabla 43 expresa los valores transformados y la significación correspondiente a la comparación entre ambos grupos para los parámetros relacionados con la ACTH.

El análisis estadístico indicó claramente que existían diferencias significativas en el patrón de respuesta al CRF entre los pacientes que desarrollaron una fase maníaca y los que desarrollaron una fase depresiva. Estas diferencias consistieron en valores más altos de concentración de ACTH para todos los puntos de la curva, mayor incremento de concentración y mayor área bajo la curva de ACTH en los pacientes que presentaron manía; o dicho al revés, valores menores y curva más aplanada en los pacientes que presentaron una fase depresiva. No hubo diferencias respecto al tiempo de latencia del pico

de ACTH (media de los que sufrieron una fase maniaca: 27 minutos; media de los que presentaron depresión: 18 minutos; U de Mann-Whitney: 16.5,  $p=0.3097$ ).

La figura 49 compara el perfil medio de respuesta de ACTH de los que tuvieron una fase maniaca y los que la tuvieron depresiva, con las significaciones correspondientes.

Tabla 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 maniaca y de los que presentaron una fase depresiva durante los 6 meses posteriores al test de estimulación con CRF.

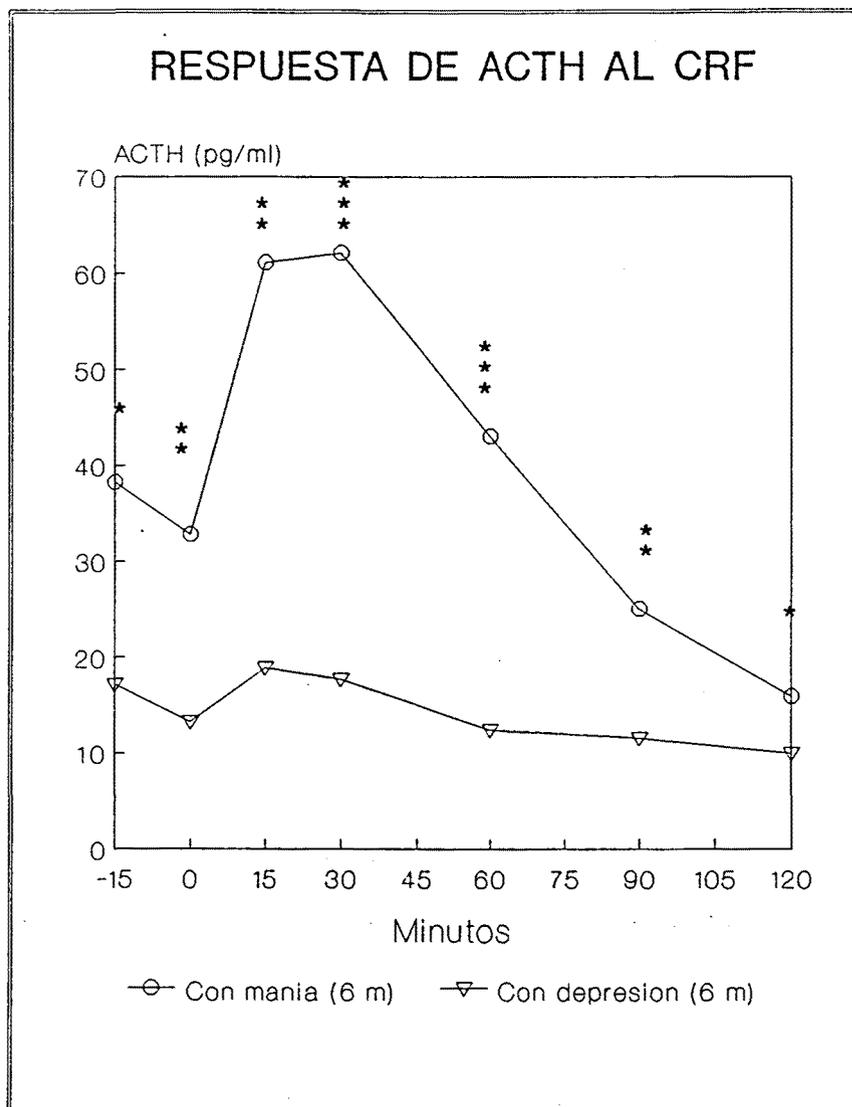
	Con fase maniaca a los 6 meses (N=10)		Con fase depresiva a los 6 meses (N=6)	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
	Acth -15'	38.33	27.20	17.20
Acth 0'	32.77	16.06	13.26	7.53
Acth 15'	61.12	28.52	18.88	7.11
Acth 30'	62.08	24.35	17.70	5.99
Acth 60'	43.03	22.53	12.44	5.86
Acth 90'	25.01	9.43	11.64	5.95
Acth 120'	15.89	5.25	10.00	4.96
Acth basal	35.55	20.40	15.23	8.84
Acth pico	68.75	29.96	19.88	6.43
Acth incremento	33.20	25.08	4.65	3.58
Area total	5372.17	1898.89	1881.75	823.01
Area neta	2172.67	1702.05	511.05	223.04

Tabla 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.

	Con fase maníaca a los 6 meses (N=10)		Con fase depresiva a los 6 meses (N=6)			
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<i>t</i>	<i>p</i>
Acth -15'	3.4727	0.598	2.7148	0.564	2.35	0.035
Acth 0'	3.3908	0.460	2.4754	0.503	3.53	0.004
Acth 15'	4.0070	0.498	2.8833	0.367	4.45	0.001
Acth 30'	4.0533	0.422	2.8196	0.383	5.49	0.000
Acth 60'	3.6704	0.423	2.4288	0.483	5.13	0.000
Acth 90'	3.1631	0.347	2.3521	0.507	3.67	0.003
Acth 120'	2.7179	0.328	2.2105	0.475	2.44	0.030
Acth basal	3.4621	0.460	2.6044	0.531	3.24	0.006
Acth pico	4.1346	0.478	2.9485	0.320	4.97	0.000
Acth inc.	3.1287	1.039	1.7649	0.311	2.52	0.027
Area total	8.5304	0.366	7.4644	0.434	5.01	0.000
Area neta	7.3530	0.929	6.1487	0.491	2.68	0.019

Figura 49



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

#### 2.4.2. Cortisol

La tabla 44 muestra las medias de los distintos parámetros biológicos relacionados con el cortisol total analizados para ambos grupos: los que presentaron manía y los que presentaron depresión en el período de 6 meses tras la prueba. Los valores medios de concentración de cortisol fueron más altos en general en el grupo de los que recayeron en forma de manía, así como el incremento y las áreas bajo la curva. Para analizar la significación de estas diferencias, se procedió una vez más, como se expresa en la tabla 45, a comparar mediante la prueba de Student los valores medios transformados logarítmicamente.

Sólo resultó significativa la diferencia respecto a la concentración de cortisol a los 15 y a los 30 minutos de la administración del CRF, aunque otros parámetros se acercaron a la significación. No así el tiempo de latencia del pico de cortisol (media del primer grupo: 27 minutos; media del segundo: 30 minutos;  $U=28.0$ ,  $p=0.8749$ ).

La figura 50 compara ambas curvas en sus valores reales con la significación correspondiente a los valores transformados.

Tabla 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 maniaca y de los que presentaron una fase depresiva durante los 6 meses posteriores al test de estimulación con CRF.

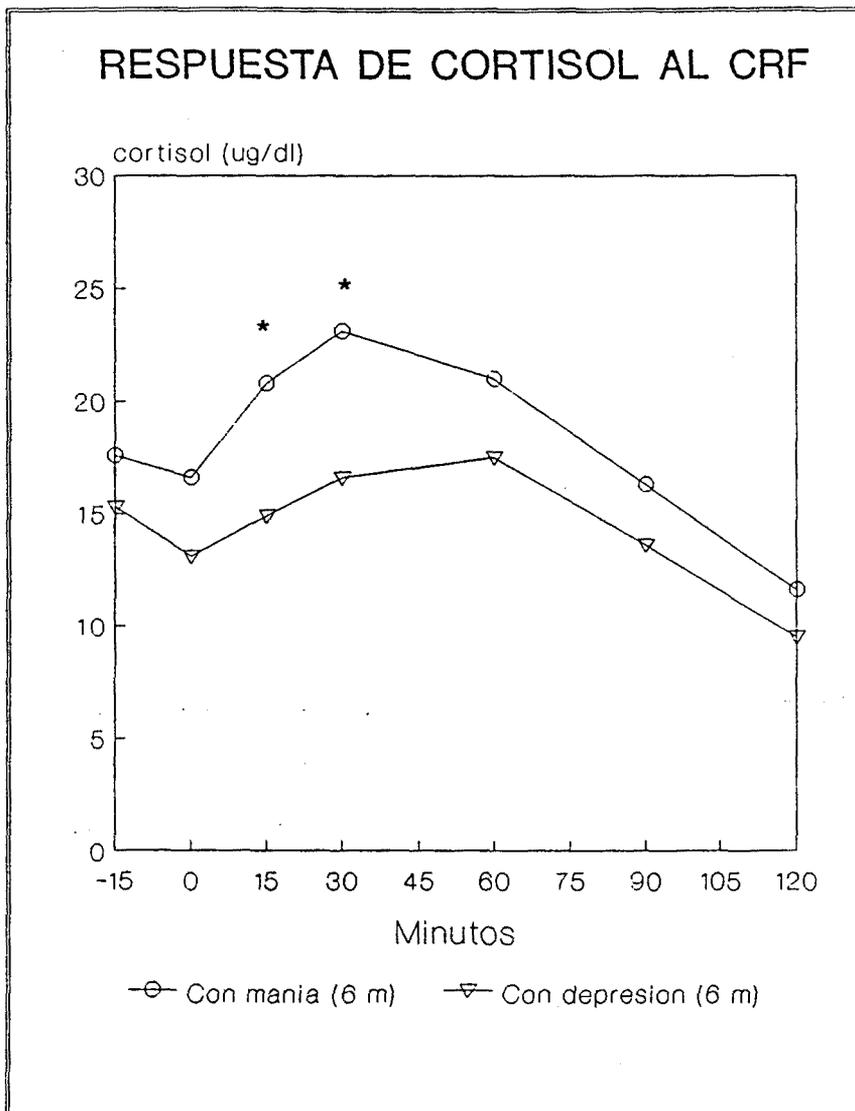
	Con fase maniaca a los 6 meses (N=10)		Con fase depresiva a los 6 meses (N=6)	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
Cortisol -15'	17.58	5.40	15.30	2.96
Cortisol 0'	16.56	3.59	13.12	2.98
Cortisol 15'	20.83	4.91	14.87	3.65
Cortisol 30'	23.12	5.39	16.63	3.71
Cortisol 60'	21.03	6.21	17.47	4.12
Cortisol 90'	16.34	5.90	13.57	3.61
Cortisol 120'	11.62	3.11	9.50	1.61
Cortisol basal	17.07	4.18	14.21	2.87
Cortisol pico	23.75	5.92	18.52	4.07
Cortisol incremento	6.68	6.34	4.31	5.70
Area total	2508.30	581.80	1982.25	230.97
Area neta	972.00	594.55	703.50	387.50

Tabla 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.

	Con fase maníaca a los 6 meses (N=10)		Con fase depresiva a los 6 meses (N=6)			
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<i>t</i>	<i>p</i>
Cortisol -15'	2.8204	0.329	2.7128	0.188	0.73	0.480
Cortisol 0'	2.7855	0.220	2.5520	0.230	2.02	0.063
Cortisol 15'	3.0084	0.257	2.6745	0.243	2.57	0.022
Cortisol 30'	3.1136	0.253	2.7935	0.200	2.64	0.020
Cortisol 60'	3.0069	0.295	2.8382	0.228	1.20	0.251
Cortisol 90'	2.7431	0.324	2.5789	0.262	1.05	0.313
Cortisol 120'	2.4228	0.253	2.2389	0.175	1.56	0.141
Cortisol basal	2.8104	0.245	2.6375	0.196	1.47	0.165
Cortisol pico	3.1365	0.271	2.8997	0.210	1.83	0.089
Cortisol inc.	1.3520	1.211	1.8604	0.606	-0.79	0.447
Area total	7.8021	0.240	7.5865	0.114	2.05	0.060
Area neta	6.7061	0.628	6.3639	0.762	0.98	0.346

Figura 50



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

### 2.4.3. Transcortina

La concentración plasmática media de la proteína transportadora del cortisol fue de 39.2 ng/ml en los pacientes bipolares que tuvieron una fase maníaca y de 40.8 ng/ml en los que tuvieron una fase depresiva, diferencia que no resultó significativa ( $t=-0.33$ ,  $p=0.746$ ).

### 2.4.4. Cortisol libre

La tabla 46 muestra las medias de los distintos parámetros biológicos relacionados con el cortisol libre analizados para ambos grupos: los que presentaron manía y los que presentaron depresión en el período de 6 meses tras la prueba.

Las concentraciones de cortisol libre fueron en general más elevadas en los pacientes que presentaron manía. La tabla 47 expresa los valores transformados y la significación correspondiente a la comparación entre ambos grupos.

La concentración de cortisol libre fue significativamente mayor en el grupo primero (manía) a los 15 y a los 30 minutos de la estimulación. Los pacientes que desarrollaron una fase maníaca también tenían picos más altos de concentración de cortisol libre y una mayor área total bajo la curva que los que se deprimieron.

La figura 51 ilustra estos datos.

Tabla 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.

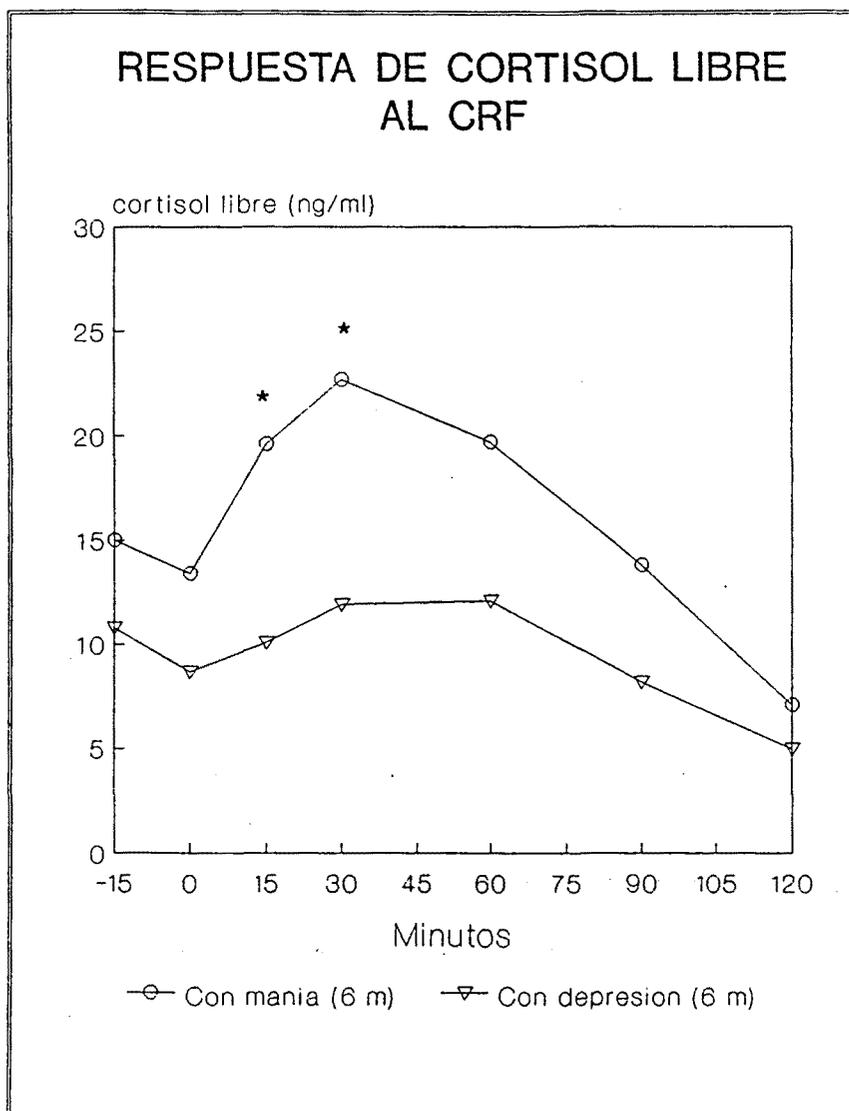
	Con fase maníaca a los 6 meses (N=10)		Con fase depresiva a los 6 meses (N=6)	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
Cortisol libre -15'	1.50	0.86	1.08	0.51
Cortisol libre 0'	1.34	0.61	0.87	0.42
Cortisol libre 15'	1.96	0.89	1.01	0.37
Cortisol libre 30'	2.27	0.85	1.19	0.38
Cortisol libre 60'	1.97	1.25	1.21	0.16
Cortisol libre 90'	1.38	1.32	0.82	0.20
Cortisol libre 120'	0.71	0.30	0.50	0.11
Cortisol libre basal	1.40	0.69	0.97	0.46
Cortisol libre pico	2.46	1.17	1.34	0.19
Cortisol libre incremento	1.06	1.21	0.36	0.51
Area total	223.14	111.21	131.65	17.10
Area neta	95.45	112.14	43.57	33.57

Tabla 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.

	Con fase maníaca a los 6 meses (N=10)		Con fase depresiva a los 6 meses (N=6)		t	p
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>		
Cortisol libre -15'	0.2510	0.600	-0.0091	0.464	0.89	0.387
Cortisol libre 0'	0.1906	0.485	-0.2467	0.538	1.64	0.125
Cortisol libre 15'	0.5678	0.516	-0.0645	0.481	2.39	0.033
Cortisol libre 30'	0.7385	0.470	0.1187	0.410	2.63	0.021
Cortisol libre 60'	0.5352	0.544	0.1795	0.136	1.88	0.092
Cortisol libre 90'	0.0959	0.619	-0.2245	0.256	1.19	0.255
Cortisol libre 120'	-0.4211	0.401	-0.7054	0.218	1.58	0.139
Cortisol libre basal	0.2292	0.500	-0.1230	0.490	1.35	0.201
Cortisol libre pico	0.7860	0.531	0.2830	0.140	2.70	0.023
Cortisol libre inc.	-0.6199	1.321	-0.4613	0.380	-0.23	0.822
Area total	5.3060	0.478	4.8719	0.146	2.55	0.029
Area neta	4.0161	1.098	3.8154	0.779	0.36	0.726

Figura 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 (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ ).

## 2.5. COMPARACION ENTRE LOS BIPOLARES QUE PRESENTARON UNA FASE MANIACA Y LOS QUE PRESENTARON UNA FASE DEPRESIVA DURANTE LOS 12 MESES POSTERIORES AL TEST DEL CRF

### 2.5.1. ACTH

La tabla 48 muestra las medias de los distintos parámetros biológicos relacionados con la concentración de ACTH para los pacientes que presentaron manía y los que presentaron depresión en el período de 12 meses tras la prueba. Todos los parámetros se hallaban más elevados en los pacientes que presentaron una recaída en forma de síntomas maniacos. Para determinar si estas diferencias eran significativas, se procedió a la comparación de medias de valores transformados, tal como se expone en la tabla 49.

Las diferencias resultaron significativas para todos los puntos de la curva, el incremento y las áreas. El tiempo de latencia del pico no fue distinto en ambos grupos, con una media de los pacientes que desarrollaron manía de 27 minutos y una media en los que desarrollaron depresión de 20 minutos ( $U=32.5$ ,  $p=0.3403$ ).

Ambas curvas pueden observarse, junto con la significación de las diferencias para cada punto, en la figura 52.

Tabla 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 maníaca y de los que presentaron una fase depresiva durante los 12 meses posteriores al test de estimulación con CRF.

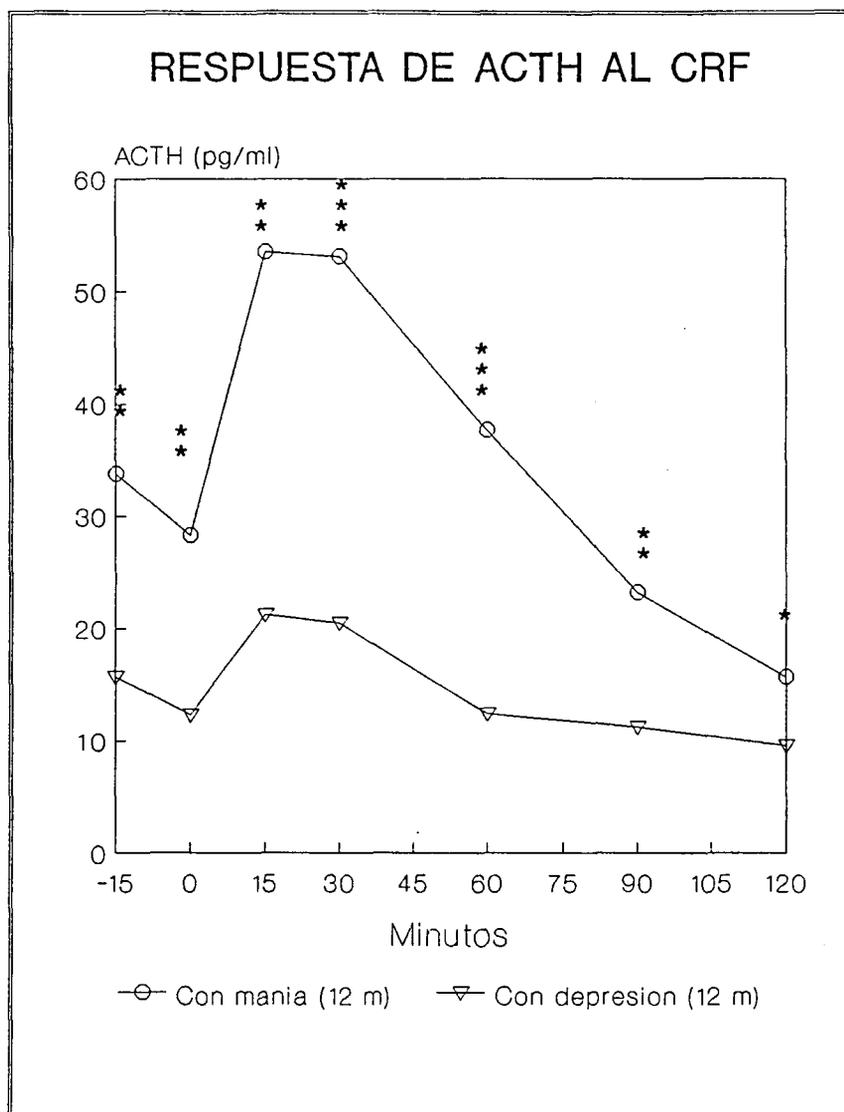
	Con fase maníaca		Con fase depresiva	
	a los 12 meses		a los 12 meses	
	(N=15)		(N=7)	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
Acth -15'	33.83	22.87	15.75	9.79
Acth 0'	28.31	15.03	12.30	7.14
Acth 15'	53.46	28.15	21.17	8.47
Acth 30'	53.12	23.71	20.50	8.70
Acth 60'	37.70	20.01	12.40	5.24
Acth 90'	23.23	8.88	11.25	5.41
Acth 120'	15.74	6.40	9.58	4.55
Acth basal	31.07	17.89	14.02	8.44
Acth pico	59.81	29.40	22.32	8.29
Acth incremento	28.74	22.66	8.29	9.48
Area total	4840.29	1847.23	1934.62	305.14
Area neta	1950.64	1479.84	672.37	442.66

Tabla 49

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 12 meses posteriores al test de estimulación con CRF.

	Con fase maníaca a los 12 meses (N=15)		Con fase depresiva a los 12 meses (N=7)			
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<i>t</i>	<i>p</i>
Acth -15'	3.3828	0.504	2.6190	0.557	3.05	0.007
Acth 0'	3.2291	0.482	2.3986	0.487	3.56	0.002
Acth 15'	3.8497	0.528	2.9835	0.410	3.59	0.002
Acth 30'	3.8859	0.426	2.9398	0.452	4.53	0.000
Acth 60'	3.5365	0.418	2.4409	0.433	5.37	0.000
Acth 90'	3.0860	0.352	2.3317	0.456	4.03	0.001
Acth 120'	2.6821	0.399	2.1779	0.432	2.53	0.021
Acth basal	3.3316	0.435	2.5169	0.521	3.67	0.002
Acth pico	3.9779	0.494	3.0473	0.374	4.14	0.001
Acth inc.	3.0221	0.909	2.0673	0.728	2.12	0.048
Area total	8.4194	0.374	7.5030	0.400	4.93	0.000
Area neta	7.3060	0.799	6.3404	0.643	2.61	0.018

Figura 52



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

### 2.5.2. Cortisol

Las medias de concentración de cortisol fueron también más altas en los pacientes con manía posterior, tal como refleja la tabla 50. La tabla 51 analiza la significación estadística de las diferencias de concentración de cortisol.

La concentración de cortisol en los minutos 0 y 15 fue significativamente superior en los pacientes que sufrieron una fase maníaca dentro de los 12 meses posteriores al test. También fue superior el cortisol basal. No así el tiempo de latencia del pico, que en el primer grupo fue de 26 minutos y en el segundo de 30 ( $U=47.5$   $p=0.7309$ ).

La figura 53 ilustra estos datos.

Tabla 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 maníaca y de los que presentaron una fase depresiva durante los 12 meses posteriores al test de estimulación con CRF.

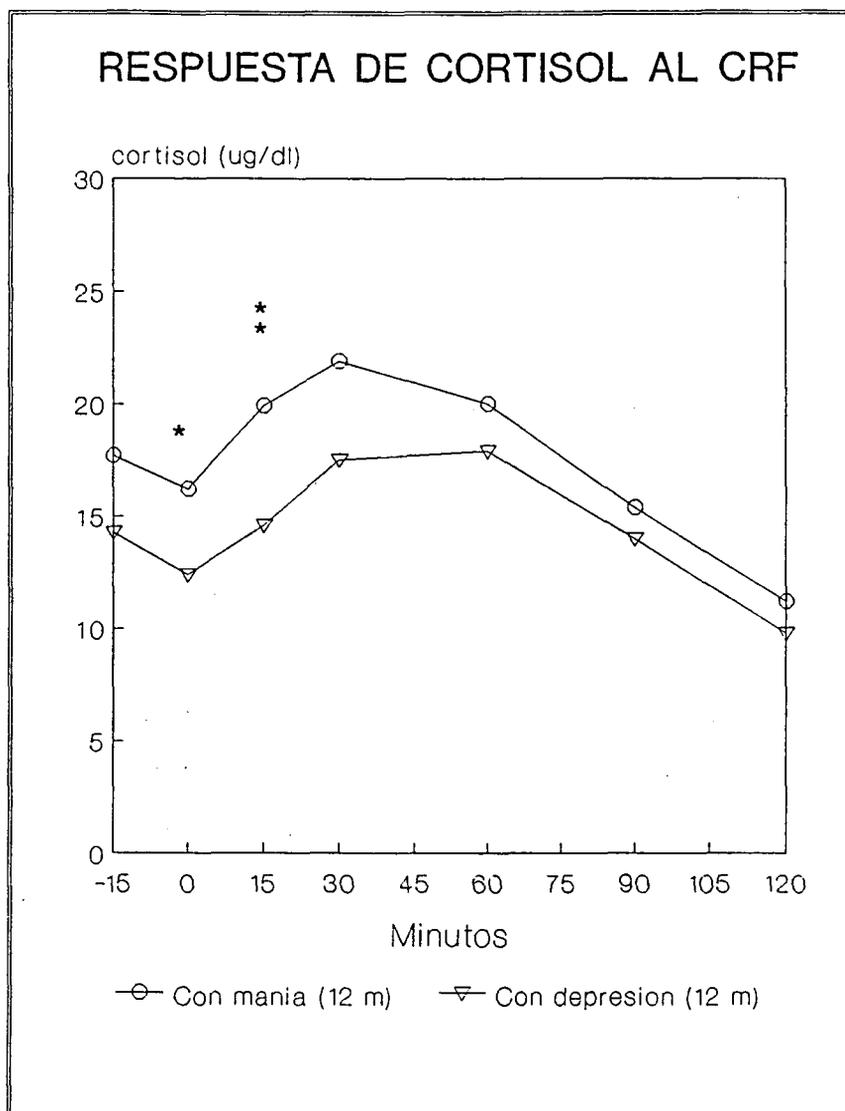
	Con fase maníaca a los 12 meses (N=15)		Con fase depresiva a los 12 meses (N=7)	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
Cortisol -15'	17.75	4.90	14.30	3.78
Cortisol 0'	16.17	3.15	12.40	3.32
Cortisol 15'	19.88	4.45	14.63	3.39
Cortisol 30'	21.88	5.19	17.53	4.13
Cortisol 60'	20.02	5.87	17.93	3.95
Cortisol 90'	15.41	5.67	14.03	3.52
Cortisol 120'	11.25	3.51	9.79	1.65
Cortisol basal	16.96	3.70	13.35	3.46
Cortisol pico	22.56	5.52	19.14	4.06
Cortisol incremento	5.60	6.27	5.79	6.52
Area total	2397.85	546.26	2012.57	225.59
Area neta	871.45	577.70	811.07	454.01

Tabla 51

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 12 meses posteriores al test de estimulación con CRF.

	Con fase maníaca a los 12 meses (N=15)		Con fase depresiva a los 12 meses (N=7)		t	p
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>		
Cortisol -15'	2.8376	0.297	2.6276	0.283	1.57	0.133
Cortisol 0'	2.7652	0.196	2.4862	0.273	2.75	0.012
Cortisol 15'	2.9651	0.233	2.6610	0.224	2.88	0.009
Cortisol 30'	3.0574	0.251	2.8417	0.223	1.94	0.067
Cortisol 60'	2.9570	0.292	2.8656	0.220	0.73	0.472
Cortisol 90'	2.6779	0.345	2.6135	0.256	0.44	0.666
Cortisol 120'	2.3782	0.294	2.2679	0.177	0.91	0.373
Cortisol basal	2.8084	0.220	2.5613	0.269	2.29	0.033
Cortisol pico	3.0863	0.258	2.9328	0.211	1.37	0.186
Cortisol inc.	1.4650	1.108	2.0259	0.642	-1.05	0.308
Area total	7.7577	0.231	7.6018	0.112	1.68	0.109
Area neta	6.6745	0.612	6.4953	0.777	0.58	0.569

Figura 53



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

### 2.5.3. Transcortina

La concentración plasmática media de transcortina fue de 37.9 ng/ml en los pacientes bipolares que tuvieron una fase maníaca y de 39.6 ng/ml en los que tuvieron una fase depresiva, diferencia que no resultó significativa ( $t=-0.42$ ,  $p=0.677$ ).

### 2.5.4. Cortisol libre

La comparación entre quienes presentaron manía y quienes presentaron depresión, en lo que se refiere a la concentración de la fracción libre del cortisol, se ofrece en la tabla 52. La tabla siguiente (tabla 53) muestra la comparación de medias transformadas.

También en este caso, como indica la tabla 53, la concentración de cortisol libre en los minutos 0 y 15 fue significativamente superior en los pacientes que sufrieron una fase maníaca dentro de los 12 meses posteriores al test. También fue superior el cortisol basal. Gráficamente, la figura 54 señala estos hallazgos.

Tabla 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 maniáca y de los que presentaron una fase depresiva durante los 12 meses posteriores al test de estimulación con CRF.

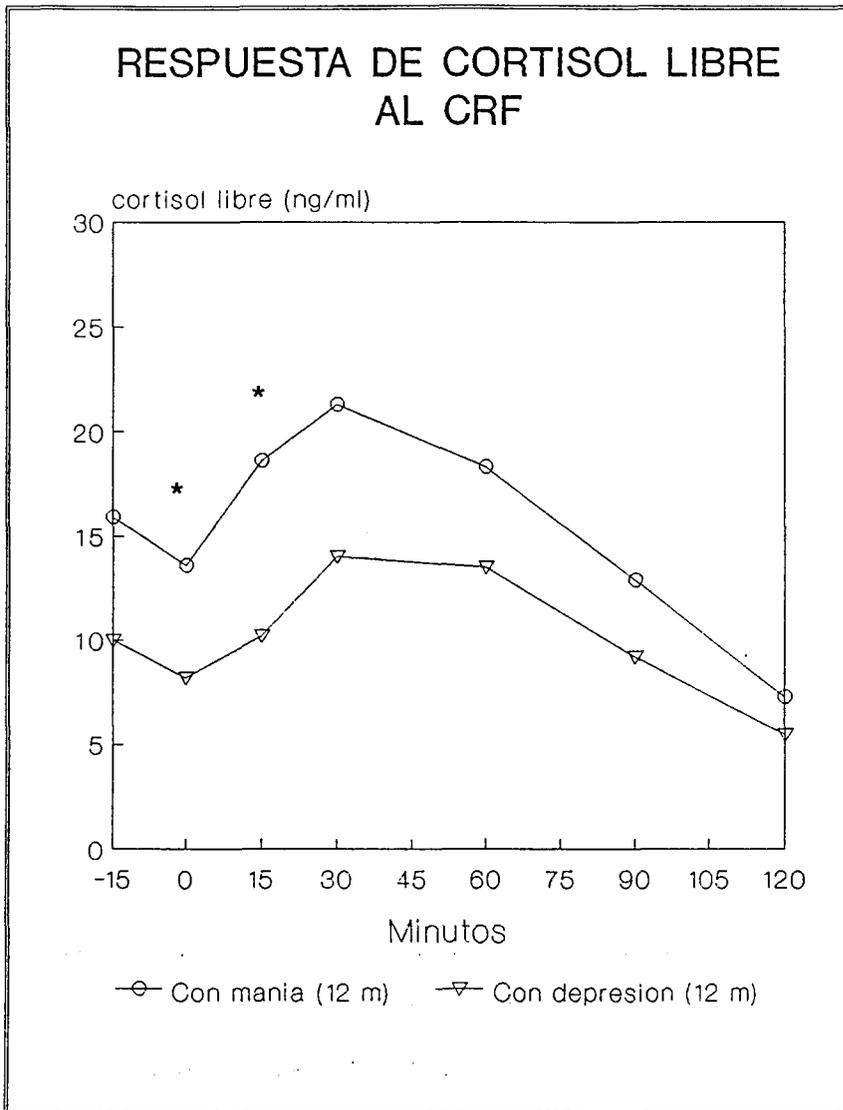
	Con fase maniáca a los 12 meses (N=15)		Con fase depresiva a los 12 meses (N=7)	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
Cortisol libre -15'	1.59	0.75	1.00	0.51
Cortisol libre 0'	1.36	0.54	0.82	0.40
Cortisol libre 15'	1.86	0.87	1.02	0.34
Cortisol libre 30'	2.13	0.90	1.40	0.66
Cortisol libre 60'	1.83	1.13	1.35	0.41
Cortisol libre 90'	1.29	1.17	0.92	0.32
Cortisol libre 120'	0.73	0.41	0.55	0.16
Cortisol libre basal	1.46	0.59	0.91	0.45
Cortisol libre pico	2.31	1.13	1.53	0.53
Cortisol libre incremento	0.86	1.14	0.62	0.82
Area total	212.77	102.77	143.13	34.15
Area neta	80.07	100.31	60.96	55.28

Tabla 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.

	Con fase maníaca a los 12 meses (N=15)		Con fase depresiva a los 12 meses (N=7)		<i>t</i>	<i>p</i>
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>		
Cortisol libre -15'	0.3484	0.526	-0.0992	0.486	1.86	0.079
Cortisol libre 0'	0.2235	0.431	-0.3075	0.517	2.45	0.024
Cortisol libre 15'	0.5127	0.498	-0.0513	0.441	2.51	0.022
Cortisol libre 30'	0.6552	0.497	0.2422	0.497	1.77	0.093
Cortisol libre 60'	0.4615	0.543	0.2675	0.264	0.88	0.389
Cortisol libre 90'	0.0214	0.636	-0.1319	0.338	0.59	0.563
Cortisol libre 120'	-0.4338	0.489	-0.6306	0.281	0.97	0.343
Cortisol libre basal	0.2941	0.434	-0.1991	0.490	2.32	0.032
Cortisol libre pico	0.7159	0.538	0.3831	0.294	1.51	0.149
Cortisol libre inc.	-0.5103	1.228	-0.2155	0.641	-0.50	0.625
Area total	5.2583	0.471	4.9411	0.227	1.67	0.113
Area neta	3.8807	1.288	4.0308	0.874	-0.26	0.802

Figura 54



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

## **2.6. COMPARACION ENTRE LOS BIPOLARES QUE PRESENTARON UNA FASE MANIACA Y LOS QUE NO RECAYERON DURANTE LOS 6 MESES POSTERIORES AL TEST DEL CRF**

Dado que, a partir del análisis comparativo de los pacientes con fase maníaca y los que presentaron una fase depresiva, se objetivaron diferencias significativas entre ambos grupos, se procedió a compararlos por separado con el grupo de pacientes que no recayeron. Cabía la posibilidad de que parte de los efectos de un tipo y otro de recaída se anularan entre sí al analizar conjuntamente pacientes recaídos y compararlos con no recaídos, como se ha hecho con anterioridad. Interesaba, asimismo, comprobar si la tendencia a presentar mayores concentraciones de algunas hormonas en los pacientes que desarrollaron una fase maníaca persistía al compararlos con los que no recayeron, y si el fenómeno inverso era aplicable a los que presentaron depresión.

### **2.6.1. ACTH**

Para verificar la existencia de posibles diferencias en la respuesta de ACTH al CRF entre pacientes que presentaron una fase maníaca y pacientes que no recayeron en los 6 meses posteriores a la prueba de estimulación, se procedió a calcular las medias de ambos grupos y a determinar la significación de las diferencias. La tabla 54 muestra las medias. Los pacientes que presentaron manía tenían, en el momento de practicárseles la prueba del CRF, niveles más elevados de respuesta concentración de ACTH que los que se mantuvieron eutímicos. La tabla 55 muestra la significación de las diferencias.

Las diferencias fueron claramente significativas para todos los puntos de la curva, para la concentración basal y para el pico de

concentración, así como para el cálculo del área total bajo la curva, pero no para el incremento de concentración ni el área neta bajo la curva. Tampoco lo fueron para el tiempo de latencia del pico de concentración (medias 27 y 23.7 minutos para cada grupo,  $U=112$ ,  $p=0.5426$ ). La figura 55 resume gráficamente ambas tablas.

Tabla 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 maniaca y de los que no recayeron durante los 6 meses posteriores al test de estimulación con CRF.

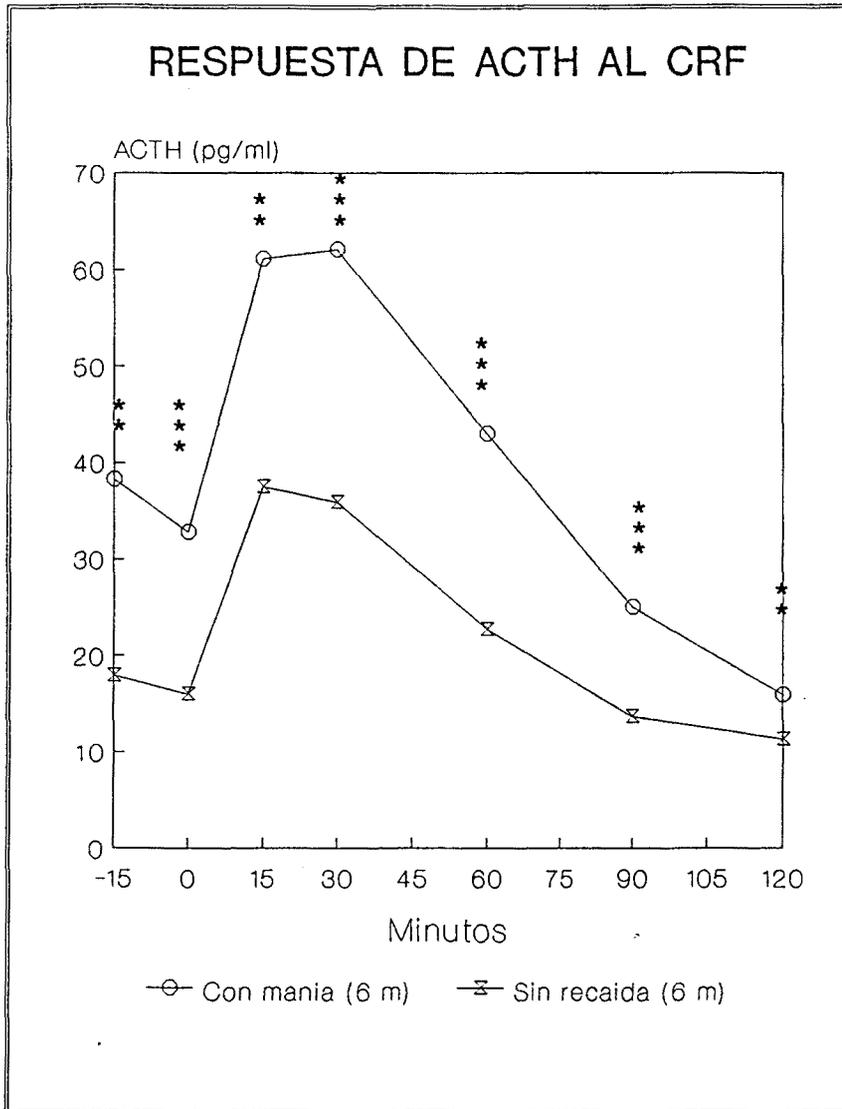
	Con fase maniaca a los 6 meses (N=10)		Sin recaída a los 6 meses (N=26)	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
Acth -15'	38.33	27.20	17.90	7.26
Acth 0'	32.77	16.06	16.02	8.39
Acth 15'	61.12	28.52	37.49	14.32
Acth 30'	62.08	24.35	35.90	10.97
Acth 60'	43.03	22.53	22.73	8.20
Acth 90'	25.01	9.43	13.66	5.31
Acth 120'	15.89	5.25	11.35	4.66
Acth basal	35.55	20.40	16.87	7.42
Acth pico	68.75	29.96	39.70	13.63
Acth incremento	33.20	25.08	22.38	11.17
Area total	5372.17	1898.89	3035.18	864.30
Area neta	2172.67	1702.05	1493.25	602.93

Tabla 55

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 6 meses posteriores al test de estimulación con CRF.

	Con fase maniaca a los 6 meses (N=10)		Sin recaída a los 6 meses (N=26)		t	p
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>		
Acth -15'	3.4727	0.598	2.8000	0.430	3.76	0.001
Acth 0'	3.3908	0.460	2.6606	0.475	4.14	0.000
Acth 15'	4.0070	0.498	3.5594	0.364	2.98	0.005
Acth 30'	4.0533	0.422	3.5336	0.320	3.99	0.000
Acth 60'	3.6704	0.423	3.0632	0.356	4.35	0.000
Acth 90'	3.1631	0.347	2.5485	0.365	4.56	0.000
Acth 120'	2.7179	0.328	2.3700	0.329	2.81	0.008
Acth basal	3.4621	0.460	2.7346	0.437	4.38	0.000
Acth pico	4.1346	0.478	3.6265	0.340	3.58	0.001
Acth inc.	3.1287	1.039	2.9839	0.523	0.42	0.683
Area total	8.5304	0.366	7.9798	0.284	4.69	0.000
Area neta	7.3530	0.929	7.2258	0.430	0.41	0.687

Figura 55



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

### 2.6.2. Cortisol

La tabla 56 indica las medias de respuesta de cortisol de los pacientes con posterior fase maníaca y de pacientes con remisión persistente a los 6 meses. Las concentraciones de cortisol fueron también superiores en toda la curva en el grupo de pacientes que recayeron en forma de fase maníaca. Sólo el incremento fue superior en el segundo grupo. La tabla 57 analiza la significación de las diferencias entre unos y otros.

Sólo alcanzaron significación estadística las concentraciones de cortisol en el momento de la infusión de CRF, la siguiente y la basal, así como el área total bajo la curva de cortisol. Las diferencias en el tiempo de latencia del pico no fueron estadísticamente significativas (media de los que hicieron una fase maníaca 27 minutos, media de los que no recayeron 30,  $U=120.5$ ,  $p=0.7413$ ). La figura 56 resume gráficamente ambas tablas.

Tabla 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 maniaca y de los que no recayeron durante los 6 meses posteriores al test de estimulación con CRF.

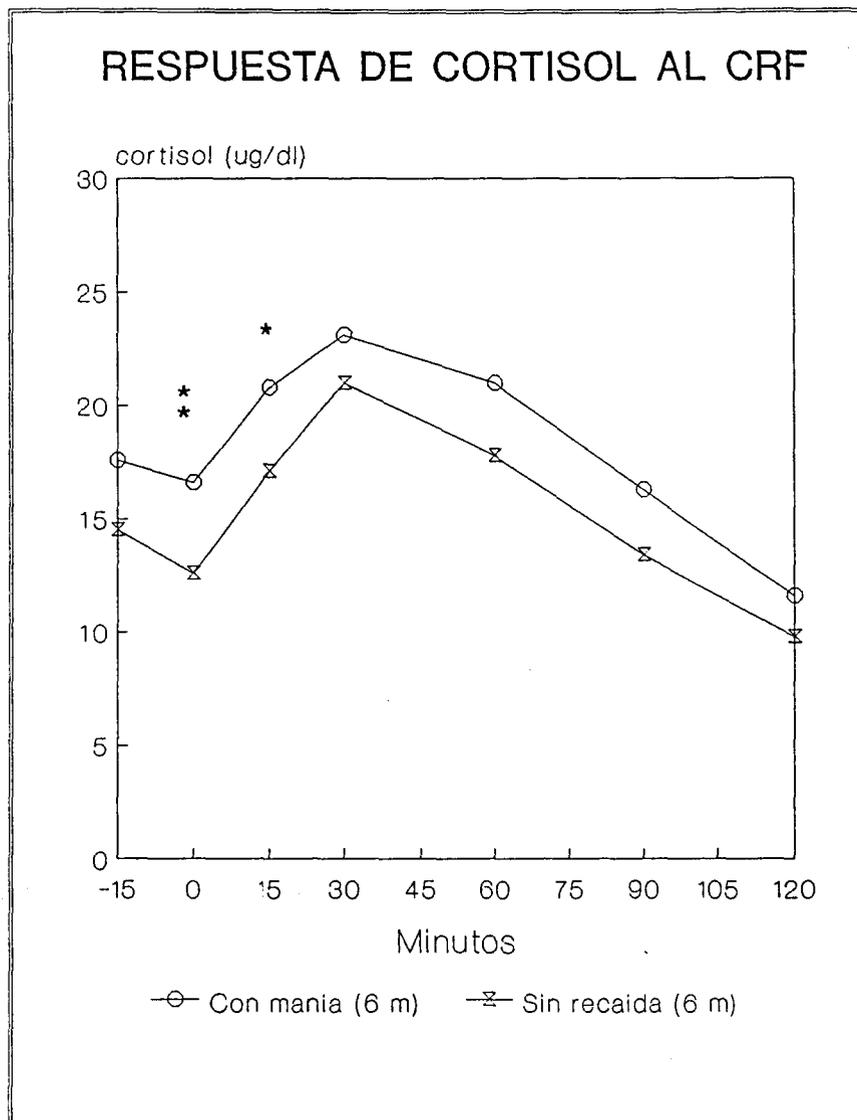
	Con fase maniaca a los 6 meses (N=10)		Sin recaída a los 6 meses (N=26)	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
Cortisol -15'	17.58	5.40	14.53	5.94
Cortisol 0'	16.56	3.59	12.56	5.39
Cortisol 15'	20.83	4.91	17.14	4.77
Cortisol 30'	23.12	5.39	21.00	4.31
Cortisol 60'	21.03	6.21	17.79	4.38
Cortisol 90'	16.34	5.90	13.40	3.83
Cortisol 120'	11.62	3.11	9.76	3.64
Cortisol basal	17.07	4.18	13.47	5.46
Cortisol pico	23.75	5.92	21.38	4.25
Cortisol incremento	6.68	6.34	7.64	5.82
Area total	2508.30	581.80	2091.41	439.57
Area neta	972.00	594.55	856.72	432.76

Tabla 57

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 6 meses posteriores al test de estimulación con CRF.

	Con fase maniaca a los 6 meses (N=10)		Sin recaída a los 6 meses (N=26)			
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<i>t</i>	<i>p</i>
Cortisol -15'	2.8204	0.329	2.5958	0.415	1.53	0.135
Cortisol 0'	2.7855	0.220	2.4455	0.421	3.11	0.004
Cortisol 15'	3.0084	0.257	2.8595	0.270	2.04	0.049
Cortisol 30'	3.1136	0.253	3.0232	0.212	1.09	0.285
Cortisol 60'	3.0069	0.295	2.8482	0.255	1.60	0.118
Cortisol 90'	2.7431	0.324	2.5553	0.292	1.68	0.103
Cortisol 120'	2.4228	0.253	2.2143	0.367	1.64	0.111
Cortisol basal	2.8104	0.245	2.5219	0.410	2.07	0.046
Cortisol pico	3.1365	0.271	3.0424	0.208	1.12	0.271
Cortisol inc.	1.3520	1.211	2.1154	0.536	-1.19	0.084
Area total	7.8021	0.240	7.6251	0.206	2.18	0.037
Area neta	6.7061	0.628	6.6646	0.578	0.18	0.855

Figura 56



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

### 2.6.3. Transcortina

La concentración plasmática media de transcortina fue de 39.2 ng/ml en los pacientes bipolares que tuvieron una fase maníaca y de 35.7 ng/ml en los que no habían recaído a los 6 meses, diferencia que no resultó significativa ( $t=1.28$ ,  $p=0.231$ ).

### 2.6.4. Cortisol libre

Respecto a la curva de concentraciones de cortisol libre, la tabla 58 muestra las medias de los pacientes que presentaron manía dentro de los 6 meses posteriores al test y de los que no recayeron.

La curva de los pacientes con recaída maníaca superaba en todos sus puntos la de los que no recayeron. La tabla 59 estima la significación de las diferencias.

No hubo diferencias significativas entre unos y otros respecto al cortisol libre. La figura 57 resume gráficamente ambas tablas.

Tabla 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 maníaca y de los que no recayeron durante los 6 meses posteriores al test de estimulación con CRF.

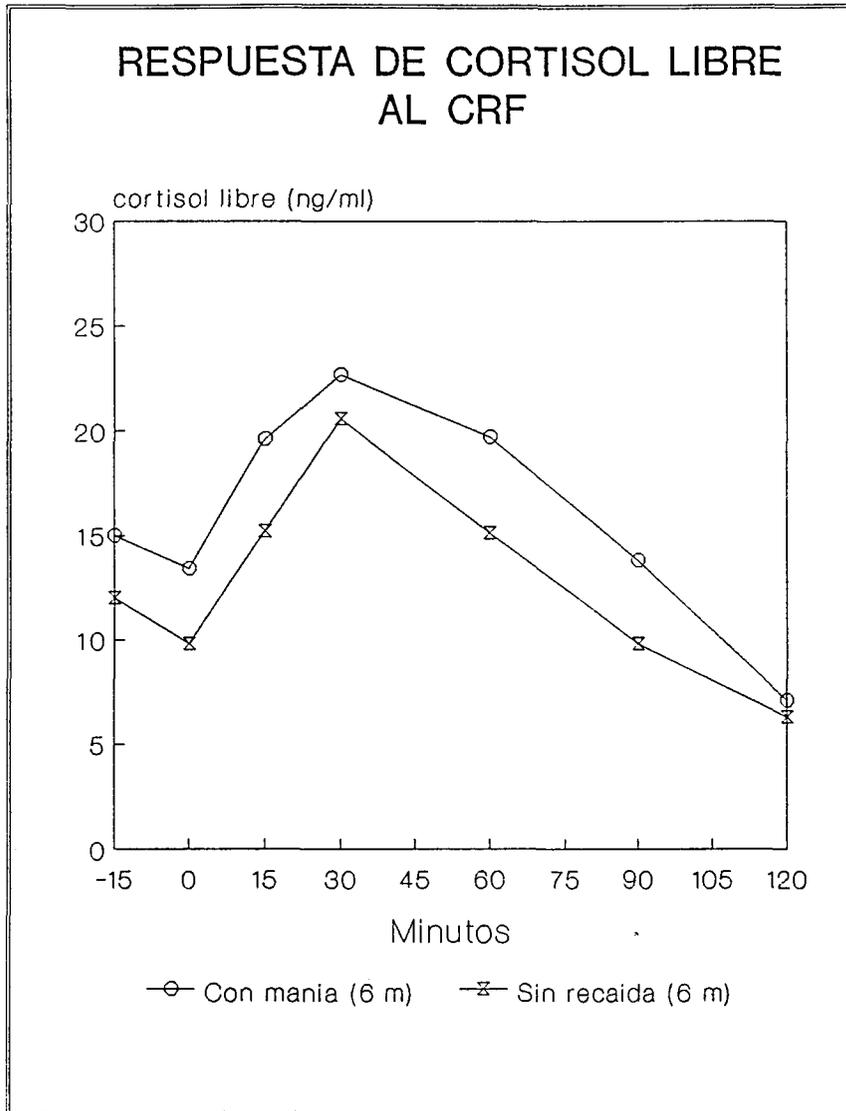
	Con fase maníaca a los 6 meses (N=10)		Sin recaída a los 6 meses (N=26)	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
Cortisol libre -15'	1.50	0.86	1.20	0.89
Cortisol libre 0'	1.34	0.61	0.98	0.79
Cortisol libre 15'	1.96	0.89	1.52	0.86
Cortisol libre 30'	2.27	0.85	2.06	0.82
Cortisol libre 60'	1.97	1.25	1.51	0.62
Cortisol libre 90'	1.38	1.32	0.98	0.49
Cortisol libre 120'	0.71	0.30	0.63	0.38
Cortisol libre basal	1.40	0.69	1.07	0.78
Cortisol libre pico	2.46	1.17	2.14	0.83
Cortisol libre incremento	1.06	1.21	1.03	0.83
Area total	223.14	111.21	176.33	68.63
Area neta	95.45	112.14	75.52	56.84

Tabla 59

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 6 meses posteriores al test de estimulación con CRF.

	Con fase maníaca a los 6 meses (N=10)		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'	0.2510	0.600	-0.0315	0.658	1.12	0.270
Cortisol libre 0'	0.1906	0.485	-0.2558	0.678	1.80	0.082
Cortisol libre 15'	0.5678	0.516	0.2870	0.503	1.42	0.166
Cortisol libre 30'	0.7385	0.470	0.6428	0.422	0.56	0.577
Cortisol libre 60'	0.5352	0.544	0.3231	0.444	1.15	0.259
Cortisol libre 90'	0.0959	0.619	-0.1283	0.487	1.09	0.282
Cortisol libre 120'	-0.4211	0.401	-0.6088	0.539	0.94	0.353
Cortisol libre basal	0.2292	0.500	-0.1423	0.654	1.53	0.136
Cortisol libre pico	0.7860	0.531	0.6801	0.422	0.60	0.554
Cortisol libre inc.	-0.6199	1.321	0.1104	0.593	-1.58	0.146
Area total	5.3060	0.478	5.1015	0.387	1.25	0.222
Area neta	4.0161	1.098	4.2266	0.954	-0.52	0.608

Figura 57



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

## 2.7. COMPARACION ENTRE LOS BIPOLARES QUE PRESENTARON UNA FASE MANIACA Y LOS QUE NO RECAYERON DURANTE LOS 12 MESES POSTERIORES AL TEST DEL CRF

El mismo análisis realizado a los 6 meses del test de estimulación se repitió a los 12, con el fin de comprobar la persistencia de las diferencias.

### 2.7.1. ACTH

Para verificar la existencia de posibles diferencias en la respuesta de ACTH al CRF entre pacientes que presentaron una fase maniaca y pacientes que no recayeron en los 12 meses posteriores a la prueba de estimulación, se procedió a calcular las medias de ambos grupos y a determinar la significación de las diferencias. La tabla 60 muestra las medias, y la 61 las significaciones. Los pacientes que presentaron manía en los 12 meses posteriores al test tenían, en el momento de practicárseles la prueba del CRF, niveles más elevados de respuesta concentración de ACTH que los que se mantuvieron eutímicos.

Las diferencias fueron claramente significativas para casi todos los puntos de la curva, para la concentración basal y para el pico de concentración, así como para el cálculo del área total bajo la curva, pero no para la concentración de ACTH a los 15 minutos de la infusión de CRF ( $p=0.069$ ), el incremento de concentración ni el área neta bajo la curva. No fue significativa la diferencia entre los tiempos de latencia del pico (27 minutos para los que presentaron manía y 22.5 para los que siguieron en remisión;  $U=115$ ,  $p=0.2538$ ). La figura 58 resume gráficamente ambas tablas.

Tabla 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.

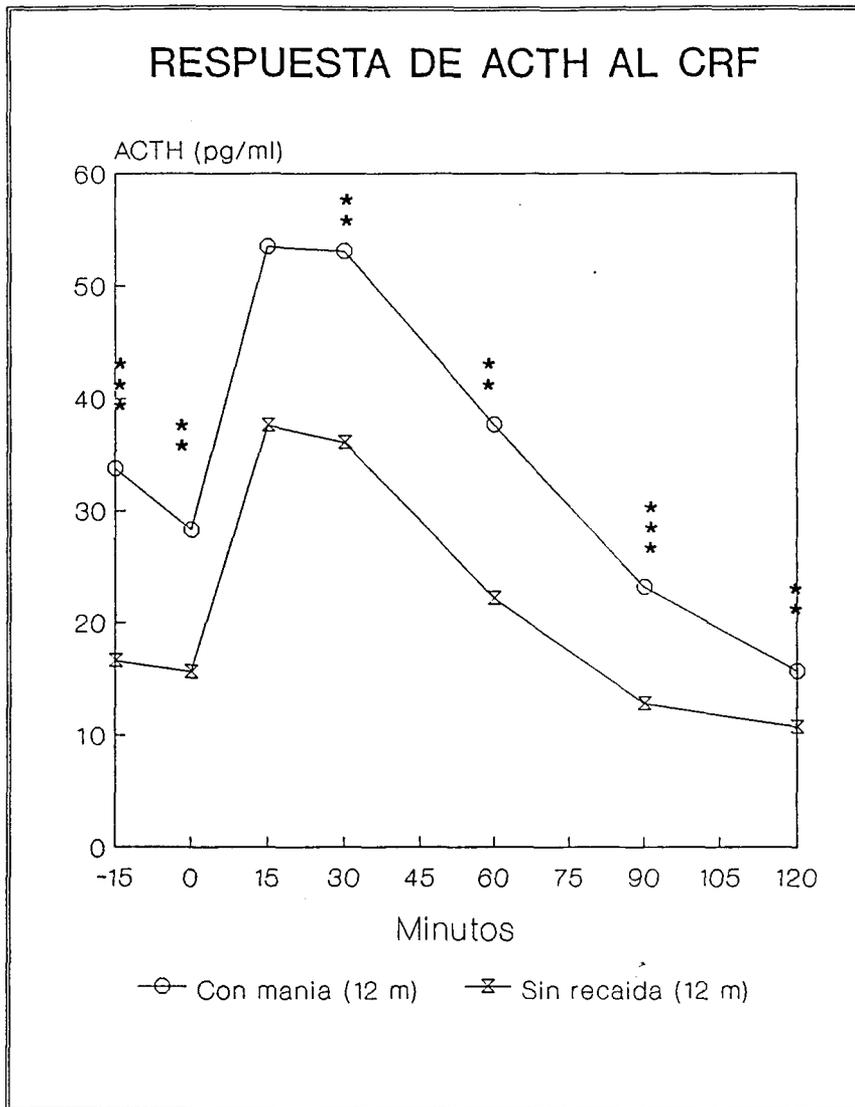
	Con fase maniaca a los 12 meses (N=15)		Sin recaída a los 12 meses (N=20)	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
Acth -15'	33.83	22.87	16.64	6.89
Acth 0'	28.31	15.03	15.58	8.54
Acth 15'	53.46	28.15	37.57	12.75
Acth 30'	53.12	23.71	36.14	12.30
Acth 60'	37.70	20.01	22.17	8.23
Acth 90'	23.23	8.88	12.85	4.74
Acth 120'	15.74	6.40	10.70	2.70
Acth basal	31.07	17.89	15.96	7.31
Acth pico	59.81	29.40	39.40	12.50
Acth incremento	28.74	22.66	22.83	10.57
Area total	4840.29	1847.23	2976.00	866.44
Area neta	1950.64	1479.84	1515.75	654.37

Tabla 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.

	Con fase maniaca a los 12 meses (N=15)		Sin recaída a los 12 meses (N=20)		t	p
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>		
Acth -15'	3.3828	0.504	2.7323	0.411	4.21	0.000
Acth 0'	3.2291	0.482	2.6301	0.478	3.61	0.001
Acth 15'	3.8497	0.528	3.5692	0.354	1.88	0.069
Acth 30'	3.8859	0.426	3.5289	0.360	2.69	0.011
Acth 60'	3.5365	0.418	3.0399	0.350	3.82	0.001
Acth 90'	3.0860	0.352	2.4955	0.344	4.88	0.000
Acth 120'	2.6821	0.399	2.3418	0.246	3.03	0.005
Acth basal	3.3316	0.435	2.6807	0.428	4.37	0.000
Acth pico	3.9779	0.494	3.6213	0.344	2.52	0.017
Acth inc.	3.0221	0.909	3.0145	0.515	0.03	0.977
Area total	8.4194	0.374	7.9595	0.287	3.94	0.000
Area neta	7.3060	0.799	7.2301	0.459	0.32	0.755

Figura 58



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

### 2.7.2. Cortisol

La tabla 62 indica las medias de respuesta de cortisol de los pacientes con posterior fase maniaca y de pacientes con remisión persistente a los 12 meses.

Las concentraciones de cortisol fueron también superiores en toda la curva en el grupo de pacientes que recayeron en forma de fase maniaca a los 12 meses. Sólo el incremento y el área neta bajo la curva fueron superiores en el segundo grupo. La tabla 63 analiza la significación de las diferencias entre unos y otros.

Sólo alcanzaron significación estadística las concentraciones de cortisol 15 minutos antes de la infusión de CRF, la del momento de la infusión y, lógicamente, la basal. El tiempo de latencia del pico de cortisol fue de 26 minutos para los que presentaron manía y de 31.5 minutos para los que no recayeron, sin que esta diferencia fuera significativa ( $U= 129, p=0.4993$ ). La figura 59 resume gráficamente ambas tablas.

Tabla 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.

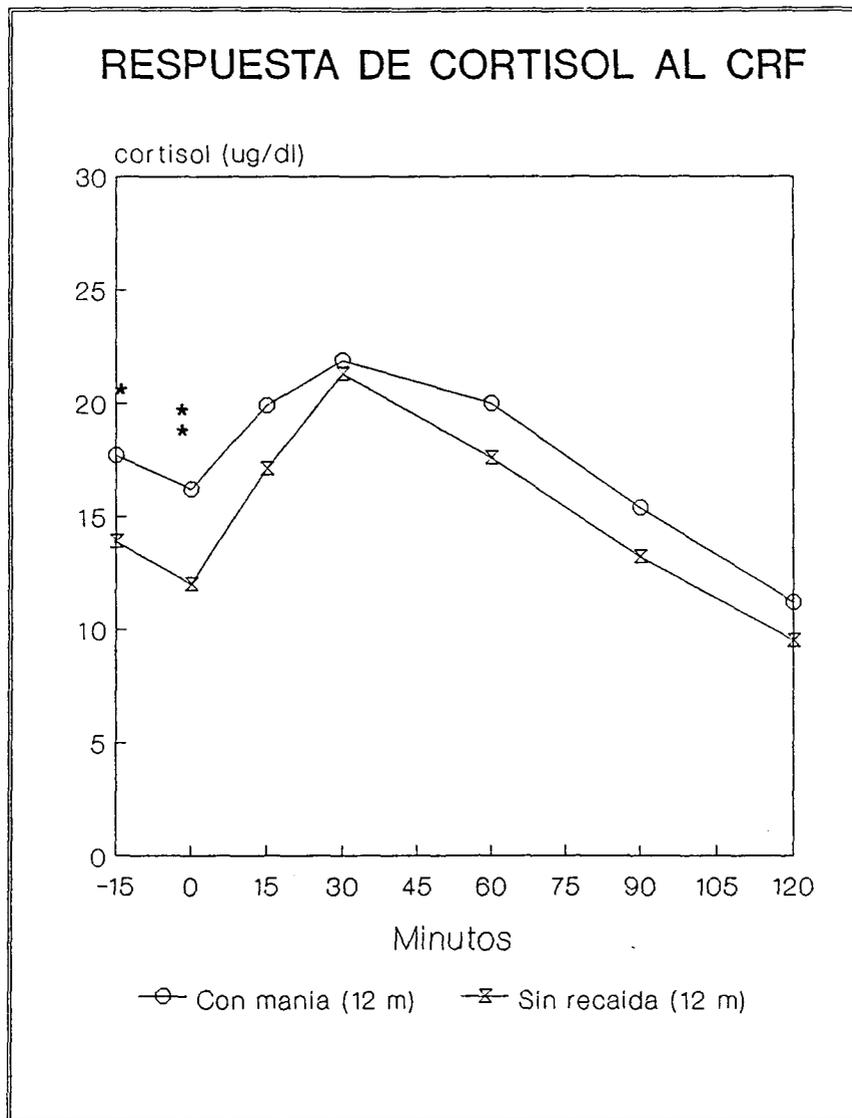
	Con fase maniaca a los 12 meses (N=15)		Sin recaída a los 12 meses (N=20)	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
Cortisol -15'	17.75	4.90	13.95	6.07
Cortisol 0'	16.17	3.15	12.05	5.85
Cortisol 15'	19.88	4.45	17.12	5.22
Cortisol 30'	21.88	5.19	21.30	4.45
Cortisol 60'	20.02	5.87	17.59	4.38
Cortisol 90'	15.41	5.67	13.19	3.57
Cortisol 120'	11.25	3.51	9.48	3.57
Cortisol basal	16.96	3.70	12.89	5.74
Cortisol pico	22.56	5.52	21.60	4.43
Cortisol incremento	5.60	6.27	8.38	5.32
Area total	2397.85	546.26	2061.92	461.19
Area neta	871.45	577.70	875.17	389.60

Tabla 63

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 12 meses posteriores al test de estimulación con CRF.

	Con fase maníaca a los 12 meses (N=15)		Sin recaída a los 12 meses (N=20)			
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<i>t</i>	<i>p</i>
Cortisol -15'	2.8376	0.297	2.5508	0.423	2.24	0.032
Cortisol 0'	2.7652	0.196	2.3906	0.447	3.28	0.003
Cortisol 15'	2.9651	0.233	2.7990	0.293	1.81	0.080
Cortisol 30'	3.0574	0.251	3.0374	0.214	0.25	0.801
Cortisol 60'	2.9570	0.292	2.8369	0.256	1.29	0.205
Cortisol 90'	2.6779	0.345	2.5438	0.278	1.27	0.212
Cortisol 120'	2.3782	0.294	2.1826	0.377	1.65	0.109
Cortisol basal	2.8084	0.220	2.4695	0.427	2.99	0.006
Cortisol pico	3.0863	0.258	3.0521	0.212	0.43	0.670
Cortisol inc.	1.4650	1.108	2.1300	0.513	-2.01	0.062
Area total	7.7577	0.231	7.6091	0.215	1.91	0.065
Area neta	6.6745	0.612	6.6455	0.578	0.14	0.892

Figura 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 (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ ).

### 2.7.3. Transcortina

La concentración plasmática media de transcortina fue de 37.9 ng/ml en los pacientes bipolares que tuvieron una fase maníaca y de 36 ng/ml en los que no habían recaído a los 12 meses, diferencia que no resultó significativa ( $t=0.82$ ,  $p=0.425$ ).

### 2.7.4. Cortisol libre

La tabla 64 reproduce el valor de las medias de concentración de cortisol libre para los pacientes con recaída maníaca y sin recaída en los 12 meses posteriores a la prueba. La curva de los pacientes con recaída maníaca superaba en todos sus puntos la de los que no recayeron. La tabla 65 estima la significación de las diferencias.

A los 15 minutos antes de la infusión de CRF y en el momento 0 los pacientes que recayeron en forma de manía a los 12 meses del test tenían concentraciones significativamente más elevadas de cortisol libre. Los demás parámetros, excepto la concentración basal, no revistieron significación.

Estos datos pueden observarse en la figura 60, que muestra las curvas-respuesta correspondientes con las significaciones.

Tabla 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 maniaca y de los que no recayeron durante los 12 meses posteriores al test de estimulación con CRF.

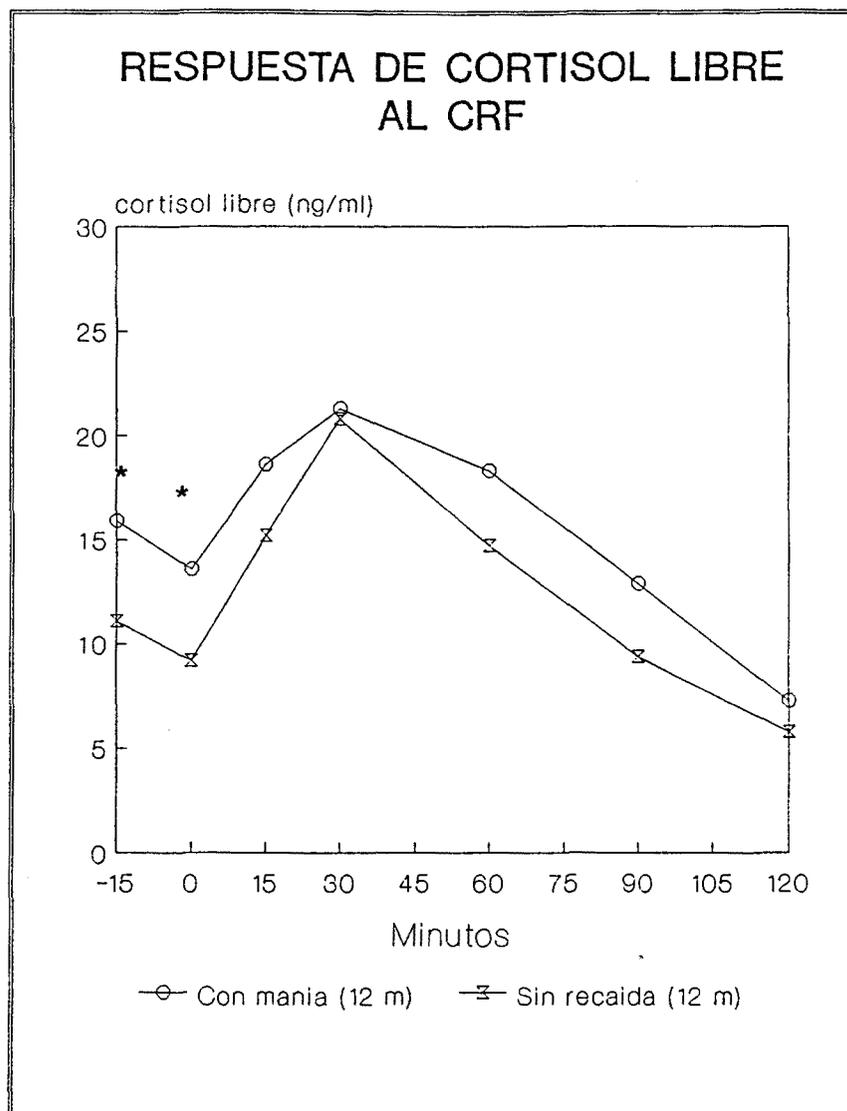
	Con fase maniaca a los 12 meses (N=15)		Sin recaída a los 12 meses (N=20)	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
Cortisol libre -15'	1.59	0.75	1.11	0.93
Cortisol libre 0'	1.36	0.54	0.92	0.84
Cortisol libre 15'	1.86	0.87	1.52	0.89
Cortisol libre 30'	2.13	0.90	2.08	0.80
Cortisol libre 60'	1.83	1.13	1.47	0.59
Cortisol libre 90'	1.29	1.17	0.94	0.40
Cortisol libre 120'	0.73	0.41	0.58	0.31
Cortisol libre basal	1.46	0.59	0.99	0.83
Cortisol libre pico	2.31	1.13	2.14	0.81
Cortisol libre incremento	0.86	1.14	1.11	0.76
Area total	212.77	102.77	171.14	67.01
Area neta	80.07	100.31	77.32	51.78

Tabla 65

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 12 meses posteriores al test de estimulación con CRF.

	Con fase maniaca a los 12 meses (N=15)		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'	0.3484	0.526	-0.1256	0.659	2.16	0.039
Cortisol libre 0'	0.2235	0.431	-0.3557	0.695	2.65	0.013
Cortisol libre 15'	0.5127	0.498	0.2792	0.524	1.26	0.217
Cortisol libre 30'	0.6552	0.497	0.6617	0.399	-0.04	0.968
Cortisol libre 60'	0.4615	0.543	0.3041	0.427	0.92	0.367
Cortisol libre 90'	0.0214	0.636	-0.1536	0.442	0.92	0.365
Cortisol libre 120'	-0.4338	0.489	-0.6651	0.514	1.26	0.217
Cortisol libre basal	0.2941	0.434	-0.2431	0.663	2.55	0.016
Cortisol libre pico	0.7159	0.538	0.6898	0.399	0.16	0.876
Cortisol libre inc.	-0.5103	1.228	0.0853	0.597	-1.49	0.159
Area total	5.2583	0.471	5.0749	0.378	1.18	0.246
Area neta	3.8807	1.288	4.3183	0.646	-1.07	0.300

Figura 60



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

## 2.8. COMPARACION ENTRE LOS BIPOLARES QUE PRESENTARON UNA FASE DEPRESIVA Y LOS QUE NO RECAYERON DURANTE LOS 6 MESES POSTERIORES AL TEST DEL CRF

La comparación de estos dos grupos tenía el interés de comprobar si existían diferencias específicas entre los pacientes que no recayeron y los que lo hicieron en forma de fase depresiva. Se compararon, una vez más, las respuestas de ACTH, cortisol y cortisol libre para cada extracción, así como los valores de transcortina sérica.

### 2.8.1. ACTH

Para verificar la existencia de posibles diferencias en la respuesta de ACTH al CRF entre pacientes que presentaron una fase depresiva y pacientes que no recayeron en los 6 meses posteriores a la prueba de estimulación, se procedió a calcular las medias de ambos grupos y a determinar la significación de las diferencias. La tabla 66 muestra las medias. Los pacientes que presentaron depresión tenían, en el momento de practicárseles la prueba del CRF, niveles más bajos de respuesta concentración de ACTH que los que se mantuvieron eutímicos. La tabla 67 muestra la significación de las diferencias.

Las diferencias fueron claramente significativas para la concentración de ACTH a los 15, 30 y 60 minutos de la infusión de CRF, para el pico de concentración, para el incremento de concentración y para las áreas neta y total bajo la curva. No hubo diferencias respecto al tiempo de latencia del pico (media de los que se deprimieron 18 minutos, media de los eutímicos 23.6 minutos;  $U= 48$ ,  $p=0.3870$ ). La figura 61 resume gráficamente ambas tablas.

Tabla 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.

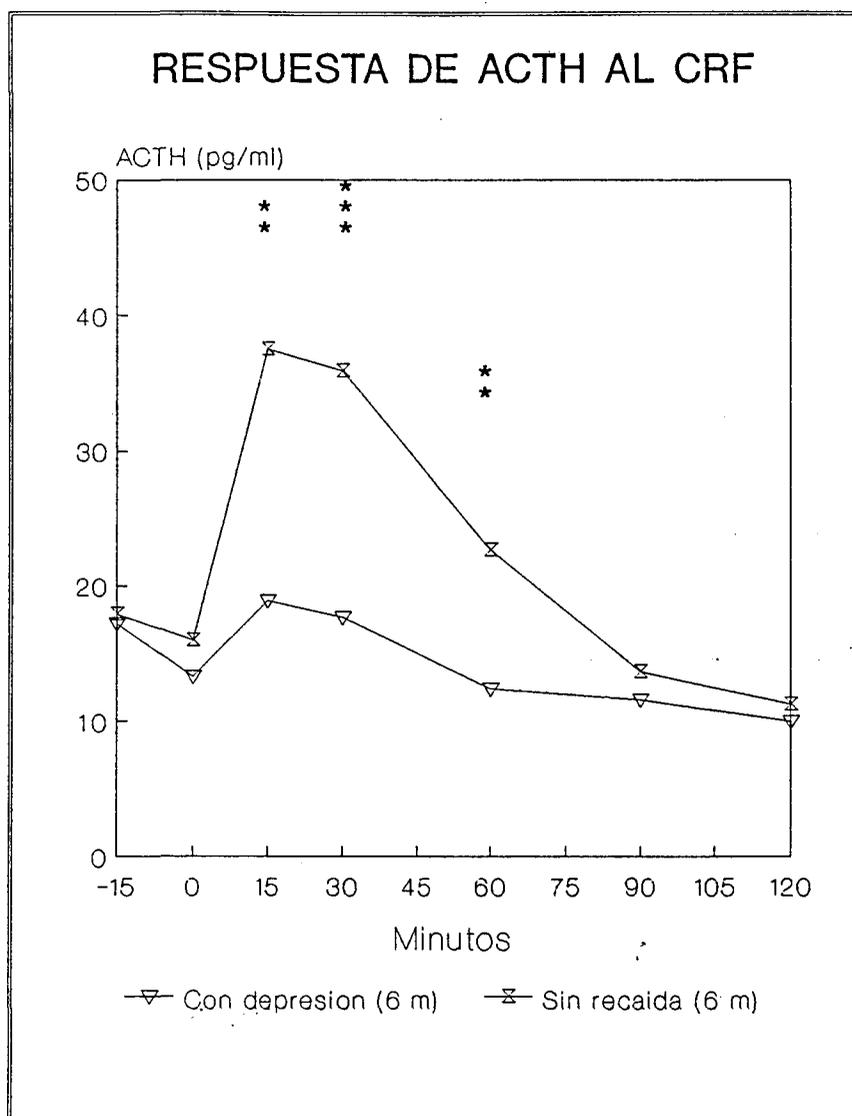
	Con fase depresiva		Sin recaída	
	a los 6 meses		a los 6 meses	
	(N=6)		(N=26)	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
Acth -15'	17.20	10.20	17.90	7.26
Acth 0'	13.26	7.53	16.02	8.39
Acth 15'	18.88	7.11	37.49	14.32
Acth 30'	17.70	5.99	35.90	10.97
Acth 60'	12.44	5.86	22.73	8.20
Acth 90'	11.64	5.95	13.66	5.31
Acth 120'	10.00	4.96	11.35	4.66
Acth basal	15.23	8.84	16.87	7.42
Acth pico	19.88	6.43	39.70	13.63
Acth incremento	4.65	3.58	22.38	11.17
Area total	1881.75	823.01	3035.18	864.30
Area neta	511.05	223.04	1493.25	602.93

Tabla 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.

	Con fase depresiva		Sin recaída		t	p
	a los 6 meses		a los 6 meses			
	(N=6)		(N=26)			
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>		
Acth -15'	2.7148	0.564	2.8000	0.430	-0.35	0.702
Acth 0'	2.4754	0.503	2.6606	0.475	-0.79	0.434
Acth 15'	2.8833	0.367	3.5594	0.364	-3.80	0.001
Acth 30'	2.8196	0.383	3.5336	0.320	-4.44	0.000
Acth 60'	2.4288	0.483	3.0632	0.356	-3.45	0.002
Acth 90'	2.3521	0.507	2.5485	0.365	-1.03	0.311
Acth 120'	2.2105	0.475	2.3700	0.329	-0.92	0.368
Acth basal	2.6044	0.531	2.7346	0.437	-0.59	0.561
Acth pico	2.9485	0.320	3.6265	0.340	-4.12	0.000
Acth inc.	1.7649	0.311	2.9839	0.523	-4.50	0.000
Area total	7.4644	0.434	7.9798	0.284	-3.35	0.002
Area neta	6.1487	0.491	7.2258	0.430	-4.97	0.000

Figura 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 (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ ).

### 2.8.2. Cortisol

La tabla 68 señala las medias de concentración de cortisol total de los pacientes que recayeron en forma de depresión mayor y de los que no recayeron a los 6 meses de la realización de las determinaciones. Las diferencias se examinan, a través de los valores transformados, en la tabla 69.

Unicamente resultó significativa la diferencia de cortisol total para la determinación efectuada a los 30 minutos de la infusión de CRF, que fue más baja en el grupo que presentó depresión. El tiempo de latencia medio del pico de cortisol de los pacientes con fase depresiva a los 6 meses fue de 30 minutos, idéntico al de los pacientes que no recayeron. La figura 62 ilustra estos datos.

Tabla 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.

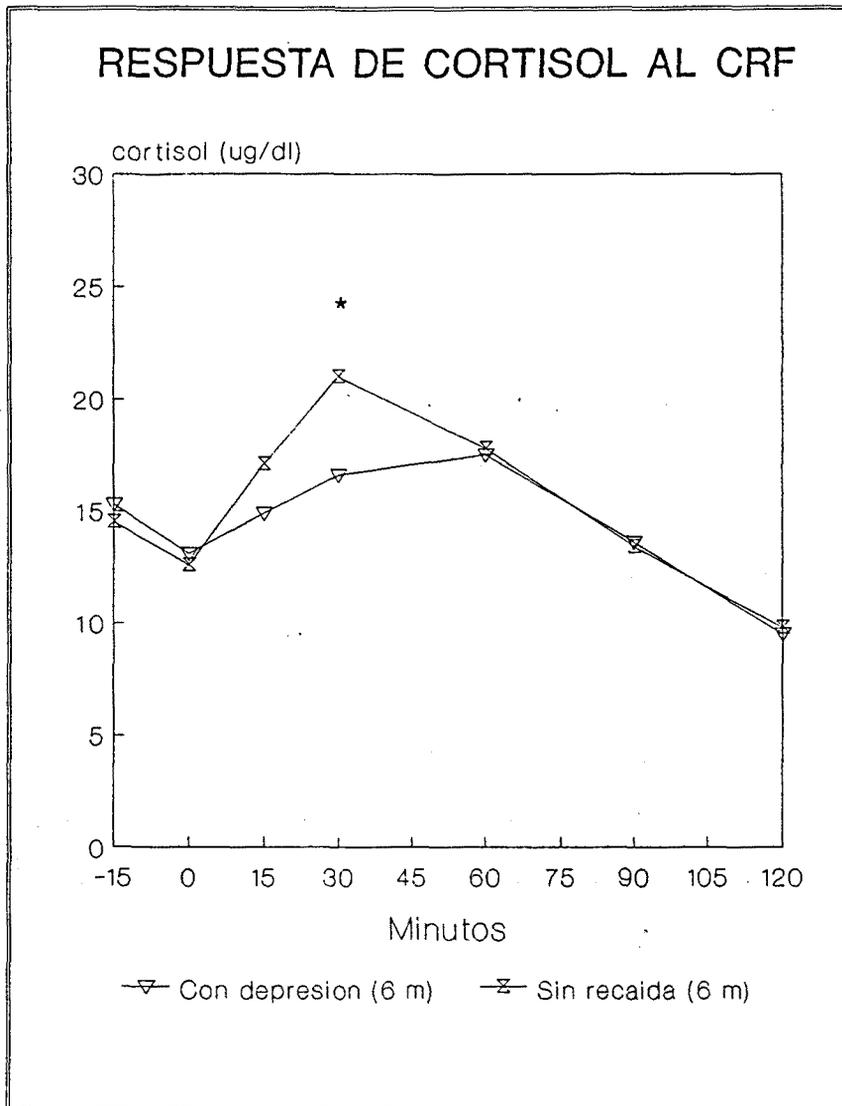
	Con fase depresiva a los 6 meses (N=6)		Sin recaída a los 6 meses (N=26)	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
Cortisol -15'	15.30	2.96	14.53	5.94
Cortisol 0'	13.12	2.98	12.56	5.39
Cortisol 15'	14.87	3.65	17.14	4.77
Cortisol 30'	16.63	3.71	21.00	4.31
Cortisol 60'	17.47	4.12	17.79	4.38
Cortisol 90'	13.57	3.61	13.40	3.83
Cortisol 120'	9.50	1.61	9.76	3.64
Cortisol basal	14.21	2.87	13.47	5.46
Cortisol pico	18.52	4.07	21.38	4.25
Cortisol incremento	4.31	5.70	7.64	5.82
Area total	1982.25	230.97	2091.41	439.57
Area neta	703.50	387.50	856.72	432.76

Tabla 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.

	Con fase depresiva a los 6 meses (N=6)		Sin recaída a los 6 meses (N=26)		t	p
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>		
Cortisol -15'	2.7128	0.188	2.5958	0.415	0.67	0.509
Cortisol 0'	2.5520	0.230	2.4455	0.421	0.59	0.557
Cortisol 15'	2.6745	0.243	2.8059	0.270	-1.09	0.283
Cortisol 30'	2.7935	0.200	3.0232	0.212	-2.41	0.022
Cortisol 60'	2.8382	0.228	2.8482	0.255	-0.09	0.930
Cortisol 90'	2.5789	0.262	2.5553	0.292	0.18	0.857
Cortisol 120'	2.2389	0.175	2.2143	0.367	0.16	0.875
Cortisol basal	2.6375	0.196	2.5219	0.410	0.67	0.511
Cortisol pico	2.8997	0.210	3.0424	0.208	-1.52	0.140
Cortisol inc.	1.8604	0.606	2.1154	0.536	-0.86	0.401
Area total	7.5865	0.114	7.6251	0.206	-0.44	0.664
Area neta	6.3639	0.762	6.6646	0.578	-1.06	0.296

Figura 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 (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ ).

### 2.8.3. Transcortina

La concentración plasmática media de transcortina fue de 40.8 ng/ml en los pacientes bipolares que tuvieron una fase depresiva y de 35.7 ng/ml en los que no habían recaído a los 6 meses, diferencia que no resultó significativa ( $t=1.22$ ,  $p=0.271$ ).

### 2.8.4. Cortisol libre

La misma mecánica que en ocasiones anteriores se aplicó al cortisol libre. La tabla 70 examina las medias de concentración para los grupos citados. El cortisol libre fue siempre más bajo en el grupo de pacientes que desarrollaron una fase depresiva. En la tabla 71 se indica la significación de las comparaciones.

El cortisol libre a los 30 minutos y el pico de concentración fueron significativamente más bajos en los pacientes que recayeron en fase depresiva. La figura 63 ilustra estos datos.

Tabla 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.

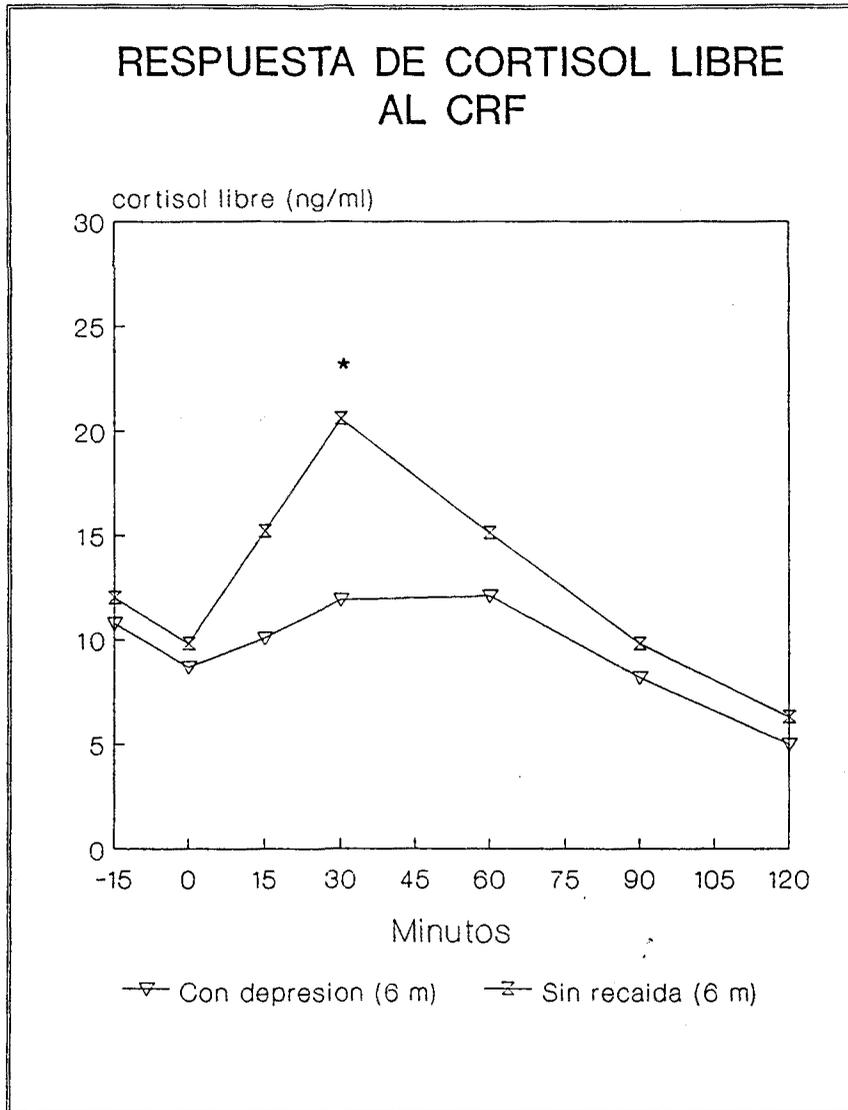
	Con fase depresiva a los 6 meses (N=6)		Sin recaída a los 6 meses (N=26)	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
Cortisol libre -15'	1.08	0.51	1.20	0.89
Cortisol libre 0'	0.87	0.42	0.98	0.79
Cortisol libre 15'	1.01	0.37	1.52	0.86
Cortisol libre 30'	1.19	0.38	2.06	0.82
Cortisol libre 60'	1.21	0.16	1.51	0.62
Cortisol libre 90'	0.82	0.20	0.98	0.49
Cortisol libre 120'	0.50	0.11	0.63	0.38
Cortisol libre basal	0.97	0.46	1.07	0.78
Cortisol libre pico	1.34	0.19	2.14	0.83
Cortisol libre incremento	0.36	0.51	1.03	0.83
Area total	131.65	17.10	176.33	68.63
Area neta	43.57	33.57	75.52	56.84

Tabla 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.

	Con fase depresiva a los 6 meses (N=6)		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'	-0.0091	0.464	-0.0315	0.658	0.08	0.938
Cortisol libre 0'	-0.2467	0.538	-0.2558	0.678	0.03	0.976
Cortisol libre 15'	-0.0645	0.481	0.2870	0.503	-1.54	0.134
Cortisol libre 30'	0.1187	0.410	0.6428	0.422	-2.73	0.011
Cortisol libre 60'	0.1795	0.136	0.3231	0.444	-1.35	0.188
Cortisol libre 90'	-0.2245	0.256	-0.1283	0.487	-0.46	0.646
Cortisol libre 120'	-0.7054	0.218	-0.6088	0.539	-0.42	0.674
Cortisol libre basal	-0.1230	0.490	-0.1423	0.654	0.07	0.947
Cortisol libre pico	0.2830	0.140	0.6801	0.422	-3.84	0.001
Cortisol libre inc.	-0.4613	1.380	-0.1104	0.593	-1.83	0.081
Area total	4.8719	0.146	5.1015	0.387	-2.26	0.034
Area neta	3.8154	0.779	4.2266	0.954	-0.88	0.386

Figura 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 (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ ).

## 2.9. COMPARACION ENTRE LOS BIPOLARES QUE PRESENTARON UNA FASE DEPRESIVA Y LOS QUE NO RECAYERON DURANTE LOS 12 MESES POSTERIORES AL TEST DEL CRF

Para verificar la existencia de posibles diferencias en la respuesta al CRF de ACTH, cortisol total y cortisol libre entre pacientes que presentaron una fase depresiva y pacientes que no recayeron en los 12 meses posteriores a la prueba de estimulación, se procedió a calcular las medias de ambos grupos y a determinar la significación de las diferencias.

### 2.9.1. ACTH

La tabla 72 muestra las medias de concentración de ACTH de los que se deprimieron en los 12 meses siguientes al test y los que se mantuvieron en remisión. A continuación, se procedió a examinar la significación de las diferencias mediante la transformación logarítmica (tabla 73).

El examen de ambas tablas, resumido en la figura 64, revela que los pacientes que desarrollaron un episodio depresivo durante el año posterior al test de estimulación con CRF tenían valores inferiores de concentración de ACTH a los 15, 30 y 60 minutos de la estimulación, y un pico, un incremento y unas áreas total y neta bajo la curva inferiores a los pacientes que no recayeron. El tiempo de latencia del pico fue, en cambio, parecido en ambos grupos (media de los que se deprimieron 20 minutos, media de los que no recayeron 22.5 minutos,  $U= 55$ ,  $p=0.7897$ ).

Tabla 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.

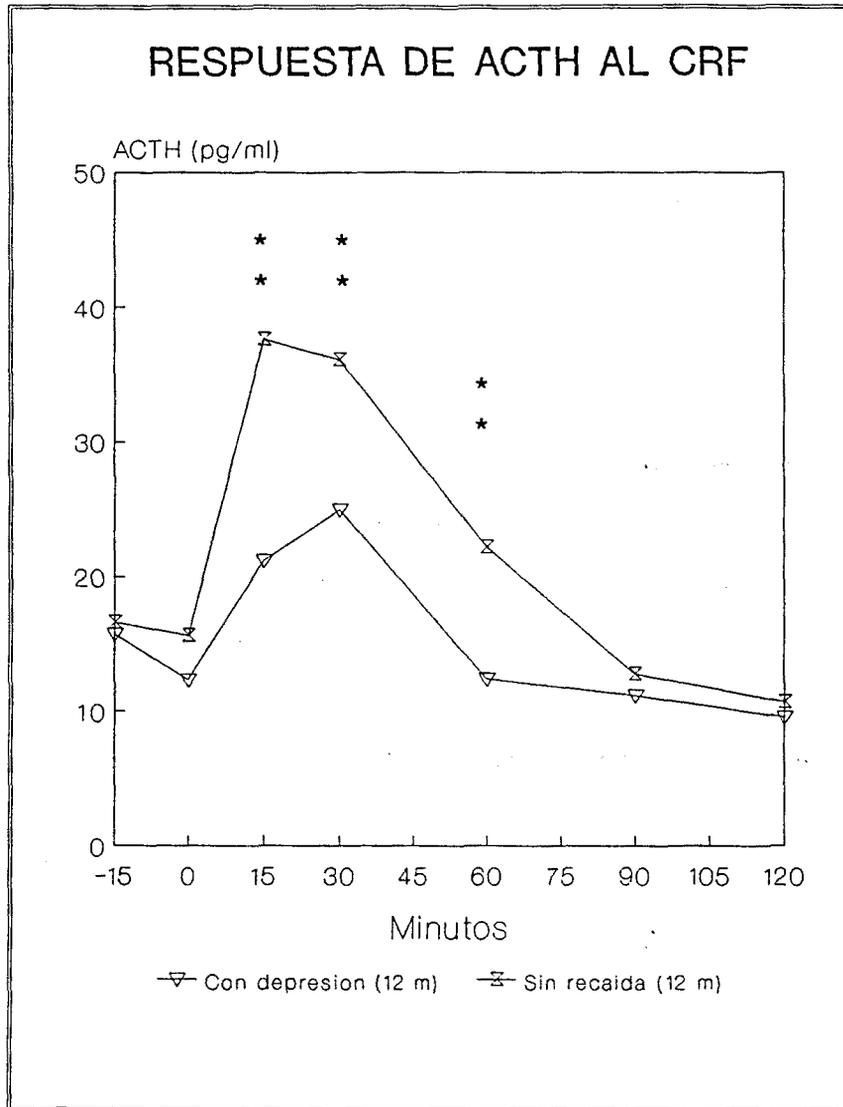
	Con fase depresiva a los 12 meses (N=7)		Sin recaída a los 12 meses (N=20)	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
Acth -15'	15.75	9.79	16.64	6.89
Acth 0'	12.30	7.14	15.58	8.54
Acth 15'	21.17	8.47	37.57	12.75
Acth 30'	25.02	8.70	36.14	12.30
Acth 60'	12.40	5.24	22.17	8.23
Acth 90'	11.25	5.41	12.85	4.74
Acth 120'	9.58	4.55	10.70	2.70
Acth basal	14.02	8.44	15.96	7.31
Acth pico	22.32	8.29	39.40	12.50
Acth incremento	8.29	9.48	22.83	10.57
Area total	1934.62	747.43	2976.00	866.44
Area neta	672.37	442.66	1515.75	654.37

Tabla 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.

	Con fase depresiva a los 12 meses (N=7)		Sin recaída a los 12 meses (N=20)		t	p
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>		
Acth -15'	2.6190	0.557	2.7323	0.411	-0.55	0.590
Acth 0'	2.3986	0.487	2.6301	0.478	-1.03	0.314
Acth 15'	2.9835	0.410	3.5692	0.354	-3.44	0.002
Acth 30'	2.9398	0.452	3.5289	0.360	-3.32	0.003
Acth 60'	2.4409	0.433	3.0399	0.350	-3.49	0.002
Acth 90'	2.3317	0.456	2.4955	0.344	-0.95	0.351
Acth 120'	2.1779	0.432	2.3418	0.246	-1.18	0.250
Acth basal	2.5169	0.521	2.6807	0.428	-0.78	0.445
Acth pico	3.0473	0.374	3.6213	0.344	-3.52	0.002
Acth inc.	2.0673	0.728	3.0145	0.515	-3.37	0.003
Area total	7.5030	0.400	7.9595	0.287	-3.06	0.006
Area neta	6.3404	0.643	7.2301	0.459	-3.72	0.001

Figura 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 (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ ).

### 2.9.2. Cortisol

La tabla 74 señala las medias de concentración de cortisol total de los pacientes que recayeron en forma de depresión mayor y de los que no recayeron a los 12 meses de la realización de las determinaciones.

La tabla 75 compara los valores transformados para establecer la significación estadística de las diferencias entre ambos grupos.

Sólo fue significativa la diferencia en concentración de cortisol a los 30 minutos, que fue más baja para los que tuvieron una fase depresiva. El tiempo de latencia del pico fue similar: 30 minutos y 31.5 minutos, respectivamente ( $U= 68$ ,  $p=0.9354$ ).

La figura 65 ilustra las curvas correspondientes.

Tabla 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.

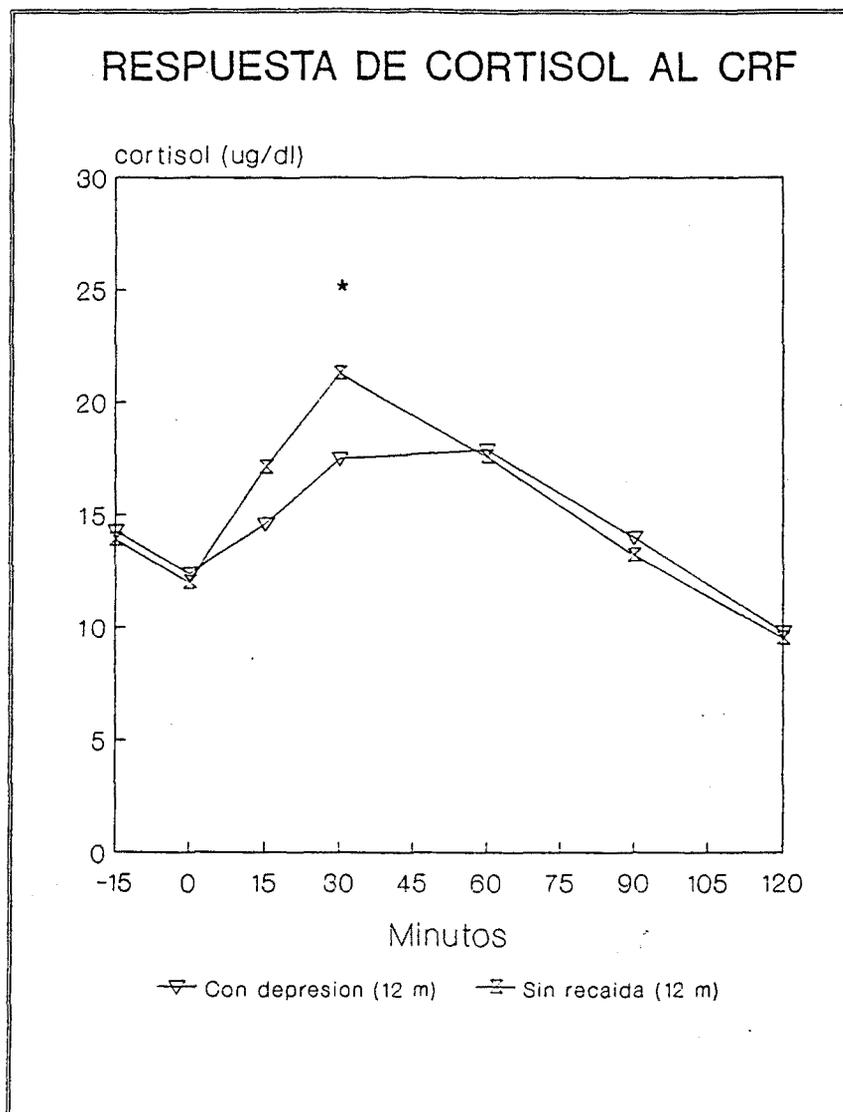
	Con fase depresiva a los 12 meses (N=7)		Sin recaída a los 12 meses (N=20)	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
Cortisol -15'	14.30	3.78	13.95	6.07
Cortisol 0'	12.40	3.32	12.05	5.85
Cortisol 15'	14.63	3.39	17.12	5.22
Cortisol 30'	17.53	4.13	21.30	4.52
Cortisol 60'	17.93	3.95	17.59	4.38
Cortisol 90'	14.03	3.52	13.19	3.57
Cortisol 120'	9.79	1.65	9.48	3.57
Cortisol basal	13.35	3.46	12.89	5.74
Cortisol pico	19.14	4.07	21.60	4.43
Cortisol incremento	5.79	6.52	8.38	5.32
Area total	2012.57	225.59	2061.92	461.19
Area neta	811.07	454.01	875.17	389.60

Tabla 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.

	Con fase depresiva a los 12 meses (N=7)		Sin recaída a los 12 meses (N=20)		t	p
	Media	DE	Media	DE		
Cortisol -15'	2.6276	0.283	2.5508	0.423	0.44	0.661
Cortisol 0'	2.4862	0.273	2.3906	0.447	0.53	0.603
Cortisol 15'	2.6610	0.224	2.7990	0.293	-1.13	0.269
Cortisol 30'	2.8417	0.223	3.0374	0.214	-2.06	0.049
Cortisol 60'	2.8656	0.220	2.8369	0.256	0.26	0.794
Cortisol 90'	2.6135	0.256	2.5438	0.278	0.58	0.566
Cortisol 120'	2.2679	0.177	2.1826	0.377	0.57	0.574
Cortisol basal	2.5613	0.269	2.4695	0.427	0.53	0.602
Cortisol pico	2.9328	0.211	3.0521	0.212	-1.29	0.210
Cortisol inc.	2.0259	0.642	2.1300	0.513	-0.38	0.709
Area total	7.6018	0.112	7.6091	0.215	-0.08	0.933
Area neta	6.4953	0.777	6.6455	0.578	-0.53	0.601

Figura 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 (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ ).

### 2.9.3. Transcortina

La concentración plasmática media de transcortina fue de 39.6 ng/ml en los pacientes bipolares que tuvieron una fase depresiva y de 36 ng/ml en los que no habían recaído a los 12 meses, diferencia que no resultó significativa ( $t=0.97$ ,  $p=0.369$ ).

### 2.9.4. Cortisol libre

La tabla 76 muestra las medias de concentración de cortisol libre de los que se deprimieron en los 12 meses siguientes al test y los que se mantuvieron en remisión. La tabla 77 analiza las diferencias entre ambos grupos.

La concentración de cortisol libre a los 30 minutos fue superior en el grupo de pacientes eutímicos a los 12 meses. La figura 66 muestra ambas curvas de respuesta de cortisol libre.

Tabla 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.

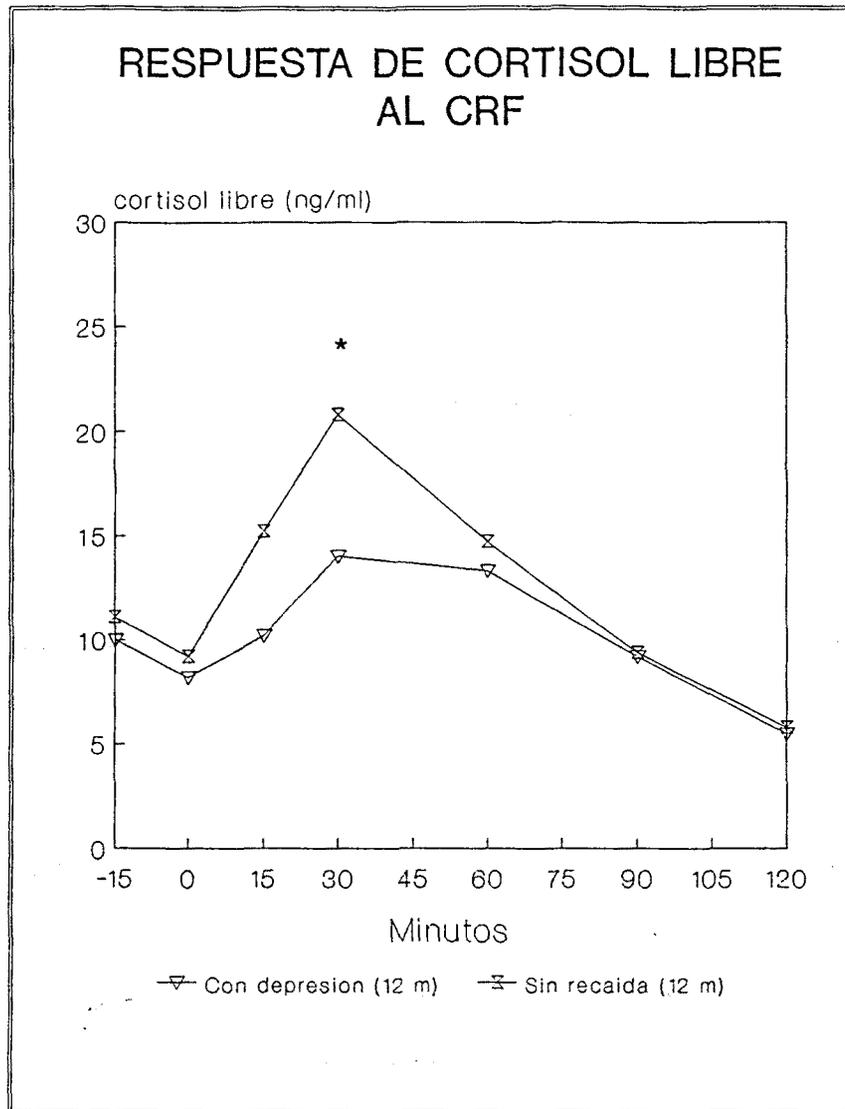
	Con fase depresiva a los 12 meses (N=7)		Sin recaída a los 12 meses (N=20)	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
Cortisol libre -15'	1.00	0.51	1.11	0.93
Cortisol libre 0'	0.82	0.40	0.92	0.84
Cortisol libre 15'	1.02	0.34	1.52	0.89
Cortisol libre 30'	1.40	0.66	2.08	0.80
Cortisol libre 60'	1.33	0.41	1.47	0.59
Cortisol libre 90'	0.92	0.32	0.94	0.40
Cortisol libre 120'	0.55	0.16	0.58	0.31
Cortisol libre basal	0.91	0.45	0.99	0.83
Cortisol libre pico	1.53	0.53	2.14	0.81
Cortisol libre incremento	0.62	0.82	1.11	0.76
Area total	143.13	34.15	171.14	67.01
Area neta	60.96	55.28	77.32	51.78

Tabla 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.

	Con fase depresiva a los 12 meses (N=7)		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'	-0.0992	0.486	-0.1256	0.659	0.10	0.924
Cortisol libre 0'	-0.3075	0.517	-0.3557	0.695	0.17	0.870
Cortisol libre 15'	-0.0513	0.441	0.2792	0.524	-1.48	0.151
Cortisol libre 30'	0.2422	0.497	0.6617	0.399	-2.23	0.035
Cortisol libre 60'	0.2675	0.264	0.3041	0.427	-0.21	0.835
Cortisol libre 90'	-0.1319	0.338	-0.1536	0.442	0.12	0.908
Cortisol libre 120'	-0.6306	0.281	-0.6651	0.514	0.17	0.869
Cortisol libre basal	-0.1991	0.490	-0.2431	0.663	0.16	0.876
Cortisol libre pico	0.3831	0.294	0.6898	0.399	-1.85	0.077
Cortisol libre inc.	-0.2155	0.641	0.0853	0.597	-0.97	0.345
Area total	4.9411	0.227	5.0749	0.378	-0.87	0.395
Area neta	4.0308	0.874	4.3183	0.646	-0.83	0.414

Figura 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 (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ ).

## 2.10. COMPARACION ENTRE LOS BIPOLARES QUE NO RECAYERON DURANTE LOS 6 MESES POSTERIORES AL TEST DEL CRF Y LOS CONTROLES SANOS

A partir de los resultados obtenidos en el análisis comparativo realizado hasta este punto, se decidió replantear la primera hipótesis soslayando la intervención de la variable "curso", es decir, se recuestionó la validez de la prueba de estimulación con CRF como marcador de rasgo del trastorno bipolar intentando neutralizar el efecto de la evolución posterior del trastorno, vista su influencia. De este modo, se excluyeron del análisis aquellos pacientes que en el seguimiento posterior presentaron una descompensación de su trastorno, fuera en forma de manía o en forma de depresión, y se repitió la comparación entre bipolares y controles. Como se recordará, a los 6 meses de seguimiento eran 26 los pacientes que permanecían en remisión. Los controles eran 21.

### 2.10.1. ACTH

Se compararon los valores de concentración de ACTH y los diversos parámetros implicados. En la tabla 78 se muestran los valores reales de concentración de ACTH y demás cálculos. Aparentemente, las diferencias observadas entre bipolares y controles en el análisis inicial se habían reducido ostensiblemente, pero los bipolares seguían presentando valores algo superiores en casi todos los puntos de la curva. Para detectar significaciones, se procedió a la aplicación de la prueba de Student para grupos independientes sobre los valores transformados logarítmicamente (tabla 79).

El pico de concentración de ACTH y la concentración a los 15

minutos de la infusión de CRF, seguían siendo significativamente más altos en el grupo bipolar, con una clara tendencia a la significación para la ACTH a los 30 minutos. El tiempo de latencia del pico fue, sin embargo similar (bipolares 23.7, controles 25;  $U=260.5$ ,  $p=0.7621$ ). Gráficamente, podemos observarlo en la figura 67.

Tabla 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.

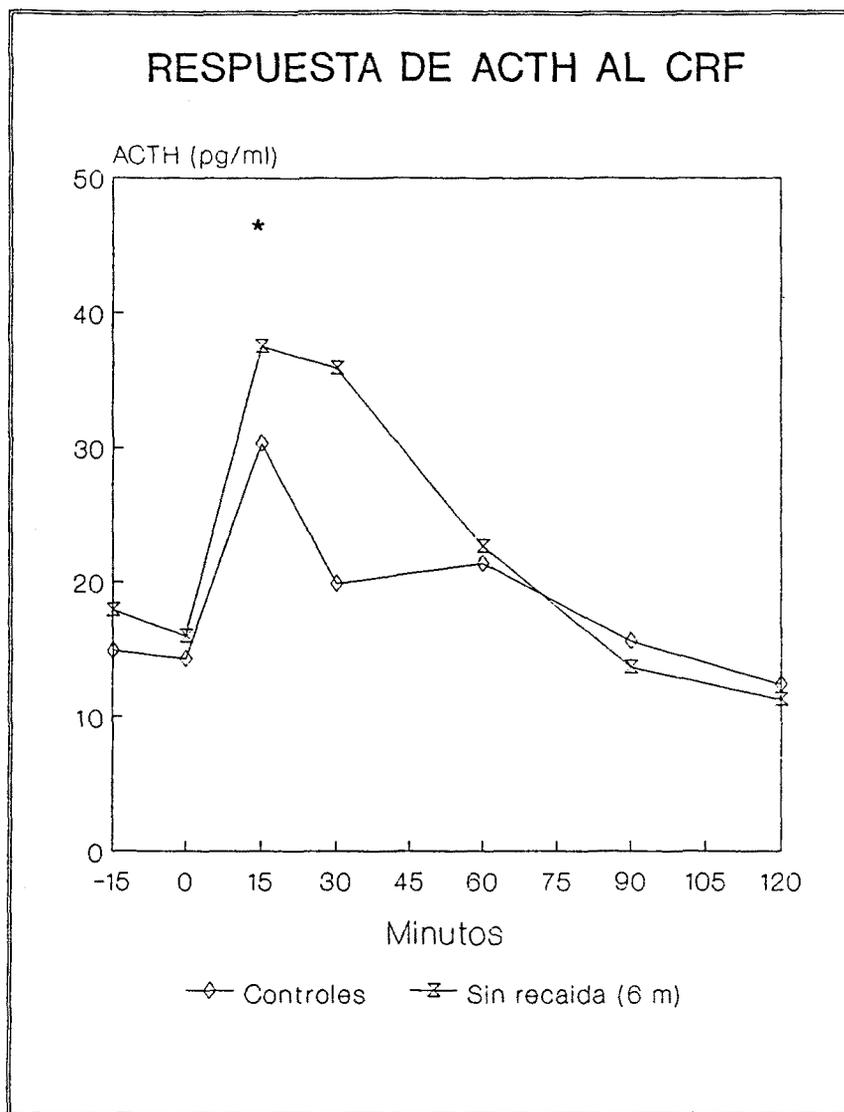
	Controles sanos (N=21)		Bipolares sin recaída a los 6 meses (N=26)	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
	Acth -15'	14.86	4.56	17.90
Acth 0'	14.29	5.07	16.02	8.39
Acth 15'	30.26	12.91	37.49	14.32
Acth 30'	19.95	12.46	35.90	10.97
Acth 60'	21.38	7.09	22.73	8.20
Acth 90'	15.62	6.37	13.66	5.31
Acth 120'	12.36	4.92	11.35	4.66
Acth basal	14.58	4.73	16.87	7.42
Acth pico	32.12	13.10	39.70	13.63
Acth incremento	17.54	10.90	22.38	11.17
Area total	2749.07	866.82	3035.18	864.30
Area neta	1437.21	641.25	1493.25	602.93

Tabla 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.

	Controles sanos (N=21)		Bipolares sin recaída a los 6 meses (N=26)		t	p
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>		
Acth -15'	2.6528	0.312	2.8000	0.430	-1.31	0.196
Acth 0'	2.5990	0.360	2.6606	0.475	-0.49	0.628
Acth 15'	3.3444	0.353	3.5594	0.364	-2.04	0.047
Acth 30'	3.3260	0.389	3.5336	0.320	-2.01	0.051
Acth 60'	2.9996	0.382	3.0632	0.356	-0.59	0.559
Acth 90'	2.6771	0.380	2.5485	0.365	1.17	0.249
Acth 120'	2.4456	0.372	2.3700	0.329	0.72	0.473
Acth basal	2.6283	0.330	2.7346	0.437	-0.92	0.364
Acth pico	3.4070	0.347	3.6265	0.340	-2.18	0.034
Acth inc.	2.6907	0.638	2.9839	0.523	-1.68	0.100
Area total	7.8730	0.311	7.9798	0.284	-1.19	0.240
Area neta	7.1242	0.649	7.2258	0.430	-0.62	0.540

Figura 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 (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ ).

### 2.10.2. Cortisol

El mismo procedimiento que en el caso anterior se aplicó al cortisol. En la tabla 80 pueden observarse las medias de ambos grupos.

Las diferencias, en este caso, eran más bien escasas, como refleja la tabla 81 en el análisis estadístico: ninguna de las variables fue significativamente distinta para ambos grupos, salvo el tiempo de latencia del pico de cortisol, que se acercó mucho a la significación (media de los bipolares 30 minutos, media de los controles 40;  $U=200.0$ ,  $p=0.0675$ ). La figura 68 ilustra estos datos.

Tabla 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.

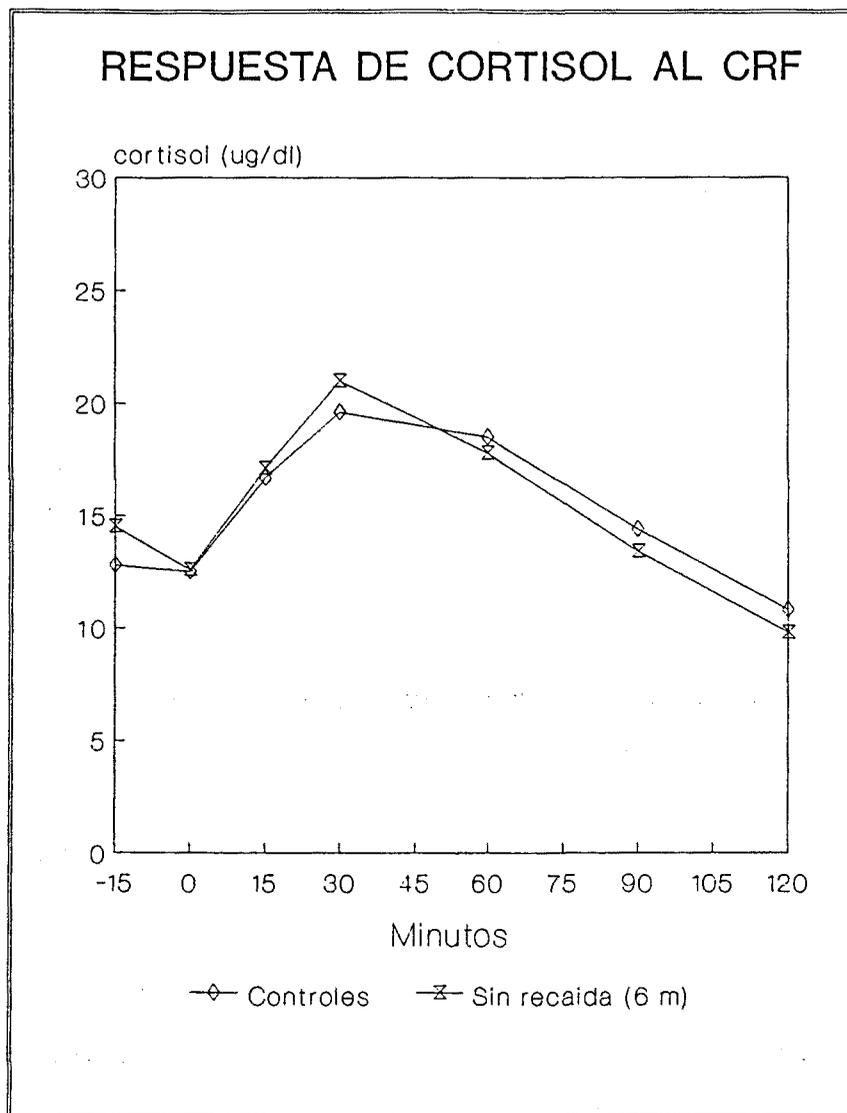
	Controles sanos (N=21)		Bipolares sin recaída a los 6 meses (N=26)	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
Cortisol -15'	12.83	3.36	14.53	5.94
Cortisol 0'	12.52	3.64	12.56	5.39
Cortisol 15'	16.72	4.20	17.14	4.77
Cortisol 30'	19.63	5.10	21.00	4.31
Cortisol 60'	18.51	5.76	17.79	4.38
Cortisol 90'	14.44	4.37	13.40	3.83
Cortisol 120'	10.82	3.94	9.76	3.64
Cortisol basal	12.67	3.43	13.47	5.46
Cortisol pico	20.30	5.29	21.38	4.25
Cortisol incremento	7.63	3.86	7.64	5.82
Area total	2127.14	550.78	2091.41	439.57
Area neta	986.50	379.04	856.72	432.76

Tabla 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.

	Controles sanos (N=21)		Bipolares sin recaída a los 6 meses (N=26)		t	p
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>		
Cortisol -15'	2.5204	0.255	2.5958	0.415	-0.77	0.448
Cortisol 0'	2.4870	0.292	2.4455	0.421	0.38	0.705
Cortisol 15'	2.7872	0.247	2.8595	0.270	-0.24	0.808
Cortisol 30'	2.9474	0.246	3.0232	0.212	-1.14	0.262
Cortisol 60'	2.8769	0.290	2.8482	0.255	0.36	0.720
Cortisol 90'	2.6273	0.299	2.5553	0.292	0.83	0.410
Cortisol 120'	2.3207	0.357	2.2143	0.367	0.99	0.327
Cortisol basal	2.5056	0.266	2.5219	0.410	-0.16	0.876
Cortisol pico	2.9807	0.249	3.0424	0.208	-0.93	0.359
Cortisol inc.	1.9010	0.544	2.1154	0.536	-0.93	0.359
Area total	7.6328	0.206	7.6251	0.206	0.11	0.910
Area neta	6.8224	0.394	6.6646	0.578	1.05	0.301

Figura 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 (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ ).

### 2.10.3. Transcortina

La concentración plasmática media de transcortina fue de 35.7 ng/ml en los pacientes bipolares que no habían recaído a los 6 meses y de 38.4 ng/ml en los controles, diferencia que resultó significativa ( $t=-2.55$ ,  $p=0.015$ ).

### 2.10.4. Cortisol libre

La tabla 82 muestra los valores medios de concentración y demás parámetros referidos al cortisol libre, comparando los bipolares en remisión a los 6 meses con los controles.

Los valores iniciales de la curva eran algo superiores en el grupo bipolar, mientras que la segunda mitad de la curva era algo más alta en los controles. En la tabla 83 se examina la significación de estos hallazgos.

No hubo diferencias significativas para ninguno de los parámetros. La figura 69 muestra las dos curvas para sus valores reales.

Tabla 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.

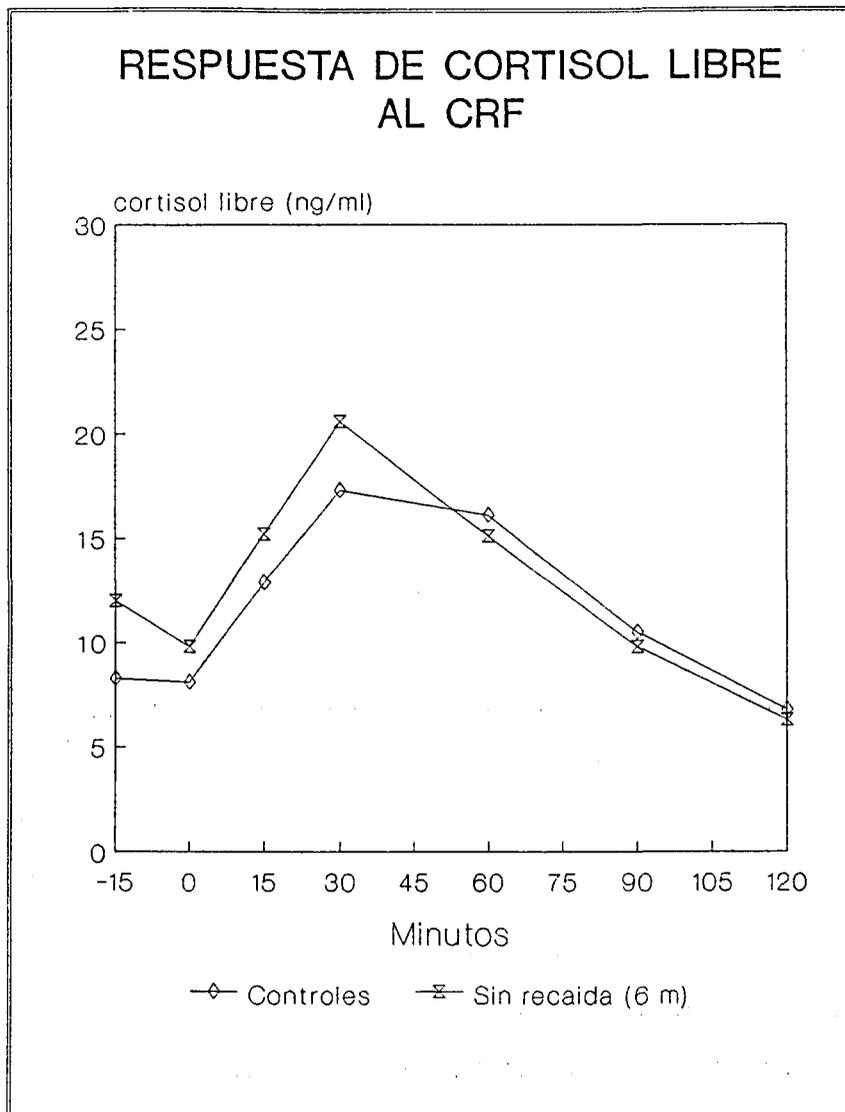
	Controles sanos (N=21)		Bipolares sin recaída a los 6 meses (N=26)	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
Cortisol libre -15'	0.83	0.33	1.20	0.89
Cortisol libre 0'	0.81	0.35	0.98	0.79
Cortisol libre 15'	1.29	0.58	1.52	0.86
Cortisol libre 30'	1.73	0.88	2.06	0.82
Cortisol libre 60'	1.61	1.00	1.51	0.62
Cortisol libre 90'	1.05	0.58	0.98	0.49
Cortisol libre 120'	0.68	0.40	0.63	0.38
Cortisol libre basal	0.82	0.33	1.07	0.78
Cortisol libre pico	1.84	0.96	2.14	0.83
Cortisol libre incremento	1.02	0.76	1.03	0.83
Area total	166.54	81.15	176.33	68.63
Area neta	92.65	60.89	75.52	56.84

Tabla 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.

	Controles sanos (N=21)		Bipolares 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'	-0.2493	0.366	-0.0315	0.658	-1.39	0.172
Cortisol libre 0'	-0.2943	0.410	-0.2558	0.678	-0.23	0.819
Cortisol libre 15'	0.1704	0.423	0.2870	0.503	-0.84	0.408
Cortisol libre 30'	0.4430	0.451	0.6428	0.422	-1.53	0.133
Cortisol libre 60'	0.3288	0.534	0.3231	0.444	0.04	0.969
Cortisol libre 90'	-0.0766	0.497	-0.1283	0.487	0.35	0.726
Cortisol libre 120'	-0.5211	0.515	-0.6088	0.539	0.55	0.585
Cortisol libre basal	-0.2700	0.378	-0.1423	0.654	-0.80	0.428
Cortisol libre pico	0.5021	0.466	0.6801	0.422	-1.34	0.186
Cortisol libre inc.	-0.2262	0.743	0.1104	0.593	-1.57	0.124
Area total	5.0200	0.433	5.1015	0.387	-0.65	0.519
Area neta	4.3349	0.643	4.2266	0.954	0.42	0.674

Figura 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 (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ ).

## 2.11. COMPARACION ENTRE LOS BIPOLARES QUE NO RECAYERON DURANTE LOS 12 MESES POSTERIORES AL TEST DEL CRF Y LOS CONTROLES SANOS

Parecía razonable pensar que, si algunas de las diferencias entre bipolares y controles se habían reducido al eliminar del análisis los pacientes con recaídas a los 6 meses, más podían reducirse al contabilizar únicamente los pacientes en remisión a los 12 meses. La persistencia de diferencias indicaría con mayor validez su valor como marcador de rasgo.

### 2.11.1. ACTH

Se compararon los valores de concentración de ACTH y los diversos parámetros implicados para ambos grupos. En la tabla 84 se muestran los valores reales de concentración de ACTH y demás cálculos. Las dos curvas obtenidas, junto con su significación, que se detalla en la tabla 85, pueden observarse en la figura 70.

A los 12 meses de remisión seguía habiendo diferencias en la concentración de ACTH a los 15 minutos de la infusión de CRF entre bipolares y controles. Este parámetro, sin embargo, no alcanzaba significación en la comparación de todos los bipolares con los controles (ver tabla 27). El pico de ACTH tendía a la significación, siendo más alto en los pacientes. El tiempo de latencia del pico era similar en ambos grupos (bipolares 22.5, controles 25;  $U=205.0$ ,  $p=0.8827$ ).

Tabla 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.

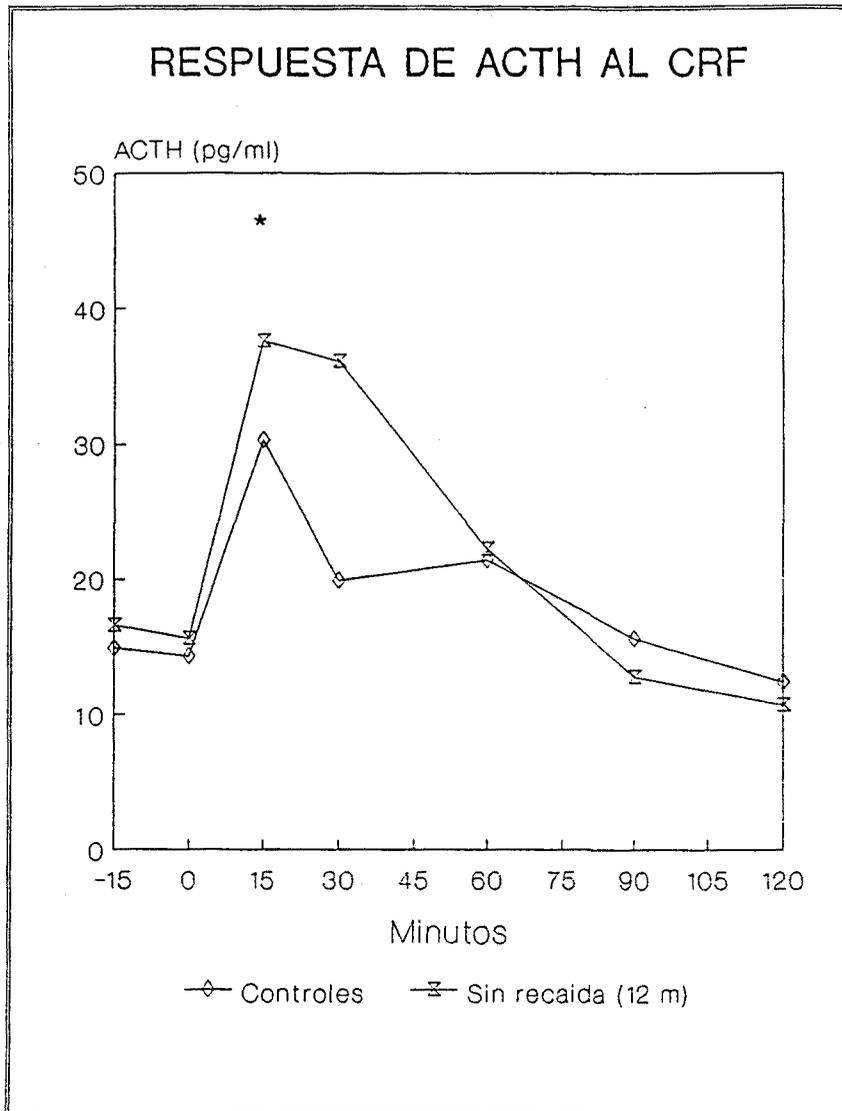
	Controles sanos (N=21)		Bipolares sin recaída a los 12 meses (N=20)	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
Acth -15'	14.86	4.56	16.64	6.89
Acth 0'	14.29	5.07	15.58	8.54
Acth 15'	30.26	12.91	37.57	12.75
Acth 30'	29.95	12.46	36.14	12.30
Acth 60'	21.38	7.09	22.17	8.23
Acth 90'	15.62	6.37	12.85	4.74
Acth 120'	12.36	4.92	10.70	2.70
Acth basal	14.58	4.73	15.96	7.31
Acth pico	32.12	13.10	39.40	12.50
Acth incremento	17.54	10.90	22.83	10.57
Area total	2749.07	866.82	2976.00	866.44
Area neta	1437.21	641.25	1515.75	654.37

Tabla 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.

	Controles sanos (N=21)		Bipolares sin recaída a los 12 meses (N=20)		t	p
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>		
Acth -15'	2.6528	0.312	2.7323	0.411	-0.70	0.488
Acth 0'	2.5990	0.360	2.6301	0.478	-0.23	0.817
Acth 15'	3.3444	0.353	3.5692	0.354	-2.03	0.049
Acth 30'	3.3260	0.389	3.5289	0.360	-1.73	0.091
Acth 60'	2.9996	0.382	3.0399	0.350	-0.35	0.727
Acth 90'	2.6771	0.380	2.4955	0.344	1.60	0.117
Acth 120'	2.4456	0.372	2.3418	0.246	1.03	0.310
Acth basal	2.6283	0.330	2.6807	0.428	-0.44	0.665
Acth pico	3.4070	0.347	3.6213	0.344	-1.98	0.054
Acth inc.	2.6907	0.638	3.0145	0.515	-1.75	0.088
Area total	7.8730	0.311	7.9595	0.287	-0.90	0.375
Area neta	7.1242	0.649	7.2301	0.459	-0.58	0.566

Figura 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 (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ ).

### 2.11.2. Cortisol

El mismo procedimiento que en el caso anterior se aplicó al cortisol. En la tabla 86 pueden observarse las medias de ambos grupos, mientras que las diferencias estadísticas se indican en la tabla 87.

Ninguna de las variables mostró diferencias significativas, incluyendo el tiempo de latencia del pico de cortisol, cuya media fue de 31.5 minutos en los bipolares y de 40 minutos en los controles ( $U=160.0$ ,  $p=0.1201$ ). La figura 71 ilustra las concentraciones reales para cada punto.

Tabla 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.

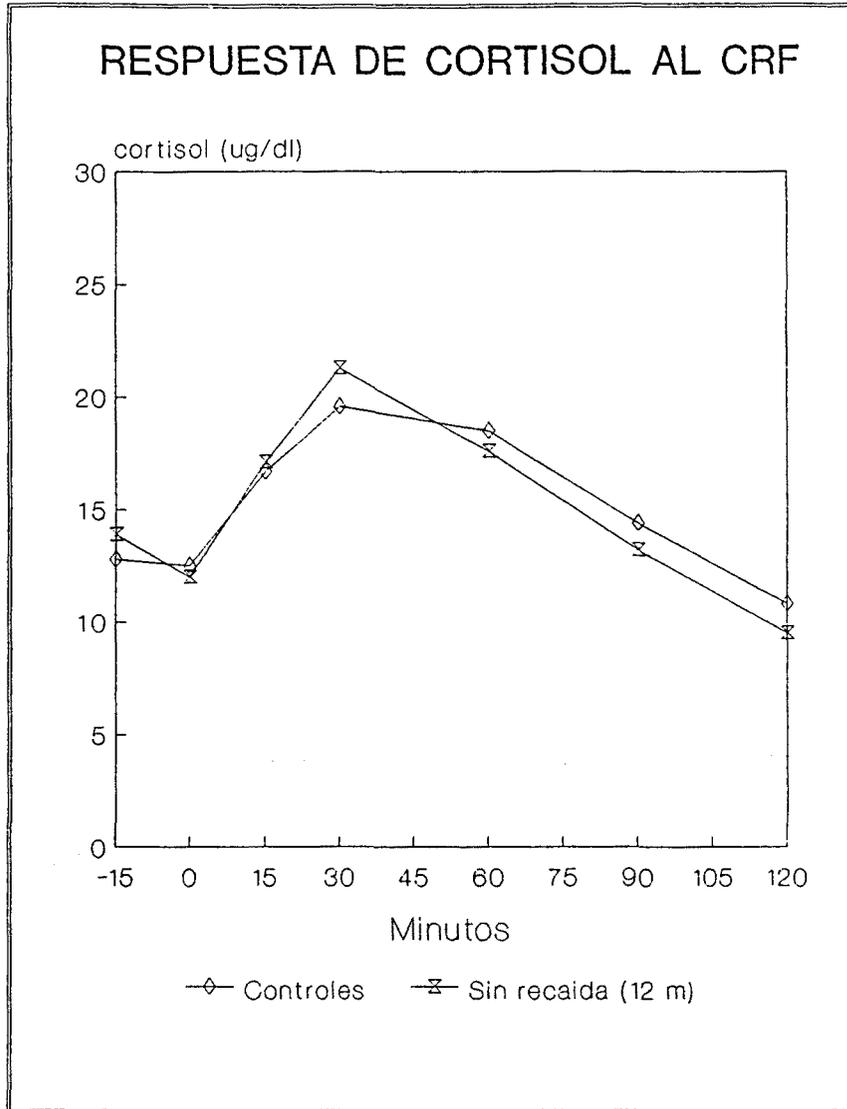
	Controles sanos (N=21)		Bipolares sin recaída a los 12 meses (N=20)	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
Cortisol -15'	12.83	3.36	13.95	6.07
Cortisol 0'	12.52	3.64	12.05	5.85
Cortisol 15'	16.72	4.20	17.12	5.22
Cortisol 30'	19.63	5.10	21.30	4.45
Cortisol 60'	18.51	5.76	17.59	4.38
Cortisol 90'	14.44	4.37	13.19	3.57
Cortisol 120'	10.82	3.94	9.48	3.57
Cortisol basal	12.67	3.43	12.89	5.74
Cortisol pico	20.30	5.29	21.60	4.43
Cortisol incremento	7.63	3.86	8.38	5.32
Area total	2127.14	550.78	2061.92	461.19
Area neta	986.50	379.04	875.17	389.60

Tabla 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.

	Controles sanos (N=21)		Bipolares sin recaída a los 12 meses (N=20)		t	p
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>		
Cortisol -15'	2.5204	0.255	2.5508	0.423	-0.28	0.784
Cortisol 0'	2.4870	0.292	2.3906	0.447	0.82	0.420
Cortisol 15'	2.7872	0.247	2.7990	0.293	-0.14	0.890
Cortisol 30'	2.9474	0.246	3.0374	0.214	-1.25	0.219
Cortisol 60'	2.8769	0.290	2.8369	0.256	0.47	0.643
Cortisol 90'	2.6273	0.299	2.5438	0.278	0.92	0.361
Cortisol 120'	2.3207	0.357	2.1826	0.377	1.19	0.242
Cortisol basal	2.5056	0.266	2.4695	0.427	0.32	0.753
Cortisol pico	2.9807	0.249	3.0521	0.212	-0.99	0.329
Cortisol inc.	1.9010	0.544	2.1300	0.513	-1.32	0.194
Area total	7.6328	0.247	7.6091	0.215	0.32	0.753
Area neta	6.8224	0.394	6.6455	0.578	1.13	0.265

Figura 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 (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ ).

### 2.11.3. Transcortina

La concentración plasmática media de transcortina fue de 36 ng/ml en los pacientes bipolares que no habían recaído al año y de 38.4 ng/ml en los controles, diferencia que resultó significativa ( $t=-2.48$ ,  $p=0.018$ ).

### 2.11.4. Cortisol libre

La tabla 88 muestra los valores medios de concentración y demás parámetros referidos al cortisol libre, comparando los bipolares en remisión a los 12 meses con los controles. Como puede observarse a simple vista, no había grandes diferencias entre ambos grupos. Ello queda reflejado en el análisis comparativo (tabla 89).

No hubo, por consiguiente, diferencias en valores de cortisol libre entre controles y bipolares en remisión a los 12 meses. En la figura 72 se exhiben ambas curvas.

Tabla 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.

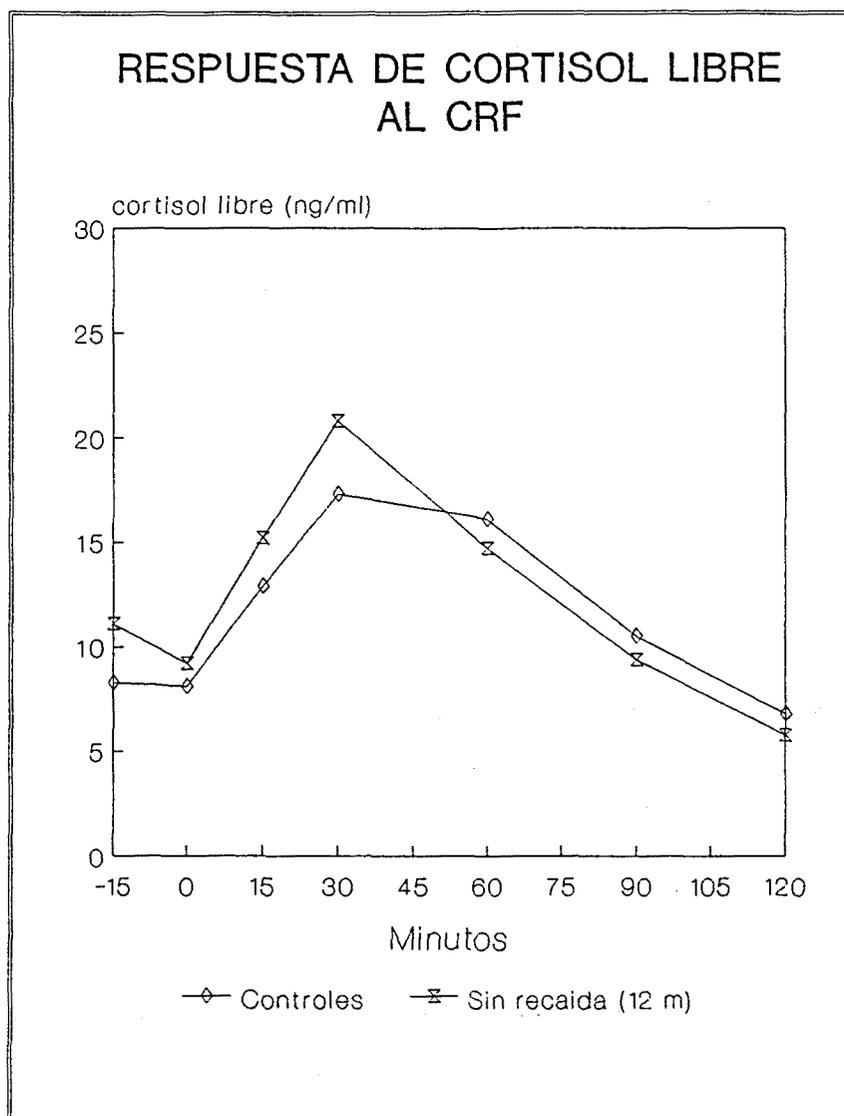
	Controles sanos (N=21)		Bipolares sin recaída a los 12 meses (N=20)	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
Cortisol libre -15'	0.83	0.33	1.11	0.93
Cortisol libre 0'	0.81	0.35	0.92	0.84
Cortisol libre 15'	1.29	0.58	1.52	0.89
Cortisol libre 30'	1.73	0.88	2.08	0.80
Cortisol libre 60'	1.61	1.00	1.47	0.59
Cortisol libre 90'	1.05	0.58	0.94	0.40
Cortisol libre 120'	0.68	0.40	0.58	0.31
Cortisol libre basal	0.82	0.33	0.99	0.83
Cortisol libre pico	1.84	0.96	2.14	0.81
Cortisol libre incremento	1.02	0.76	1.11	0.76
Area total	166.54	81.15	171.14	67.01
Area neta	92.65	60.89	77.32	51.78

Tabla 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.

	Controles sanos (N=21)		Bipolares 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'	-0.2493	0.366	-0.1256	0.659	-0.72	0.476
Cortisol libre 0'	-0.2943	0.410	-0.3557	0.695	0.33	0.745
Cortisol libre 15'	0.1704	0.423	0.2792	0.524	-0.73	0.472
Cortisol libre 30'	0.4430	0.451	0.6617	0.399	-1.62	0.114
Cortisol libre 60'	0.3288	0.534	0.3041	0.427	0.16	0.873
Cortisol libre 90'	-0.0766	0.497	-0.1536	0.442	0.52	0.609
Cortisol libre 120'	-0.5211	0.515	-0.6651	0.514	0.87	0.390
Cortisol libre basal	-0.2700	0.378	-0.2431	0.663	-0.15	0.880
Cortisol libre pico	0.5021	0.466	0.6898	0.399	-1.36	0.182
Cortisol libre inc.	-0.2262	0.743	0.0853	0.597	-1.37	0.179
Area total	5.0200	0.433	5.0749	0.378	-0.41	0.684
Area neta	4.3349	0.643	4.3183	0.646	0.08	0.940

Figura 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 (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ ).

### 3. ANALISIS DE RELACION ENTRE VARIABLES NO BIOLÓGICAS Y CURSO

Para la determinación de posibles predictores clínicos de recaída, y también con el fin de identificar posibles variables intercurrentes en la asociación de variables biológicas y curso estudiada en los apartados previos, se examinó el papel de diversas variables sociodemográficas y clínicas en las recaídas a los 6 y los 12 meses.

#### 3.1. VARIABLES NO BIOLÓGICAS Y RECAIDAS A LOS 6 MESES

##### 3.1.1. Variables sociodemográficas

El sexo no intervino en el pronóstico a 6 meses vista de los pacientes: 5 de los 16 pacientes que recayeron y 9 de los 26 que no recayeron eran varones, una proporción prácticamente idéntica.

La edad tampoco jugó papel alguno a tenor de las escasas diferencias que se observaron entre los que recayeron y los que no recayeron en los 6 primeros meses: los primeros tenían una media de edad de 36.8 años, y los segundos de 37.6 ( $t=-0.21$ ,  $p=0.835$ ).

Al analizar el estado civil se observa que entre los pacientes que no recayeron predominaban los casados, y entre los que recayeron los no casados. A los 6 meses, 10 de los 21 solteros habían recaído, al igual que tan sólo 3 de los 16 casados, 2 de los 3 separados y 1 de los 2 viudos. El análisis estadístico de esta distribución plantea el problema de un exceso de celdas con números bajos para la aplicación de la Chi al cuadrado con la corrección de Yates, de modo que se recodificó la variable y se analizaron conjuntamente los

pacientes solteros, seprados y viudos, y se contrastaron con los casados. De este modo, se objetivó una cierta tendencia a las recaídas en los no casados que no alcanzó significación ( $X^2=2.88347$ ,  $p=0.0895$ ).

### 3.1.2. Variables clínicas

Una de las variables que, hipotéticamente, podía intervenir en el pronóstico a corto plazo de los pacientes de la muestra era su eventual condición de ciclador rápido, ya que éstos son pacientes con 4 o más episodios anuales y por mera probabilidad en 6 meses se podía dar una clara asociación entre esta variable y la recaída. Recordemos que en la muestra había 8 cicladores rápidos. De éstos, 5 recayeron dentro de los 6 meses de seguimiento, lo que no supone un porcentaje estadísticamente significativo contra los 11 de 34 que recayeron sin ser cicladores rápidos ( $X^2=1.38117$ ,  $p=0.2399$ ).

El número de episodios previos era otra variable a tener en cuenta a la hora de evaluar el riesgo de recaída. Los pacientes que recayeron a los 6 meses tenían un promedio de 8.9 episodios previos, mientras que los que no recayeron tenían 8.4. Esta diferencia no fue significativa ( $t=0.24$ ,  $p=0.814$ ). Desglosando los episodios previos en episodios maníacos y episodios depresivos, los que recayeron tenían antecedentes de 5.5 episodios maníacos, y los que no recayeron de 4.5 ( $t=0.68$ ,  $p=0.501$ ), en tanto que los que recayeron tenían antecedentes de 3.4 episodios depresivos, y los que no recayeron de 3.8 ( $t=-0.43$ ,  $p=0.671$ ).

La edad de inicio del trastorno no constituyó un predictor válido de recaídas durante el período de seguimiento sistemático: los que recayeron tenían una edad media de inicio de 25.1 años y los que no

recayeron de 24.7 ( $t=0.12$ ,  $p=0.906$ ).

La forma de inicio de la enfermedad tampoco resultó útil en la predicción, ya que los que recayeron y los que no recayeron tenían proporciones prácticamente idénticas de debut depresivo (56.3% y 57.7%, respectivamente).

La estacionalidad no influyó significativamente en las recaídas a los 6 meses. De los 21 pacientes con patrón estacional habían recaído 7, contra 9 de los otros 21 sin patrón estacional ( $\chi^2=1.0096$ ,  $p=0.7507$ ).

La personalidad, evaluada mediante el SADS, no pareció influir en el pronóstico de estos pacientes. El padecimiento de un trastorno de personalidad en un 31% de los que recayeron a los 6 meses y en un 27% de los que no recayeron no significó una diferencia estadísticamente significativa ( $\chi^2=0.0000$ ,  $p=1.0000$ ).

Los antecedentes psiquiátricos en familiares de primer grado no guardaron relación estadística con las recaídas. El 56% de los que recayeron a los 6 meses, e, igualmente, el 56% de los que no recayeron, tenían antecedentes familiares de algún trastorno psiquiátrico. Al analizar concretamente la relación con el trastorno bipolar, se observó que tampoco aparecían diferencias significativas entre los que recayeron y los que no recayeron (19% de los primeros y 16% de los segundos tenían antecedentes familiares de enfermedad bipolar).

El antecedente de desencadenantes psicosociales del primer episodio no pareció guardar relación con el curso de la enfermedad

durante el período de estudio: de los 16 pacientes que recayeron, 7 (43.8%) tenían desencadenantes iniciales, mientras que de los 26 que no recayeron (contabilizando 25 porque de uno no se disponía de suficiente información para este ítem), 16 (64%) tenían desencadenantes ( $X^2=0.90622$ ,  $p=0.3411$ ).

### 3.1.3. Variables evolutivas

Un parámetro de gran interés en la evaluación de los factores implicados en las recaídas, tal como se explicaba en la introducción, y en respuesta a una de las hipótesis del trabajo, era la evaluación de acontecimientos vitales estresantes en los 3 meses previos a la recaída. Comparando la puntuación en la escala de Holmes y Rahe de los bipolares recaídos a los 6 meses con la puntuación media de los no recaídos se observó la ausencia de diferencias significativas (media de los que recayeron 4.6, media de los que no recayeron 4.9,  $t=-0.25$ ,  $p=0.803$ ). Aparentemente, por lo tanto, no hubo un estrés psicosocial más acusado entre los pacientes que recayeron que entre los que no recayeron, y esta variable tendría escaso valor pronóstico.

A los 6 meses de seguimiento, la litemia previa a la recaída no era significativamente inferior a la litemia media de los que no recayeron (media de los primeros 0.7750, media de los segundos 0.7621,  $t=0.25$ ,  $p=0.800$ ). Este dato indica que la protección farmacológica era, aparentemente, la misma para ambos grupos, y que no fue un peor cumplimiento o biodisponibilidad del fármaco el que ocasionó la recaída.

### 3.2. VARIABLES NO BIOLÓGICAS Y RECAÍDAS A LOS 12 MESES

#### 3.2.1. Variables sociodemográficas

El sexo no jugó ningún papel relevante en el pronóstico a los 12 meses. Recordemos que la tercera parte de la muestra de pacientes eran varones. Pues bien, aproximadamente una tercera parte de los recaídos eran varones (y, lógicamente, también una tercera parte de los no recaídos). Concretamente, fueron 7 los varones que recayeron y 15 las mujeres, y 7 los varones que no recayeron y 13 las mujeres.

La edad fue algo superior en los pacientes que no recayeron (40.4 años, versus 34.5 de los que recayeron), pero esta diferencia no fue significativa ( $t=-1.66$ ,  $p=0.105$ ).

Tal como planteábamos al analizar las recaídas a los 6 meses, se observó una tendencia a recaer mucho más acusada en los solteros que en los casados, que en este caso sí llegó a ser significativa. Quince de los 21 solteros, en contraste con 4 de los 16 casados, habían recaído. Dos de los 3 separados y uno de los 2 viudos también recayó. Agrupando solteros con separados y viudos encontramos una clara tendencia estadísticamente significativa a recaer en los pacientes no casados ( $X^2=6.09647$ ,  $p=0.0135$ ).

#### 3.2.2. Variables clínicas

A los 12 meses de seguimiento, hubo una tendencia que no alcanzó significación estadística a recaer en mayor medida los cicladores rápidos (7 de los 8 habían recaído, mientras que de los 34 no cicladores habían recaído 15,  $X^2=3.30196$ ,  $p=0.0692$ ). En una muestra

mayor probablemente esta relación habría sido significativa.

El número de episodios previos fue muy parecido en los pacientes que recayeron y los que no recayeron. Los que recayeron a los 12 meses tenían antecedentes de una media de 8.5 episodios, y los que no recayeron de 8.6 ( $t=-0.03$ ,  $p=0.978$ ). La media de fases maníacas era de 5.2 para los recaídos y de 4.6 para los eutímicos ( $t=0.42$ ,  $p=0.676$ ). La media de fases depresivas fue de 3.4 para los recaídos y de 4 para los eutímicos ( $t=-0.60$ ,  $p=0.555$ ).

La edad de inicio del trastorno no constituyó un predictor válido de recaídas durante los 12 meses de seguimiento sistemático: los que recayeron tenían una edad media de inicio de 23.9 años y los que no recayeron de 26.9 ( $t=-0.67$ ,  $p=0.505$ ).

La forma de inicio de la enfermedad tampoco resultó útil en la predicción a los 12 meses, ya que los que recayeron y los que no recayeron tenían proporciones parecidas de debut depresivo (59.1% y 55%, respectivamente).

La estacionalidad no pareció guardar relación alguna con las recaídas: de los 21 pacientes con patrón estacional recayeron 11, cifra idéntica a la de los pacientes sin patrón estacional.

Cumplieron criterios de trastorno de personalidad un 32% de los pacientes que recayeron a los 12 meses, contra un 25% de los que no recayeron. Esta diferencia no fue significativa ( $X^2=0.02148$ ,  $p=0.8835$ ).

Los antecedentes psiquiátricos en familiares de primer grado

tampoco guardaron relación estadística con las recaídas a los 12 meses. El 57% de los que recayeron y el 55% de los que no recayeron, tenían antecedentes familiares de algún trastorno psiquiátrico. Al analizar concretamente la relación con el trastorno bipolar, se observó que tampoco aparecían diferencias significativas entre los que recayeron y los que no recayeron (3 de los 21 que recayeron y 4 de los 20 que no recayeron tenían antecedentes familiares de enfermedad bipolar,  $X^2=0.00502$ ,  $p=0.9435$ ).

El antecedente de desencadenantes psicosociales del primer episodio no pareció guardar relación con el curso de la enfermedad durante los 12 meses de seguimiento: de los 22 pacientes que recayeron, 11 (50%) tenían desencadenantes iniciales, mientras que de los 20 que no recayeron (contabilizando 19 porque de uno no se disponía de suficiente información para este ítem), 12 (63%) tenían desencadenantes ( $X^2=0.28200$ ,  $p=0.5954$ ).

### 3.2.3. Variables evolutivas

La puntuación en la escala de acontecimientos vitales generadores de estrés no fue significativamente distinta entre quienes tuvieron una descompensación en los 12 meses de seguimiento y los que no la tuvieron. Los primeros puntuaron una media de 5.1, mientras que los segundos puntuaron 4.4 ( $t=0.47$ ,  $p=0.641$ ).

La litemia de los pacientes recaídos a los 12 meses no se diferenciaba significativamente de la de los no recaídos (media de los primeros 0.7814, media de los segundos 0.7500,  $t=0.63$ ,  $p=0.532$ ). Por consiguiente, la afirmación que hacíamos respecto a los 6 meses sigue siendo válida a los 12.

#### 4. ANALISIS DE RELACIONES ENTRE OTRAS VARIABLES

##### 4.1. ANALISIS DE RELACIONES ENTRE VARIABLES NO BIOLÓGICAS

Algunas de las variables sociodemográficas, clínicas y evolutivas podían, desde un punto de vista teórico, guardar relación entre sí. Algunas de estas relaciones, por su obviedad, no precisarían análisis ni comentario (por ejemplo, la correlación positiva entre número de episodios maniacos previos y número total de episodios previos). Sin embargo, en ocasiones se producen asociaciones imprevistas o menos evidentes entre variables, que pueden modificar algunas de las conclusiones de un trabajo. Por otra parte, se consideró de interés comprobar si asociaciones descritas en otros trabajos se repetían en nuestra muestra (por ejemplo, la tendencia a presentar síntomas psicóticos iniciales de los pacientes que debutan más jóvenes).

Para comprobar si los pacientes cuyo primer episodio fue de tipo depresivo habían sufrido más descompensaciones se comparó el número de episodios previos para los pacientes con debut maniaco y los pacientes con debut depresivo. Los que presentaron un episodio inicial de tipo maniaco habían sufrido un promedio de 7.6 episodios, mientras que los de inicio depresivo tenían 9.3 episodios de media. Esta diferencia no fue significativa ( $t=-0.88$ ,  $p=0.382$ ). Tampoco lo fue contabilizando episodios maniacos y depresivos por separado.

Para comprobar si los pacientes cuyo primer episodio fue de tipo depresivo tenían una edad de inicio de la enfermedad inferior se comparó ésta entre los pacientes con debut maniaco y los pacientes con debut depresivo. Los que presentaron un episodio inicial de tipo

maníaco tenían una edad media de debut de 25.4 años, y los que comenzaron con depresión de 24.4 años, sin diferencias significativas ( $t=0.35$ ,  $p=0.729$ ).

Para estudiar la posible relación entre síntomas psicóticos iniciales y menor edad de inicio se compararon las edades de debut de los pacientes con y sin síntomas psicóticos en el primer episodio. No hubo diferencias significativas (edad media de inicio de los pacientes con síntomas psicóticos 25.3, edad media de inicio de los pacientes sin síntomas psicóticos 24.3,  $t=0.30$ ,  $p=0.763$ ).

Los pacientes con síntomas psicóticos iniciales habían presentado menos episodios que los que debutaron sin síntomas psicóticos, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística (media de los primeros 7 episodios, media de los segundos 10.3 episodios,  $t=-1.71$ ,  $p=0.097$ ).

Para comprobar si los pacientes con ciclación rápida en el último año tenían mayor número de episodios que los demás, se compararon las medias de episodios previos entre cicladores y no cicladores. Los cicladores rápidos habían sufrido más descompensaciones de forma significativa (cicladores rápidos 13.2 episodios, resto 7.5,  $t=2.42$ ,  $p=0.02$ ).

Para estudiar la relación entre número de episodios y estacionalidad se compararon las medias de episodios previos entre pacientes con patrón estacional y pacientes sin patrón estacional. Los primeros tendieron a tener más episodios (10.4) que los segundos (6.8), aunque la diferencia no fue significativa ( $t=1.88$ ,  $p=0.069$ ). Tampoco lo fue contabilizando episodios maníacos y depresivos por

separado.

Hubo una correlación positiva significativa entre el número de hospitalizaciones y el número de episodios maníacos ( $r= 0.5608$ ,  $p<0.001$ ), pero no con el de episodios depresivos ( $r=-0.1099$ ,  $p=NS$ ) ni con la edad ( $r= 0.2705$ ,  $p=NS$ ). También fue positiva la correlación de las hospitalizaciones con los años de evolución de la enfermedad ( $r= 0.4845$ ,  $p<0.001$ ) y con la dosis de litio ( $r= 0.4072$ ,  $p<0.01$ ) aunque no con la litemia media ( $r= 0.3029$ ,  $p=NS$ ).

Para conocer mejor que variables podían mediatizar la relación entre estado civil y recaídas se estudió la posibilidad de que la falta de una pareja estable pudiera guardar relación con algunas variables de gravedad, como el número de episodios, la ciclación rápida y otras. No hubo diferencias significativas respecto a episodios previos totales (no casados 7.8, casados 9.8,  $t=-0.98$ ,  $p=0.332$ ), episodios maníacos (no casados 4.7, casados 5.2,  $t=-0.39$ ,  $p=0.697$ ), fases depresivas (no casados 3.1, casados 4.6,  $t=-1.34$ ,  $p=0.697$ ), hospitalizaciones (no casados 3.7, casados 2.7,  $t=0.77$ ,  $p=0.448$ ) ni ciclación rápida ( $X^2=0.13400$ ,  $p=0.7143$ ). Tampoco respecto a incidencia de síntomas psicóticos ( $X^2=0.00000$ ,  $p=1.0000$ ), debut psicótico de la enfermedad ( $X^2=0.31413$ ,  $p=0.5752$ ), cumplimiento del tratamiento farmacológico (litemia de los no casados 0.79, casados 0.72,  $t=1.36$ ,  $p=0.182$ ) ni incidencia media de acontecimientos vitales (no casados 5.2, casados 4.1,  $t=0.93$ ,  $p=0.360$ ).

#### 4.2. RELACION DE VARIABLES BIOLÓGICAS CON OTRAS VARIABLES

Se intentó relacionar los resultados de la prueba biológica central de este estudio, el test de estimulación con CRF, con algunas de las variables clínicas y evolutivas fundamentales: el número total de episodios previos, el número de fases maníacas, las fases depresivas, los antecedentes familiares, el cumplimiento farmacológico y la incidencia de acontecimientos estresantes ambientales.

##### 4.2.1. Relación del test del CRF con los episodios previos

No se halló ningún tipo de correlación entre los diversos parámetros estudiados mediante la prueba de estimulación con CRF y el número total de episodios previos, ni desglosando los episodios en maníacos y depresivos. Por consiguiente, la prueba biológica no pareció reflejar de ningún modo la evolución previa de la enfermedad. La tabla 90 muestra los coeficientes de correlación, ninguno de ellos significativo ( $p > 0.01$ ), incluyendo la transcortina ( $r = 0.0676$  para episodios maníacos,  $r = -0.1699$  para los depresivos, y  $r = -0.0429$  para el total de episodios) y los tiempos de latencia de los picos de ACTH ( $r_s = 0.0072$  para episodios maníacos,  $r_s = -0.1498$  para los depresivos y  $r_s = -0.0749$  para el total de episodios) y cortisol ( $r_s = 0.1142$  para episodios maníacos,  $r_s = 0.1040$  para los depresivos y  $r_s = 0.1362$  para los totales).

Tabla 90

Coefficientes 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.

	<u>Fases maníacas</u>	<u>Fases depresivas</u>	<u>Episodios totales</u>
Acth -15'	-0.0761	0.0324	-0.0352
Acth 0'	-0.1224	-0.0055	-0.0875
Acth 15'	-0.0062	-0.0084	-0.0087
Acth 30'	0.0023	-0.0656	-0.0336
Acth 60'	-0.1077	-0.0818	-0.1182
Acth 90'	-0.1878	-0.0231	-0.1438
Acth 120'	-0.1358	0.0404	-0.0733
Acth basal	-0.1413	-0.0173	-0.1081
Acth pico	-0.0334	-0.0181	-0.0331
Acth incremento	0.0302	0.0096	0.0263
Acth área total	-0.0702	-0.0271	-0.0631
Acth área neta	-0.0155	-0.0362	-0.0302
Cortisol -15'	-0.1025	0.1497	0.0094
Cortisol 0'	-0.1773	0.0327	-0.1052
Cortisol 15'	-0.0661	-0.0016	-0.0466
Cortisol 30'	0.0077	-0.1072	-0.0520
Cortisol 60'	0.0629	-0.0839	-0.0015
Cortisol 90'	0.0705	-0.0524	0.0205
Cortisol 120'	0.0777	0.0197	0.0642
Cortisol basal	-0.1510	0.0869	-0.0576
Cortisol pico	0.0367	-0.1700	-0.0569
Cortisol incremento	0.2037	0.0297	0.1681
Cortisol área total	0.0695	-0.0799	0.0126
Cortisol área neta	0.2457	0.0048	0.1874
Cortisol libre -15'	-0.1755	0.0411	-0.1117
Cortisol libre 0'	-0.1816	0.0414	-0.1058
Cortisol libre 15'	-0.0698	0.0618	-0.0162
Cortisol libre 30'	-0.0296	-0.0811	-0.0641
Cortisol libre 60'	0.0208	-0.0884	-0.0325
Cortisol libre 90'	0.0298	-0.0482	-0.0047
Cortisol libre 120'	0.0827	0.0081	0.0663
Cortisol libre basal	-0.2012	0.0134	-0.1448
Cortisol libre pico	-0.0050	-0.0948	-0.0509
Cortisol libre incremento	0.1599	0.0239	0.1323
Cortisol libre área total	0.0121	-0.0271	-0.0044
Cortisol libre área neta	0.1841	0.0554	0.1662

#### 4.2.2. Relación del test del CRF con los antecedentes familiares

Se intentó detectar una eventual relación entre una mayor vulnerabilidad biológica, considerada desde el punto de vista genético como la presencia de antecedentes familiares de la enfermedad, y los resultados de la prueba de estimulación con CRF. La misma operación se realizó respecto a los antecedentes familiares de cualquier trastorno psiquiátrico.

##### 4.2.2.1. Antecedentes familiares generales

Se comparó la respuesta al CRF de ACTH, cortisol total, cortisol libre y niveles de transcortina entre los pacientes con antecedentes familiares para algún trastorno psiquiátrico y los que no los tenían. El total de pacientes suma 41 porque el paciente restante era adoptado y se desconocían los datos referentes a sus padres biológicos. Se presentan por separado las tablas con las medias de los valores reales para cada grupo y las que exponen las medias de valores transformados con la significación estadística de las diferencias.

##### *ACTH*

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos por lo que respecta a la respuesta de ACTH al CRF, incluyendo el tiempo de latencia del pico de ACTH (media de los pacientes con antecedentes familiares 23.2 minutos, media del resto 25 minutos,  $U=174$ ,  $p=0.4564$ ). Los datos se exponen en las tablas 91 y 92.

Tabla 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.

	Con antecedentes psiquiátricos familiares (N=23)		Sin antecedentes psiquiátricos familiares (N=18)	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
	Acth -15'	23.42	10.85	21.64
Acth 0'	20.61	10.88	18.31	15.18
Acth 15'	39.66	16.50	40.62	26.96
Acth 30'	38.51	14.25	41.74	26.46
Acth 60'	28.89	18.01	23.66	14.10
Acth 90'	17.35	8.70	14.88	7.98
Acth 120'	11.97	3.47	12.57	6.78
Acth basal	22.04	9.97	19.97	18.73
Acth pico	43.01	18.76	44.18	28.55
Acth incremento	20.59	16.24	24.20	17.92
Area total	3616.58	1470.96	3330.04	1945.87
Area neta	1555.34	1153.15	1532.29	1075.75

Tabla 92

Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de ACTH entre los pacientes bipolares con y sin antecedentes familiares para algún trastorno psiquiátrico.

	Con ant. psiq. fam. (N=23)		Sin ant. psiq. fam. (N=18)		t	p
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>		
Acth -15'	3.0605	0.438	2.7984	0.678	1.48	0.148
Acth 0'	2.9107	0.480	2.6783	0.654	1.28	0.209
Acth 15'	3.6061	0.382	3.5191	0.623	0.52	0.609
Acth 30'	3.5867	0.368	3.5452	0.643	0.24	0.810
Acth 60'	3.2537	0.433	2.9899	0.622	1.58	0.123
Acth 90'	2.7631	0.415	2.5670	0.529	1.30	0.203
Acth 120'	2.4432	0.286	2.4166	0.476	0.21	0.838
Acth basal	3.0034	0.430	2.7502	0.655	1.45	0.156
Acth pico	3.6865	0.383	3.6069	0.620	0.48	0.638
Acth inc.	2.8348	0.740	2.9115	0.805	-0.31	0.761
Area total	8.1298	0.350	7.9628	0.558	1.10	0.281
Area neta	7.1617	0.603	7.0603	0.827	0.43	0.671

## *Cortisol*

Tampoco hubo diferencias entre ambos grupos por lo que respecta al cortisol total, incluyendo el tiempo de latencia de su pico de concentración (media de los primeros 28,7 minutos, media de los segundos 30 minutos,  $U=203$ ,  $p=0.9090$ ).

Las tablas 93 y 94 muestran los resultados.

Tabla 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.

	Con antecedentes psiquiátricos familiares (N=23)		Sin antecedentes psiquiátricos familiares (N=18)	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
	Cortisol -15'	16.27	6.30	14.30
Cortisol 0'	13.95	5.23	13.06	4.77
Cortisol 15'	18.41	5.04	16.59	4.88
Cortisol 30'	21.25	5.10	20.33	4.68
Cortisol 60'	19.34	4.78	17.60	5.18
Cortisol 90'	14.86	4.85	13.38	3.89
Cortisol 120'	10.79	3.38	9.54	3.30
Cortisol basal	15.07	5.62	13.68	4.36
Cortisol pico	22.18	4.99	20.67	4.73
Cortisol incremento	6.84	6.50	6.99	5.44
Area total	2267.25	522.80	2081.96	450.44
Area neta	878.46	466.47	850.71	493.35

Tabla 94

Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de cortisol entre los pacientes bipolares con y sin antecedentes familiares para algún trastorno psiquiátrico.

	Con ant. psiq. fam. (N=23)		Sin ant. psiq. fam. (N=18)		t	p
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>		
Cortisol -15'	2.7122	0.416	2.6096	0.336	0.85	0.400
Cortisol 0'	2.5661	0.392	2.5039	0.380	0.51	0.616
Cortisol 15'	2.8771	0.275	2.7706	0.282	1.22	0.231
Cortisol 30'	3.0278	0.248	2.9867	0.233	0.54	0.591
Cortisol 60'	2.9321	0.254	2.8300	0.280	1.22	0.229
Cortisol 90'	2.6539	0.298	2.5512	0.305	1.08	0.285
Cortisol 120'	2.3335	0.306	2.1994	0.351	1.29	0.206
Cortisol basal	2.6433	0.393	2.5624	0.347	0.68	0.500
Cortisol pico	3.0736	0.235	3.0041	0.230	0.95	0.348
Cortisol inc.	1.8378	0.958	1.8949	0.746	-0.19	0.849
Area total	7.7013	0.229	7.6208	0.204	1.15	0.257
Area neta	6.6225	0.611	6.6382	0.654	-0.08	0.939

### *Transcortina*

Los pacientes con antecedentes psiquiátricos familiares diversos tenían una concentración media de transcortina de 38.2, y los demás de 36.7 ( $t=0.78$ ,  $p=0.441$ ).

### *Cortisol libre*

No hubo ninguna diferencia significativa, tal como puede observarse en las tablas 95 (valores reales) y 96 (valores logarítmicos).

Tabla 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.

	Con antecedentes psiquiátricos familiares		Sin antecedentes psiquiátricos familiares	
	(N=23)		(N=18)	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
Cortisol libre -15'	1.36	0.93	1.08	0.70
Cortisol libre 0'	1.06	0.69	0.98	0.74
Cortisol libre 15'	1.58	0.83	1.40	0.85
Cortisol libre 30'	2.00	0.86	1.86	0.79
Cortisol libre 60'	1.67	0.90	1.41	0.66
Cortisol libre 90'	1.14	0.93	0.93	0.42
Cortisol libre 120'	0.69	0.39	0.54	0.24
Cortisol libre basal	1.20	0.79	1.02	0.64
Cortisol libre pico	2.15	0.97	1.93	0.83
Cortisol libre incremento	0.91	1.00	0.91	0.82
Area total	189.78	93.24	164.40	60.18
Area neta	76.70	80.64	71.56	62.82

Tabla 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.

	Con ant. psiq. fam. (N=23)		Sin ant. psiq. fam. (N=18)		t	p
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>		
Cortisol libre -15'	0.1047	0.669	-0.0757	0.557	0.88	0.385
Cortisol libre 0'	-0.1260	0.640	-0.2267	0.627	0.48	0.635
Cortisol libre 15'	0.3331	0.520	0.2001	0.521	0.78	0.442
Cortisol libre 30'	0.5932	0.486	0.5343	0.443	0.38	0.704
Cortisol libre 60'	0.4097	0.442	0.2514	0.454	1.08	0.288
Cortisol libre 90'	-0.0338	0.517	-0.1752	0.482	0.86	0.398
Cortisol libre 120'	-0.4936	0.483	-0.7019	0.461	1.33	0.193
Cortisol libre basal	-0.0061	0.638	-0.1445	0.573	0.68	0.499
Cortisol libre pico	0.6730	0.439	0.5689	0.447	0.72	0.478
Cortisol libre inc.	-0.1959	0.971	-0.1777	0.825	-0.06	0.956
Area total	5.1525	0.427	5.0401	0.365	0.84	0.409
Area neta	4.0423	1.067	4.1522	0.855	-0.31	0.755

#### 4.2.2.2. Antecedentes familiares de trastorno bipolar

Se compararon los 7 pacientes con familiares de primer grado bipolares con los 34 que no los tenían, en lo que se refiere a su respuesta a la estimulación con CRF.

#### *ACTH*

No se observaron diferencias entre ambos grupos respecto a la respuesta de ACTH, tal como reflejan las tablas. El tiempo de latencia del pico fue, sin embargo, significativamente más corto en los pacientes con antecedentes familiares de la enfermedad (media de éstos 15 minutos, media del resto 25.9 minutos,  $U=49$ ,  $p=0.0163$ ).

Las tablas 97 y 98 muestran los datos.

Tabla 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.

	Con ant. psiq. fam. de t. bipolar (N=7)		Sin ant. psiq fam. de t. bipolar (N=34)	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
Acth -15'	23.20	13.86	22.50	18.00
Acth 0'	19.48	12.23	19.56	13.22
Acth 15'	41.37	22.70	39.79	21.64
Acth 30'	38.54	19.42	40.27	20.91
Acth 60'	25.54	10.53	26.74	17.49
Acth 90'	16.47	4.78	16.15	9.02
Acth 120'	12.14	2.93	12.28	5.66
Acth basal	21.40	13.60	21.03	14.86
Acth pico	42.66	21.83	43.72	23.98
Acth incremento	19.87	16.76	22.69	17.16
Area total	3454.00	1434.07	3481.67	1768.13
Area neta	1528.00	914.94	1547.25	1146.39

Tabla 98

Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de ACTH entre los pacientes bipolares con y sin antecedentes familiares para el trastorno bipolar.

	Con ant. psiq. fam. de t. bipolar (N=7)		Sin ant. psiq fam. de t. bipolar (N=34)			
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<i>t</i>	<i>p</i>
Acth -15'	3.0197	0.517	2.9261	0.583	0.39	0.697
Acth 0'	2.8249	0.577	2.7995	0.579	0.10	0.922
Acth 15'	3.5949	0.542	3.5610	0.499	0.16	0.873
Acth 30'	3.5410	0.512	3.5738	0.510	-0.15	0.878
Acth 60'	3.1750	0.381	3.1265	0.568	0.21	0.831
Acth 90'	2.7640	0.300	2.6526	0.507	0.56	0.581
Acth 120'	2.4712	0.246	2.4215	0.410	0.31	0.761
Acth basal	2.9220	0.562	2.8801	0.559	0.17	0.867
Acth pico	3.6396	0.516	3.6530	0.503	-0.06	0.950
Acth inc.	2.6231	0.996	2.9176	0.721	-0.87	0.393
Area total	8.0785	0.401	8.0428	0.482	0.17	0.866
Area neta	7.2031	0.534	7.0948	0.748	0.34	0.738

## *Cortisol*

El pico de concentración de cortisol, la diferencia entre éste y la concentración basal, y el área total bajo la curva de cortisol fueron significativamente más bajos en los pacientes con antecedentes familiares directos de la enfermedad. El tiempo de latencia del pico no alcanzó significación (media de los pacientes con familiares bipolares 17.1 minutos, media de los demás 31.8,  $U=75$ ,  $p=0.1340$ ).

Las tablas 99 y 100 señalan las diferencias mencionadas.

Tabla 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.

	Con ant. psiq. fam. de t. bipolar (N=7)		Sin ant. psiq fam. de t. bipolar (N=34)	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
Cortisol -15'	14.99	4.47	15.49	5.86
Cortisol 0'	11.75	3.44	13.87	5.18
Cortisol 15'	15.81	5.06	17.98	4.97
Cortisol 30'	18.21	4.68	21.39	4.81
Cortisol 60'	15.90	4.26	19.13	4.98
Cortisol 90'	11.76	2.34	14.71	4.65
Cortisol 120'	9.01	2.24	10.49	3.53
Cortisol basal	13.11	3.93	14.68	5.27
Cortisol pico	18.21	4.68	22.20	4.70
Cortisol incremento	3.47	3.82	7.52	6.12
Area total	1760.62	226.30	2258.29	491.65
Area neta	580.87	311.68	917.43	482.06

Tabla 100

Comparación de los valores transformados logarítmicamente de concentración de cortisol entre los pacientes bipolares con y sin antecedentes familiares para el trastorno bipolar.

	Con ant. psiq. fam. de t. bipolar (N=7)		Sin ant. psiq fam. de t. bipolar (N=34)		t	p
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>		
Cortisol -15'	2.6639	0.327	2.6678	0.397	-0.02	0.980
Cortisol 0'	2.4274	0.298	2.5577	0.397	-0.76	0.449
Cortisol 15'	2.7242	0.280	2.8522	0.279	-1.10	0.276
Cortisol 30'	2.8781	0.228	3.0369	0.235	-1.63	0.110
Cortisol 60'	2.7375	0.257	2.9181	0.262	-1.67	0.104
Cortisol 90'	2.4481	0.194	2.6419	0.311	-1.58	0.123
Cortisol 120'	2.1736	0.241	2.2943	0.345	-0.88	0.387
Cortisol basal	2.5335	0.313	2.6198	0.383	-0.52	0.606
Cortisol pico	2.8781	0.228	3.0771	0.222	-2.15	0.038
Cortisol inc.	1.0386	1.182	2.0071	0.717	-2.53	0.017
Area total	7.4664	0.131	7.7001	0.213	-2.58	0.014
Area neta	6.2167	0.640	6.7069	0.597	-1.83	0.076

### *Transcortina*

La concentración de transcortina no fue excesivamente diferente entre ambos grupos. Los pacientes con padres o hermanos bipolares tenían una concentración media de 35.6 mg/l, y el resto de 38 mg/l ( $t=-0.95$ ,  $p=0.347$ ).

### *Cortisol libre*

Tal como indican las tablas 101 y 102, el incremento de la concentración de cortisol libre fue significativamente más bajo en los pacientes con antecedentes familiares directos de la enfermedad.

Tabla 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.

	Con ant. psiq. fam. de t. bipolar (N=7)		Sin ant. psiq fam. de t. bipolar (N=34)	
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>
	Cortisol libre -15'	1.23	0.62	1.25
Cortisol libre 0'	0.86	0.43	1.06	0.74
Cortisol libre 15'	1.32	0.70	1.55	0.89
Cortisol libre 30'	1.64	0.71	2.01	0.84
Cortisol libre 60'	1.30	0.53	1.62	0.85
Cortisol libre 90'	0.79	0.21	1.11	0.82
Cortisol libre 120'	0.55	0.16	0.65	0.36
Cortisol libre basal	1.02	0.53	1.14	0.76
Cortisol libre pico	1.64	0.71	2.15	0.93
Cortisol libre incremento	0.39	0.40	1.01	0.95
Area total	134.30	39.48	187.34	83.74
Area neta	41.14	35.41	81.07	76.28

Tabla 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.

	Con ant. psiq. fam. de t. bipolar (N=7)		Sin ant. psiq. fam. de t. bipolar (N=34)		t	p
	<u>Media</u>	<u>DE</u>	<u>Media</u>	<u>DE</u>		
Cortisol libre -15'	0.0831	0.554	0.0164	0.645	0.25	0.802
Cortisol libre 0'	-0.2583	0.498	-0.1524	0.655	-0.37	0.711
Cortisol libre 15'	0.1729	0.477	0.3007	0.531	-0.58	0.563
Cortisol libre 30'	0.4230	0.389	0.6012	0.478	-0.92	0.365
Cortisol libre 60'	0.1896	0.404	0.3777	0.456	-1.00	0.322
Cortisol libre 90'	-0.2674	0.273	-0.0540	0.535	-1.02	0.315
Cortisol libre 120'	-0.6484	0.325	-0.5686	0.511	-0.39	0.697
Cortisol libre basal	-0.0964	0.541	-0.0601	0.627	-0.13	0.896
Cortisol libre pico	0.4230	0.389	0.6757	0.442	-1.39	0.173
Cortisol libre inc.	-1.0556	1.100	-0.0208	0.764	-2.59	0.015
Area total	4.8658	0.284	5.1499	0.406	-1.63	0.113
Area neta	3.7591	0.643	4.1517	1.012	-0.83	0.413

#### 4.2.3. Relación del test del CRF con la litemia inicial

Se examinó mediante coeficientes de correlación de Pearson la posible relación entre la respuesta de ACTH, cortisol y cortisol libre al CRF (tras normalización logarítmica) con la litemia practicada el mismo día de la prueba de estimulación. Los coeficientes se muestran en la tabla 103, junto con los coeficientes correspondientes a la correlación entre variables biológicas y acontecimientos vitales. No se objetivó ninguna correlación significativa entre la litemia y la respuesta de ACTH, cortisol y cortisol libre, ni con la transcortina ( $r=0.0676$ ) ni los tiempos de latencia del pico de ACTH ( $r_s=0.0072$ ) y cortisol ( $r_s=0.1142$ ).

Tabla 103

Coefficientes 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.

	<u>Litemia</u>	<u>Puntuación Holmes y Rahe</u>
Acth -15'	0.0057	-0.1212
Acth 0'	0.0576	-0.1706
Acth 15'	-0.0913	-0.2970
Acth 30'	0.0258	-0.2493
Acth 60'	0.2520	-0.0164
Acth 90'	0.3415	0.0825
Acth 120'	0.2596	0.0531
Acth basal	0.0445	-0.1497
Acth pico	-0.0038	-0.2777
Acth incremento	-0.0168	-0.3167
Acth área total	0.1090	-0.1430
Acth área neta	0.3070	0.0132
Cortisol -15'	0.1456	-0.0247
Cortisol 0'	0.1567	-0.1204
Cortisol 15'	0.0824	-0.3247
Cortisol 30'	-0.0288	-0.3711*
Cortisol 60'	0.2306	-0.3626
Cortisol 90'	0.2567	-0.3030
Cortisol 120'	0.3515	-0.2344
Cortisol basal	0.1875	-0.0820
Cortisol pico	0.1147	-0.4022
Cortisol incremento	0.0950	-0.4189*
Cortisol área total	0.3224	-0.3540
Cortisol área neta	0.3794	-0.3089
Cortisol libre -15'	-0.0141	-0.1193
Cortisol libre 0'	0.0872	-0.1289
Cortisol libre 15'	-0.0165	-0.3384
Cortisol libre 30'	-0.1329	-0.3853*
Cortisol libre 60'	0.1770	-0.4431*
Cortisol libre 90'	0.1960	-0.3343
Cortisol libre 120'	0.3295	-0.2188
Cortisol libre basal	-0.0173	-0.1433
Cortisol libre pico	-0.0493	-0.4240*
Cortisol libre incremento	0.0487	-0.5208*
Cortisol libre área total	0.0940	-0.3906
Cortisol libre área neta	0.3543	-0.3553

\*  $p < 0.01$

#### 4.2.4. Relación del test del CRF con los acontecimientos vitales

Se intentó descubrir la existencia de una posible relación entre los acontecimientos vitales de los 3 meses previos a la ejecución de la prueba de estimulación con CRF y los resultados de la misma. Para ello, se correlacionaron los distintos parámetros biológicos con las puntuaciones basales (previas al test de estimulación) de la escala de adaptación social de Holmes y Rahe. La tabla 103 muestra los coeficientes de correlación, y señala con asteriscos los significativos. Hubo una correlación negativa significativa para  $p < 0.01$  entre la puntuación en la Escala de adaptación social de Holmes y Rahe y el valor de la concentración de cortisol total a los 30 minutos de la infusión de CRF, con el incremento de concentración de cortisol total (diferencia entre el pico y la basal), y también con la concentración de cortisol libre a los 30 y los 60 minutos del estímulo y con el pico y el incremento de concentración de cortisol libre. Es decir, que puntuaciones más altas en el test de acontecimientos vitales potencialmente generadores de estrés se correspondían con valores más bajos de concentración de cortisol libre y total en la zona media de las curvas respectivas y con curvas más planas de respuesta de cortisol libre y total al CRF (menor incremento de concentración). No hubo, en cambio, correlación con los valores brutos de concentración de transcortina ( $r = -0.1699$ ) ni correlación de Spearman con el tiempo de latencia de los picos de ACTH ( $r_s = -0.3247$ ) y cortisol ( $r_s = 0.1040$ ).

#### 5. PREDICCIÓN DE RECAIDAS MEDIANTE 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 meses (recaída, no recaída) y a los 12 meses. 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 el método *Forward Stepwise* el programa estadístico selecciona por orden de significación las variables introducidas y se detiene cuando la predicción no mejora introduciendo más variables. De este modo, se evita que la introducción de un número grande de variables limite el poder de la prueba estadística, y se selecciona la mejor combinación posible. Esta técnica se aplicó para la predicción de recaídas en general, y también para la predicción de fases maníacas y depresivas por separado.

## **5.1. PREDICCIÓN DE RECAIDAS**

### **5.1.1. Predicción de recaídas a los 6 meses**

Se introdujeron en el modelo las variables fundamentales desde un punto de vista teórico tanto sociodemográficas como clínicas y evolutivas (edad, sexo, episodios previos, etc.) y las biológicas (respuesta al test del CRF). Mediante el método de selección por orden de significación, con exclusión de las variables que correlacionen con las ya introducidas o que no aporten mayor información, se obtuvo un modelo predictivo de recaída a los 6 meses que incorporó las siguientes variables: concentración basal de ACTH ( $R=-0.2823$ ,  $p=0.0150$ ), estado civil (agrupando según casados y no casados) ( $R=-0.2272$ ,  $p=0.0332$ ) y concentración de transcortina ( $R=-0.2247$ ,

$p=0.0343$ ). La primera variable del modelo, la concentración basal de ACTH, permitía clasificar correctamente al 42.9% de los pacientes que recayeron en los 6 meses siguientes a la determinación y al 82.6% de los que no recayeron (media 67.6%). Al añadir la segunda, el hecho de contar con una pareja estable, esta predicción mejoraba hasta una media del 73% (clasificaba correctamente al 57.1% de los que recayeron y al 82.6% de los que no recayeron). La incorporación de la tercera variable, la concentración sérica de transcortina, elevaba estos porcentajes a una media del 81.1%, clasificando correctamente al 71.4% de los que recayeron y al 87% de los que no recayeron. Por consiguiente, los predictores de recaída en los 6 primeros meses de seguimiento fueron: valores elevados de ACTH basal, valores altos de transcortina en plasma y estado civil no casado.

#### 5.1.2. Predicción de recaídas a los 12 meses

Como se recordará, a los 12 meses habían recaído 22 de los 42 pacientes bipolares. Una vez más, aplicando la técnica multivariante de la regresión logística *forward stepwise*, especialmente indicada para la identificación de predictores, se obtuvieron una serie de variables que tenían un poder predictivo significativo sobre las recaídas. Fueron, por orden de significación, el estado civil ( $R=-0.3570$ ,  $p=0.0039$ ) y la concentración de ACTH 15 minutos antes de la infusión de CRF, aunque este último parámetro estuvo en el límite de la significación estadística ( $R=-0.1771$ ,  $p=0.0591$ ) y no aportó una mejora sustancial del poder predictivo. El estado civil (casado/no casado) clasificaba correctamente al 89.5% de los que recayeron y al 64.7% de los que no recayeron, con una media del 77.8%. Al incorporar la variable biológica se clasificaba correctamente al 84.2% de los

pacientes que recayeron y al 70.6% de los que no recayeron, y la media no se modificaba (77.8%).

## **5.2. PREDICCIÓN DE FASES MANIACAS**

Los resultados del análisis comparativo entre quienes recayeron en forma de fase maníaca y quienes presentaron una fase depresiva no dan lugar a dudas: el patrón de respuesta al CRF es claramente distinto, y su análisis conjunto puede hacer perder información. De este modo, se consideró de interés no sólo conocer qué variables podían proporcionar información sobre el riesgo de recaída, sino también qué predictores específicos podían encontrarse, si es que había alguno, para las fases maníacas y depresivas por separado.

### **5.2.1. Predicción de manía a los 6 meses**

A los 6 meses de seguimiento, como se recordará, eran 10 los pacientes que habían presentado una fase maníaca o hipomaniaca, y 32 los que no la habían presentado (incluyendo los 6 que desarrollaron una depresión). El método estadístico seleccionó en primer lugar el área total bajo la curva de respuesta de ACTH al CRF como variable más significativa en la predicción de recaídas maníacas o hipomaniacas ( $R=-0.2711$ ,  $p=0.0264$ ). Esta variable permitía predecir un 55.6% de las fases maníacas o hipomaniacas y un 92.3% de los cursos caracterizados por la ausencia de tales fases a los 6 meses, con un poder predictivo medio del 82.9%. En segundo lugar, seleccionó la concentración de transcortina como segunda variable predictiva ( $R=-0.2372$ ,  $p=0.0394$ ), que mejoró el poder predictivo conjunto hasta una media del 91.4%,

clasificando correctamente al 77.8% de los pacientes que presentaron manía/hipomanía y al 96.1% de los que no la presentaron. Ninguna otra variable pudo aportar mayor poder predictivo. Por consiguiente, los predictores de fase maniaca o hipomanía fueron una respuesta general aumentada de ACTH al CRF y una elevada concentración de transcortina sérica.

### 5.2.2. Predicción de manía a los 12 meses

A los 12 meses 15 pacientes habían presentado una manía o hipomanía, y 27 no la habían presentado. El método estadístico seleccionó nuevamente en primer lugar el área total bajo la curva de respuesta de ACTH al CRF como variable más significativa en la predicción de recaídas maniacas o hipomaniacas ( $R=-0.3383$ ,  $p=0.0075$ ). Esta variable permitía predecir un 75% de las fases maniacas o hipomaniacas y un 91.3% de los cursos caracterizados por la ausencia de tales fases a los 12 meses, con un poder predictivo medio del 85.7%. En segundo lugar, seleccionó por su significación el estado civil como segunda variable predictiva, aunque al combinarla con la anterior la significación decayó considerablemente hasta  $p=0.0446$ , lo que hizo que posteriormente el sistema propusiera una combinación alternativa. La significación final de esta variable, al combinarla con la primera y la tercera, que fue la transcortina, fue de  $p=0.1199$  ( $R=-0.0964$ ), por encima de 0.05. La incorporación de la variable estado civil mejoró el poder predictivo conjunto hasta una media del 88.6%, clasificando correctamente al 75% de los pacientes que presentaron manía/hipomanía y al 95.6% de los que no la presentaron. Al incorporar la tercera variable, la concentración sérica de transcortina, estos índices aumentaron considerablemente, con un

rendimiento medio del 94.3% gracias a una sensibilidad para las recaídas maniacas del 91.7% y una especificidad del 95.6%. Sin embargo, como comentábamos, la incorporación de la tercera variable suponía una pérdida de significación para la segunda, y también para la propia tercera ( $R=-0.1747$ ,  $p=0.0662$ ), de modo que el sistema generó una combinación alternativa compuesta por la primera variable (área total bajo la curva de respuesta de ACTH) y la tercera (transcortina) con unas significaciones respectivas de  $p=0.0052$  y  $p=0.0280$  y una sensibilidad del 66.7% y una especificidad del 91.3% (media 82.9%). Dado el excelente poder predictivo de la combinación de las tres variables, se consideró aceptable, a pesar de cierta pérdida de significación, considerar válida la primera opción, por lo que los predictores de fase maniaca o hipomanía a los 12 meses fueron una respuesta general aumentada de ACTH al CRF, la falta de cónyuge y una elevada concentración de transcortina sérica (el sentido de la significación se deduce del signo de R).

### **5.3. PREDICCIÓN DE FASES DEPRESIVAS**

El mismo procedimiento utilizado para la predicción de fases maniacas e hipomaniacas se utilizó para la predicción de las fases depresivas.

#### **5.3.1. Predicción de depresión a los 6 meses**

La variable seleccionada en primer y único lugar fue la concentración de ACTH a los 30 minutos de la infusión de CRF ( $R=0.3209$ ,  $p=0.0260$ ), que aportó poco poder predictivo si tenemos en cuenta el pequeño número de pacientes que presentaron depresión a los 6 meses (6 casos). Esta variable clasificó correctamente tan sólo al

60% de los pacientes que tuvieron una fase depresiva, y al 93.3% de los que no la tuvieron (media 88.6%). Obsérvese, por el signo de R, que en este caso el predictor de fase depresiva fueron niveles *bajos* de ACTH tras la estimulación con CRF.

### 5.3.2. Predicción de depresión a los 12 meses

A los 12 meses solamente un paciente había presentado una fase depresiva aparte de los 6 que la habían tenido en los 6 primeros meses, por lo que el modelo se aproximó mucho al de los 6 meses, con una pérdida de poder predictivo (50% de los que se deprimieron y 93.3% de los que no, media 85.7%) para la misma variable: concentración de ACTH a los 30 minutos ( $R=0.3162$ ,  $p=0.0225$ ). Una respuesta atenuada de ACTH a los 30 minutos de la estimulación con CRF fue, por lo tanto, un predictor, aunque modesto, de fase depresiva.

# *DISCUSSION*

---

## DISCUSION

---

### 1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Antes de pasar a comentar pormenorizadamente los resultados obtenidos en este estudio psiconeuroendocrinológico de la enfermedad maniaco-depresiva, es necesario delimitar muy claramente las posibilidades de extrapolación de los mismos a toda la población de pacientes bipolares. En este sentido, aunque la muestra fue seleccionada en un centro de asistencia primaria que se ocupa de la patología psiquiátrica de un céntrico barrio de Barcelona (l'Eixample), la mayor parte de los casos habían sido derivados al centro por la unidad de hospitalización de agudos del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, al cual pertenece el propio centro. Por este motivo, es muy probable que la muestra estudiada corresponda a un subgrupo de pacientes bipolares de mayor gravedad. Este problema es inherente a los estudios realizados en hospitales universitarios y altamente tecnificados, que acostumbra a ser centros de referencia y ven con frecuencia casos más difíciles y graves que los centros más pequeños. A favor de esta hipótesis va, por ejemplo, que el porcentaje de cicladores rápidos de la muestra sea de casi un 20%, mayor que el de la mayoría de los estudios, que encuentran alrededor de un 15% (Dunner et al., 1977; Kukopulos et al., 1983), y que la media de episodios previos sea superior a los 8 por paciente, por encima de la media (Goodwin y Jamison, 1990). Los más de 10 años de evolución de la enfermedad como media, la gran proporción de pacientes con debut

depresivo (57%), que se ha asociado a peor pronóstico (Keller et al., 1986), el predominio de mujeres, que tienen más episodios que los varones (Winokur et al., 1993), y el elevado índice de recaídas al año (52%) a pesar del tratamiento profiláctico, apuntan en la misma dirección. Precisamente con la finalidad de seleccionar un grupo con una mayor probabilidad de recaídas se introdujo, como criterio de inclusión, el padecimiento de al menos un episodio maniaco o depresivo en los dos años anteriores al estudio, ya que el hecho de haber sufrido recientemente un episodio es un factor de riesgo bien conocido de presentar una recaída (Winokur et al., 1993).

Otra limitación de cara a extrapolar los resultados la constituye el número de sujetos que constituyen la muestra. Aunque un estudio de estas características, con una fase de seguimiento y control periódico de diversas variables (acontecimientos vitales, litemia, etc.), necesariamente comporta una limitación en el número de sujetos a estudiar, y aunque la estadística aporte recursos para mitigar los sesgos que se producen al analizar muestras de tamaño pequeño o mediano, es evidente que conviene ser muy precavido a la hora de generalizar los resultados obtenidos con poco más de 40 sujetos a la población mundial de enfermos maniaco-depresivos, especialmente cuando se obtienen conclusiones a partir de subgrupos dentro de la muestra.

Los pacientes incluidos en el estudio pudieron continuar su tratamiento con carbonato de litio. No se retiró dicho tratamiento por cuestiones éticas (Cervera, 1994), y porque resultaba más interesante el estudio evolutivo de los pacientes tratados, que es la situación habitual en clínica, que el de pacientes sin tratar. Este hecho determina una diferencia importante al comparar los resultados de las pruebas biológicas entre pacientes y controles. Los controles no

recibieron litio, entre otros motivos porque no se trataba de controles remunerados y por la dificultad de determinar el tiempo necesario de tratamiento para considerar comparables ambos grupos. Aunque hay indicios de que el litio no altera sustancialmente la concentración de CRF en el LCR (Berrettini et al., 1987), es muy probable que ejerza alguna acción indirecta a este nivel, puesto que su mecanismo de acción y sus efectos sobre los receptores serotoninérgicos deberían influir de alguna forma en el sistema CRF-ACTH-cortisol. De hecho, se ha comunicado que el litio podría tener un efecto de incremento de la concentración basal matinal de cortisol (Brown et al., 1979), pero estudios posteriores no han podido reproducir este hallazgo en pacientes bipolares (Meltzer et al., 1984), y en un reciente estudio, Thalén et al. (1993) no encontraban que el hecho de continuar el tratamiento psicoactivo (entre ellos, el litio) influyera de algún modo en los resultados del test de estimulación con CRF.

El análisis de predicción de curso de la enfermedad a través de los resultados obtenidos mediante el test de estimulación con CRF merece un comentario aparte. La estadística puede, en algunos casos, inducir a pensar en relaciones de causalidad cuando lo único que hay son asociaciones matemáticas. No caben interpretaciones simplistas que pudieran inducir a pensar que con una prueba biológica más o menos sofisticada podemos predecir de forma inequívoca el pronóstico clínico de un paciente dado. Afortunadamente, el ser humano es algo más que el fruto de una simple ecuación lineal con dos variables, biología y conducta. Pero es, paradójicamente, esta conciencia del ser humano como ente complejo biopsicosocial (Ballús, 1991) la que nos ha interesado en esta cuestión tan, aparentemente, biológica. Por este motivo, y a sabiendas de que un diseño de tales características no

puede dejar de ser reduccionista, se han intentado controlar variables de toda índole, desde la personalidad hasta el estrés ambiental. En el diseño estadístico, el análisis multivariante mediante regresión logística proporciona un cálculo de probabilidad, que relaciona el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal con el curso clínico ulterior, dejando abierta la posibilidad de intervención de otros factores.

La técnica utilizada, y concretamente la hora de práctica de la prueba y la utilización de CRF humano merecen un comentario aparte. Diversos autores (Gold et al., 1987) recomiendan la utilización de CRF ovino, que proporciona una respuesta más marcada debido a su vida media más prolongada (Schuermeyer et al., 1984). Esta respuesta más notable de ACTH y cortisol podría resultar útil al estudiar pacientes en los que se hipotetiza una respuesta anómala en el sentido de un aplanamiento o inhibición de la respuesta, por lo que ésta ha sido la técnica mayormente empleada al estudiar pacientes melancólicos. No obstante, cuando no se presume necesariamente tal respuesta, puede resultar preferible, por su mayor semejanza a la situación fisiológica, el empleo de CRF humano (Thalén et al., 1993). Gold et al. (1987) sugieren que la mejor hora para la determinación del test podría ser las 8h p.m., momento en que el ritmo circadiano de cortisol se halla más bajo, y por consiguiente más receptivo a cualquier estímulo. Sin embargo, otros autores son partidarios de la determinación a las 8 h a.m., cuando la cortisolemia basal es más alta (Maes et al., 1992). De hecho, Tsukada et al. (1983) ya demostraron que la respuesta al CRF no era distinta entre mañana y noche, aunque las concentraciones basales de ACTH y cortisol son mayores por la mañana. Si se pretenden comparar los resultados de nuestro estudio con otros es fundamental tener en cuenta que se ha aplicado el criterio

de utilizar CRF humano administrado a primera hora de la mañana (8h a.m.).

## 2. CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES BIPOLARES

La edad media de los pacientes de la muestra, 37 años, se corresponde en general con la de la mayor parte de estudios que estudian pacientes con más de un episodio previo de la enfermedad. En este sentido, este dato permite afirmar que la muestra estudiada no está sesgada por la variable edad. La proporción de ambos sexos, no obstante, está bastante inclinada a favor del sexo femenino, con una relación 2:1 que se aparta ligeramente de la generalmente aceptada de 1.2:1 (Weissman et al., 1988). Respecto al estado civil, la comparación con estudios epidemiológicos de otros países choca con el inconveniente de que esta variable está bastante influenciada por factores culturales, pero en general existe un claro predominio de pacientes no casados, y fundamentalmente solteros (Tohen et al., 1990). En la muestra del estudio predominan los solteros, y es bastante baja la proporción de pacientes separados. La mayor parte de los pacientes, sin embargo, convivían con su propia familia. También es interesante la elevada cualificación académica de la muestra, con un 36% de pacientes con estudios universitarios en curso o finalizados, un dato que, sin embargo, viene avalado por estudios previos, que encuentran mayor cualificación profesional y rango social en pacientes bipolares que en controles o en otros pacientes psiquiátricos (Bagley, 1973; Coryell et al., 1989). La mayor parte de los pacientes desempeñaban trabajos técnicos (administrativo y similares) y se hallaban en activo. Tres de ellos cobraban una pensión del estado por incapacidad

laboral debido a su enfermedad.

Los datos respecto a los hábitos tóxicos están mediatizados por el hecho de que se excluyó de entrada a todos los pacientes que consumieran sustancias psicoactivas aparte del tabaco y el alcohol, y a los que abusaran o dependieran del alcohol (que se evaluó en la entrevista inicial confrontando las respuestas con un familiar; el límite se estableció arbitrariamente en un máximo de 30 gramos al día). Es bien sabida la elevada incidencia de toxicomanías en la población bipolar (Goodwin y Jamison, 1990). Muchos pacientes recurren al alcohol o a los estimulantes durante las fases depresivas para combatir la apatía y la anhedonia que las caracteriza. Al seleccionar una muestra con escasos hábitos tóxicos se consigue aumentar la validez de las pruebas biológicas, pero los resultados obtenidos son menos extrapolables a la población general de enfermos bipolares. En este sentido hay que recordar que ciertas sustancias psicoactivas pueden precipitar recaídas de la enfermedad. En la muestra de estudio la mayor parte de los pacientes (2/3) no consumían alcohol ni fumaban (62%).

### 3. CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES BIPOLARES

Un 19% de la muestra estaba compuesta por cicladores rápidos, es decir, pacientes que en el curso del último año habían presentado 4 o más episodios de manía o depresión (Dunner y Fieve, 1974). Este porcentaje es ligeramente superior al 15% que encuentran la mayor parte de estudios sobre la prevalencia de esta forma clínica del trastorno (Dunner et al., 1977; Kukopulos et al., 1983). Cinco de los

8 pacientes con ciclación rápida eran de sexo femenino. En otras series el predominio de mujeres entre los cicladores rápidos es todavía mayor, oscilando entre un 75 y un 90% (Wehr et al., 1988; Bauer et al., 1990; Coryell et al., 1992).

La mitad de los pacientes cumplían criterios para patrón estacional según el DSM-III-R. La estacionalidad más o menos estricta es común en el trastorno bipolar. Barcia (1988) refiere que más de un 80% de los bipolares presentan cierta tendencia hacia la estacionalidad en lo que se refiere a las recaídas. Cuando se aplican criterios restrictivos, como los aquí utilizados, esta proporción se reduce ostensiblemente.

La prevalencia del antecedente de síntomas psicóticos fue del 76%. Esta cifra se encuentra en la franja alta de lo referido en la bibliografía, que en la revisión de Goodwin y Jamison (1990) se concreta en unos márgenes del 47 al 75%. Rosen et al. (1983), utilizando también el SADS como herramienta diagnóstica pero en bipolares descompensados, hallaron una prevalencia de síntomas psicóticos del 55%, que aumentó al 71% considerando los episodios previos. Harrow et al. (1990) encontraban una prevalencia del 78%. A la inversa, otros estudios indican que alrededor de un 30% de los pacientes bipolares nunca desarrollarán síntomas psicóticos (Carlson y Goodwin, 1973; Rosenthal et al., 1979). La cifra obtenida de un 76% de pacientes con historia de síntomas psicóticos no hace sino confirmar que la muestra de estudio es una muestra de pacientes graves.

El patrón de curso e interfases fue el característico de la población bipolar: reparto más o menos equitativo en tres grupos, con

ligero predominio del patrón manía-depresión-intervalo libre (Kukopulos et al., 1980; Roy-Byrne et al., 1985).

Los pacientes definieron su estado de ánimo habitual como ligeramente elevado en un 24%, ligeramente bajo en un 36% y ni alto ni bajo en un 40% de los casos. Este dato tiene interés, a juicio de Akiskal, ya que podría asociarse a patrones concretos de recaída y a respuesta al tratamiento farmacológico (Akiskal, comunicación personal). Muchos pacientes refieren un tono afectivo bajo o alto basal desde su infancia; otros, en cambio, consideran que su estado "normal" se ha modificado tras la eclosión de la enfermedad, asentándose en un tono distinto al anterior; finalmente, buena parte de ellos parecen sentirse eutímicos en las interfases. Hasta qué punto el tono habitual constituye una información relativa al temperamento, o a síntomas residuales o secuelas de episodios previos, sólo estudios longitudinales de larga duración podrán discernirlo.

El 55% de los pacientes tenían antecedentes psiquiátricos 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. Esta elevada proporción de familiares con trastorno psiquiátrico no debe sorprender, ya que los estudios que valoran esta variable mediante entrevista exclusivamente con el paciente encuentran siempre porcentajes muy inferiores a los de estudios que combinan la información del paciente con la de uno o más miembros de la familia, como en este caso. La mejor forma de recoger esta información, sin embargo, es mediante entrevistas estructuradas específicas sobre todos los miembros de la familia. En esta muestra, entre los 23 pacientes con antecedentes familiares se encontraban 7 (17%) que tenían un

familiar directo con un diagnóstico de trastorno bipolar. Según diversos autores, entre un 15% y un 35% de los familiares de primer grado de los pacientes bipolares presentan este mismo trastorno (Mendlewicz, 1988). Ocho pacientes (19%) tenían antecedentes de suicidio consumado en algún familiar de primer o segundo grado. Un paciente no pudo aportar información de su familia genética por ser adoptado.

Los estudios realizados en la era prefarmacológica recogen, paradójicamente, un menor número de episodios por paciente que los estudios más modernos. Por ejemplo, Kraepelin (1921) y Lundquist (1945) coinciden en recoger, en su casuística, un 50% de pacientes con un solo episodio en toda su vida. Esto es debido a que gran parte de los pacientes de estos autores fueron institucionalizados a partir de ese primer episodio y se contabilizaba una sola hospitalización a pesar de que se trataba de pacientes crónicos con múltiples descompensaciones en un solo ingreso. Por este motivo es conveniente siempre separar la contabilización de los episodios de la de las hospitalizaciones. Los estudios de la era psicofarmacológica coinciden en señalar la rareza de los episodios únicos (Angst et al., 1979b; Zis et al., 1980) y en la naturaleza recurrente de la enfermedad. Perris (1968) encontró un promedio de 7 episodios en su muestra de bipolares. Los pacientes del presente estudio contabilizaban una media de 8-9 episodios a lo largo de su vida, de los cuales aproximadamente 5 serían maníacos y cerca de 4, depresivos. Las hospitalizaciones, sin embargo, apenas superaban las 3 por paciente, debido probablemente a la incidencia de más de un episodio en el curso de algunas hospitalizaciones y a que este recurso se utiliza fundamentalmente en el caso de una fase maníaca, y con frecuencia mucho menor por una fase depresiva.

La edad de inicio de la enfermedad varía en función de la definición de esta variable: si consideramos la edad de inicio la de aparición de los primeros síntomas, la podríamos situar sobre los 21 años como promedio (Weissman et al., 1988); si la consideramos como la edad del primer tratamiento psiquiátrico o psicológico, sobre los 26 (Baron et al., 1983), y si la definimos como la edad del primer episodio sobre los 28 (Joyce, 1984). En la muestra objeto de estudio la edad de inicio, definida como la edad del primer episodio (maníaco o depresivo), se situó en un valor medio de 25 años, con una moda (valor más repetido) de 19. Goodwin y Jamison (1990) realizaron un metaanálisis de los principales trabajos sobre el tema y obtuvieron una edad media de inicio algo superior, de unos 28 años (sobre un total de 4210 pacientes). Los pacientes de este trabajo se caracterizaron, por lo tanto, por una edad temprana de inicio del trastorno (25 años, con un promedio de 12 años y medio de evolución), y la edad de debut más frecuente fue la de 19 años. En otros estudios la edad de inicio más frecuente (moda) estuvo, en general, alrededor de los 20 años (Glassner y Haldipur, 1983).

El primer episodio de la enfermedad fue más frecuentemente depresivo: un 57% de los casos, concretamente, debutaron con depresión mayor, mientras que un 43% lo hicieron con manía. Para este dato no existe unanimidad en la literatura psiquiátrica: mientras Angst (1978) encontraba un 65% de inicios maniformes y un 35% depresivos, Roy-Byrne et al. (1985), utilizando criterios RDC, hallaban un debut depresivo en el 60% de los casos. Quizás la diferencia pueda explicarse en la distinta definición de primer episodio utilizada en ambos estudios: mientras Angst consideraba los primeros síntomas, Roy Byrne et al. contabilizaban el primer episodio con criterios RDC, como en nuestro caso. Se ha relacionado el debut depresivo con mayor número de

episodios y peor pronóstico (Keller et al., 1986); en nuestro grupo de pacientes, aunque los que presentaron la primera fase en forma de depresión habían padecido mayor número de episodios previos, tanto maníacos como depresivos, esta asociación no alcanzó significación estadística.

El primer episodio incluyó síntomas psicóticos en poco más de la mitad de los pacientes de la muestra. Este dato es difícil de comparar con otros dados los distintos criterios diagnósticos en función de esta variable: por ejemplo, los RDC son muy restrictivos respecto a dichos síntomas, y sólo los admiten como parte de un trastorno bipolar cuando el delirio o las alucinaciones tienen un claro tinte afectivo; en cambio, los criterios DSM-III-R aceptan ideas delirantes o alucinaciones no congruentes con el estado de ánimo como parte de la enfermedad bipolar. De este modo, parte de los bipolares DSM-III-R son esquizoafectivos según RDC. Por este motivo, es difícil comparar resultados de estudios basados en distintos criterios diagnósticos para esta variable. En general, parece bastante firme la asociación de síntomas psicóticos iniciales y edad de inicio más precoz (Carlson y Strober, 1979; Rosenthal et al., 1980b), aunque en nuestra muestra esta asociación no pudo demostrarse.

Dadas las dificultades que entraña la valoración retrospectiva de precipitantes, especialmente los de índole psicosocial (life-events), el estudio incluía una escala de evaluación prospectiva de los mismos a lo largo del período de seguimiento. Esto no era posible, sin embargo, para la valoración de acontecimientos vitales previos al debut de la enfermedad. Por este motivo se consideró interesante examinar este ítem del SADS, que aunque está condicionado por la baja fiabilidad de la información retrospectiva respecto a este tipo de variables, contiene una información interesante a tenor de las

interesantes teorías del "kindling". En nuestra muestra un 56% de los pacientes refirieron al menos un suceso objetivamente estresante en los 3 meses previos a la eclosión del primer episodio. Este porcentaje coincide bastante con Dunner et al. (1979b), que encontraban un 50% de pacientes con precipitantes previos, y es algo inferior al de Glassner et al. (1979), que utilizaban la escala de Holmes y Rahe de forma retrospectiva y recogían un 74% de casos con life events previos. Estos porcentajes decaen significativamente en la mayor parte de estudios a medida que se repiten los episodios, confirmando la teoría de que la enfermedad tiende a independizarse del estrés psicosocial, que actuaría más bien como "despertador" inicial del trastorno latente.

La personalidad se evaluó mediante el mismo SADS, aunque éste no es quizás un instrumento idóneo para este tipo de valoración y ha sido superado por otros más precisos. Aunque el SADS excluye explícitamente el padecimiento de otro trastorno psiquiátrico para establecer un diagnóstico de trastorno de personalidad, se consideró de interés conocer cuántos pacientes cumplían criterios para alguno de ellos. Fueron concretamente 12, cerca de un 29%. En la submuestra bipolar del total de pacientes afectivos estudiados por Charney et al. (1981) alrededor del 23% presentaban un trastorno de personalidad, aunque los criterios utilizados no coincidían con los de nuestro estudio.

#### 4. CURSO CLINICO DE LOS PACIENTES BIPOLARES

##### 4.1. CARACTERISTICAS DEL CURSO A LOS 6 Y 12 MESES

###### 4.1.1. Recaídas

Como se recordará, el porcentaje de recaídas a los 6 meses fue del 38% y a los 12 meses del 52%. La frecuencia de recaídas es una variable que está muy condicionada por el número de episodios previos (Goodwin y Jamison, 1984). A medida que se producen recurrencias la longitud del ciclo se acorta, es decir, cada nuevo episodio anticipa un poco más el siguiente. De este modo, el porcentaje de recaídas de una muestra está muy influenciado por el número medio de episodios previos de sus componentes. En el estudio de Roy-Byrne et al. (1985), con 46 pacientes bipolares, la duración media de la remisión para los siete primeros episodios fue de 53, 28, 25, 20, 12, 15 y 9 meses respectivamente. Otro factor importante es la tendencia de las recaídas a acumularse en periodos concretos de tiempo (Winokur et al., 1993). Por este motivo (y por otros ya analizados en el apartado de limitaciones del estudio), y a pesar del correcto cumplimiento del tratamiento, la muestra analizada constituía un grupo de alto riesgo de recaídas, ya que tenía una media de casi 9 episodios previos y al menos una descompensación en los dos años previos al estudio. La intercorrelación de estas variables limita las posibilidades de comparación entre muestras de distintos estudios. Dunner y Fieve (1974) tuvieron un índice de recaídas del 50% a los 3 años en pacientes tratados con litio; Mander (1988) observó un índice cercano al 30% a los 3 meses de un episodio maniaco. Las recaídas a los 6 meses y a los 12 meses oscilan, según los estudios, entre estas dos cifras (30 y 50%) en pacientes tratados con litio. En nuestra muestra

se observa también el fenómeno de que las recaídas se acumulan en los meses más cercanos al anterior episodio, es decir, en los primeros meses de seguimiento (16 recaídas en los primeros 6 meses y 8 en los 6 siguientes, sumando 22 a los 12 meses). Un porcentaje de recaídas del 52% a los 12 meses puede considerarse elevado, pero teniendo en cuenta las características de la muestra, y ante la certeza del cumplimiento del tratamiento con litio, no se aparta excesivamente de los índices de otros trabajos; por ejemplo, considerando el intervalo medio de remisión de los pacientes de Roy-Byrne et al. (1985) en pacientes con seis episodios previos, que era de 9 meses, sería de esperar un índice de recaídas del 50% aproximadamente a los 9 meses de seguimiento en nuestra muestra. En el estudio de Tohen et al. (1990) el índice de recaídas es sorprendentemente similar al hallado en nuestros pacientes: 36% a los 6 meses y 51% a los 12 meses. No obstante, en este trabajo predominaban las recaídas en forma de depresión, mientras que en nuestro estudio hubo más recaídas en forma de fase maniaca que en fase depresiva, sobre todo en los últimos meses. Esto es lógico dado que predominaba el patrón de manía-depresión-intervalo libre, y que los pacientes tenían más antecedentes de manía que de depresión. También debe recordarse que, aunque se hable de recaída en fase maniaca, se contabilizaron como tales también las hipomanías. Esto se hizo, entre otros motivos, porque al estar en tratamiento con litio muchos pacientes se descompensaron de forma progresiva y no de forma brusca, y por razones éticas no se dejaron progresar los cuadros hipomaniacos hasta la manía franca.

#### 4.1.2. Litemias de control

Los pacientes que no salieron del estudio por mal cumplimiento

del tratamiento con carbonato de litio, es decir, los 42 integrantes definitivos de la muestra, tenían litemias dentro del rango terapéutico en todos los casos, con una media de 0.77 mEq/l, que puede considerarse apropiada para pacientes con un episodio relativamente reciente, aunque por las características de la muestra quizás hubiera sido mejor una litemia entre 0.8 y 1.0, como recomiendan Keller et al. (1991). La dosis media de 1167 mg se corresponde bastante con las dosis más habituales en clínica, que rondan los 3 comprimidos diarios de 400 mg como promedio. Los 3 pacientes que salieron del estudio por mal cumplimiento representaron menos de un 7% de la muestra inicial, por lo que no se pudieron realizar comparaciones entre éstos y los incluidos. Este bajo porcentaje de salidas por incumplimiento, que choca con las estadísticas de otros trabajos, puede relacionarse con la labor psicoterapéutica y psicoeducativa paralela al estudio, ya que las entrevistas mensuales incluían un tiempo dedicado a abordar cuestiones personales desde un punto de vista psicoterapéutico (psicoterapia interpersonal, según el modelo de Weissman y Klerman, 1990). El trabajo de Connelly et al. (1982) ya demostraba que el cumplimiento guardaba relación con la sensación del paciente de ser atendido de forma integral por su médico. En ese mismo estudio, el cumplimiento a los 12 meses, definido más restrictivamente que en nuestro estudio en una litemia no inferior a 0.5 mEq/l, alcanzaba únicamente el 75% de los casos; es decir, que una cuarta parte no seguía correctamente el tratamiento con litio.

#### **4.1.3. Acontecimientos vitales durante el seguimiento**

La incidencia de acontecimientos vitales durante el seguimiento se evaluó con la versión española de la escala de Holmes y Rahe corregida mediante puntajes brutos. Las puntuaciones basal, a los 3,

6, 9 y 12 meses no difirieron significativamente. Su máximo interés radica en su posible relación con las recaídas, como veremos más adelante.

#### **4.2. VARIABLES NO BIOLÓGICAS IMPLICADAS EN LAS RECAIDAS**

Se consideró de gran interés comprobar si alguna de las variables no biológicas guardaba relación con las recaídas, no sólo por el valor *per se* de esta información, sino también porque si alguna variable se relacionaba con las recaídas convendría tenerla en cuenta al estudiar la predicción de curso mediante pruebas biológicas.

##### **4.2.1. Variables sociodemográficas**

Ni la edad ni el sexo tuvieron relación directa con las recaídas. De hecho, la distribución por sexos fue prácticamente idéntica entre quienes recayeron y quienes no recayeron, tanto a los 6 como a los 12 meses. Los pacientes que recayeron eran algo más jóvenes, pero esta diferencia de edad no llegó a ser significativa.

El estado civil, en cambio, sí pareció intervenir en el pronóstico de la enfermedad. A los 6 meses se observaba que los pacientes solteros tendían a recaer más que los casados, y a los 12 meses estas diferencias ya eran significativas. Para aumentar el poder estadístico, se agruparon los no casados y esta diferencia fue mucho más significativa. Estudios previos han encontrado cierta tendencia a un peor pronóstico en los pacientes no casados. Tohen et al. (1990) encontraban una tendencia no significativa de los no casados a recaer más precozmente. Sin embargo, no resulta fácil explicar las razones

de esta relación. Se ha dicho que los pacientes con peor soporte socio-familiar tenderían a cumplir peor el tratamiento con litio, pero en este caso las diferencias respecto a litemia no fueron significativas. Otra posible explicación, bastante razonable, invierte el sentido de la asociación, postulando que sería la mayor tendencia a las recaídas y, en definitiva, la mayor gravedad de la enfermedad, la que favorecería la soltería, y no a la inversa. No obstante, no se halló relación entre estado civil y número de episodios previos, ni con la ciclación rápida ni con los síntomas psicóticos. El único indicio de mayor gravedad de los no casados lo constituyó el número de hospitalizaciones, que era superior en los no casados a pesar de que el número total de episodios era inferior. Esto podría indicar una mayor gravedad en un sentido cualitativo, que no quedaría reflejada en la variable cuantitativa que constituye el número de episodios previos. En cualquier caso es cierto que las variables que definen la gravedad son diversas y no únicamente las mencionadas.

#### **4.2.2. Variables clínicas**

Ni el número total de episodios previos ni, por separado, el número de fases maníacas y depresivas anteriores, parecieron guardar relación alguna con el curso a los 6 y 12 meses de los pacientes de la muestra. Estudios con seguimientos más largos, como de 4 años (Tohen et al., 1990) o 5 años (Winokur et al., 1993), sí encuentran una asociación entre episodios previos y recaídas. Un reciente estudio de Winokur et al. (1994), sin embargo, con un seguimiento de 10 años, no encuentra correlación entre el número de episodios durante los primeros 5 años de seguimiento y los cinco siguientes.

Los cicladores rápidos tendieron a recaer más, aunque el reducido

tamaño de la muestra dificulta las posibilidades de significación estadística. De hecho, a los 12 meses todos los cicladores rápidos menos uno habían recaído, aunque no todos ellos persistieron en su condición de ciclador rápido durante el año de seguimiento. Ya se ha señalado que actualmente se considera que la ciclación rápida es una condición transitoria, una especie de fase terminal de la aceleración de los ciclos que puede producirse en diversos pacientes en algún momento de su evolución, y que generalmente va seguida de una desaceleración (Coryell et al., 1992).

Los antecedentes familiares podían, desde un punto de vista teórico, tener algo que ver con el curso a corto plazo de los pacientes. Puesto que la enfermedad se caracteriza por el notable peso de los factores heredo-genéticos, cabría esperar un curso más tórpido en los pacientes con mayor carga familiar para este u otros trastornos psiquiátricos. En el estudio de Winokur et al. (1993) se comprobaba la asociación entre antecedentes familiares y mayor número de recaídas. El análisis estadístico demuestra que, en este caso, esta asociación no se produjo, y el padecimiento por parte de algún familiar de primer grado de ésta u otra enfermedad psiquiátrica no predisponía a la recaída durante el período de seguimiento.

Otras variables clínicas (estacionalidad, síntomas psicóticos, edad de inicio, etc.) no guardaron relación con las recaídas a los 6 y 12 meses.

#### 4.2.3. Variables evolutivas

El estrés psicosocial no pareció ser un factor relevante en las recaídas de estos pacientes. La evaluación trimestral de

acontecimientos vitales permitió monitorizar la incidencia de factores estresantes ambientales, y del análisis de las diferencias entre las puntuaciones en la escala de Holmes y Rahe entre los pacientes que recayeron y los que no recayeron se deduce que no hubo una mayor incidencia de este tipo de sucesos en los pacientes que presentaron recaídas. Este dato apoya la teoría de que los desencadenantes externos, de jugar algún papel, lo harían en el primer episodio o debut de la enfermedad, e irían perdiendo peso a medida que se repitieran los episodios. Para los pacientes que recayeron, el episodio de recaída constituía el noveno o décimo episodio como media, y de acuerdo con la citada teoría no sería de esperar una influencia importante de los acontecimientos vitales.

El dato más importante respecto al control de los niveles plasmáticos de litio es su relación con las recaídas, o mejor dicho, la ausencia de tal relación en nuestra muestra. Efectivamente, no hubo diferencias significativas respecto a la litemia previa de los pacientes que recayeron y de los que no recayeron, tanto a los 6 meses como a los 12 meses. Era importante comprobar esta cuestión, dado que diferencias en protección farmacológica hubieran cuestionado seriamente el valor de otras variables en la predicción de recaídas.

##### **5. CARACTERISTICAS DE LA RESPUESTA A LA ESTIMULACION CON CRF EN LOS PACIENTES BIPOLARES**

Existe un cúmulo suficiente de evidencias de que los pacientes afectos de depresión endógena tienden a mostrar respuestas atenuadas

de ACTH a la administración de CRF, con una respuesta normal o ligeramente elevada de cortisol (Holsboer et al., 1984b, 1986, 1988; Gold et al., 1984, 1986; Amsterdam et al., 1987; Lesch et al., 1988a; Kathol et al., 1989; Rupprecht et al., 1989; Maes et al., 1992; Thalén et al., 1993). Este dato ha sido confirmado también para la fase depresiva del trastorno bipolar (Gold et al., 1984), pero persiste la duda de si podría persistir alterado en los períodos interfásicos. De ser así, constituiría lo que se ha dado en llamar un marcador de rasgo, tal como se comentaba en la introducción. A favor de esta hipótesis va el papel central del CRF en la fisiopatología de las recaídas y del fenómeno de sensibilización y "kindling" (Weiss et al., 1986) y la persistencia de una respuesta alterada de ACTH en las anoréxicas en remisión (Gold et al., 1986). En contra, está el 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 en pacientes unipolares, y, sobre todo, los 23 pacientes bipolares estudiados por Gold et al. (1984), en que la respuesta de ACTH al CRF era normal en los maníacos y los eutímicos. Para contribuir a clarificar, en la medida de lo posible, esta cuestión, se planteó la hipótesis de que los pacientes bipolares en remisión podrían tener algún patrón característico de respuesta de ACTH, cortisol y cortisol libre al CRF, que los distinguiera de los controles sanos de su misma edad y sexo.

#### 5.1. COMPARACION DE LA RESPUESTA AL CRF ENTRE BIPOLARES Y CONTROLES

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 estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ) 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). Por consiguiente, y aún considerando que la significación no fue muy alta, nos encontramos ante una diferencia relevante entre bipolares en remisión y controles sanos: los bipolares parecen presentar de partida concentraciones más altas de ACTH y una hiperrespuesta a la estimulación con CRF. Este hallazgo no coincide exactamente, pero tampoco choca, con los de Gold et al. (1984), que en 8 pacientes bipolares en remisión encontraban también niveles discretamente más elevados de ACTH pero sin diferencias significativas. El pequeño tamaño de la muestra de estos autores inclina a pensar que pudo faltar poder estadístico para desvelar las auténticas diferencias. Respecto al cortisol, no hubo diferencias significativas entre bipolares y controles, aunque las concentraciones medias fueron discretamente superiores en el grupo bipolar, especialmente en las primeras extracciones. Este dato coincide con los de Gold et al. (1984). El tiempo de latencia del pico de cortisol, sin embargo, fue bastante más corto entre los bipolares, acercándose mucho al nivel establecido de significación. Al analizar la respuesta de cortisol corrigiendo según la concentración de su principal proteína de transporte, la transcortina, se observó sin embargo que la concentración de cortisol libre 15 minutos antes de la infusión de CRF fue significativamente superior en los pacientes bipolares que en los controles. A partir de la teoría actualmente vigente de la hipersecreción de CRF como sustrato fundamental de las alteraciones del HHA observadas en los trastornos afectivos, estos resultados parecen indicar que el estado de remisión clínica (considerado en este

estudio como 6 meses con práctica ausencia de síntomas) podría acompañarse de una tendencia a sobrecompensar los efectos de la hipersecreción mantenida de CRF sobre la producción hipofisaria de ACTH, manteniéndose la tendencia a la hipercortisolemia basal.

## 5.2. COMPARACION DE LA RESPUESTA AL CRF ENTRE BIPOLARES QUE NO RECAYERON Y CONTROLES

Al analizar los resultados del estudio podemos seguir el proceso de razonamiento que nos llevó a discutir, en este punto, las diferencias entre controles y pacientes que no recayeron. El principal problema cuando se aborda la posibilidad de distinguir entre un marcador de rasgo o estado lo constituye, obviamente, la definición de estos dos términos. ¿Dónde empieza uno y termina el otro?. Sabemos que muchas de las anomalías biológicas detectadas en pacientes afectivos no se corresponden de forma paralela con los cambios clínicos, de forma que la remisión clínica puede tener poco que ver con la remisión biológica. En nuestro trabajo el criterio de remisión fue la presencia de menos de 3 criterios RDC del apartado B de depresión mayor o menos de 2 criterios del apartado B de manía en los 6 meses precedentes a la ejecución del test de estimulación. Diferencias en función de este criterio podrían determinar resultados distintos. Por este motivo, se consideró de interés realizar una nueva comparación entre pacientes y controles con un nuevo criterio de remisión, ampliando el tiempo requerido a los 12 y 18 meses (los 6 previos más 6 o 12 de seguimiento sin recaídas).

De este modo, se excluyeron del análisis aquellos pacientes que en el seguimiento posterior presentaron una descompensación de su

trastorno, fuera en forma de manía o en forma de depresión, y se repitió la comparación entre bipolares y controles. Como se recordará, a los 6 meses de seguimiento eran 26 los pacientes que permanecían en remisión. Los controles eran 21. En aquel momento, el pico de concentración de ACTH seguía siendo significativamente más alto en el grupo bipolar, pero su concentración 15 minutos antes de la infusión de CRF había dejado de serlo, en beneficio de la concentración de ACTH a los 15 minutos y (prácticamente) a los 30. A los 12 meses de remisión seguía habiendo diferencias en la concentración de ACTH a los 15 minutos de la infusión de CRF entre bipolares y controles, pero con escasa significación. El resto de diferencias significativas se habían diluido. ¿Cómo cabría interpretar estos resultados?. Parece claro que hay que reformular el concepto de marcador de rasgo, ya que su valor predictivo respecto al curso contamina los resultados: si consideramos exclusivamente los datos que nos proporciona la comparación basal entre bipolares y controles, emergen unas diferencias que nos llevarían a afirmar que el test de estimulación con CRF es un marcador de rasgo de la enfermedad maniaco-depresiva; si observamos su valor predictivo respecto a las recaídas, como se discutirá más adelante, llegamos a la conclusión de que es un buen predictor de curso; pero al combinar estos datos, se observa que los pacientes que presentan el "rasgo" son, precisamente, los que con mayor probabilidad van a recaer. Esto nos lleva a postular que la remisión biológica absoluta no existe, y que el supuesto rasgo estará más o menos presente en una muestra en función de la gravedad de sus componentes y de la probabilidad de que recaigan a corto plazo. Por este motivo, estudios con muestras reducidas o con pacientes menos graves pueden arrojar resultados negativos respecto a la detección de anomalías permanentes en la regulación del HHA de los pacientes bipolares.

Independientemente de estas reflexiones, los resultados de esta comparación indican que la hipercorticotropinemia basal hallada en la muestra completa de bipolares no parece un verdadero marcador de rasgo, ya que no permanece al repetir la comparación con los controles excluyendo a los pacientes recaídos. El único parámetro significativo al excluir los recaídos a los 12 meses es la concentración de ACTH a los 15 minutos de la estimulación, pero ésta no era significativamente distinta al comparar a los controles con la muestra total. Por lo tanto, aunque en general los pacientes bipolares tendieron a responder con mayor intensidad al estímulo del CRF respecto a la ACTH, cualificar esta diferencia de "marcador de rasgo" parece excesivamente reduccionista. El cortisol y el cortisol libre no discriminaron pacientes y controles tras excluir los recaídos. En cambio, se observaron diferencias entre ambos grupos respecto a los niveles plasmáticos de transcortina, tanto a los 6 como a los 12 meses, en el sentido de niveles más bajos de esta proteína en los pacientes. Curiosamente, respecto a esta variable ocurría lo contrario: las diferencias entre bipolares y controles emergían al neutralizar la influencia de la variable curso. ¿Nos hallamos, entonces, ante un auténtico marcador de rasgo?.

La explicación de estas diferencias en la concentración de la proteína de transporte del cortisol no parece sencilla. Como se explicaba con anterioridad, los principales estímulos de la producción de CBG son los estrógenos, mientras que situaciones que cursen con niveles altos mantenidos de cortisol, como el Síndrome de Cushing, tienden a reducirla. Puesto que no hubo diferencias en la proporción de pacientes de ambos sexos que recayeron, parece más lógico relacionar los distintos niveles de CBG con las concentraciones de cortisol elevadas que tienen muchos pacientes afectivos. Sin embargo,

los pacientes que recayeron tenían cortisolemias basales significativamente superiores a las de los que no recayeron, y transcortinemias más altas. Una vez más, es muy posible que nos encontremos con efectos paradójicos debido a la influencia del factor tiempo. La transcortina está influida por los niveles de cortisol, pero son necesarios niveles altos mantenidos de esta hormona para que, por un mecanismo de compensación lento, se produzca la inhibición de la síntesis de transcortina con el fin de reducir los niveles plasmáticos de cortisol (Brien, 1981). En cambio, aumentos bruscos de cortisol podrían ir acompañados de aumentos en la concentración de transcortina, como parte de los fenómenos que componen la respuesta fisiológica al estrés (Selye, 1973). De hecho, se han detectado aumentos de globulinas alfa-1, grupo al que pertenece la CBG, en pacientes afectos de depresiones endógenas (Nemeroff et al., 1990; Healy et al., 1991; Nieto et al., 1993). En otras patologías, como la hepatitis crónica activa (Orbach y Schussler, 1989) o la diabetes (Roy et al., 1993), se han encontrado niveles elevados de transcortina asociados a cortisolemias altas. El primer estudio que intentó detectar cambios en la concentración de transcortina en pacientes afectivos (King, 1973) encontró niveles más bajos en unipolares deprimidos pero no en pacientes bipolares. Posteriormente, Leake et al. (1989) no hallaron diferencias en la concentración de esta proteína entre deprimidos y controles, a pesar de que los deprimidos tenían niveles superiores de cortisol en plasma. A tenor de nuestros resultados, los pacientes bipolares con niveles más bajos de CBG tendrían mejor pronóstico a corto plazo que los que tuvieran niveles normales o elevados, porque posiblemente los mecanismos de compensación a los niveles elevados mantenidos de cortisol estarían bien conservados. En cambio, pacientes con cortisolemias superiores y transcortinemias no adaptadas a las primeras serían más vulnerables

a las recaídas. Por este motivo, y dado que la concentración de transcortina fue una de las variables pronósticas seleccionadas por el análisis multivariante, pensamos que no se trata puramente de un marcador de rasgo, sino más bien un marcador de curso.

### 5.3. RELACION DE LA RESPUESTA AL CRF CON VARIABLES CLINICAS Y EVOLUTIVAS

Partiendo del modelo de vulnerabilidad-estrés, se intentó relacionar los resultados de la prueba biológica central de este estudio, el test de estimulación con CRF, con algunas de las variables clínicas y evolutivas que podrían jugar algún papel en el curso de la enfermedad: el número total de episodios previos, el número de fases maníacas, las fases depresivas, los antecedentes familiares, el cumplimiento farmacológico y la incidencia de acontecimientos estresantes ambientales.

No se halló ningún tipo de correlación entre los diversos parámetros estudiados mediante la prueba de estimulación con CRF y el número total de episodios previos, ni desglosando los episodios en maníacos y depresivos. Por consiguiente, la prueba biológica no pareció reflejar de ningún modo la evolución previa de la enfermedad. El estudio colaborativo de la OMS sobre el test de supresión con dexametasona (Gastpar et al., 1992) no encontró relación entre los episodios previos de depresión y los resultados del test. En el caso del test del CRF, Maes et al. (1992) tampoco encuentran relación entre la gravedad del trastorno y la respuesta anormal de ACTH y cortisol.

Respecto a los antecedentes familiares, no se encontró ninguna

relación estadística entre antecedentes psiquiátricos para cualquier trastorno psiquiátrico en familiares de primer grado y respuesta al CRF. Sin embargo, al restringir el cálculo a los antecedentes familiares directos de trastorno bipolar, sí se obtuvieron significaciones: el tiempo de latencia del pico de concentración de ACTH estaba significativamente acortado en los pacientes con mayor carga genética, que mostraban asimismo un pico más bajo de concentración de cortisol, un área total bajo la curva de cortisol más reducida y una diferencia más pequeña entre el pico y la concentración basal de cortisol total y cortisol libre. Estos datos, aunque ciertamente llamativos desde un punto de vista conceptual, no resultan tan sorprendentes si tenemos en cuenta que trabajos previos ya habían detectado diferencias en los resultados de pruebas biológicas en función de los antecedentes familiares. Por ejemplo, Gastpar et al. (1992) encontraban que la existencia de antecedentes familiares de trastorno afectivo en familiares directos de pacientes deprimidos era predictor de niveles más bajos de cortisol.

No se objetivó ninguna correlación significativa entre la litemia y la respuesta de ACTH, cortisol y cortisol libre, ni con la transcortina. Ello confirma que el tratamiento con carbonato de litio no fue, desde un punto de vista cuantitativo, relevante a la hora de evaluar los resultados obtenidos en las pruebas biológicas.

En cambio, se observó una correlación negativa significativa entre la puntuación en la Escala de adaptación social de Holmes y Rahe y el valor de la concentración de cortisol a los 30 minutos de la infusión de CRF, y entre la misma y el valor del incremento de respuesta de cortisol. Al estudiar la respuesta de cortisol en su forma biológicamente activa, el cortisol libre, se observaban

correlaciones negativas significativas a los 30 y 60 minutos y con el pico y el incremento de su concentración. Es decir, que puntuaciones más altas en el test de acontecimientos vitales potencialmente generadores de estrés se correspondían con curvas más planas de respuesta de cortisol y cortisol libre al CRF. La interpretación de estos resultados no es sencilla, puesto que en principio parecería más lógico encontrar una correlación positiva con la cortisolemia basal, que es un índice bien conocido de estrés, o no encontrar ninguna, como en el estudio de Gastpar et al. (1992). Sin embargo, si observamos los resultados obtenidos al comparar el perfil de respuesta de cortisol de los pacientes que desarrollaron con posterioridad una fase maniaca y los que desarrollaron una fase depresiva, veremos que lo que distingue a los que se deprimieron es, precisamente, el aplanamiento de su curva de cortisol. Este dato distingue también a los que presentaron una fase depresiva de los que no recayeron. Por consiguiente, parecía razonable suponer que las puntuaciones altas en la escala de estrés se relacionarían más bien con los pacientes con curso depresivo, y este sería el motivo de su asociación con el aplanamiento de la curva de cortisol. Esta hipótesis no se vio confirmada, puesto que no pudo demostrarse, como ya se comentó en su momento, una relación entre puntuaciones en la escala de adaptación social y recaídas en fase depresiva. En cualquier caso, dado el reducido número de pacientes del subgrupo con antecedentes de primer grado de trastorno bipolar (siete sujetos), cualquier conclusión debe formularse siempre con extrema prudencia.

## 6. PREDICCIÓN DE RECAÍDAS MEDIANTE LA PRUEBA DEL CRF

El aspecto más atractivo y central de este trabajo era la

posibilidad de encontrar alguna relación entre los resultados de la prueba biológica efectuada y el curso de los pacientes. Si la enfermedad maniaco-depresiva se caracteriza básicamente por un curso fásico, con un patrón irregular de recaídas aún a pesar de la existencia de buenos fármacos con capacidad profiláctica, la identificación de un factor de riesgo para la aparición de un nuevo episodio resulta del mayor interés. Ya hemos visto que, a tenor de los resultados obtenidos en la comparación de pacientes y controles, gran parte de las diferencias iniciales se diluían al controlar la variable curso, lo que parece indicar que en la prueba de estimulación con CRF es difícil delimitar la frontera entre "marcador" y "predictor".

Mediante el análisis comparativo simple de los resultados de la prueba entre los pacientes que recayeron y los que no recayeron se observó que existían diferencias significativas entre unos y otros. Sin embargo, era necesario controlar otras variables para poder afirmar que podía existir una relación directa entre los resultados de la prueba y el curso del trastorno durante el período de seguimiento. De hecho, y como es lógico, existía una gran correlación entre todos los valores de la prueba (las concentraciones de una misma hormona entre sí y con las otras hormonas), y también otras variables de índole sociodemográfico y clínico jugaban un papel significativo en el curso de la muestra. Por consiguiente, resultaba imprescindible un diseño multivariante que permitiera controlar todos estos efectos y discriminar claramente qué variables tenían auténtica significación.

#### **6.1. PREDICCIÓN DE RECAIDAS**

Cuando comparábamos los pacientes que recayeron a los 6 meses con

los que se mantuvieron en remisión encontramos que la única variable no biológica que se acercaba a la significación era el estado civil, agrupando los no casados. La prueba de estimulación con CRF arrojó algunas diferencias significativas, que fueron la concentración de ACTH 15 minutos antes de la infusión, en el momento de la infusión y a los 90 minutos de la misma, así como la concentración basal de esta misma hormona y de cortisol y el cortisol total en el momento de la administración de CRF. A los 12 meses, estas mismas variables seguían siendo significativas, con un aumento de la significación del estado civil y una tendencia a la misma de la variable ciclación. Entre estas, por lo tanto, debían estar las variables que con mayor probabilidad seleccionarían el sistema multivariante. A los 6 meses, la variable de mayor poder predictivo resultó ser la concentración basal de ACTH. La selección de esta variable restó toda significación a las demás variables biológicas, exceptuando la concentración de transcortina, que fue elegida en tercer lugar, tras el estado civil. Curiosamente, estas dos variables aisladamente no habían alcanzado significación estadística en la comparación simple a los 6 meses (estado civil  $p=0.0895$ , transcortina  $p=0.092$ ). Con la combinación de los resultados de estas tres variables se obtenía un poder predictivo del 71.4% de las recaídas y del 87% de las remisiones estables. Los predictores de recaída en los 6 primeros meses de seguimiento fueron: valores elevados de ACTH basal, valores altos de transcortina en plasma y estado civil no casado. A los 12 meses, sin embargo, las variables biológicas habían perdido bastante poder predictivo y no añadían información a la variable más significativa: el estado civil. ¿Qué significado pueden tener estos hallazgos?. Reus et al. (1983) describieron la tendencia de los pacientes depresivos a presentar niveles plasmáticos más acentuados de ACTH. De alguna forma nos hallaríamos una vez más ante la evidencia de que un denominado

"marcador" de estado funciona también como predictor de curso. Este hallazgo es coherente con el de Bánki et al. (1992) de que los pacientes depresivos en remisión con niveles más altos de CRF en LCR recaían con mayor frecuencia a los 6 meses de seguimiento. La transcortina elevada reflejaría el fracaso de los mecanismos fisiológicos de compensación de la alta cortisolemia derivada de la hipersecreción de ACTH, puesto que en condiciones normales, niveles altos mantenidos de cortisol producen reducciones de la concentración de esta proteína (Coolens et al., 1987).

## 6.2. PREDICCIÓN DE FASES MANIACAS

Desde un punto de vista práctico, es obvio que resultaría de gran interés disponer de un sistema de predicción más o menos fiable de las recaídas en fase maniaca o hipomaniaca. En primer lugar, por que las fases de este tipo son mucho más bruscas e imprevisibles que las depresivas (Bunney et al., 1972), y en segundo lugar porque actuando a tiempo con ajuste de los eutimizantes o añadiendo pequeñas dosis de neurolépticos pueden abortarse a tiempo sin interferencias graves para la adaptación sociolaboral. En nuestra muestra hubo mayor número de fases maniacas o hipomaniacas que depresivas, tanto si contabilizamos las ocurridas durante los 6 primeros meses de seguimiento como las aparecidas a lo largo de los 12 meses. El análisis estadístico mediante comparación de medias de respuesta al CRF de los pacientes que desarrollaron un tipo u otro de recaída ya indicaba que los niveles de ACTH eran claramente superiores en los pacientes con curso maniaco, los niveles de cortisol y cortisol libre algo superiores en los mismos y la transcortina similar. Cuando se comparaban los

pacientes con curso maniaco con los que permanecieron en remisión los resultados eran bastante parecidos: los que presentaron fases maniacas tendían a tener una respuesta aumentada de ACTH y niveles basales de cortisol más elevados que los eutímicos. Obviamente, era de esperar que el análisis multivariante seleccionara alguna de estas variables para la predicción de fases maniacas/hipomaniacas. A los 6 meses de seguimiento los predictores de fase maniaca o hipomanía fueron una respuesta general aumentada de ACTH al CRF y una elevada concentración de transcortina sérica. A los 12 meses, los predictores de fase maniaca o hipomanía fueron los anteriores más la falta de cónyuge. La combinación de estas tres variables en una ecuación proporcionó una sensibilidad para las recaídas maniacas del 91.7% y una especificidad del 95.6%.

Nos encontramos, por lo tanto, ante un dato del que no existen refrendos bibliográficos: la respuesta de corticotropina a la estimulación con CRF en bipolares eutímicos parece tener valor pronóstico, en el sentido de que una respuesta aumentada general (área total bajo la curva) se asocia a una mayor probabilidad de presentar una fase maniaca o una hipomanía a corto plazo. Hasta la fecha, el único estudio sobre la respuesta de ACTH al CRF en pacientes maniacos parece indicar que la respuesta es superior a la de la fase depresiva, pero indistinguible de la de los pacientes en remisión (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). Este hallazgo condujo a la hipótesis de una hiposensibilización de los receptores diencefálicos como sustrato del aplanamiento de la respuesta de ACTH

observado en la fase depresiva, más que por el posible efecto de retroacción negativa del cortisol. Si intentamos conjugar estos datos, podría hipotetizarse que los cambios en la sensibilidad de los receptores diencefálicos al CRF serían los responsables del proceso de viraje ("switch") en los enfermos bipolares. Durante los períodos interfásicos existiría una aparente normalidad de la respuesta, con cierta tendencia a la hipercorticotropinemia y al hipercortisolemia basales, tal como observamos en nuestro estudio al comparar pacientes con controles, y tal como ocurre en algunos pacientes depresivos (Reus et al., 1983; Halbreich et al., 1985). Sin embargo, los pacientes con mayor respuesta al CRF serían los más propensos a cambios en la sensibilidad de los receptores hipofisarios, como resultado de modificaciones en la magnitud de los estímulos serotoninérgico (Meltzer et al., 1984) y probablemente también noradrenérgico (Vieta y Bernardo, 1992), y por consiguiente a la aparición de una recaída maníaca. De hecho, existe cierta evidencia de que la administración de cortisol a pacientes deprimidos, a diferencia de los controles, produce un efecto euforizante (Goodwin et al., 1992), posiblemente por un mecanismo indirecto sobre los citados receptores. Las concentraciones de transcortina más elevadas actuarían independientemente como un factor de riesgo sobreañadido, ya que no se objetivó ninguna relación estadística entre un factor y otro, ambos fueron seleccionados por separado en el análisis multivariante y la CBG fue más alta tanto para los que presentaron fases maníacas como depresivas, e incluso superior en estos últimos.

### 6.3. PREDICCIÓN DE FASES DEPRESIVAS

La predicción de fases depresivas resultó más difícil desde un punto de vista meramente estadístico, dado que únicamente 6 pacientes habían presentado una depresión durante los 6 primeros meses de seguimiento, y este número tan sólo había aumentado a 7 a los 12 meses. En la comparación entre pacientes que presentaron manía y estos pacientes se observaba que éstos últimos tenían niveles más bajos de respuesta de ACTH, cortisol y cortisol libre. Al repetir la comparación de éstos con los que se mantuvieron eutímicos se observaba que los de curso depresivo tenían niveles significativamente reducidos de respuesta de ACTH al CRF, y también, aunque con menor significación, una respuesta más aplanada de cortisol, sin diferencias en la cortisolemia basal. Sin embargo, por el citado motivo del escaso número de pacientes, el análisis multivariante no proporcionó una información excesivamente valiosa. Seleccionó la concentración de ACTH a los 30 minutos de la infusión de CRF como variable más significativa del curso a los 6 y 12 meses, pero sólo pudo proporcionar un poder predictivo del 60% y el 50% respectivamente.

Las anomalías más frecuentemente descritas en la fase depresiva respecto a la respuesta de ACTH y cortisol al CRF son el aplanamiento de la curva de ACTH con una curva normal o incluso aumentada en sus valores iniciales de cortisol (Vieta et al., 1993). Algunos estudios han mezclado pacientes bipolares y unipolares (Holsboer et al., 1986), y otro, único hasta la fecha, ha estudiado específicamente las depresiones bipolares (Gold et al., 1984). Estos autores suministraron CRF ovino (oCRF) a las 8h p.m. a controles sanos, pacientes deprimidos unipolares y pacientes bipolares en distintos momentos evolutivos (9 deprimidos, 6 maníacos y 8 en remisión). Los bipolares deprimidos

mostraron una cortisolemia basal más alta que los controles y un área bajo la curva de respuesta de ACTH más reducida, tanto respecto a los controles como a los maníacos y eutímicos. En nuestra muestra de pacientes en remisión, aquellos que presentaban una respuesta más aplanada de ACTH al CRF tuvieron más tendencia a seguir un curso depresivo, especialmente por lo que respecta a la concentración de ACTH a los 30 minutos de la infusión (momento más cercano al pico de respuesta). Sin embargo, la cortisolemia no tuvo poder predictivo. Estos resultados pueden interpretarse mejor a la luz de los resultados obtenidos con los pacientes que siguieron un curso maniaco, en los cuales se hipotetizaba un cambio en la sensibilidad de los receptores hipofisarios para el CRF como sustrato del proceso de viraje. En este caso, da la impresión de que los cambios biológicos característicos de la fase depresiva empiezan a insinuarse mucho antes de que la clínica indique la existencia de un cuadro depresivo franco. Los pacientes con un curso depresivo seguirían un proceso de progresivo agotamiento de la respuesta de ACTH a la estimulación continuada de CRF por el hipotálamo, que desembocaría en la depresión mayor. En cambio, el paciente con propensión a un episodio maniaco o hipomaniaco tendría una cierta tendencia a la hiperrespuesta hipofisaria que se truncaría bruscamente en el momento del viraje. Esta hipótesis es coherente con la observación clínica de que las recaídas en depresión son mucho más lentas y progresivas que las hipomaniacas, en que el viraje puede producirse en cuestión de minutos u horas (Bunney et al., 1972).

## 7. IMPLICACIONES PRACTICAS DEL ESTUDIO

Los resultados de este estudio podrían tener implicaciones prácticas relevantes de ser reproducidos por algún otro equipo de investigación. Si se confirma el valor de la prueba de estimulación con CRF como marcador, pero sobre todo como predictor de curso de la enfermedad maniaco-depresiva, no sólo conseguiríamos conocer mejor el sustrato biológico de la enfermedad y los mecanismos implicados en las recaídas, sino que podríamos contar con una herramienta útil en la práctica clínica para el seguimiento y toma de decisiones terapéuticas con nuestros pacientes. Para ello sería necesario que otros estudios, utilizando muestras más amplias durante mayor tiempo de seguimiento, confirmaran algunos de los hallazgos de este trabajo. Por una parte, convendría corroborar la tendencia de los pacientes bipolares en remisión a presentar mayores respuestas de ACTH, cortisolemia libre basal y picos más precoces de cortisol que los controles sanos de su misma edad, ya que como vimos gran parte de estas diferencias estaban influenciadas por el curso. Para ello, resultaría adecuado un diseño que comprendiera distintas definiciones del concepto de "remisión", ya que, en nuestra opinión, esta cuestión es clave al analizar diferencias biológicas entre pacientes y no pacientes, por lo menos en estudios de psiconeuroendocrinología. Por otra parte, los significativos hallazgos en materia de predicción de fases maníacas o hipomaniacas, que constituyen el dato más potente del estudio desde un punto de vista estadístico, deberían ser reproducidos en otros estudios y comprobarse su aplicabilidad en la práctica clínica, hasta definir un parámetro umbral con adecuada capacidad predictiva. Obviamente, resultaría de extraordinario interés disponer de un sistema para detectar precozmente la eclosión de una manía o

hipomanía, puesto que el tratamiento precoz de estos cuadros mejora sustancialmente el pronóstico de los mismos y evita hospitalizaciones. Aunque la prueba de estimulación con factor liberador de corticotropina y la determinación de niveles de transcortina constituyen actualmente técnicas demasiado sofisticadas y aparatosas para su aplicación rutinaria en la práctica asistencial, de confirmarse su valor pronóstico podrían idearse modificaciones de las mismas que las hicieran más prácticas, sin perder excesiva validez, para su utilización más allá de los centros hospitalarios de tercer nivel. Somos conscientes, sin embargo, de que estamos todavía muy lejos de que estas elucubraciones se conviertan en algo más que eso. Las limitaciones de un solo trabajo con una pequeña muestra de lo que constituye el gran espectro de la enfermedad maniaco depresiva aconsejan prudencia a la hora de evaluar los resultados. En la mayoría de los casos se acaba demostrando que factores como los sesgos en la selección de la muestra, deficiencias metodológicas y participación de variables no controladas constituyen la principal fuente de novedades en el ámbito científico, y pocos hallazgos sobreviven en el tiempo a la prueba de falsación. Confiamos en que alguno de los obtenidos en nuestro trabajo arroje, modestamente, alguna luz sobre la etiopatogenia y el curso del trastorno bipolar.

# *CONCLUSIONES*

---

## CONCLUSIONES

---

1. Los pacientes bipolares en remisión tratados con litio presentan concentraciones basales y picos de respuesta de ACTH al CRF más elevados que los controles sanos de su misma edad.
2. Los pacientes bipolares en remisión tratados con litio presentan concentraciones de cortisol libre previas a la estimulación con CRF más elevadas que los controles sanos de su misma edad, sin que este fenómeno sea visible al determinar únicamente el cortisol total.
3. Las diferencias de respuesta de ACTH y cortisol libre al CRF entre bipolares y controles se reducen considerablemente al excluir del análisis a los pacientes que presentan recaídas precoces, por lo que la prueba de estimulación con CRF funcionaría más como un predictor de curso que como un marcador de rasgo.
4. Los pacientes bipolares en remisión tratados con litio que recaen en los 12 meses siguientes a la prueba de estimulación con CRF tienden a tener niveles basales más altos de ACTH y cortisol total y a no estar casados.
5. La respuesta de ACTH a la administración de CRF en pacientes bipolares en remisión tratados con litio permite discriminar más allá del azar entre pacientes con recaída maníaca y pacientes con

recaída depresiva a los 6 y 12 meses de seguimiento.

6. Los pacientes bipolares en remisión tratados con litio que presentan una fase maníaca en los 12 meses siguientes a la prueba de estimulación con CRF tienden a tener una respuesta general aumentada de ACTH y niveles basales más altos de cortisol total y libre.
7. Los pacientes bipolares en remisión tratados con litio que presentan una fase depresiva en los 6 meses siguientes a la prueba de estimulación con CRF tienden a tener una curva de respuesta de ACTH más aplanada y alcanzan picos de respuesta de cortisol libre más bajos que los que no recaen.
8. Al analizar conjuntamente el efecto de las variables implicadas en las recaídas a los 6 meses se observa que el valor pronóstico de la prueba de estimulación con CRF se limita a la ACTH basal, ya que el cortisol total y libre no alcanzan poder estadístico de predicción. En cambio, se obtiene de forma inesperada que la concentración plasmática de transcortina permite aproximar mejor la predicción de recaídas. A los 12 meses, la variable con mayor poder predictivo de recaídas en general es la convivencia con una pareja estable.
9. El valor pronóstico de la respuesta de ACTH al CRF es independiente del número de episodios previos, de la existencia de antecedentes familiares de primer grado de la enfermedad, de la litemia y del impacto de acontecimientos vitales potencialmente generadores de estrés.

10. Una respuesta total de ACTH al CRF aumentada y niveles elevados de transcortina son predictores de recaída en fase maníaca en menos de 6 meses.
11. Una respuesta reducida de ACTH a los 30 minutos de la administración de CRF es predictor de recaída en fase depresiva en menos de 6 meses.
12. Para explicar estos hallazgos, se postula que una hiperrespuesta de ACTH, probablemente como consecuencia de cambios en la sensibilidad de los receptores diencefálicos para el CRF, precedería en el tiempo a la eclosión de las fases maníacas o hipomaniacas, y que la fase depresiva se caracterizaría por un agotamiento progresivo de la capacidad de dichos receptores de responder al estímulo continuado de CRF endógeno. La desestructuración de los mecanismos de contrarregulación de la concentración de transcortina en situaciones de cortisolemia elevada sería un factor de riesgo para ambas fases, presuntamente independiente del anterior.
13. La prueba de estimulación con CRF proporciona una información relevante respecto al pronóstico a corto y medio plazo de los pacientes bipolares en remisión tratados con litio. Las características de la respuesta de ACTH y los niveles séricos de transcortina, conjuntamente con otras variables no biológicas, permiten formular una predicción de recaídas y de sus características (maníaca o depresiva) que podría resultar útil en la práctica clínica. Para ello, es necesario que estos resultados sean confirmados por otros estudios con muestras más amplias.

# *RESUMEN*

---

## RESUMEN

---

### INTRODUCCION

El trastorno bipolar es una afección cíclica del estado de ánimo que puede acompañarse de graves alteraciones conductuales y del juicio de realidad en los períodos de descompensación, pero que merced a los tratamientos disponibles, fundamentalmente farmacológicos, permite actualmente una vida razonablemente adaptada a gran parte de los que la padecen. En su aparición y sus descompensaciones participan factores genéticos, estacionales, biológicos, psicosociales y farmacológicos. La identificación de algunos de estos factores en los períodos intercríticos es de gran interés para poder actuar previniendo futuras descompensaciones, ya en fase maniaca, ya en fase depresiva.

La hipersecreción de factor liberador de corticotropina (CRF) parece constituir el sustrato psiconeuroendocrinológico fundamental de la depresión endógena. Mediante la administración de CRF sintético puede explorarse el funcionalismo del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, que parece alterarse en las descompensaciones del trastorno bipolar, sobre todo en las depresivas, a juzgar por los estudios previos. Algunos de ellos parecen indicar, sin embargo, que sutiles alteraciones permanecen durante el estado de remisión. Otros destacan el valor pronóstico de un test alterado en un paciente eutímico.

## OBJETIVO

Para intentar aportar alguna luz sobre estas cuestiones, se consideró de interés practicar una prueba de estimulación con CRF humano a una muestra de pacientes bipolares y a un grupo control, compararlas, y evaluar su posible poder predictivo respecto al curso de los pacientes a los 6 y 12 meses.

## SUJETOS Y METODO

Cuarenta y dos pacientes ambulatorios que cumplían criterios RDC para trastorno bipolar I diagnosticados mediante la entrevista estructurada SADS, y 21 controles sanos de similar edad y sexo recibieron una dosis de 100 ug de hCRF obtenido mediante ingeniería genética a las 8h a.m., para la determinación de la respuesta de ACTH, cortisol total y cortisol libre, éste último mediante la medición por radioinmunoensayo con anticuerpos monoclonales de los niveles de transcortina. Los pacientes llevaban un mínimo de 6 meses y un máximo de 2 años en remisión, y el único tratamiento que seguían era carbonato de litio. Tras la prueba, los pacientes fueron evaluados mensualmente durante un año mediante el SADS y se les practicó una litemia mensual y una valoración de estrés psicosocial trimestral. Se compararon los resultados obtenidos entre bipolares y controles y entre bipolares con recaídas y sin recaídas a los 6 y 12 meses. También se compararon los que presentaron fases maníacas o hipomaniacas con los que tuvieron una fase depresiva. Mediante análisis multivariante de regresión logística, se determinó qué variables tenían poder predictivo de recaídas en general y de fases maníacas y depresivas en particular.

## RESULTADOS

Los pacientes presentaron concentraciones basales ( $p=0.019$ ) y picos ( $p=0.038$ ) de respuesta de ACTH al CRF más elevados que los controles. Las concentraciones de cortisol libre previas a la estimulación con CRF también fueron más elevadas en los pacientes ( $p=0.028$ ), cosa que no ocurrió para el cortisol total ( $p=NS$ ). Las diferencias de respuesta de ACTH y cortisol libre al CRF entre bipolares y controles se redujeron considerablemente al excluir del análisis a los pacientes que presentaron recaídas precoces. Al comparar los pacientes que recayeron con los que no recayeron a los 12 meses se observó que los primeros tendían a tener niveles basales más altos de ACTH ( $p=0.015$ ) y cortisol total ( $p=0.028$ ) y a no estar casados ( $p=0.013$ ). La respuesta de ACTH y cortisol libre permitió discriminar entre pacientes con recaída maníaca y pacientes con recaída depresiva a los 6 y 12 meses de seguimiento, puesto que se observaron diferencias ( $p<0.05$ ) para casi todos los puntos de ambas curvas. Los pacientes que presentaron una fase maníaca en los 12 meses siguientes a la prueba de estimulación con CRF tenían un área bajo la curva de respuesta de ACTH mayor que los que no recayeron ( $p<0.001$ ), y niveles basales más altos de cortisol total ( $p=0.006$ ) y libre ( $p=0.016$ ). Los pacientes que presentaron una fase depresiva en los 6 meses siguientes a la prueba de estimulación con CRF tenían una curva de ACTH más aplanada ( $p<0.001$ ) y menor pico de respuesta de cortisol libre ( $p=0.001$ ). Al analizar conjuntamente el efecto de las variables implicadas en las recaídas a los 6 meses mediante análisis de regresión logística múltiple, se observa que el valor pronóstico de la prueba del CRF se limita a la ACTH basal ( $p=0.015$ ), ya que el cortisol total y libre no alcanzan poder estadístico de predicción

(p=NS). En cambio, se obtiene de forma inesperada que la concentración plasmática de transcortina (p=0.034), junto con el estado civil (p=0.033), permite aproximar mejor la predicción de recaídas. A los 12 meses, la variable con mayor poder predictivo es la convivencia con una pareja estable (p<0.004). El valor pronóstico de la respuesta de ACTH al CRF es independiente del número de episodios previos (p=NS), de la existencia de antecedentes familiares de primer grado de la enfermedad (p=NS), de la litemia (p=NS) y del impacto de acontecimientos vitales potencialmente generadores de estrés (p=NS). Un área total bajo la curva de respuesta de ACTH al CRF aumentada (p=0.026) y niveles elevados de transcortina (p=0.039) fueron predictores de recaída en fase maniaca en menos de 6 meses. Una respuesta reducida de ACTH a los 30 minutos de la administración de CRF (p=0.026) fue predictor de recaída en fase depresiva en menos de 6 meses.

### **CONCLUSIONES**

Se concluye que la prueba de estimulación con CRF proporciona una información relevante respecto al pronóstico a corto y medio plazo de los pacientes bipolares en remisión tratados con litio. Las características de la respuesta de ACTH y los niveles séricos de transcortina, conjuntamente con otras variables no biológicas, permiten formular una predicción de recaídas y de sus características (maniaca o depresiva) que podría resultar útil en la práctica clínica. Para ello, es necesario que estos resultados sean confirmados por otros estudios con muestras más amplias.

# *BIBLIOGRAFIA*

---

**BIBLIOGRAFIA**

---

Aagaard J, Vestergaard P. Predictors of outcome in prophylactic lithium treatment: a 2-year prospective study. *J Affect Disord* 1990; 18: 259-266.

Abou-Saleh MT, Coppen A. Classification of depressive illnesses: Clinico-psychological correlates. *J Affect Disord* 1984; 6: 53-66.

Abou-Saleh MT, Coppen A. Who responds to prophylactic lithium?. *J Affect Disord* 1986; 10: 115-125.

Abrams R, Taylor MA. A comparison of unipolar and bipolar depressive illness. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 1084-1087.

Akiskal HS. Subaffective disorders: dysthymic, cyclothymic and bipolar II disorders in the "borderline" realm. *Psychiatr Clin North Am* 1981; 4: 25-46.

Akiskal HS. The Milder Spectrum of Bipolar Disorders: Diagnostic, Characterologic and Pharmacologic Aspects. *Psychiatr Ann* 1987; 17: 33-37.

Akiskal HS. Cyclothymic and related disorders. En: Georgotas A, Cancro R (Eds.): *Depression and Mania*. Elsevier, Amsterdam 1988: 86-95.

Alary P, Andersson JC. Clonidine: action prophylactique dans la psychose maniaco-dépressive à cycles rapides?. L'Encéphale 1988; 14: 119-126.

Ambelas A. Psychological stressful events in the precipitation of manic episodes. Br J Psychiatry 1979; 135: 15-21.

Ambelas A. Life events and mania: a special relationship?. Br J Psychiatry 1987; 150: 235-240.

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition. Washington, 1980.

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, Revised. Washington, 1987.

Amsterdam JD, Maislin G, Winokur A, Kling M, Gold P. Pituitary and adrenocortical responses to the ovine corticotropin releasing hormone in depressed patients and healthy volunteers. Arch Gen Psychiatry 1987; 44: 775-781.

Amsterdam JD, Maislin G, Winokur A, Berwisch N, Kling M, Gold P. The oCRH stimulation test before and after clinical recovery from depression. J Affect Disord 1988; 14: 213-222.

Angst J. The course of affective disorders: II. Typology of bipolar manic-depressive illness. Arch Psychiat Nervenkr 1978; 226: 65-73.

Angst J, Grof P, Hippus H, Pöldinger W, Weis P. La psychose maniaco-dépressive est-elle périodique ou intermittente?. En: Ajuriaguerra J

(ed.). Cycles Biologiques et Psychiatrie. Ginebra, George & Cie, 1968:339-351.

Angst J. Course of affective disorders. En: van Praag H (ed.). Handbook of biological Psychiatry. New York, Marcell Dekker, 1981: 225-242.

Angst J, Felder W, Frey R. The course of unipolar and bipolar affective disorders. En: Shou M, Strömgen (eds.). Origin, prevention and treatment of affective disorders. New York, Academic Press, 1979: 518-528.

Angst J, Clayton P. Premorbid personality of depressive, bipolar, and schizophrenic patients with special reference to suicidal issues. Compr Psychiatry 1986; 27: 511-532.

Ansseau M, Kupfer DJ, Reynolds CF III, McEachran AB. REM latency distribution in major depression: Clinical characteristics associated with sleep onset REM periods. Biol Psychiatry 1984; 19: 1651-1666.

Ansseau M, Kupfer DJ, Reynolds CF III. Internight variability of REM latency in major depression: Implications for the use of REM latency as a biological correlate. Biol Psychiatry 1985; 20: 489-505.

Arana GW, Barreira PJ, Cohen BM, Lipinski JF, Fogelson D. The dexamethasone suppression test in psychotic disorders. Am J Psychiatry 1983; 140: 1521-1523.

Arató M, Bánki CM, Bissette G, Nemeroff CB. Elevated CSF CRF in suicide victims. Biol Psychiatry 1989; 25: 355-359.

Arató M, Bánki CM, Nemeroff CB, Bissette G. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and suicide. *Ann NY Acad Sci* 1986; 487: 263-270.

Arató M, Demeter E, Rihmer Z, Somogy E. Retrospective psychiatric assessment of 200 suicides in Budapest. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 77: 454-456.

Arató M, Rihmer Z, Bánki CM, Grof P. The relationships of neuroendocrine tests in endogenous depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1983; 7: 715-718.

Aronson TA, Shukla S, Hirschowitz J. Clonazepam treatment of five lithium-refractory patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 77-80.

Astrup C, Fossum A, Holmboe R. A follow-up study of 270 patients with acute affective psychoses. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1959; 34 (Suppl 135): 11-65.

Ayuso JL, Cabranes JA, García-Camba E, Almoquera MI. Valoración y aplicaciones clínicas del test de supresión con dexametasona. En: Ayuso JL, Saiz J (eds.). *La depresión desde la perspectiva psicobiológica*. Madrid, Jarpyo Editores, 1987.

Bagley C. Occupational status and symptoms of depression. *Soc Sci Med* 1973; 7: 327-339.

Baldessarini RJ, Arana GW. Does the dexamethasone suppression test have clinical utility in psychiatry?. *J Clin Psychiatry* 1985; 46: 25-29.

Ballenger JC, Post RM. Carbamazepine in manic-depressive illness: A new treatment. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 782-790.

Ballenger JC. The Clinical Use of Carbamazepine in Affective Disorders. *J Clin Psychiatr Suppl* 1988; 49: 13-19.

Ballús C. Psiquiatría integral: de la teoría a la praxis. *Rev Psiquiatría Fac Med Barna* 1991; 18: 3-10.

Bánki CM, Bissette G, Arató M, O'Connor L, Nemeroff CB. CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depression and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 873-877.

Bánki CM, Karmacsi L, Bissette G, Nemeroff ChB. CSF corticotropin-releasing hormone and somatostatin in major depression: response to antidepressant treatment and relapse. *Eur Neuropsychopharmacology* 1992; 2: 107-113.

Barcia, D. Psicosis periódicas. En: XIII Reunión de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Madrid, Arán, 1988: 175-182.

Baron M, Freimer NF, Risch N et al. Diminished support for linkage between manic depressive illness and X-chromosome markers in three Israeli pedigrees. *Nature Genet* 1993; 3: 49-55.

Baron M, Risch N, Hamburguer R et al. Genetic linkage between X-chromosome markers and bipolar affective illness. *Nature* 1987; 326: 289-292.

Baron M, Risch N, Mendlewicz J. Age at onset in bipolar-related major

affective illness: clinical and genetic implications. *J Psychiatric Res* 1983; 17: 5-18.

Barraclough B. Suicide prevention, recurrent affective disorder and lithium. *Br J Psychiatry* 1972; 121: 391-392.

Barton BM, Gitlin MJ. Verapamil in treatment-resistant mania: an open trial. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7: 101-103.

Bauer MS, Whybrow PC, Winokur A. Rapid cycling bipolar affective disorder. I. Association with grade I hypothyroidism. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 427-432.

Bauer MS, Whybrow PC. Rapid cycling bipolar affective disorder. II. Treatment of refractory rapid cycling with high-dose levothyroxine. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 435-440.

Bauer MS, Whybrow PC. Thyroid hormones and the central nervous system in affective illness: Interactions that may have clinical significance. *Integ Psychiatry* 1988; 6: 75-100.

Bech P, Shapiro RW, Sihm F, Nielsen BM, Sorensen B, Rafaelsen OJ. Personality in unipolar and bipolar manic-melancholic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1980; 62: 245-257.

Bech P, Kirkegaard C, Bock E, Johannesen M, Rafaelsen OJ. Hormones, electrolytes, and cerebrospinal fluid proteins in manic-melancholic patients. *Neuropsychobiology* 1978; 4: 99-112.

Belmaker RH, Wyatt RJ. Possible X-linkage in a family with varied

psychoses. *Isr Ann Psychiatry* 1976; 14: 345-353.

Bernasconi R. The GABA hypothesis of affective illness: Influence of clinically effective antimanic drugs on GABA turnover. En: Emrich HM, Aldenhoff JB, Lux HD (eds.). *Basic mechanisms in the action of lithium*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1982: 183-192.

Berrettini WH, Nurnberger JI Jr, Zerbe RL, Gold PW, Chrousos GP, Tomai T. CSF neuropeptides in euthymic bipolar patients and controls. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 208-212.

Bertelsen A, Harvald B, Hauge M. A Danish twin study of manic-depressive disorders. *Br J Psychiatry* 1977; 130: 330-351.

Bidzinska EJ. Stress factors in affective diseases. *Br J Psychiatry* 1984; 161-166.

Black DW, Winokur G, Nasrallah A. Suicide in subtypes of major affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 878-880.

Bratfos D, Haug JD. The course of manic-depressive psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 1968; 44: 89-112.

Brien TG. Human corticosteroid binding globulin. *Clin Endocrinol* 1981; 14: 193-212.

Brockington IF, Altman E, Hillier V, Meltzer HY, Nand S. The clinical picture of bipolar affective disorder in its depressed phase: a report from London and Chicago. *Br J Psychiatry* 1982; 141: 558-562.

Brown WA, Laughren TP, Mueller B. Endocrine effects of lithium in manic-depressive patients. En: Obiols J, Ballús C, González-Monclús E, Pujol J (eds.). Biological psychiatry today. New York, Elsevier, 1979: 759-763.

Bulbena A, Martín-Santos R. Cicladores rápidos. En: Vallejo, J (ed.). Update Psiquiatría, Salvat, Barcelona 1992: 1-11.

Bunney WE, Garland-Bunney BL. Mechanism of action of lithium in affective illness: basic and clinical implications. En: Meltzer, H.Y. (Ed.): Psychopharmacology. The Third Generation of Progress. New York, Raven Press, 1987: 553-565

Bunney WE Jr, Murphy DL, Goodwin FK, Borge GF. The "switch process" in manic-depressive illness. I. A systematic study of sequential behavioral changes. Arch Gen Psychiatry 1972; 27: 295-302.

Bunney WE Jr, Post RM, Andersen AE, Kopanda RT. A neuronal receptor sensitivity mechanism in affective illness (a review of evidence). Commun Psychopharmacol 1977; 1: 393-405.

Butler PD, Weiss JM, Stout JC, Nemeroff CB. Corticotropin-releasing factor produces fear-enhancing and behavioral activating effects following infusion into the locus ceruleus. J Neurosci 1990; 10: 176-183.

Carlson GA, Goodwin FK. The stages of mania: A longitudinal analysis of the manic episode. Arch Gen Psychiatry 1973; 28: 221-228.

Carlson GA, Kotin J, Davenport YB et al. Follow-up of 53 bipolar

manic-depressive patients. Br J Psychiatry 1974; 124: 134-139.

Carlson G, Strober M. Affective disorders in adolescence. Psychiatr Clin North Am 1979; 2: 511-526.

Carman JS, Wyatt RJ. Calcium: Bivalent cation in the bivalent psychoses. Biol Psychiatry 1979; 14: 295-336.

Carney PA, Fitzgerald CT, Monaghan CE. Influence of climate on the prevalence of mania. Br J Psychiatry 1988; 152: 820-823.

Carroll BJ. The dexamethasone suppression test for melancholia. Br J Psychiatry 1982; 140: 292-304.

Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF et al. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia: Standardization, validation and clinical utility. Arch Gen Psychiatry 1981; 38: 15-22.

Carroll BJ, Martin FI, Davies B. Resistance to suppression by dexamethasone of plasma 11-OHCS levels in severe depressive illness. Br Med J 1968; 3: 285-287.

Casper RC, Davis JM, Pandey GN, Garver DL, Dekirmenjian H. Neuroendocrine and amine studies in affective illness. Psychoneuroendocrinology 1977; 2: 105-113.

Cervera S. Aspectos éticos del tratamiento con psicofármacos. XIX Congreso nacional de la Sociedad Española de Psiquiatría. Madrid, Editorial Libro del Año, 1994; 437-447.

Chambers CA, Naylor GJ. A controlled trial of L-tryptophan in mania. Br J Psychiatry 1978; 132: 555-559.

Chappell PB, Smith MA, Kilts CD et al. Alterations in corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in discrete rat brain regions after acute and chronic stress. J Neurosci 1986; 6: 2908-2914.

Charles GA, Schittecatte M, Rush AJ, Panzer M, Wilmotte J. Persistent cortisol non-suppression after clinical recovery predicts symptomatic relapse in unipolar depression. J Affect Disord 1989; 17: 271-278.

Charlton BG, Ferrier IN. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis abnormalities in depression: a review and a model. Psychol Med 1989; 19: 331-336.

Chinchilla A, Viñas R, Moreno I et al. Personalidad y acontecimientos vitales desencadenantes en las psicosis afectivas. Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines 1989; 17: 237-244.

Chouinard G, Young SN, Annable L. Antimanic Effect of Clonazepam". Biol Psychiatry 1983; 18: 451-466.

Chung RK, Langeluddecke P, Tennant C. Threatening life events in the onset of schizophrenia, schizophreniform psychosis and hypomania. Br J Psychiatry 1986; 148: 680-685.

Colton T. Statistics in Medicine. Boston, Little, Brown and Company, 1979.

Conde-López V. Introducción al Simposium "Kindling", del modelo

experimental a la clínica psiquiátrica. En : De la Gándara JJ. Kindling: del modelo experimental a la clínica psiquiátrica. Madrid, Editorial libro del año, 1993.

Connelly CE, Davenport YB, Nurnberger JI Jr. Adherence to treatment regimen in a lithium carbonate clinic. Arch Gen Psychiatry 1982; 39: 585-588.

Cookson JC. The neuroendocrinology of mania. J Affective Disord 1985; 8: 233-241.

Cookson JC. Oestrogens, dopamine and mood. Br J Psychiatry 1981; 139: 365-366.

Cookson JC, Silverstone T. 5-hydroxytryptamine and dopamine, pathways in mania: a pilot study of fenfluramine and pimozide. Br J Clin Pharmacol 1976; 3: 942-943.

Cookson JC, Silverstone T, Wells B. A double-blind comparative clinical trial of pimozide and chlorpromazine in mania -a test of the dopamine hypothesis. Acta Psychiat Scand 1981; 64: 381-397.

Coolens JL, Van Baelen H, Hergus W. Clinical use of unbound plasma cortisol as calculated from total cortisol and corticosteroid-binding globuline. J Steroid Biochem 1987; 26: 197-202.

Coppen A, Standish-Barry H, Bailey J, Houston G, Silcocks P, Hermon C. Does lithium reduce the mortality of recurrent mood disorders?. J Affect Disord 1991; 23: 1-7.

Coppen A, Montgomery SA, Gupta RK et al. Decreasing lithium dosage reduces morbidity and side-effects during prophylaxis. *J Affect Disord* 1976; 6: 353-362.

Coppen A, Standish-Barry H, Bailey J, Houston G, Silcocks P, Hermon C. Long-term lithium and mortality. *Lancet* 1990; 335: 1347.

Coryell W, Andreasen N, Endicott J et al. The significance of past mania or hypomania in the course and outcome of major depression. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 309-315.

Coryell W, Endicott J, Keller M. Rapidly cycling affective disorder. Demographics, diagnosis, family history, and course. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 126-131.

Coryell W, Endicott J, Keller M et al. Bipolar affective disorder and high achievement: A familial association. *Am J Psychiatry* 1989; 146:983-988.

Coryell W, Endicott J, Reich T, Andreasen N, Keller M. A family study of bipolar II disorder. *Br J Psychiatry* 1984; 145: 49-54.

Coryell W, Scheftner W, Keller M, Endicott J, Maser J, Klerman GL. The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 720-727.

Coryell W, Zimmerman M. The dexamethasone suppression test and ECT outcome: a six-month follow-up. *Biol Psychiatry* 1983; 18: 21-27.

Cosgriff JP, Abbott RM, Oakley-Browne MA, Joyce PR. Cortisol

hypersecretion predicts early depressive relapse after recovery with electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* 1990; 28: 1007-1010.

Cowdry RW, Wehr TA, Zis AP, et al. Thyroid abnormalities associated with rapid cycling bipolar illness. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 414-420.

Coxhead N, Silverstone T, Cookson J. Carbamazepine versus lithium in the prophylaxis of bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85: 114-118.

Cutler NR, Post RM. Life course of illness in untreated manic depressive patients. *Compr Psychiatry* 1982; 23: 101-108.

D'Mello DA, Pinheiro AL, Lanilec-Michaud M. Premenstrual mania: two case reports. *J Nerv Ment Dis* 1993; 181: 330-331.

Darko DF, Risch CS, Gillin JCh, Golshan S. Association of beta-endorphin with specific clinical symptoms of depression. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1162-1167.

Davis KL, Berger PA, Hollister LE, Defraites E. Physostigmine in mania. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 119-122.

De Bellis MD, Gold PW, Geraciotti TD, Listwak SJ, Kling MA. Association of fluoxetine treatment with reductions in CSF concentrations of corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin in patients with major depression. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 656-657.

De bruyn A, Mendelbaum K, Sandkuijl LA et al. Nonlinkage of bipolar

illness to tyrosine hydroxylase, tyrosinase, and D2 and D4 dopamine receptor genes on chromosome 11. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 102-106.

De Souza EB. Role of corticotropin-releasing factor in neuropsychiatric disorders and neurodegenerative diseases. En: Bristol JA (ed.). *Annual reports in medicinal chemistry*. Volume 25. San Diego, Academic Press, 1990: 215-224.

De Girolamo, G. Diferencias transculturales en la depresión. *Focus on Depression* 1993; 3: 28-40.

Del Zompo M, Bocchetta A, Goldin LR, Corsini GU. Linkage between X-chromosomemarkers and manic-depressive illness: Two Sardinian pedigrees. *Acta Psychiatr Scand* 1984; 70: 282-287.

Depue RA, Iacono WG. Neurobehavioral aspects of affective disorders. *Annu Rev Psychol* 1989; 40: 457-492.

Di Paola T, Poyet P, Labrie F. Effects of chronic oestradiol and haloperidol treatment on striated dopamine receptors. *J Pharmacol* 1981; 73: 105-106.

Disalver SC, Swann AC, Shoaib AM, Bouers TC, Halle MT. Depressive mania associated with nonresponse to antimanic agents. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1548-1551.

Donnelly EF, Murphy DL, Goodwin FK. Cross-sectional and longitudinal comparisons of bipolar and unipolar depressed groups on the MMPI. *J Consult Clin Psychol* 1976; 44: 233-237.

Dorus E, Pandey GN, Shaughnessy R, Davis JM. Low platelet monoamine oxidase activity, high red blood cell lithium ratio, and affective disorders: A multivariate assessment of genetic vulnerability to affective disorders. *Biol Psychiatry* 1979; 14: 989-993.

Dubovsky SL, Christiano J, Daniell LC, Franks RD, Murphy J, Adler L, Baker N, Harris RA. Increased platelet intracellular calcium concentration in patients with bipolar affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 632-638.

Dunn AJ, Berridge CW. Physiological and behavioral responses to corticotropin-releasing factor administration: is CRF a mediator of anxiety or stress responses?. *Brain Res Rev* 1990; 15: 71-100.

Dunner DL. Unipolar and bipolar depression: recent findings from clinical and biologic studies. En: *The psychobiology of affective disorders*. Pfizer Symp. Depression. Basel, Karger, 1980; 11-24.

Dunner DL, Fieve RR. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 30: 229-233.

Dunner DL, Gershon ES, Goodwin FK. Heritable factors in the severity of affective illness. *Biol Psychiatry* 1976; 11: 31-42.

Dunner DL, Murphy D, Stallone F, Fieve RR. Episode frequency prior to lithium treatment in bipolar manic-depressive patients. *Compr Psychiatry* 1979; 20: 511-515.

Dunner DL, Patrick V, Fieve RR. Rapid cycling manic-depressive patients. *Compr Psychiatry* 1977; 18: 561-566.

Eastwood MR, Stiasny S. Psychiatric disorder, hospital admission and season. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 769-771.

Egeland JA, Gerhard DS, Pauls DL, Sussex JN, Kidd KK, Allen CR, Hostetter AM, Housman DE. Bipolar affective disorders linked to DNA markers on chromosome 11. *Nature* 1987b; 325: 783-787.

Ehrlich BE, Diamond JM. Lithium, membranes, and manic-depressive illness. *J Membr Biol* 1980; 52: 187-200.

Ellicott A, Hammen C, Gitlin M, Brown G, Jamison K. Life events and the course of bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1194-1198.

Elphick M. Clinical issues in the use of carbamazepine in psychiatry: a review. *Psychol Med* 1989; 19: 591-604.

Emrich HM, von Zerssen D, Kissling W, Moeller HJ. Therapeutic effect of valproate in mania. *Am J Psychiatry* 1981; 138: 256.

Endicott J. The menstrual cycle and mood disorders. *J Affect Disord* 1993; 29: 193-200.

Endicott J, Spitzer R. A diagnostic interview: the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 837-844.

Esche I, Joffe RT, Blank DW. Erythrocyte electrolytes in psychiatric illness. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78: 695-697.

Esparon J, Kolloori J, Naylor GJ, et al. Comparison of the

prophylactic action of flupenthixol with placebo in lithium-treated manic-depressive patients. *Br J Psychiatry* 1986; 148: 723-725.

Evans DL, Nemeroff ChB. The dexamethasone suppression test in mixed bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 615-617.

Extein I, Pottash AL, Gold MS, Martin DM. Differentiating mania from schizophrenia by the TRH test. *Am J Psychiatry* 1980b; 137: 981-982.

Extein I, Pottash ALC, Gold MS. Does subclinical hypothyroidism predispose to tricyclic-induced rapid mood cycles?. *J Clin Psychiatry* 1982; 43: 290-291.

Ey H, Bernard P, Brisset Ch. *Tratado de Psiquiatria*. Barcelona, Toray-Masson SA, 1978.

Fadden G, Bebbington P, Kuipers L. Caring and its burdens: a study of spouses of depressed patients. *Br J Psychiatry* 1987; 151: 660-667.

Faedda GL, Tondo L, Baldessarini Rj, Suppes T, Tohen M. Outcome after rapid vs gradual discontinuation of lithium treatment in bipolar disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 448-455.

Faict D, De Moor P. Use of monoclonal antibodies in a RIA for human transcortin. *Clin Chem* 1984; 30: 369-372.

Fieve RR, Dunner DL. Unipolar and bipolar affective states. En: Flach F, Draghi S (eds.) *The Nature and Treatment of Depression*. New York, Wiley and Sons 1975; 145-160.

Fieve RR, Go R Dunner DL, Elston R. Search for biological/genetic markers in a long-term epidemiological and morbid risk study of affective disorders. *J Psychiatr Res* 1984; 18: 425-445.

Fleiss JL, Prien R, Dunner DL, et al. Actuarial studies of the course of manic-depressive illness. *Compr Psychiatry* 1978; 19: 355-362.

Folstein MF, DePaulo JR Jr, Trepp K. Unusual mood stability in patients taking lithium. *Br J Psychiatry* 1982; 140: 188-191.

Forrest AD, Fraser RH, Priest RG. Environmental factors in depressive illness. *Br J Psychiatry* 1965; 111: 243-253.

France RD, Urban B, Krishnan KRR et al. CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in chronic pain patients with and without a major depression. *Biol Psychiatry* 1988; 23: 86-88.

Frazer A, Mendels J. Sodium ion retention and red blood cell lithium ion concentrations in affective disorders. In E Usdin, DA Hamburg, JD Barchas: *Neuroregulators and Psychiatric Disorders*. New York: Oxford University Press, 1977. pp 478-487.

Frazer A, Ramsey TA, Swann A, Bowden C, Brunswick D, Garver D, Secunda S. Plasma and erythrocyte electrolytes in affective disorders. *J Affective Disord* 1983; 5: 103-113.

Gastó C, Vallejo J, Menchón JM. Indicadores biológicos de resistencia. En : Gastó C, Vallejo J, Menchón JM, Ballús C (eds.). *Depresiones crónicas*. Barcelona, Doyma, 1993: 45-53.

Gastó C, Vallejo J. Biología de los trastornos afectivos. En: Vallejo J y Gastó C: Trastornos afectivos: ansiedad y depresión. Salvat, Barcelona, 1990; 311-349.

Gastó C. Manía. En: Vallejo J y Gastó C: Trastornos afectivos: ansiedad y depresión. Salvat, Barcelona, 1990; 265-282.

Gelenberg AJ, Kane JM, Keller MB et al. Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *New Engl J Med* 1989; 321: 1489-1493.

Gerner RH, Post RM, Bunney WE. A dopaminergic mechanism in mania. *Am J Psychiatry* 1976; 133: 1177-1180.

Gershon ES, Targum S, Matthysse S, Bunney WE Jr. Color blindness not closely linked to bipolar illness: Report of a new pedigree series. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36: 1423-1430.

Gershon ES. Genetics. En: Goodwin FK, Jamison R (eds). *Manic-Depressive Illness*. New York, Oxford University Press, 1990.

Gershon ES, Hamovit J, Guroff JJ et al. A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 1157-1167.

Giles DE, Rush AJ, Roffwarg HP. Sleep parameters in bipolar I, bipolar II, and unipolar depressions. *Biol Psychiatry* 1986; 21: 1340-1343.

Glassner B, Haldipur CV, Dessauersmith J. Role loss and working-class manic depression. *J Nerv Ment Dis* 1979; 167: 530-541.

Glassner B, Haldipur CV. Life events and early and late onset of bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 215-217.

Gold P, Loriaux DL, Roy A et al. Responses to corticotropin-releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing's disease. Pathophysiologic and diagnostic implications. *N Engl J Med* 1986;314: 1329-1334.

Gold PW, Goodwin FK, Wehr T, Rebar R. Pituitary thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in affective illness: Relationship to spinal fluid amine metabolites. *Am J Psychiatry* 1977; 134: 1028-1031.

Gold P, Gwirtsman H, Avgerinos PC et al. Abnormal hypothalamic-pituitary-adrenal function in anorexia nervosa. Pathophysiologic mechanisms in underweight and weight-corrected patients. *N Engl J Med* 1986;314: 1335-1342.

Gold PW, Chrousos G, Kellner C, Post R, Roy A, Augerinos P, Schulte H, Oldfield E, Loriaux DL. Psychiatric implications of basic and clinical studies with corticotropin-releasing factor. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 619-627.

Gold P, Kling MA, Calabrese JR et al. Physiological, diagnostic, and pathophysiological implications of corticotropin-releasing hormone. En: Nemeroff CB, Loosen PT (eds.). *Handbook of clinical psychoneuroendocrinology*. Wiley, Chichester, 1987; 85-105.

Gold PW, Rubinow DR. Neuropeptide function in affective illness. En: Meltzer, H.Y. (Ed.): *Psychopharmacology. The Third Generation of*

Progress. New York, Raven Press, 1987: 617-627.

Gold MS, Pottash AL, Extein I. Hypothyroidism and depression. Evidence from complete thyroid function evaluation. JAMA 1981; 245: 1919-1922.

Goldberg IK. Dexamethasone suppression tests in depression and response to treatment. Lancet 1980; 2: 92.

Goldin LR, Gershon ES. Association and linkage studies of genetic marker loci in major psychiatric disorders. Psychiatr Develop 1983; 4: 387-418.

González de Rivera JL, Morera A. La valoración de sucesos vitales: adaptación española de la escala de Holmes y Rahe. Psiquis 1983; 4: 20-25.

Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive Illness. New York, Oxford University Press, 1990.

Goodwin FK, Murphy DL, Dunner DL, Bunney WE Jr. Lithium response in unipolar versus bipolar depression. Am J Psychiatry 1972; 129: 44-47.

Goodwin FK, Post RM, Dunner DL, Gordon EK. Cerebrospinal fluid amine metabolites in affective illness: the probenecid technique. Am J Psychiatry 1973; 130: 73-79.

Goodwin FK, Sack RL. Affective disorders: the catecholamine hypothesis revisited. En: Usdin E, Snyder S (eds.). Frontiers in catecholamine research. New York, Pergamon Press, 1973: 81-107.

Goodwin FK, Jamison KR. The natural course of manic-depressive illness. En: Post RM, Ballenger JC (eds.). Neurobiology of mood disorders. Baltimore, Williams & Wilkins, 1984: 20-38.

Goodwin GM, Muir WJ, Seckl JR et al. The effects of cortisol infusion upon hormone secretion from the anterior pituitary and subjective mood in depressive illness and in controls. J Affect Disord 1992; 26: 73-84.

Greden JF, De Vigne JP, Albala AA, Tarika J, Buitenheim M, Eiser A, Carroll BJ. Serial Dexamethasone Suppression Tests Among Rapidly Cycling Bipolar Patients. Biol Psychiatry 1982; 17: 455-462.

Greden JF, Albala AA, Haskett RF et al. Normalization of dexamethasone suppression test: a laboratory index of recovery from endogenous depression. Biol Psychiatry 1980; 15: 449-458.

Guillemin R, Rosenberg B. Humoral hypothalamic control of anterior pituitary: study with combined tissue cultures. Endocrinology 1955; 57: 599-607.

Hakim AH, Bomb BS, Pandey SK, Singh SV. A study of cerebrospinal fluid calcium and magnesium in depression. J Assoc Physicians India 1975; 23: 311-315.

Halbreich U, Asnis GM, Shindedecker R, Zumoff B, Nathan S. Cortisol secretion in endogenous depression. I. Basal plasma levels. Arch Gen Psychiatry 1985; 42: 904-908.

Hall KS, Dunner DL, Zeller G, Fieve RR. Bipolar illness: A

prospective study of life events. Compr Psychiatry 1977; 18: 497-502.

Hall KS. A prospective study of life events and affective episodes in a population of manic depressive patients. PhD thesis, Columbia University 1984.

Hardy MC, Lecrubier Y, Widlöcher D. Efficacy of clonidine in 24 patients with acute mania. Am J Psychiatry 1986; 143:1450-1453.

Hare E, Walter SD. Seasonal admissions of psychiatric patients and its relation to seasonal variation in their birth. J Epidem Com Health 1978; 32: 47-52.

Harris GW. Neural control of the pituitary gland. Physiol Rev 1948; 28: 134-179.

Harrow M, Goldberg JF, Grossman LS, Meltzer HY. Outcome in manic disorders. A naturalistic follow-up study. Arch Gen Psychiatry 1990; 47: 665-671.

Hatterer JA, Kocsis JH, Stokes PE. Thyroid function in patients maintained on lithium. Psychiatry Res 1989; 26: 249-258.

Hayes SG. Long-term use of valproate in primary psychiatric disorders. J Clin Psychiatry 1989; 50 (suppl): 35-39.

Haykal RF, Akiskal HS. Bupropion as a promising approach to rapid cycling bipolar II patients. J Clin Psychiatry 1990; 51: 450-455.

Healy D, Calvin J, Whitehouse AM et al. Alpha-1-acid glycoprotein in

major depressive and eating disorders. J Affect Disord 1991; 22: 13-20.

Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P. Tranylcypromine vs imipramine in anergic bipolar depression. Am J Psychiatry 1991; 148: 910-916.

Himmelhoch JM, Mulla D, Neil JF et al. Incidence and significance of mixed affective states in a bipolar population. Arch Gen Psychiatry 1976; 33: 1062-1066.

Himmelhoch JM, Fuchs CZ, Symons BJ. A double-blind study of tranylcypromine treatment of major anergic depression. J Nerv Ment Dis 1982; 170: 628-634.

Hirschfeld RMA, Klerman GL. Personality attributes and affective disorders. Am J Psychiatry 1979; 136: 67-70.

Hirschfeld RMA, Klerman GL, Keller MB, Andreasen NC, Clayton PJ. Personality of recovered patients with bipolar affective disorder. J Affect Disord 1986; 11: 81-89.

Hodgkinson S, Sherrington R, Gurling H, Marchbanks R, Reeders S, Mallet J, McInnis M, Petursson H, Brynjolfsson J. Molecular genetic evidence for heterogeneity in manic depression. Nature 1987; 325: 805-806.

Holmes T, Rahe R. The social adjustment rating scale. J Psychosom Res 1967; 4: 213-218.

Hollender MH, Goldin ML. Single case study: funeral mania. *J Nerv Ment Dis* 1978; 166: 890-892.

Holsboer F, Gerken U, von Bardeleben W et al. Human corticotropin-releasing hormone in depression. Correlation with thyrotropin secretion following thyrotropin-releasing hormone. *Biol Psychiatry* 1986; 21: 601-611.

Holsboer F, Von Bardeleben U, Gerken A, Stalla GK, Muller OA. Blunted corticotropin and normal cortisol response to human corticotropin-releasing factor in depression. *N Engl J Med* 1984; 311: 1127-1137.

Holsboer F, von Bardeleben U, Heuser I, Steiger A. Human corticotropin-releasing hormone challenge tests in depression. En: Schatzberg AF, Nemeroff ChB (eds.). *The hypothalamic-pituitary-adrenal axis: Physiology, pathophysiology, and psychiatric implications*. New York, Raven Press, 1988; 79-100.

Hoover CF, Fitzgerald RG. Marital conflict of manic-depressive patients. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 65-67.

Hudson JI, Lipinski JF, Frankenburg FR, Grochocinski VJ, Kupfer DJ. Electroencephalographic sleep in mania. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 267-273.

Jacobsen FM, Rosenthal NE. Seasonal affective disorder. En: Georgotas A, Cancro R (Eds.): *Depression and Mania*. Elsevier, Amsterdam 1988: 104-116.

James NM, Chapman CJ. A genetic study of bipolar affective disorder.

Br J Psychiatry 1975; 126: 449-456.

Jamison KR. Psychotherapeutic issues and suicide prevention in the treatment of bipolar disorders. In: RE Hales, AJ Frances, eds: American Psychiatric Association Annual Review, vol 6. Washington, DC: American Psychiatric press 1987. pp. 108-124.

Jamison KR, Gerner RH, Goodwin FK. Patient and physician attitudes toward lithium: Relationship to compliance. Arch Gen Psychiatry 1979; 36: 866-869.

Jamison KR, Akiskal HS. Medication compliance in patients with bipolar disorders. Psychiatr Clin North Am 1983; 6: 175-192.

Janowsky DS, Leff M, Epstein RS. playing the manic game: Interpersonal maneuvers of the acutely manic patient. Arch Gen Psychiatry 1970; 22: 252-261.

Janowsky DS, Risch SC. Cholinomimetic and anticholinergic drugs used to investigate an acetylcholine hypothesis of affective disorders and stress. Drug Rev Res 1984; 4: 125-142.

Janowsky DS, El-Yousef MK, Davis JM, Sekerke HJ. Parasympathetic suppression of manic symptoms by physostigmine. Arch Gen Psychiatry 1973; 28: 542-547.

Jenner FA, Goodwin JC, Sheridan M, et al. The effect of an altered time regime on biological rhythms in a 48 hour periodic psychosis. Br J Psychiatry 1968; 114: 215-224.

Jimerson DC, Post RM, Carman JS, Van Kammen DP, Wood JH, Goodwin FK, Bunney WE Jr. CSF calcium: Clinical correlates in affective illness and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1979; 14: 37-51.

Joffe RT, Blank DW, Berrettini WH, Post RM. Erythrocyte sodium and potassium in affective illness. *Acta Psychiatr Scand* 1986a; 73: 416-419.

Joyce PR. Age of onset in bipolar affective disorder and misdiagnosis as schizophrenia. *Psychol Med* 1984; 14: 145-149.

Joyce PR. Illness behaviour and rehospitalisation in bipolar affective disorder. *Psychol Med* 1985; 15: 521-525.

Joyce PR, Paykel ES. Predictors of drug response in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 89-99.

Kadrmaz A, Winokur G, Crowe R. Postpartum mania. *Br J Psychiatry* 1979; 135: 551-554.

Kane JM. The role of neuroleptics in manic-depressive illness. *J Clin Psychiatry* 1988; 49 (Supl.): 12-14.

Kathol RG. Persistent elevation of urinary free cortisol and loss of circannual periodicity in recovered depressed patients: a trait finding. *J Affect Disord* 1985; 8: 137-145.

Kathol RG, Jaeckel RS, Lopez JF, Meller WH. Consistent reduction of ACTH responses to stimulation with CRH, vasopressin and hypoglycaemia in patients with major depression. *Br J Psychiatry* 1989; 155: 468-478.

Katona CLE, Aldridge CR, Roth M, Hyde J. The dexamethasone suppression test and prediction of outcome in patients receiving ECT. Br J Psychiatry 1987; 150: 315-318.

Katona CLE. Puerperal mental illness: a comparison with non-puerperal controls. Br J Psychiatry 1982; 141: 447-452.

Katz MM, Koslow SH, Maas JW et al. The timing, specificity and clinical prediction of tricyclic drug effects in depression. Psychol Med 1987; 17: 297-309.

Keller MB, Lavori PW, Coryell W et al. Differential outcome of pure manic, myxed/cycling, and pure depressive episodes in patients with bipolar illness. JAMA 1986; 255: 3138-3142.

Keller MB, Lavori PW, Kane JM et al. Subsyndromal symptoms in bipolar disorder: A comparison of standard and low serum levels of lithium. Arch Gen Psychiatry 1992; 49: 371-376.

Kennedy S, Thompson R, Stancer HC, Roy A, Persad E. Life events precipitating mania. Br J Psychiatry 1983; 142: 398-403.

Kessler RC, McGonagle K, Zhao S et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 1994; 51: 8-19.

Kiriike N, Izumiya Y, Nishiwaki S, Maeda Y, Nagata T, Kawakita Y. TRH test and DST in schizoaffective mania, mania, and schizophrenia. Biol Psychiatry 1988; 24: 415-422.

Kirkegaard C, Bjorum N, Cohn D, Lauridsen UB. Thyrotrophin-releasing hormone (TRH) stimulation test in manic-depressive illness. Arch Gen psychiatry 1978; 35: 1017-1021.

Knowles JB, Cairns J, MacLean AW, Delva N, Prowse A, Waldron J, Letemendia FJ. The sleep of remitted bipolar depressives: Comparison with sex and age-matched controls. Can J Psychiatry 1986; 31: 295-298.

Koob GF, Bloom FE. Corticotropin-releasing factor and behavior. Fed Proc 1985; 44: 259-263.

Koob GF, Heinrichs SC, Pich EM et al. The role of corticotropin-releasing factor in behavioural responses to stress. En: Corticotropin-releasing factor. Wiley, Chichester (Ciba Foundation Symposium 172) 1993; 277-289.

Koslow SH, Maas JW, Bowden CL, Davis JM, Hanin I, Javaid J. CSF and urinary biogenic amines and metabolites in depression and mania. A controlled univariate analysis. Arch Gen Psychiatry 1983; 40: 999-1010.

Kraepelin E. Introducción a la Clínica Psiquiátrica. Lección VIII (traducción al castellano de la 2ª edición de la obra de 1905); Madrid, Ediciones Nieva, 1988; 87-95.

Kraepelin E. Manic-Depressive Insanity and Paranoia. Edinburgh, E & S Livingstone, 1921.

Krishnan KRR, Doraiswamy PM, Lurie SN et al. Pituitary size in depression. J Clin Endocrinol & Metab 1991; 72:256-259.

Krishnan RR, Maltbie AA, Davidson JRT. Abnormal cortisol suppression in bipolar patients with simultaneous manic and depressive symptoms. Am J Psychiatry 1983; 140: 203-205.

Kukopulos A, Caliari B, Tundo A et al. Rapid cyclers, temperament, and antidepressants. Compr Psychiatry 1983; 24: 249-258.

Kukopulos A, Reginaldi D, Laddomada P, Floris G, Serra G, Tondo L. Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatments. Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol 1980; 13: 156-167.

Kuyler PL. Rapid cycling bipolar II illness in three closely related individuals. Am J Psychiatry 1988; 145: 114-115.

Langer G, Heinze G, Reim B, Matussek N. Reduced growth hormone responses to amphetamine in "endogenous" depressive patients: Studies in normal, "reactive" and "endogenous" depressive, schizophrenic and chronic alcoholic subjects. Arch Gen Psychiatry 1976; 33: 1471-1475.

Leake A, Griffiths HW, Pascual JA, Ferrier IN. Corticosteroid-binding globuline in depression. Clin Endocrinol Oxf 1989; 30: 39-45.

Ledesma A, Montejo AL, Llorca G. Aspectos etiopatogénicos del trastorno bipolar. XVII Reunión de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Madrid, Editorial Libro del Año, 1994: 284-291.

Leonhard K. Aufteilung der endogenen Psychosen. Berlin, Akademie-Verlag, 1957.

Lesch K-P, Laux G, Schulte HM, Pfüller H, Beckmann H. Corticotropin

and cortisol response to human CRH as a probe for HPA system integrity in major depressive disorder. *Psychiatry Res* 1988a; 24: 25-34.

Lesch K-P, Laux G, Schulte HM, Pfüller H, Beckmann H. Abnormal responsiveness of growth hormone to human corticotropin-releasing hormone in major depressive disorder. *J Affective Disord* 1988b; 14: 245-250.

Leverich GS, Post RM, Rosoff AS. Factors associated with relapse during maintenance treatment of affective disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 1990; 5: 135-56.

Lewy AJ, Nurnberger JI, Wehr TA et al. Supersensitivity to light: Possible trait marker for manic-depressive illness. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 725-727.

Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 1980; 210: 1267-1269.

Liebowitz MR, Stallone F, Dunner DL, Fieve RR. Personality features of patients with primary affective disorder. *Acte Psychiatr Scand* 1979; 60: 214-224.

Lingjaerde O, Bratlid T, Hansen T, Gotestam KG. Seasonal affective disorder and midwinter insomnia in the far north: studies on two related chronobiological disorders in Norway. *Clin Neuropharmacol* 1986; 9 (Suppl 4): 187-189.

Linkowski P. Pruebas neuroendocrinológicas en psicopatología. En: Mendlewicz J. *Psiquiatría Biológica*. Barcelona, Masson SA, 1990: 165-

178.

Linkowski P, Kerkhofs M, Rielaert C, Mendlewicz J. Sleep during mania in manic-depressive males. *Eur Arch Psychiatr Neurol Sci* 1986; 235: 339-341.

Lipinski JF, Pope HG Jr. Possible synergistic action between carbamazepine and lithium carbonate in the treatment of three acutely manic patients. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 948-949.

Lipman RS, Uffner W, Schwalb N et al. Dexamethasone suppression test as a predictor of response to electroconvulsive therapy, II: six-month follow-up. *Convulsive therapy* 1986; 2: 161-167.

Lloyd KG, Zivkovik B, Scatton B, Morselli PL, Bartholini G. The GABAergic hypothesis of depression. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* 1989; 13: 341-351.

Loosen PT, Prange AJ Jr, Wilson IC, Lara PP, Pettus C. Thyroid stimulating hormone response after thyrotropin releasing hormone in depressed, schizophrenic and normal women. *Psychoneuroendocrinology* 1977; 2: 137-148.

Lowry PJ. Corticotropin-releasing factor and its binding protein in human plasma. En: *Corticotropin-releasing factor*. Wiley, Chichester (Ciba Foundation Symposium 172) 1993: 108-128.

Lundquist G. Prognosis and course in manic-depressive psychoses. *Acta Psychiatr Neurol Suppl*, 1945; 25: 5-96.

MacMahon W, Thompson J, Bowers W, Sgoutas D. A simplified ultrafiltration method for determination of serum free cortisol. Clin Chim Acta 1983; 131: 171-184.

Maes M, Claes M, Vandewoude M et al. Adrenocorticotropin hormone, beta-endorphin and cortisol responses to oCRF in melancholic patients. Psychol Med 1992; 22: 317-329.

Maj M, DelVecchio M, Strace F, Pirozzi R, Kemali D. Prediction of affective psychoses response to lithium prophylaxis. Acta Psychiatr Scand 1984; 69: 37-44.

Mandell AJ, Knapp S. Asymmetry and mood, emergent properties of serotonin regulation. Arch Gen Psychiatry 1979; 36: 909-916.

Mander AJ. Use of lithium and early relapse in manic-depressive illness. Acta Psychiat Scand 1988; 78: 198-200.

Matussek N, Ackenheil M, Hippius H, Müller F, Schröder HT, Schultes H, Wasilewski B. Effect of clonidine on growth hormone release in psychiatric patients and controls. Psychiatry Res 1980; 2: 25-36.

Matussek P, Feil WB. Personality attributes of depressive patients: Results of group comparisons. Arch Gen Psychiatry 1983; 40: 783-790.

Mawson D, Smith A. Relative humidity and manic admission in the London area. Br J Psychiatry 1981; 138: 134-138.

McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr, Hudson JI. Valproate in the treatment of rapid-cycling bipolar disorder. J Clin Psychopharmacol

1988; 8: 275-279.

Meltzer HY, Gudelsky GA, Koenig J. Antipsychotics, tricyclic antidepressants, and lithium. En: Nemeroff CB, Loosen PT (eds.). Handbook of clinical psychoneuroendocrinology. Wiley, Chichester, 1987; 266-292.

Meltzer HY, Lowy M, Robertson A, Goodnick P, Perline R. Effect of 5-hydroxy-tryptophan on serum cortisol levels in major affective disorders: III. Effect of antidepressants and lithium carbonate. Arch Gen Psychiatry 1984a; 41: 391-397.

Meltzer HY, Perline R, Tricou BJ, Lowy M, Robertson A. Effect of 5-hydroxytryptophan on serum cortisol levels in major affective disorders: II. Relation to suicide, psychosis, and depressive symptoms. Arch Gen Psychiatry 1984b; 41: 379-387.

Meltzer HY, Umberkoman-Wiita B, Robertson A, Tricou BJ, Lowy M, Perline R. Effect of 5-hydroxy-tryptophan on serum cortisol levels in major affective disorders: I. Enhanced response in depression and mania. Arch Gen Psychiatry 1984c; 41: 366-374.

Menchón JM, Gastó C, Vallejo J, Catalán R, Otero A, Vieta E. Rate and significance of hypomanic switches in unipolar melancholic depression. Eur Psychiatry 1993; 8: 125-129.

Mendel CM. The free hormone hypothesis: A physiologically based mathematical model. Endocr Rev 1989; 10: 232-274.

Mendlewicz J. Genetics of depression and mania. En: Georgotas A,

Cancro R (Eds.): Depression and Mania. Elsevier, Amsterdam 1988: 197-212.

Mendlewicz J, Fleiss JL. Linkage studies with X-chromosome markers in bipolar (manic-depressive) and unipolar (depressive) illnesses. Biol Psychiatry 1974; 9: 261-294.

Mendlewicz J, Charon F, Linkowski P. Life events and the dexamethasone suppression test in affective illness. J Affect Disord 1986; 11: 165-172.

Michels R, Marzuk PM. Progress in Psychiatry (second of two parts). New Engl J Med 1993; 329: 628-638.

Miklowitz DJ, Goldstein MJ, Nuechterlein KH, Snyder KS, Mintz J. Family factors and the course of bipolar affective disorder. Arch Gen Psychiatry 1988; 45: 225-231.

Modestin J, Hunger J, Schwartz RB. Depressive effects of physostigmine. Arch Psychiatr Nervenkr 1973a; 218: 67-77.

Modestin J, Schwartz RB, Hunger J. Investigation about an influence of physostigmine on schizophrenic symptoms (author's transl). Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol 1973b; 6: 300-304.

Morrison J, Hudgens RW, Barcha R. Life events and psychiatric illness. Br J Psychiatry 1968; 114: 423-432.

Muller-Oerlinghausen B, Ahrens B, Volk J et al. Reduced mortality of manic-depressive patients in long-term lithium treatment: an

international collaborative study by IGSLI. *Psychiatry Res* 1991; 36: 329-331.

Murphy DL. L-dopa behavioural activation and psychopathology. *Research Publications of the Association for Research into Nervous and Mental Diseases* 1972; 50: 472-493.

Myers DH, Davis P. The seasonal incidence of mania and its relation to climatic variables. *Psychol Med* 1978; 8: 433-440.

Naylor GJ, McNamee HB, Moody JP. Changes in erythrocyte sodium and potassium on recovery from a depressive illness. *Br J Psychiatry* 1971; 118: 219-223.

Nemeroff CB, Bissette G, Akil H, Fink M. Neuropeptide concentrations in the cerebrospinal fluid of depressed patients treated with electroconvulsive therapy: corticotropin-releasing factor, beta-endorphin and somatostatin. *Br J Psychiatry* 1991; 158: 59-63.

Nemeroff ChB, Evans DL. Correlation between the dexamethasone suppression test in depressed patients and clinical response. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 247-249.

Nemeroff CHB, Krishnam RR, Blazer DG, Knight DL, Benjamin D, Meyerson LR. Elevated plasma concentrations of alpha-1-acid glycoprotein, a putative endogenous inhibitor of the tritiated imipramine binding site, in depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 337-340.

Nemeroff CB, Krishnan KRR, Reed D, Leder R, Beam C, Dunnick NR. Adrenal gland enlargement in major depression: a computed tomography

study. Arch Gen Psychiatry 1992; 49: 384-387.

Nemeroff CB, Owens MJ, Bissette G, Andorn AC, Stanley M. Reduced corticotropin-releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims. Arch Gen Psychiatry 1988; 45: 577-579.

Nemeroff CB, Simon JS, Haggerty JJ Jr, Evans DL. Antithyroid antibodies in depressed patients. Am J Psychiatry 1985; 142: 840-843.

Nemeroff CB, Widerlöv E, Bissette G et al. Elevated concentration of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. Science 1984; 226: 1342-1344.

Nieto E, Torra M, Alvarez L, Vieta E, Gastó C, Cirera E. Un nuevo marcador biológico: la alfa-1-glicoproteína-ácida plasmática. Rev Psiquiatría Fac Med Barna 1993; 20: 81-84.

Nieto E, Vieta E, Araúxo A. Complicaciones psiquiátricas del tratamiento con corticoides. Rev Psiquiatría Fac Med Barna 1990; 17: 297-302.

Nolen WA. Carbamazepine, a possible adjunct or alternative to lithium in bipolar disorders. Acta Psychiatr Scand 1983; 67: 218-225.

Nurnberger J, Guroff JJ, Hamovit J, Berrettini W, Gershon E. A family study of rapid-cycling bipolar illness. J Affect Disord 1988; 15: 87-91.

Nurnberger JI Jr, Jimerson DC, Simmons-Alling S, Tamminga C, Nadi NS, Lawrence D, Sitaram N, Gillin JC, Gershon ES. Behavioral,

physiological, and neuroendocrine responses to arecoline in normal twins and "well state" bipolar patients, *Psychiatry Res* 1983a; 9: 191-200.

Nurnberger JI Jr, Berrettini W, Mendelson W, Sack D, Gershon ES. Measuring cholinergic sensitivity: I. Arecoline effects in bipolar patients. *Biol Psychiatry* 1989; 25: 610-617.

O'Connell RA, Mayo JA, Eng LK, Jones JS, Gabel RH. Social support and long-term lithium outcome. *Br J Psychiatry* 1985; 147: 272-275.

O'Keefe R, Brooksbank BW. Determination of 3-methoxy-4-hydroxyphenylethylene glycol, a nor-adrenaline metabolite, in cerebrospinal fluid and urine. *Clin Chem* 1973; 19: 1031-1035.

Okuma T, Inanaga K, Otsuki S, Sarai K, Takahashi R, Hazama H, Mori A, Watanabe S. A preliminary double-blind study on the efficacy of carbamazepine and chlorpromazine in prophylaxis of manic-depressive illness. *Psychopharmacology (Berlin)* 1981; 73: 95-96.

Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK et al. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *New Engl J Med* 1991; 325: 897-905.

Oppenheim G, Ebstein RP, Belmaker RH. Effect of lithium on the physostigmine-induced behavioral syndrome and plasma cyclic GMP. *J Psychiatr Res* 1979; 15: 133-138.

Orbach O, Schussler GC. Increased serum cortisol binding in chronic active hepatitis. *Am J Med* 1989; 86: 39-42.

Organización Mundial de la Salud. CIE 10. Décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Madrid, Meditor, 1992.

Owens MJ, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in the pathophysiology of affective and anxiety disorders: laboratory and clinical studies. En: Corticotropin-releasing factor. Wiley, Chichester (Ciba Foundation Symposium 172) 1993; 296-308.

Owens MJ, Vargas MA, Knight DL, Nemeroff CB. The effects of alprazolam on corticotropin-releasing factor neurons in the rat brain: acute time course, chronic treatment and abrupt withdrawal. J Pharmacol Exp Ther 1991; 258: 349-356.

Papakostas Y, Fink M, Lee J, Irwin P, Johnson L. Neuroendocrine measures in psychiatric patients: course and outcome with ECT. Psychiatry Res 1981; 4: 55-64.

Perris C. A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. Acta Psychiat Scand Suppl, 1966: 194.

Peselow ED, Baxter N, Fieve RR, Barouche F. The dexamethasone suppression test as a monitor of clinical recovery. Am J Psychiatry 1987; 144: 30-35.

Pollock H. Recurrence of attacks of manic-depressive psychosis. Am J Psychiatry 1931; 11: 567-574.

Popescu C, Totoescu A, Christodorescu D, Ionescu R. Personality

attributes in unipolar and bipolar affective disorders. *Neurol Psychiatr (Bucur)* 1985; 23: 231-242.

Post RM, Jimerson DC, Bunney WE Jr, Goodwin FK. Dopamine and mania: behavioural and biochemical effects of the dopamine receptor blocker pimozide. *Psychopharmacology (Berlin)* 1980c; 67: 297-305.

Post RM, Rubinow DR, Ballenger JC. Conditioning, sensitization, and kindling: Implications for the course of affective illness. In: Post RM, Ballenger JC (eds.). *The neurobiology of mood disorders*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1984; 432-466.

Post RM, Uhde TW, Ballenger JC, Squillace KM. Prophylactic Efficacy of Carbamazepine in Manic-Depressive Illness. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 1602-1604.

Post RM, Lake CR, Jimerson DC, Bunney WE, Wood JH, Ziegler MG, Goodwin FFK. Cerebrospinal fluid norepinephrine in affective illness. *Am J Psychiatry* 1978b; 135: 907-912.

Post RM, Gold P, Rubinow DR, Ballenger JC, Bunney WE, Goodwin FK. Peptides in cerebrospinal fluid of neuropsychiatric patients: an approach to central nervous system peptide function. *Life Sci* 1982; 31: 1-15.

Post RM, Rubinow DR, Ballenger JC. Conditioning, sensitization, and kindling: Implications for the course of affective illness. In: RM Post, JC Balenger, eds: *The Neurobiology of Mood Disorders*. Williams & Wilkins 1984e. pp 432-466.

Potkin SG, Zetin M, Stamenkovic V, Kripke DF, Bunney WE Jr. Seasonal affective disorder, prevalence series with latitude and climate. *Clin Neuropharmacol* 1986; 9 (Suppl 4): 181-183.

Potter WZ, Murphy DL, Wehr TA, Linnoila M, Goodwin FK. Clorgyline: a new treatment for patients with refractory rapid-cycling disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 505-510.

Potter WZ, Scheinin M, Golden RN, Rudorfer MV, Cowdry RW, Calil Hm, Ross RJ, Linnoila M. Selective antidepressants and cerebrospinal fluid: Lack of specificity on norepinephrine and serotonin metabolites. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 1171-1177.

Prange AJ, Wilson IC, Lynn CW, Alltop LB, Stikeleather RA. L-Tryptophan in Mania. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 30: 56-62.

Prange AJ Jr, Lara PP, Wilson IC, Alltop LB, Breese GR. Effects of thyrotropin-releasing hormone in depression. *Lancet* 1972; 2: 999-1002.

Price LH, Charney DS, Delgado PL, Heninger GR. Lithium and serotonin function: implications for the serotonin hypothesis of depression. *Psychopharmacology* 1990; 100: 2-12.

Price LH, Charney DS, Heninger GR. Three cases of manic symptoms following yohimbine administration. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1267-1268.

Prien RF, Caffey EM, Klett CJ. A comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 26: 146-153.

Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA et al. Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. Arch Gen Psychiatry 1984; 41: 1096-1104.

Prien RF, Gelenberg AJ. Alternatives to Lithium for Preventive Treatment of Bipolar Disorder. Am J Psychiatry 1989; 146: 840-848.

Prien RF, Klett CF, Caffey EM. Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes. Arch Gen Psychiatry 1973; 29: 420-425.

Racadot A, Racadot-Leroy N, Le Gaillard F, Dautrevaux M. Dosage de la transcortine sérique par électroimmunodiffusion. Clin Chim Acta 1976; 66: 171-180.

Reich T, Winokur G. Postpartum psychoses in patients with manic depressive disease. J Nerv Ment Dis 1970; 151: 60-68.

Rennie TAC. Prognosis in manic-depressive psychoses. Am J Psychiatry 1942; 98: 801-814.

Reus V, Joseph M, Dallman M. Regulation of ACTH and cortisol in depression. Peptides 1983; 4: 785-788.

Ribeiro SCM, Tandon R, Grunhaus L, Greden JF. The DST as a predictor of outcome in depression: a meta-analysis. Am J Psychiatry 1993; 150: 1618-1629.

Rickaby GA. Four cases of mania associated with bereavement. J Neurol Ment Disord 1977; 165: 255-262.

Risch SC, Lewine RJ, Jewart RD et al. Relationship between cerebrospinal fluid peptides and neurotransmitters in depression. En: Risch SC (ed.). Central nervous system peptide mechanisms in stress and depression. American Psychiatric Press, Washington DC, 1991.

Rivier J, Rivier C, Vale W. Synthetic competitive antagonists of corticotropin-releasing factor: effects on ACTH secretion in the rat. Science 1984; 224: 889-891.

Roccatagliata G. A History of ancient psychiatry. New York, Greenwood Press, 1986.

Romans SE, McPherson HM. The social networks of bipolar affective disorder patients. J Affect Disord 1992; 25: 221-228.

Rosen LN, Rosenthal NE, Dunner DL, Fieve RR. Social outcome compared in psychotic and nonpsychotic bipolar I patients. J Nerv Ment Dis 1983; 171: 272-275.

Rosenman SJ, Taylor H. Mania following bereavement, a case report. Br J Psychiatry 1986; 148: 468-470.

Rosenthal NE, Lewy AJ, Wehr TA, Kern HE, Goodwin FK. Seasonal cycling in a bipolar patient. Psychiatry Res 1983; 8: 25-31.

Rosenthal NE, Rosenthal LN, Stallone F, Dunner DL, Fieve RR. Toward the validation of RDC schizo-affective disorder. Arch Gen Psychiatry 1980; 37: 804-810.

Rosenthal NE, Rosenthal LN, Stallone F, Fleiss J, Dunner DL, Fieve RR.

Psychosis as a predictor of response to lithium maintenance treatment in bipolar affective disorder. *J Affective Disord* 1979; 1: 237-245.

Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, Newsome DA, Wehr TA. Seasonal affective disorder: A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiat* 1984; 4: 72-80.

Rosenthal NE, Sack DA, Skwerer RG, Jacobsen FM, Wehr TA. Phototherapy for seasonal affective disorder. En: Rosenthal NE y Blehar MC (eds.): *Seasonal affective disorders and phototherapy*. New York, Guilford Press, 1989: 273-294.

Rowntree DW, Neven S, Wilson A. The effect of diisopropylfluorophosphate in schizophrenia and manic depressive psychoses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1950; 13: 47-62.

Roy A. Parental loss in childhood and onset of manic-depressive illness. *Br J Psychiatry* 1980; 136: 86-88.

Roy A, Pickar D, Paul S, Doran A, Chrousos GP, Gold P. CSF corticotropin-releasing hormone in depressed patients and normal control subjects. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 641-645.

Roy M, Roy A, Gallucci WT et al. The ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test in type I diabetic patients and controls: suggestion of mild chronic hypercortisolism. *Metabolism* 1993; 42: 696-700.

Roy-Byrne PP, Uhde TW, Post RM, Gallucci W, Chrousos GP, Gold PW. The

corticotropin-releasing hormone stimulation test in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 896-899.

Roy-Byrne P, Post RM, Uhde TW, Porcu T, Davis D. The longitudinal course of recurrent affective illness. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1985; 71: 5-34.

Rubinow DR, Post MR, Gold PW, Ballenger JC, Wolff EA. The relationship between cortisol and clinical phenomenology of affective illness. In: RM Post, JC Ballenger, eds: *Neurobiology of Moods Disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins 1984a. pp 271-289.

Rupprecht R, Lesch KP, Muller U, Beck G, Beckmann H, Schulte HM. Blunted adenocorticotropin but normal beta-endorphin release after human corticotropin-releasing hormone administration in depression. *J Clin Endocrinol & Metab* 1989; 69: 600-603.

Sachar EJ, Mushrush G, Perlow M, Weitzman ED, Sassin J. Growth hormone responses to L-dopa in depressed patients. *Science* 1972; 178: 1304-1305.

Saffran M, Schally AV. Release of corticotropin by anterior pituitary tissue in vitro. *Can J Biochem Physiol* 1955; 33: 408-415.

Santos JL, Camarero M, Barabash A. *Psiconeuroendocrinología de los trastornos afectivos*. Monografías de Psiquiatría 1993; 5: 9-17.

Schuermeyer TH, Avgerinos PC, Gold PW et al. Human corticotropin-releasing factor: Dose-response and time course of ACTH and cortisol secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 1103-1108.

Schweitzer I, Maguire KP, Gee AH, Tiller JWG, Biddle N, Davies B. Prediction of outcome in depressed patients by weekly monitoring with the dexamethasone suppression test. *Br J Psychiatry* 1987; 151: 780-784.

Seguí J, Abarca E, Cirera E. Trastornos psiquiátricos provocados por corticoides. *Med Clin (Barc)* 1988; 90: 79-82.

Selye H. The evolution of the stress concept. *Am Sci* 1973; 61: 692-699.

Shibahara S, Morimoto Y, Furutani Y et al. Isolation and sequence analysis of the human corticotropin-releasing factor precursor gene. *EMBO J* 1983; 2: 775-779.

Shildkraut J. The catecholamine hypothesis of affective disorder: A review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 1965; 122: 509-522.

Sholomskas, DE. Métodos de entrevista. En: Wolman BB, Stricker G (eds.). *Depressive disorders. Facts, theories and treatment methods.* Wiley and Sons, 1990: 239-256 (Edición española a cargo de Ancora, Barcelona, 1993).

Shopsin B, Gershon S, Thompson H, Collins P. Psychoactive drugs in mania: A controlled comparison of lithium carbonate, chlorpromazine, and haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 1975; 32: 34-42.

Siever LJ, Uhde TW. New studies and perspectives on the noradrenergic receptor system in depression: Effects of the alpha 2-adrenergic agonist clonidine. *Biol Psychiatry* 1984; 19: 131-156.

Siever LJ, Murphy DL, Slater S, de la Vega E, Lipper S. Plasma prolactin changes following fenfluramine in depressed patients compared to controls: An evaluation of central serotonergic responsivity in depression. *Life Sci* 1984; 34: 1029-1039.

Silverstone T, Romans-Clarkson S. Bipolar affective disorder: causes and prevention of relapse. *Br J Psychiatry* 1989; 154: 321-335.

Silverstone T. Dopamine in manic-depressive illness -a pharmacological synthesis. *J Affect Disord* 1985; 8: 225-231.

Silverstone T. Response to bromocriptine distinguishes bipolar from unipolar depression. *Lancet* 1984; i: 903-904.

Simpson SG, Folstein SE, Meyers DA, McMahon FJ, Brusco DM, De Paulo JR Jr. Bipolar II: The most common bipolar phenotype?. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 901-903.

Sitaram N, Nurnberger JI Jr, Gershon ES, Gillin JC. Faster cholinergic REM sleep induction in euthymic patients with primary affective illness. *Science* 1980; 208: 200-202.

Sitaram N, Nurnberger JI Jr, Gershon ES, Gillin JC. Cholinergic regulation of mood and REM sleep: Potential model and marker of vulnerability to affective disorder. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 571-576.

Sorensen R, Svendsen K, Schou M. TRH in depression. *Lancet* 1974; 1: 865-866.

Spitz, RA. Anaclitic depression: an inquiry into the genesis of psychiatric conditions in early childhood II. The psychoanalytic study of the child, 1946; 2.

Spitzer RL, Endicott J, Robins E. Research Diagnostic Criteria: Rationale and reliability. Arch Gen Psychiatry 1978; 35: 773-782.

Stancer H, Persad E. Treatment of intractable rapid-cycling manic-depressive disorder with levothyroxine. Arch Gen Psychiatry 1982; 37: 311-312.

Strandman E. "Psychogenic needs" in patients with affective disorders. Acta Psychiatr Scand 1978; 58: 16-29.

Sueda K, Ogawa K, Matsui N. Radioimmunoassay of human transcortin. Endocrinol Jpn 1983; 30: 737-745.

Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, Tohen M. Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry 1991; 48: 1082-1088.

Symonds RL, Williams P. Seasonal variations in the incidence of mania. Br J Psychiatry 1976; 129: 45-48.

Szentistvanyi I, Janka Z. Correlation between the lithium ratio and Na-dependent Li transport of red blood cells during lithium prophylaxis. Biol Psychiatry 1979; 14: 973-977.

Targum SD. The application of serial neuroendocrine challenge studies in the management of depressive disorder. Biol Psychiatry 1983; 18:

3-19.

Targum SD, Dibble ED, Davenport YB, Gershon ES. The Family Attitudes Questionnaire: Patients' and spouses' views of bipolar illness. Arch Gen Psychiatry 1981; 38: 562-568.

Targum SD. Persistent neuroendocrine dysregulation in major depressive disorder: a marker for early relapse. Biol Psychiatry 1984; 19: 305-318.

Thomas R, Beer R, Harris B, John R, Scanlon M. GH responses to growth hormone releasing factor in depression. J Affective Disord 1989; 16: 133-137.

Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT. Outcome in mania. A 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. Arch Gen Psychiatry 1990; 47: 1106-1111.

Tsuang MT, Woolson RF. Mortality in patients with schizophrenia, mania, depression, and surgical conditions. Br J Psychiatry 1977; 130: 162-166.

Tsukada T, Nakai Y, Koh T, Tsujii S, Imura H. Plasma adrenocorticotropin and cortisol responses to intravenous injection of corticotropin-releasing factor in the morning and evening. J Clin Endocrinol Metab 1983; 57: 869-871.

Tyrer SP. Maintenance lithium. Lancet 1987; i: 866.

Valdés M, De Flores T. Psicobiología del estrés. Martínez Roca,

Barcelona, 1990.

Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science* 1981; 213: 1394-1397.

Vallejo J, Catalán R, Gastó C, Bulbena A. Estudio comparativo entre melancolías y trastornos distímicos según datos psicosociales, clínicos y biológicos. En: Vallejo J y Gastó C: Trastornos afectivos: ansiedad y depresión. Salvat, Barcelona, 1990; 214-219.

Van Putten T. Why do patients with manic-depressive illness stop their lithium?. *Compr Psychiatry* 1975; 16: 179-183.

Van Sweden B. Disturbed vigilance in mania. *Biol Psychiatry* 1986; 21: 311-313.

Vestergaard P, Amdisen A, Schou M. Clinically significant side-effects of lithium treatment: a survey of 237 patients on long-term medication. *Acta Psychiat Scand* 1980; 62: 193-200.

Vestergaard P, Sorensen T, Hoppe E, Rafaelsen OJ, Yates CM, Nicolaou N. Biogenic amine metabolites in cerebrospinal fluid of patients with affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1978; 78: 421-426.

Vieta E, Nieto E, Gastó C. La psicopatología bipolar en la nosología psiquiátrica. *Rev Psiquiatría Fac Med Barna* 1993; 20: 23-33.

Vieta E, De Pablo J, Cirera E, Grande L, Rimola A. Rapidly Cycling bipolar II disorder following liver transplantation. *Gen Hosp*

Psychiatry, 1993; 15: 129-131.

Vieta E, Bernardo M, Vallejo J. Clomipramine-Induced Mania in Obsessive-Compulsive Disorder. Human Psychopharmacology 1991; 6: 72-73.

Vieta E, Nieto E, Gastó C, Cirera E. Serious suicide attempts in affective patients. J Affect Disord 1992; 24: 147-152.

Vieta E, Bernardo M. Antidepressant-induced mania in obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 1992; 149: 1282.

Vieta E, Nieto E, Gastó C, Cirera E. Serious suicide attempts in affective patients. J Affect Disord 1992; 24: 147-152.

Vieta E, Treserra J. Tratamiento del trastorno bipolar mixto. IMP Psiquiatría 1990; 2: 108-110.

↙ Vieta E, Martínez de Osaba MJ, Nieto E, Gastó C. Papel del factor liberador de corticotropina en la regulación de mecanismos psicofisiológicos y en la fisiopatología de los trastornos afectivos. Focus on Psychiatry, 1993; 3: 59-64.

Von Werder K, Müller OA. The role of corticotropin-releasing factor in the investigation of endocrine diseases. En: Corticotropin-releasing factor. Wiley, Chichester (Ciba Foundation Symposium 172) 1993; 317-333.

Von Zerssen D. Personality and affective disorders. In: ES Paykel, ed. Handbook of Affective Disorders. New York: Guilford Press 1982. pp 212-

228.

Walter SD. Seasonality of mania: a reappraisal. *Br J Psychiatry* 1977; 131: 345-350.

Weeke A, Juel K, Vaeth M. Cardiovascular death and manic-depressive psychosis. *J Affect Disord* 1987; 13: 287-292.

Wehr TA, Rosenthal NE. Seasonality and affective illness. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 829-839.

Wehr TA, Goodwin FK. Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness?. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1403-1411.

Wehr TA, Goodwin FK, Wirtz-Justice A, Breitmaier J, Craig C. 48-hour sleep-wake cycles in manic-depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 559-568.

Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE, Cowdry RW: Rapid cycling affective disorder: Contributing factors and treatment responses in 51 patients. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 179-184.

Wei ET, Gao GC, Thomas HA. Peripheral anti-inflammatory actions of corticotropin-releasing factor. En: *Corticotropin-releasing factor*. Wiley, Chichester (Ciba Foundation Symposium 172) 1993; 258-268.

Weiss SR, Post RM, Gold P et al. CRF-induced seizures and behavior: interaction with amygdala kindling. *Brain Res* 1986; 372: 345-351.

Weissman MM, Klerman GL. Psicoterapia interpersonal para la depresión.

En: Wolman BB, Stricker G (eds.). Depressive disorders. Facts, theories and treatment methods. Wiley and Sons, 1990: 396-413 (Edición española a cargo de Ancora, Barcelona, 1993).

Weissman MM, Leaf PJ, Tischler GL, Blazer DG, Karno M Bruce ML, Florio LP. Affective disorders in five United States communities. Psychol Med 1988a; 18: 141-153.

Weissman MM, Wickramaratne P, Merikangas KR et al. Onset of major depression in early adulthood: Increased familial loading and specificity. Arch Gen Psychiatry 1984; 41: 1136-1143.

Widerlöv E, Bissette G, Nemeroff CB. Monoamine metabolites, corticotropin-releasing factor and somatostatin as CSF markers in depressed patients. J Affect Disord 1988; 14: 99-107.

Winokur G. The Iowa 500 heterogeneity and course in manic-depressive illness (bipolar). Compr Psychiatry 1975; 16: 125-131.

Winokur, G.; Clayton, P.; Reich, T.: Manic-Depressive Illness. C.V. Mosby Company, St Louis, M.O., 1969.

Winokur A, March V, Mendels J. Primary affective disorder in relatives of patients with anorexia nervosa. Am J Psychiatry 1980; 137: 695-698.

Winokur G, Coryell W, Akiskal H, Endicott J, Keller M, Mueller T. Manic-depressive (bipolar) disorder: the course in light of a prospective ten-year follow-up of 131 patients. Acta Psychiat Scand 1994; 89: 102-110.

Winokur G, Coryell W, Keller M, Endicott J, Akiskal H. A prospective follow-up of patients with bipolar and primary unipolar affective disorder. Arch Gen Psychiatry 1993; 50: 457-465.

World Health Organization: Mental disorders: glossary and guide to their classification in accordance with the ninth revision of the International Classification of Diseases. WHO, Geneva, 1978.

Wright G, Galloway L, Kim J et al. Bupropion in the long-term treatment of cyclic mood disorders: mood stabilizing effects. J Clin Psychiatry 1985; 46: 22-25.

Yerevanian BI, Olafsdottir H, Milanese E et al. Normalization of the dexamethasone suppression test at discharge from hospital: its prognostic value. J Affect Disord 1983; 5: 191-197.

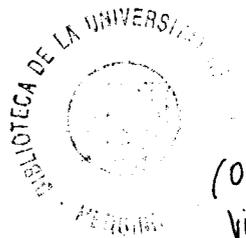
Young EA, Watson SJ, Kotun J et al. beta-lipoprotein-beta-endorphin response to low-dose ovine corticotropin-releasing factor in endogenous depression. Arch Gen Psychiatry 1990; 47: 449-457.

Young LT, Cooke RG, Robb JC, Levitt AJ, Joffe RT. Anxious and non-anxious bipolar disorder. J Affect Disord 1993; 29: 49-52.

Zaremba D, Rybakowski J. Erythrocyte lithium transport during lithium treatment in patients with affective disorders. Pharmacopsychiatry 1986; 19: 63-67.

Zubenko GS, Cohen BM, Lipinski JF Jr, et al: Clonidine in the Treatment of Mania and Mixed Bipolar Disorder. Am J Psychiatry, 1984; 141: 1617-1618.





(043)94  
VIE ⊗

