

DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA Y PSICOBIOLOGÍA CLÍNICA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE BARCELONA

**RECEPTORES 5HT₂ Y LUGARES DE
UNIÓN DE 3H-IMIPRAMINA Y 3H-
PAROXETINA EN MEMBRANA DE
PLAQUETA EN TRASTORNO BIPOLAR**

*Tesis Doctoral presentada por
Jose Manuel Crespo Blanco
para acceder al Título de Doctor en Medicina*

Director de la Tesis: Prof Julio Vallejo Ruiloba
Hospital Universitario de Bellvitge
Año 2007

A mi familia

Mediante el cerebro pensamos, vemos y distinguimos lo feo de lo bello, lo malo de lo bueno, lo agradable de lo desagradable.....Tambien nos hace delirantes o locos y nos infunde miedo o pavor, sea de noche o de día.

Hipócrates, siglo V a.C.

JULIO VALLEJO RUILOBA, Catedrático de Psiquiatría de la Universidad de Barcelona,

CERTIFICA:

Que se ha realizado bajo mi dirección la Tesis Doctoral titulada **“Receptores 5HT2 y lugares de unión de 3H imipramina y 3H paroxetina en membrana de plaqueta en trastorno bipolar”** de la que es autor **Jose Manuel Crespo Blanco**.

Revisando el presente trabajo considero que reúne las condiciones de calidad y originalidad necesarias para optar al título de Doctor en Medicina, quedando conforme con su presentación para ser juzgado

Y para que así conste donde convenga y surta los efectos oportunos, expido el presente certificado en Hospitalet de Llobregat (Barcelona) el 20 de junio de dos mil siete.

Fdo. Julio Vallejo Ruiloba

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto comenzó a gestarse hace más de diez años en el grupo de investigación en Trastornos Afectivos del Hospital Universitario de Bellvitge. Consolidaba una línea de colaboración con el servicio de Bioquímica y a su vez permitía comenzar el estudio en trastorno bipolar, aspectos básicos en el conocimiento global de la patología afectiva. En su inicio seguía un planteamiento a largo plazo, sobre todo por las dificultades en el reclutamiento de la muestra y la complejidad del proyecto. Este planteamiento, posiblemente poco pragmático, no era inhabitual en las tesis tradicionales. Estas y otras circunstancias han alargado el periodo del estudio. La finalización de la misma ha sido posible gracias a la participación de las personas que han formado parte del **Grupo** de investigación del Hospital de Bellvitge. Con estas líneas quisiera mostrar mi agradecimiento a todos los integrantes de este grupo que en mayor o menor medida han sido un estímulo y un apoyo para finalizar esta tesis doctoral. Para mi es una gran satisfacción formar parte de un grupo de personas comprometidas con un proyecto donde la “marca Bellvitge” tiene un significado y unos valores muy claros.

Este grupo se inició, creció y se consolidó bajo el liderazgo del **Prof. Julio Vallejo**. Sin ninguna duda, es la persona con una mayor influencia en mi vida profesional. No sólo le tengo que agradecer la dirección de esta tesis sino haberme permitido realizar mi formación y estos años de vida profesional bajo su dirección. Entre otras muchas cosas, he aprendido del Prof. Vallejo la importancia del compromiso, el trabajo, la responsabilidad y muchos otros aspectos que no se encuentran en los manuales de texto. La convicción en unas ideas, pese a las modas, pero siempre dentro de un espíritu crítico son aspectos fundamentales que nunca podré dejar de agradecerle así como su apoyo a lo largo de todos estos años. Una parte muy importante de la satisfacción de ser psiquiatra se la debo a sus enseñanzas.

Asimismo deseo agradecer de un modo muy especial al **Dr José Manuel Menchón** su apoyo, estímulo y rigor durante todo el proceso de elaboración de este trabajo. Constituye un referente en mi vida profesional y le agradezco haberme transmitido confianza y proximidad desde el principio.

A la **Dra Pilar Rosel** por su colaboración desinteresada en todo momento así como su valioso asesoramiento en el desarrollo del proyecto. Este agradecimiento lo he de hacer extensible al **Dr Miguel Angel Navarro** y a todo el personal del servicio de **Bioquímica** por su ayuda constante, pese a las molestias causadas.

Al **Dr Sergio Morchón** por su inestimable colaboración en el análisis estadístico así como por hacerme más comprensible ese mundo tan complejo. Su perspectiva práctica y operativa han constituido una gran ayuda en el análisis de los resultados y en la finalización de la tesis.

Al **Dr Mikel Urretavizcaya**, compañero y amigo, le tengo que agradecer su apoyo constante a lo largo de estos años. Refleja y trasmite de forma muy clara lo que significa pertenecer al grupo del Hospital de Bellvitge, sentimiento con el que me identifico plenamente.

Asimismo quisiera dar las gracias a todas las personas que han estado en relación con el grupo del Hospital de Bellvitge por su inestimable ayuda. En una cadena todos los eslabones son importantes y estas personas, en mayor o menor medida, han colaborado en un proyecto común a lo largo de estos años. Gracias a **Pilar Alvarez, Llanos Torres, Frederic Marsal, Narcis Cardoner, Josep Pifarré, Pino Alonso, Luisa Benlloch, Malela Loran, Jesús Cobo, Rosa Hernández, Cinto Segalás, Virginia Soria, Javier Labad, Esther Gilabert, Erica Martínez, Alberto Pertusa, Eva Real y Nuria Custal** por compartir proyectos e ilusiones. También quisiera agradecer a **Fernando Fernández, Susana Jiménez, Mari Luz, Joan Serrallonga y Fernando Contreras** su apoyo en todo momento. Gracias al **personal de enfermería** por su colaboración.

No puedo dejar de mencionar mi agradecimiento anónimo a todos los **pacientes** que se han prestado a colaborar en este proyecto de investigación. La mayor parte de ellos continúan realizando el seguimiento asistencial en el marco del hospital y aunque no lo saben, significan mucho más que unos datos.

De manera especial he de agradecer a mi **familia** todo su ánimo y el apoyo que siempre he recibido así como la paciencia que han tenido con el tiempo que no les he podido dedicar. Gracias a mi **madre**, a mis **hermanas**, a **Mavi** y sobre todo a mi hijo **Pablo**. Espero que el esfuerzo y la constancia, necesarias para finalizar esta tesis, constituyan un ejemplo para él en el futuro.

INDICE DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS	5
INDICE DE CONTENIDOS	7
ABREVIATURAS	12
INDICE DE FIGURAS Y TABLAS	16
ACTUALIZACIÓN TEORICA	20
1- TRASTORNO BIPOLAR	21
2- NEUROBIOLOGIA DEL TRASTORNO BIPOLAR	26
2.1. Introducción	26
2.2. Alteraciones genéticas	30
2.3. Alteraciones neuroquímicas	31
2.4. Alteraciones neuroendocrinas	36
2.5. Alteraciones neuroanatómicas	39
2.6. Neurofisiología	41
3- SISTEMA SEROTONINÉRGICO	43
3.1. Anatomía del sistema serotoninérgico	43
3.2. Fisiología del sistema serotoninérgico	46
3.3. Funciones del sistema serotoninérgico	47
3.4. Síntesis, metabolismo y sinapsis de 5HT	50
3.5. Transportador de serotonina	53
3.6. Receptores serotoninérgicos	53
3.7. Modelo plaquetario de terminal serotoninérgico	61
4- SISTEMA SEROTONINERGICO Y TRASTORNO BIPOLAR	65
4.1. Introducción	65
4.2. Estudios genéticos	66
4.3. Marcadores biológicos neuroquímicos en fluidos corporales	69
4.3.1. Marcadores de síntesis y/o metabolismo	70
4.3.2. Marcadores del sistema de recaptación de 5HT	78
4.3.3. Marcadores de los receptores serotoninérgicos	78
4.4. Estudios en sistema nervioso central	79
4.5. Estudios farmacológicos	82

5- LUGARES DE UNION DE 3H-IMIPRAMINA,3H-PAROXETINA Y RECEPTORES 5HT2 EN MEMBRANA DE PLAQUETA DE TB	85
5.1. Introducción	85
5.2. Lugares de unión de 3H-imipramina	85
5.3. Lugares de unión de 3H-paroxetina	94
5.4. Receptores 5-HT2	96
HIPOTESIS Y OBJETIVOS	101
1. HIPOTESIS	102
1.1.Hipótesis conceptuales	102
1.2.Hipótesis operativas	102
2. OBJETIVOS	104
2.1. Objetivos generales	104
2.2. Objetivos específicos	104
MUESTRA, MATERIAL Y METODO	107
1. MUESTRA DEL ESTUDIO	108
1.1. Pacientes	108
1.2. Controles	109
2. MATERIAL	109
2.1. Variables a medir y técnicas de medida de las mismas	109
2.2. Variables sociodemográficas	110
2.3. Variables clínicas de curso previo	110
2.4. Variables clínicas de curso actual	113
2.5. Variables neuroquímicas	116
2.6. Variables clínicas de curso prospectivo a corto plazo	118
3. METODO	119
3.1. Diseño	119
3.2. Procedimiento	119
3.3. Evaluación estadística de los resultados	120

RESULTADOS	122
1. ANALISIS UNIVARIANTE DE LA MUESTRA	123
1.1. Cacterísticas demográficas y sociolaborales	123
1.2. Características clínicas de la muestra	126
1.2.1. Variables clínicas de curso previo	126
1.2.2. Variables clínicas de curso actual	128
1.2.3. Variables clínicas de curso prospectivo a corto plazo	131
2. ANALISIS COMPARATIVO DE LOS RESULTADOS	135
2.1. Análisis comparativo de los resultados entre TB y control	135
2.2. Análisis comparativo de los resultados entre DB y control	137
2.3. Análisis comparativo de los resultados entre M y control	138
2.4. Análisis comparativo de los resultados entre DB y M	139
2.5. Correlación con parámetros clínicos de curso previo	140
2.6. Correlación con parámetros clínicos de curso actual	144
2.7. Correlación con parámetros clínicos evolutivos	145
DISCUSION	147
1. CAUSAS DE LA DISCREPANCIA EN LOS RESULTADOS	148
2. CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA	150
3. RESULTADOS COMPARATIVOS DE LOS PARAMETROS DE FUNCION SEROTONINERGICA PLAQUETARIA ENTRE EL TRASTORNO BIPOLAR (D, M) Y EL GRUPO CONTROL	153
1.1. Diferencias en los lugares de unión de 3H imipramina	153
1.2. Diferencias en los lugares de unión de 3H paroxetina	155
1.3. Diferencias en los receptores 5HT ₂	158
4. RESULTADOS COMPARATIVOS DE LOS PARAMETROS DE FUNCION SEROTONINERGICA PLAQUETARIA CON PARAMETROS CLINICOS DE CURSO PREVIO	159
5. RESULTADOS COMPARATIVOS DE LOS PARAMETROS DE FUNCION SEROTONINERGICA PLAQUETARIA CON PARAMETROS CLINICOS DE CURSO ACTUAL	162
6. RESULTADOS COMPARATIVOS DE LOS PARAMETROS DE FUNCION SEROTONINERGICA PLAQUETARIA CON PARAMETROS CLINICOS DE CURSO EVOLUTIVO A CORTO PLAZO	165

LIMITACIONES	167
1. LIMITACIONES DE LA MUESTRA	168
2. LIMITACIONES DE LA TECNICA UTILIZADA	169
VERIFICACIÓN DE HIPÓTESIS	170
CONCLUSIONES	173
BIBLIOGRAFIA	176
APENDICE	211

ABREVIATURAS

- **Ach:** Acetil colina
- **ACTH:** Hormona corticotropa
- **AMP-c:** Adenosin monofosfato cíclico
- **ARN-m :** Acido ribonucleico (mensajero)
- **BDNF:** Brain-derived neurotrophic factor
- **Bmax:** Máxima unión / número
- **C:** Control
- **Ca⁺⁺ :** Calcio
- **CIE-10:** Clasificación Internacional de enfermedades
- **CO:** Diseño cross-over
- **COMT:** Catecol-o-metil-transferasa
- **CP:** Control con placebo
- **CRF:** Factor liberador de corticotropina
- **CRT:** Cortisol
- **CTS:** Circunvolución temporal superior
- **D:** Distimia
- **DA:** Dopamina
- **DAA:** Decarboxilasa aminoácidos aromáticos
- **DAG:** Diacil glicerol
- **DB:** Depresión bipolar
- **DC:** Doble ciego
- **DT:** Desviación estandard
- **DU:** Depresión Unipolar
- **DLPFC:** Corteza prefrontal dorsolateral
- **DSM-IV:** Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales (4 Edic)
- **E:** Eutimia
- **EEAG:** Escala de evaluación de la actividad general
- **EEG:** Electroencefalograma
- **GABA:** Acido ganma aminobutírico
- **GH:** Hormona del crecimiento
- **GP:** Grupos paralelos
- **GRF:** Factor liberador de la hormona del crecimiento
- **HDRS:** Escala de Hamilton para la evaluación de la depresión
- **HDL:** Colesterol de alta densidad

- **HHS:** Eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal
- **HHT:** Eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo
- **HVA:** Acido homovanílico
- **IMP**
- **IP₃:** Inositol trifosfato
- **ISRS:** Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina
- **i.v.:** intravenoso
- **K_d:** Constante de disociación en el equilibrio / afinidad
- **LCR:** Líquido cefalorraquídeo
- **LDL:** Colesterol de baja densidad
- **LSD:** Dietil amina del ácido lisérgico
- **M:** Manía
- **MADRS:** Escala de Montgomery Asberg para la depresión
- **MAO-A:** Monoamino oxidasa A
- **MAO-B:** Monoamino oxidasa B
- **MHPG:** 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol
- **Na⁺:** Sodio
- **NA:** Noradrenalina
- **NCL:** Núcleo caudal lineal
- **NDR:** Núcleo dorsal rafe
- **NMR:** Núcleo medial rafe
- **NRMa:** Núcleo rafe magno
- **NRO:** Núcleo rafe oscuro
- **NRP:** Núcleo rafe pálido
- **NSF Y SNAPS:** Proteínas generales de transporte
- **NSL:** Núcleo supraleminiscal
- **NIMH:** Instituto Nacional de Salud Mental (USA)
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **PET:** Tomografía por emisión de positrones
- **PRL:** Prolactina
- **REM:** Movimientos oculares rápidos
- **SNC:** Sistema Nervioso Central
- **SPECT:** Tomografía por emisión de fotón único
- **TB:** Trastorno bipolar
- **TEA:** Trastorno esquizoafectivo.

- **TEC:** Terapia Electroconvulsiva.
- **TOC:** Trastorno obsesivo compulsivo
- **TPH:** Triptófano hidroxilasa
- **TRH:** Hormona estimuladora de tirotrópina
- **TSH:** Hormona tirotrópina
- **V-max:** Velocidad máxima
- **VNTR:** Repeticiones en tandem con número variable
- **YMRS:** Escala de Young para la manía
- **5-HT:** Serotonina
- **5-HTT:** Transportador de serotonina
- **5-HTTLPR:** Polimorfismo L de transportador de serotonina
- **5-HIAA:** Acido 5 hidroxí-indol-acético
- **%:** Porcentaje

INDICE DE FIGURAS Y TABLAS

INDICE DE TABLAS

1. Evolución histórica del concepto de trastorno bipolar	21
2. Especificaciones de los trastornos afectivos (DSM-IV)	22
3. Clasificación del espectro bipolar de Akiskal y Pinto	23
4. Complicaciones más frecuentes en el trastorno bipolar	24
5. Principios fundamentales para el tratamiento psiquiátrico del trastorno bipolar	25
6. Endofenotipos candidatos en el trastorno bipolar	29
7. Sistemas de neurotransmisión y trastorno bipolar	32
8. Alteraciones del eje HHS en el trastorno bipolar	37
9. Alteraciones del eje HHT en el trastorno bipolar	38
10. Funciones del sistema serotoninérgico	49
11. Clasificación de receptores serotoninérgicos	55
12. Localización y segundos mensajeros en receptores 5-HT	56
13. Comparación entre las plaquetas y las neuronas en relación al sistema serotoninérgico	63
14. Alteraciones serotoninérgica y trastorno bipolar	66
15. Estudios de estimulación serotoninérgica con d,l fenfluramina en trastorno bipolar	74
16. Estudios de estimulación serotoninérgica con triptófano en trastorno bipolar	75
17. Estudios de estimulación serotoninérgica con 5-triptófano en trastorno bipolar	76
18. Estudios que utilizan otras estrategias de estimulación serotoninérgica en trastorno bipolar	77
19. Medidas plaquetarias de función serotoninérgica en trastorno bipolar	85
20. Lugares de unión de 3H-imipramina en trastorno bipolar	90
21. Edad y género de la muestra	123
22. Otras características sociodemográficas de la muestra	124
23. Características laborales de la muestra de pacientes	125
24. Edad de inicio y tiempo de evolución	126
25. Variables clínicas de curso previo	127
26. Número y características de los episodios previos	128

27. Características de los episodios depresivos	129
28. Características de los episodios maníacos	130
29. Puntuaciones psicométricas en pacientes con depresión bipolar	131
30. Puntuaciones psicométricas en pacientes con manía bipolar	132
31. Tasas de viraje hacia un episodio de polaridad diferente en doce semanas	132
32. Tratamiento del episodio depresivo	133
33. Tratamiento del episodio maníaco	134
34. Lugares de unión de 3H imipramina en pacientes y en controles	135
35. Lugares de unión de 3H paroxetina en pacientes y en controles	136
36. Receptores 5HT ₂ en pacientes y controles	136
37. Función serotoninérgica en depresión bipolar y grupo control	137
38. Función serotoninérgica en manía bipolar y grupo control	138
39. Función serotoninérgica en depresión bipolar y manía	139
40. Función serotoninérgica en variables de curso previo	140
41. Función serotoninérgica según patrón de inicio y de evolución	141
42. Función serotoninérgica según diversas variables de curso previo	143
43. Función serotoninérgica en variables de curso actual	145
44. Función serotoninérgica según el fenómeno del viraje	146

INDICE DE FIGURAS

1. Modelo neurobiológico de la fisiopatología del trastorno bipolar	26
2. Niveles de análisis en la fisiopatología del trastorno bipolar	28
3. Mecanismos de transducción intracelular	34
4. Formula 5-HT	43
5. Metabolismo de 5-HT	52
6. Gráfico de la evolución de las secuencias proteicas de los receptores serotoninérgicos	57
7. Evolución de las puntuaciones totales de HDRS y YMRS en depresión bipolar (12 semanas)	131
8. Evolución de las puntuaciones totales de HDRS y YMRS en manía bipolar (12 semanas)	132

ACTUALIZACION TEORICA

1. EL TRASTORNO BIPOLAR

La enfermedad bipolar es un trastorno afectivo, episódico y recurrente que afecta al 1,2-1,6% de la población (Regier y cols, 1993; Kessler y cols, 1994). El concepto de trastorno bipolar ha evolucionado históricamente desde las concepciones más clásicas hasta el momento actual en que los sistemas de clasificación reconocen diferentes subtipos según criterios clínicos-evolutivos (tabla 1).

Tabla 1. Evolución Histórica del concepto de Trastorno Bipolar según Baldessarini (2000)

<ul style="list-style-type: none"> • 150AD • 1854 • 1867 • 1882 • 1899 • 1960 • 1976 • 1976 • 1978 • 1983 • 1990 	<ul style="list-style-type: none"> • Areteo • Falret y Baillarger • Griesinger • Kalbhaum • Kraepelin • Angst, Perris, Winokur • Dunner y cols • Mendels • Pope y Lipinsky • Akiskal • Goodwin y Jamison 	<ul style="list-style-type: none"> • Melancolía y Manía • Locura doble forma • Trastorno unitario • Ciclotimia • Psicosis maníaco depresiva • Distinción Unipolar/Bipolar • Bipolar tipo II • Depresión pseudounipolar • Síntomas esquizofrénicos TB • Espectro Bipolar • Enfermedad maníaco depresiva
---	---	---

En la actualidad el sistema de clasificación DSM-IV reconoce diferentes subtipos clínicos de enfermedad bipolar: el tipo I, tipo II, la ciclotimia y el trastorno bipolar no especificado (APA, 1994). El trastorno bipolar tipo I se caracteriza por la presencia de episodios maníacos o mixtos alternando con fases depresivas. Estos pacientes han experimentado, por lo menos, un episodio maníaco y a menudo han tenido uno o más episodios depresivos. Pueden aparecer episodios mixtos con síntomas maníacos y depresivos concurrentemente. El trastorno bipolar tipo II consiste en la presencia de

episodios afectivos recurrentes, fundamentalmente en forma de fases depresivas, mientras los episodios de polaridad positiva alcanzan una intensidad máxima compatible con un episodio hipomaniaco. Los episodios de depresión e hipomanía son característicos del trastorno bipolar tipo II, que alcanza una prevalencia del 0,5% aproximadamente (Hirschfeld y cols, 2002). La característica esencial del trastorno ciclotímico es una alteración del estado de ánimo crónica, por lo menos dos años, y con fluctuaciones que alternan entre periodos de síntomas hipomaniacos y numerosos periodos de síntomas depresivos. El sistema DSM-IV incluye una categoría diagnóstica de trastorno del estado de ánimo debido a enfermedad médica o inducido por sustancias. En la tabla 2 se recogen los diferentes especificadores de curso que pueden aparecer en los distintos trastornos afectivos. La denominación tradicional de psicosis maniaco-depresiva se utiliza para referirse al trastorno bipolar tipo I. Al margen de las diferencias existentes entre los criterios diagnósticos para el episodio maniaco y el episodio depresivo, la definición de la CIE-10 del trastorno bipolar no hace ninguna distinción entre trastorno bipolar tipo I y II. El trastorno bipolar tipo I presenta una alta tasa de recaídas. Alrededor del 50% de los pacientes recaen durante el primer año de evolución y este porcentaje aumenta hasta el 75% en los primeros 5 años de evolución (Crespo y cols, 2000). El riesgo de recurrencias futuras aumenta con cada episodio afectivo adicional (Cusin y cols, 2000). A lo largo de los sucesivos episodios, un paciente bipolar, puede presentar diferentes síntomas que también pueden aparecer en otros trastornos. Este factor ha contribuido al frecuente infradiagnóstico de la enfermedad e incluso se considera como una de las enfermedades mentales con tasas más elevadas de infradiagnóstico. (Lish y cols, 1994).

Tabla 2. Especificaciones de los trastornos afectivos (DSM-IV).

	<i>Gravedad Psicosis Remisión</i>	<i>Crónico</i>	<i>Síntomas Catatónicos</i>	<i>Síntomas Melancólicos</i>	<i>Síntomas Atípicos</i>	<i>Inicio Posparto</i>
Trastorno depresivo mayor Episodio único	X	X	X	X	X	X
Trastorno depresivo mayor Recidivante	X	X	X	X	X	X
Trastorno distímico						
Trastorno bipolar I Episodio maniaco único	X		X			X
Trastorno bipolar I Episodio reciente hipomaniaco						
Trastorno bipolar I Episodio reciente maniaco	X		X			X

Trastorno bipolar I Episodio reciente mixto	X		X			X
Trastorno bipolar I Episodio reciente depresivo	X	X	X	X	X	X
Trastorno bipolar I Episodio reciente NE						
Trastorno bipolar II Episodio hipomaniaco						
Trastorno bipolar II Episodio depresivo	X	X	X	X	X	X
Trastorno ciclotímico						

En los últimos años diferentes autores plantean la validez de un espectro bipolar que incluya, no sólo estos trastornos, sino otras entidades clínicas menos específicas. El temperamento hipertímico, las hipomanías farmacógenas o el trastorno esquizoafectivo son algunas de ellas. En la tabla 3 se recoge la propuesta de Akiskal y Pinto (1999) que constituye la base del concepto actual de espectro bipolar. El concepto de espectro bipolar no se incluye en los sistemas de clasificación actuales aunque posiblemente en las sucesivas revisiones se recogan aspectos concretos. La generalización de uso del concepto de espectro bipolar presenta ciertos riesgos, especialmente a nivel conceptual, clínico, terapéutico o evolutivo (Vallejo y cols, 2000). Estos riesgos han de ser tenidos en cuenta para no perder la especificidad del diagnóstico y por lo tanto del tratamiento.

Tabla 3. Clasificación del espectro bipolar de Akiskal y Pinto (1999)

- **Bipolar ½.** Trastorno esquizoafectivo subtipo bipolar
- **Bipolar I.** Enfermedad maníaco depresiva
- **Bipolar I ½.** Depresión con episodios hipomaniacos post-tratamiento
- **Bipolar II.** Depresión con episodios hipomaniacos espontáneos
- **Bipolar II ½.** Depresión en el curso de una ciclotimia
- **Bipolar III.** Depresión con hipomanía que ocurre en el curso de anti depresivos u otro tratamiento somático
- **Bipolar III ½.** Prominentes oscilaciones afectivas asociadas a consumo de sustancias tóxicas
- **Bipolar IV.** Depresión en el curso de un temperamento hipertímico

El trastorno bipolar constituye una entidad clínica con elevadas tasas de morbilidad y frecuentes complicaciones (Malhi y cols, 2003). Las tasas de complicaciones superan, en muchas ocasiones, las que aparecen en población general (tabla 4). Entre un 25-50% de pacientes bipolares realizan conductas autolíticas al menos una vez en su vida (Simpson y cols, 1999; Jamison y cols, 2000). El suicidio consumado se produce en el 10-15% de los sujetos con trastorno bipolar tipo I (Rihmer y Kiss, 2002). Las tasas de deterioro psicosocial y estigmatización son importantes y con gran repercusión sobre la calidad de vida de los pacientes (Judd y Akiskal, 2003; Morselli y cols, 2004). Por todo ello es fundamental realizar un tratamiento integral que incluya estrategias psicofarmacológicas y otras medidas no farmacológicas (intervención psicoeducativa, tratamientos psicológicos).

Tabla 4: Complicaciones más frecuentes en el Trastorno Bipolar

- Suicidio
- Ciclación rápida
- Uso de sustancias tóxicas (abuso o dependencia de diferentes sustancias)
- Comorbilidad psicopatológica (ansiedad, trastornos de conducta alimentaria etc..)
- Comorbilidad somática (obesidad, hipertensión, migraña etc..)
- Cronificación de síntomas afectivos
- Deterioro cognitivo
- Deterioro familiar
- Deterioro laboral
- Deterioro social

Los tratamientos psicofarmacológicos constituyen la primera línea del tratamiento pero sin obviar otros recursos terapéuticos. Los objetivos específicos del tratamiento consisten en reducir la frecuencia, intensidad y consecuencias de los episodios y mejorar

el funcionamiento psicosocial entre ellos (tabla 5). El abordaje psicofarmacológico constituye el componente crucial del tratamiento, siendo necesario distinguir el manejo de las fases agudas (manías, hipomanías, depresiones o fases mixtas) y el tratamiento de mantenimiento destinado a prevenir las recaídas o, al menos, atenuar su gravedad. En la actualidad disponemos de varios fármacos con acción eutimizante que van desde los tratamientos tradicionales (litio, carbamacepina, valproato) hasta las nuevas incorporaciones (olanzapina y otros antipsicóticos atípicos así como lamotrigina y otros anticomieles de reciente introducción). Los tratamientos actuales permiten mejorar el pronóstico del trastorno bipolar, reduciendo la morbilidad y mortalidad asociadas (Gonzalez Pinto y col, 2005).

Tabla 5: Principios Fundamentales para el tratamiento psiquiátrico del Trastorno Bipolar

1. Establecimiento y mantenimiento de una alianza terapéutica
2. Vigilancia del estado psiquiátrico del paciente
3. Educación sanitaria del paciente respecto al trastorno bipolar
4. Potenciación del cumplimiento del tratamiento
5. Fomento de patrones regulares de actividad y vigilancia
6. Fomento del conocimiento de los efectos psicosociales del trastorno bipolar y la adaptación a los mismos
7. Identificación precoz de los nuevos episodios
8. Reducción de la morbilidad y secuelas del trastorno bipolar

2. NEUROBIOLOGIA DEL TRASTORNO BIPOLAR

2.1 Introducción

El trastorno bipolar es un trastorno de origen biológico donde las alteraciones genéticas y neuroquímicas adquieren un papel relevante. Las teorías más vigentes sobre la fisiopatología del trastorno integran las alteraciones genéticas, neuroquímicas, hormonales, neurofisiológicas, neuroanatómicas y psicosociales (Crespo, 2000). Los factores genéticos constituyen el sustrato sobre el que inciden factores ambientales y otros de índole biológico (lesiones cerebrales, alteraciones neuroquímicas, hormonales...) psicológico (situaciones de pérdida, estresantes ambientales...) o meteorológico

(estacionales, presión atmosférica...). Este planteamiento define una etiología genética de la enfermedad cuya expresión clínica (inicio y recaídas) viene mediatizada por factores ambientales (Vieta y cols, 2000). En la figura 1 se presenta un esquema que integra las diversas alteraciones implicadas donde se puede comprobar la complejidad del fenómeno.

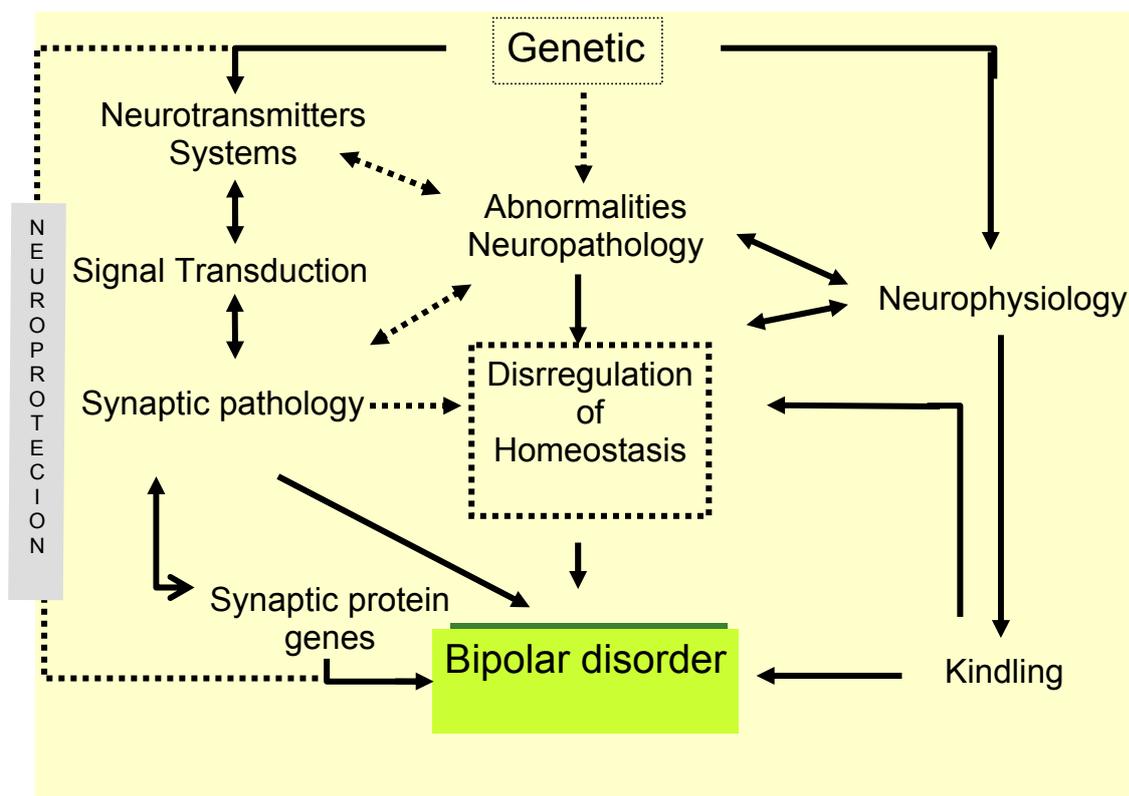


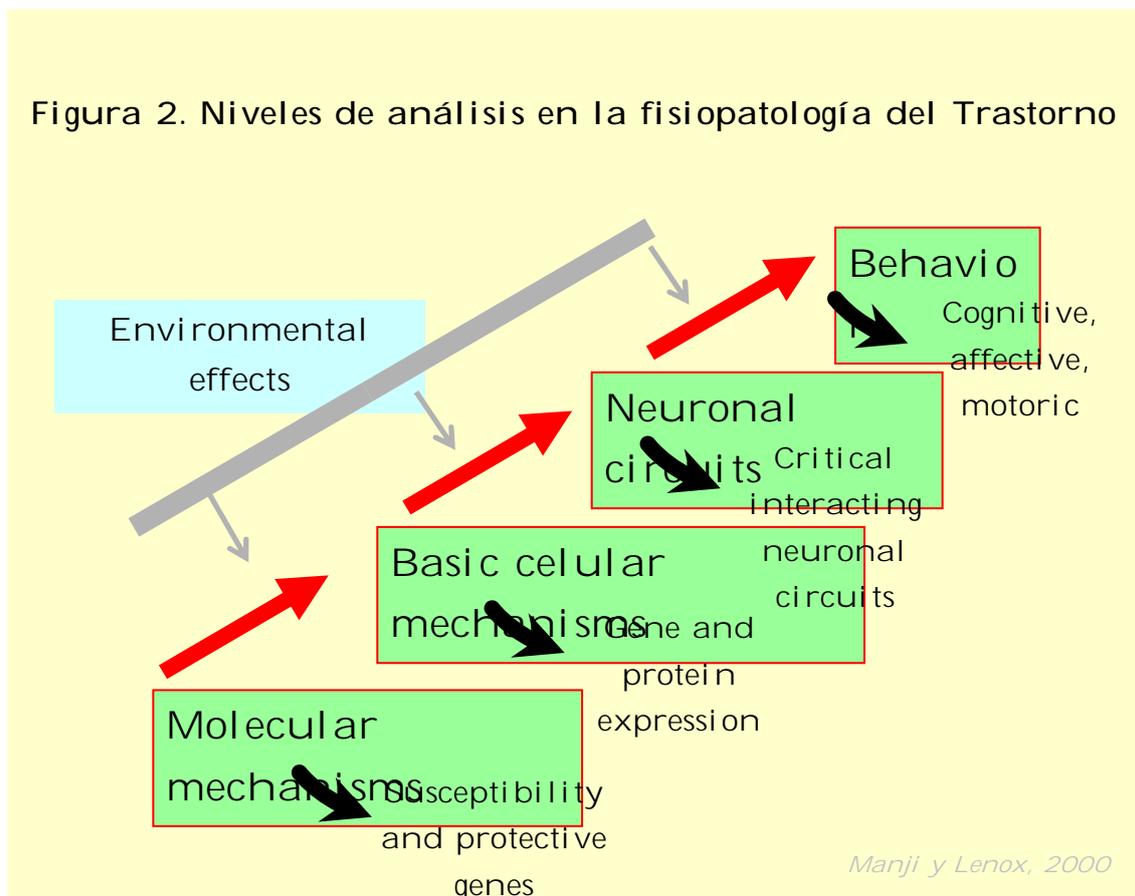
Figura 1. Modelo Neurobiológico de la fisiopatología del trastorno bipolar

Se han propuesto diversos modelos etiopatogénicos de la enfermedad bipolar. Entre ellos destaca la propuesta de Manji y Lennox (2002) extensible a los trastornos afectivos. En la figura 2 se analiza de forma esquemática este modelo. En el se reconoce la existencia de una cierta vulnerabilidad genética que depende del equilibrio entre genes susceptibles y genes protectores. La expresión de estos genes a lo largo de la vida del sujeto está condicionada por el entorno, por la farmacoterapia y otras intervenciones no farmacológicas. Todo ello conlleva alteraciones en los circuitos neuronales no siempre con carácter permanente. Los cambios de los distintos sistemas neuronales pueden producir manifestaciones clínicas de tipo afectivo, cognitivo o motor. Una vez establecido el trastorno bipolar se puede producir un fenómeno de neurodegeneración a largo plazo como consecuencia del estrés agudo o crónico, que aumenta los niveles de cortisol y

daña el sistema nervioso central. A esto se añade que en cada recaída pueden aparecer síntomas subclínicos que con el tiempo se hacen crónicos y que son responsables de la inestabilidad del paciente. En la actualidad conocemos que la plasticidad y la neurogénesis dependen en parte del tratamiento administrado y en parte de los sistemas de neuroprotección interna, lo que contribuye a la reacción del organismo frente a las alteraciones desarrolladas (Gonzalez Pinto, 2004).

Recientemente Askland y Parsons (2006) plantean un modelo biaxial de trastorno afectivo bipolar donde distintas alteraciones neuroquímicas y neuroendocrinas delimitan diferentes fenotipos del espectro bipolar. Las autoras diferencian dos factores funcionales primarios que se corresponden con el rango y el tono del humor. Este modelo teórico es complejo y asume los principios fundamentales del modelo de Manji antes comentado así como enfatiza la trascendencia de los factores neurobiológicos en la fisiopatología del trastorno bipolar. Estos planteamientos resaltan la importancia de identificar endofenotipos válidos en base a las alteraciones neurobiológicas. Un ejemplo de este planteamiento lo tenemos en una revisión reciente de las alteraciones neurobiológicas del trastorno bipolar pediátrico donde la constatación de las mismas en niños preescolares se considera un factor básico en la caracterización de la enfermedad bipolar en estas edades tempranas (Biederman y Smith-James, 2005).

Figura 2. Niveles de análisis en la fisiopatología del Trastorno



Todos estos datos avalan la trascendencia de los factores neurobiológicos en la etiopatogénia de la enfermedad bipolar pero en la actualidad no disponemos de un modelo único que integre y explique, en su totalidad, las causas iniciales y desencadenantes del trastorno bipolar. En esta línea la búsqueda de endofenotipos a partir de las alteraciones descritas en distintas áreas del trastorno bipolar constituye una herramienta básica en la que se ha de considerar un gradiente desde la fenomenología hasta la genética (Hasler y cols, 2006). En la tabla 6 se recogen algunos de estos posibles endofenotipos para el trastorno bipolar

Tabla 6: Endofenotipos candidatos en Trastorno Bipolar

- ❖ Endofenotipos Neuroquímicos
 - *Alteraciones sistema serotoninérgico*
- ❖ Endofenotipos Función Cerebral
 - *Deficits atención*
 - *Deficits en memoria verbal*
 - *Deficits neurofisiológicos*
 - *Deficits cognitivos después depleción triptófano*
 - *Alteraciones en sistemas de motivación y recompensa*
- ❖ Endofenotipos Estructura Cerebral
 - *Reducción volumen cíngulo anterior*
 - *Alteraciones hiperintensas de inicio temprano*
- ❖ Endofenotipos relacionados con provocación síntomas
 - *Sensibilidad a estimulantes*
 - *Sensibilidad colinérgica*
 - *Respuesta a fármacos, incluyendo viraje*
 - *Respuesta a privación de sueño*

Diversos autores consideran que el mecanismo fisiopatológico primario en el trastorno bipolar asienta sobre las alteraciones de la regulación de los diferentes sistemas de neurotransmisión implicados en la enfermedad (Manji y Lennox, 2000; el Mallak y Huff, 2001; Berns y Nemeroff 2003, Sanacora y cols, 2003). Recientemente autores críticos con este planteamiento sugieren una revaloración nosológica que implique la búsqueda de nuevos fenotipos (Askland y Parsons, 2006). Por ello analizar la neurobiología del trastorno bipolar implica el análisis de diversas áreas de conocimiento desde un punto de vista integrador y relacionado con los aspectos fenomenológicos del

mismo (Akiskal, 2006). Intentar justificar la existencia de un trastorno tan complejo como el trastorno bipolar en base a hipótesis únicas o simplistas no parece un camino realista. Sin embargo es importante poder identificar las posibles alteraciones neurobiológicas que aparecen en el curso de la enfermedad bipolar para poder aportar más información a las hipótesis más integradoras. El estudio del sistema serotoninérgico que motiva la presente tesis intenta seguir este planteamiento.

2.2 Alteraciones Genéticas

El componente genético es un factor fundamental en el desarrollo de la patología. Se trata de una enfermedad genética de heterogeneidad no alelica con múltiples genes afectados en cada individuo y que no sigue las leyes mendelianas de transmisión. Esta circunstancia puede explicar las diferencias en cuanto a la magnitud de los síntomas y en el nivel de respuesta a los tratamientos psicofarmacológicos (Alda 2001). Estudios preliminares muestran que la transmisión de la enfermedad no depende del sexo del paciente.

Los estudios sobre gemelos y adopción proporcionan sólidas pruebas de la influencia genética en el trastorno bipolar tipo I. Es más frecuente en gemelos monocigóticos (80% para bipolar I y 78% para bipolar II) que en dicigóticos (20%) (Plomin y cols, 1991). En familiares de pacientes bipolares es 10 veces más frecuente el trastorno bipolar que en probandos de sujetos sanos. Si un padre tiene un trastorno bipolar la probabilidad de que un hijo lo padezca es del 25% y aumenta al 60% si los dos progenitores están afectados. Los familiares biológicos de primer grado presentan un incremento de tasas de trastorno bipolar I (4-24%), trastorno bipolar II (1-5%) y trastorno depresivo mayor (4-24%). Asimismo se ha observado una mayor penetrancia genética en aquellos casos de aparición temprana, ya que el porcentaje de familiares de primer grado con la enfermedad es del 20-30% si el paciente es un niño (o niña) pero disminuye al 10% si es adolescente y a un 3-14% si es adulto (American Psychiatric Association, 2002). Utilizando técnicas de análisis de supervivencia se ha constatado que el riesgo de desarrollar un trastorno bipolar o unipolar se incrementa una o dos veces con cada generación (Visscher y cols, 2001). Es decir el riesgo de desarrollar un trastorno bipolar o unipolar es de aproximadamente un 4% por cada año de nacimiento. Esto, en relación a un componente poligénico de varianza resulta en una heredabilidad aproximada de 0,52 en la edad de inicio. Por lo tanto parece evidente que la edad de inicio y el número de generaciones previas son altamente significativos desde el punto de vista genético (Tamayo y cols, 2004).

Estos datos constituyen evidencias claras acerca de la participación de una vulnerabilidad genética en el desarrollo de la enfermedad. No obstante no se ha podido identificar el mecanismo y ubicación concreta de estos genes de riesgo. Se han informado variaciones polimórficas en genes relacionados con los enzimas catecol-O-metil transferasa (COMT), monoaminoxidasa A (MAO-A) y el transportador de serotonina (5-HTT), por citar algunas de las más relevantes. La mayoría de estudios de ligamiento se han centrado en el estudio de regiones correspondientes a los cromosomas 4,5,8, 18 y 21 por lo que los factores de vulnerabilidad para desarrollar un trastorno bipolar se pueden encontrar en estas áreas (Mathews y cols, 2003). Se han implicado varias regiones del genoma humano como los locus 4p16, 5q-31, 12q24, 18q22, 18p11, 21q21 y 22q11 (Berretine y cols, 2001; Craddock y cols, 2001; Duffy y cols 2001, Escamilla 2001). Sin embargo ninguno de estos hallazgos se ha comprobado de manera definitiva aunque parece haber una tendencia a considerar los loci 5q31-33 y 18q22-23 como los de mayor riesgo para la enfermedad bipolar (Hong y cols, 2004). En los últimos años se ha puesto en marcha ambiciosos proyectos como el NIMH Genetics Initiative for Bipolar Pedigree (Ohtsuky y cols, 2002) y el proyecto Genoma Humano (Cowan y cols, 2002) que posiblemente permitan descifrar de manera específica los factores genéticos involucrados en la etiopatogenia, clínica, curso y tratamiento de la enfermedad.

2.3 Alteraciones Neuroquímicas

Las alteraciones neuroquímicas son relevantes, de forma especial el estudio de los sistemas de neurotransmisión, mecanismos de transducción intracelular y diversos factores neuromoduladores implicados en el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo (HHT) y en el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS). En este campo no se pueden olvidar las aportaciones que se han conseguido a través del conocimiento de los mecanismos de acción de los fármacos más utilizados en la enfermedad bipolar.

Desde un punto de vista neurobioquímico se han propuesto varias hipótesis para explicar la sintomatología del TB. Desde el concepto clásico de desequilibrio adrenérgico-colinérgico hasta otros más recientes como la disminución intraneuronal de sodio (Na⁺), la elevación del calcio (Ca⁺⁺) intracelular libre y elevaciones en los niveles de proteínas intraneuronales como el inositol trifosfato, las poteincinasas tipo C y otras. Incluso recientemente se ha planteado la participación de aminoácidos plasmáticos, sobre todo la glicina, en el desarrollo de los cuadros maníacos (Hoekstra

y cols, 2006). Entre todas estas hipótesis destaca la disregulación del sistema serotoninérgico como un elemento fundamental en la fisiopatología del trastorno bipolar. Las analizaremos en un apartado diferente dado que constituye el tema de esta tesis.

Las alteraciones de la neurotransmisión han ocupado un lugar central en la fisiopatología de la enfermedad. Trabajos clásicos y más recientes han puesto en evidencia la participación de diversos sistemas de neurotransmisión, fundamentalmente el sistema serotoninérgico, dopaminérgico, noradrenérgico, colinérgico y gabaérgico. Las conclusiones de diferentes trabajos sugieren un incremento del tono noradrenérgico y una hipofunción serotoninérgica como los datos más relevantes en el trastorno bipolar (Manji y Potter, 1997; Grunze y Walden, 2005) En la tabla 7 se recogen los hallazgos más consistentes en esta área.

Tabla 7. Sistemas de neurotransmisión y Trastorno Bipolar

<ul style="list-style-type: none"> • <i>Sistema Noradrenérgico</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento concentraciones MHPG en LCR durante manía • Fármacos noradrenérgicos pueden modificar el curso de la enfermedad • Incremento cociente MHPG/NA en TB
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Sistema Dopaminérgico</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Altas concentraciones HVA en LCR durante manía • Incremento DA-ori na previo a viraje maníaco • Fármacos anti dopami nérgicos mejoran cuadros maníacos • Agonistas dopami nérgicos (prami pexol) mejoran depresión bipolar
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Sistema Colinérgico</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento Ach en depresión bipolar • Disminución Ach en manía • Fisostigmina disminuye clínica manía • Fisostigmina produce depresión en eutímicos con litio y sujetos sanos • Agonista muscarínico (creolina) produce

	depresión en eutímicos con litio y sujetos sanos
<ul style="list-style-type: none">• <i>Sistema GABA</i>	<ul style="list-style-type: none">• Fármacos estabilizadores incrementan transmisión gabaérgica• Antidepresivos y TEC tienen efectos gabaérgicos• Alteraciones en unión benzodiazepínica con receptores GABA
<ul style="list-style-type: none">• <i>Sistema serotoninérgico</i>	<ul style="list-style-type: none">• Hipofunción serotoninérgica en manía y depresión (teoría permisiva)• Implicación en viraje• Fármacos estabilizadores tienen relación con sistema serotoninérgico

MHPG: 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol. LCR: Líquido cefalorraquídeo. NA: Noradrenalina. HVA: Ácido homovanílico. DA: Dopamina. Ach: Acetilcolina. TEC: Terapia Electroconvulsiva. GABA: Ácido gamma aminobutírico.

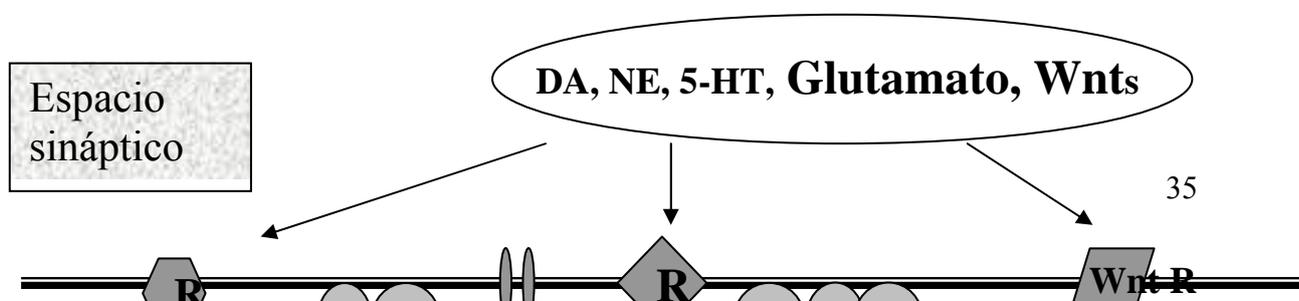
Janowsky y cols, 1973; Nurberger, 1983; Koslow y cols, 1983; Goodwin y col, 1990; Vieta y cols, 1992; Young, 1994; Joyce y cols, 1995; Goodnick, 1998; Crespo, 2000; Tamayo y cols, 2004; Dean y cols, 2004; Goldberg y cols, 2004;

Durante la última década, los avances logrados en las técnicas de biología molecular han permitido conocer con mayor detalle los mecanismos de las vías intracelulares de transducción de las señales. Los sistemas de transducción de señales intracelulares forman un complejo sistema de procesamiento de información que integra, amplifica y/o atenúa las señales recibidas del medio extracelular, como las hormonas implicadas en la regulación del estado de ánimo o los neurotransmisores, y responde modulando la expresión génica (Manji y cols, 2000; Nestler y cols, 2002). La importancia de los sistemas de transducción de señales radica en que actúan sobre genes implicados en la supervivencia celular, la apoptosis y la morfología celular (a través de la expresión de proteínas del citoesqueleto) y sobre fenómenos a largo plazo, como la plasticidad neuronal, la memoria celular y los efectos terapéuticos de los estabilizadores del estado de ánimo y los antidepresivos. Por este motivo los últimos estudios apuntan que los sistemas de transducción de señales intracelulares desempeñan un papel fundamental en la fisiopatología de la enfermedad bipolar.

Cuando un primer mensajero llega a la membrana celular postsináptica, interacciona con un complejo proteico llamado Proteína G cuya función es la de regular la cascada de segundos mensajeros. Existen dos tipos de proteínas G, las Gs o activadoras de señales, y las Gi o inhibidoras, ambas compuestas por 2 subunidades (α y $\beta\gamma$). A partir de las proteínas G se inician diferentes cascadas de señales intracelulares. Las dos principales vías implicadas en el trastorno bipolar son la vía de la adenilciclase y la del fosfatidilinositol (Figura 3). Los sistemas de segundos mensajeros acoplan un receptor neurotransmisor con un segundo mensajero intracelular como el AMP-c, el inositol fosfato o el óxido nítrico. Entre los sistemas de segundos mensajeros más estudiados destaca el sistema AMPc unido a proteínas G. Muchos de los efectos de los antidepresivos están mediados por este sistema.

La mayoría de investigaciones realizadas a nivel de estos mecanismos de transducción intracelular se han centrado en la depresión y en los mecanismos de acción de los antidepresivos (Gould y Manji, 2002). Han sido menos los trabajos dirigidos al trastorno bipolar sin embargo en los últimos años constituye una de las áreas de mayor crecimiento. En la literatura se encuentran referencias que avalan la presencia de alteraciones eléctricas en los sistemas intracelulares de pacientes bipolares (Bahrami y cols, 2005; Post y Wiess 2004). Avissar y Schreiber (1992) han propuesto la existencia de un sistema dinámico inestable en la fisiopatología de la enfermedad sobre una posible hiperactividad de las proteínas G (en forma de marcador de rasgo o de estado). Otros autores han propuesto que el tratamiento con litio puede atenuar la función de las proteínas G, lo que permite la estabilización del estado de ánimo (Gould y Manji, 2002). Otros fármacos con potencial acción estabilizadora, como la lamotrigina, pueden actuar a través de la reducción de la actividad de la adenil ciclase mediada por 5-HT1A (Vinod y Subhash, 2002).

Figura 3: Mecanismos de transducción intracelular (Modificado de Payne y cols, 2004)



El sistema del fosfoinositol es otro sistema de segundo mensajero que se puede relacionar con la fisiopatología del trastorno bipolar y el mecanismo de acción, sobre todo del litio (Flores y cols, 2004). El litio puede alterar el metabolismo y la degradación del fosfoinositol a través de la inhibición de la inositol monofosfatasa, a pesar de que en esta cuestión se han presentado algunos resultados discrepantes (Lenox y Watson, 1994). El calcio también parece desempeñar una función importante en la regulación de los procesos neuronales (Popoli et al, 2000). Desde los trabajos clásicos de Dubosky (1991) se ha observado que la concentración intracelular de calcio es significativamente mayor en los pacientes con trastorno bipolar no tratados que en los pacientes con depresión unipolar no tratados, lo que puede sugerir una hiperactividad de la liberación de calcio intracelular en el trastorno bipolar. Incluso y teniendo en cuenta que las concentraciones de calcio han sido similares en los pacientes con trastorno bipolar en situación de eutimia debido al tratamiento y en los sujetos control, se puede considerar que la elevación de las concentraciones

intracelulares de calcio pueden ser un marcador dependiente de estado en los pacientes con esta patología. Pese a estos datos los resultados de la utilización de los fármacos antagonistas del calcio en el trastorno bipolar han sido decepcionantes. No obstante las alteraciones en los sistemas de segundos mensajeros intervienen en la fisiopatología del trastorno o en los mecanismos de acción de los fármacos estabilizadores aunque un mejor conocimiento de su papel e interrelación con otros sistemas requiere más estudios.

Otra línea de investigación interesante se ha dirigido al estudio de los efectos de los estabilizadores sobre los elementos neurotróficos intracelulares, como el BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*). El BDNF parece regular el mantenimiento y la supervivencia de las neuronas en el cerebro así como influir en la remodelación de la arquitectura sináptica (Duman, 1998). Se ha visto que la estimulación de los receptores 5-HT₂ y de los receptores alfa 1-adrenérgicos puede incrementar la expresión funcional del BDNF. Este mismo efecto se puede observar tras la administración a largo plazo de diversos antidepresivos y las sesiones repetidas de terapia electroconvulsiva (Duman, 1994; Nibuya et al, 1995, 1996). Estas acciones pueden estar mediadas a través de la activación de la proteína CREB o bien, directamente, a través de receptores de membrana especializados (Duman, 1998). La investigación del papel de los factores intracelulares en los efectos de los estabilizadores o en la fisiopatología de la patología afectiva constituye una de las áreas de mayor crecimiento en la investigación de la neurobiología de los trastornos del estado de ánimo (Gould y Manji, 2002).

2.4 Alteraciones neuroendocrinas

Los trastornos del estado de ánimo se han relacionado con alteraciones neuroendocrinas específicas y altamente reproducibles. El mismo fenómeno ocurre a la inversa ya que diversos trastornos endocrinos se asocian a tasas de morbilidad psiquiátrica superiores a las habituales (Flores y cols, 2004). Tampoco se puede obviar que la secreción de las hormonas hipofisotróficas hipotalámicas está controlada por muchos de los neurotransmisores clásicos implicados en la fisiopatología del trastorno bipolar, como la serotonina, la noradrenalina o la acetilcolina por citar alguno de ellos. En la actualidad se considera que la depresión unipolar y en menor medida el trastorno bipolar, se asocian a múltiples alteraciones endocrinas, específicamente de los ejes HHS (eje hipotálamo hipofiso suprarrenal), HHT (eje hipotálamo hipofiso tiroideo) y de la GH (hormona del crecimiento) (Holsboer, 2000).

El eje HHS es el eje más estudiado en pacientes con trastornos afectivos. Constituye un elemento clave en la respuesta al estrés y coordina las respuestas endocrinas, conductuales, del sistema nervioso vegetativo e inmunitarias al estrés (Vale y cols, 1981; Swanson y cols, 1983). La hiperactividad del eje HHS, especialmente en pacientes con depresión bipolar, es una de las alteraciones neuroendocrinas más descritas. Implica al SNC (CRF), hipófisis (corticotropina) y glándulas suprarrenales (glucocorticoides) (tabla 8). Estas alteraciones se consideran marcadores de estado y en algunos casos, como la prueba de supresión a la dexametasona, se consideran índices predictores a nivel evolutivo aunque han sido más estudiados y parecen más específicos de los trastornos afectivos unipolares (Nemeroff y cols, 1991; Nelson y cols, 1997; Posener y cols, 2000; Flores y cols, 2004). Se ha descrito un incremento del cortisol plasmático tanto en fases depresivas como en fases maníacas (Cervantes y cols, 2001). El hipercortisolismo puede ser central en la patogenia de los síntomas depresivos y de las deficiencias cognitivas, que a su vez pueden ser el resultado de los efectos neurocitotóxicos de la concentración aumentada de cortisol. Cassidy y cols, (1998) han descrito un test dexametasona no supresor en los episodios maníacos y en los cuadros mixtos. Las alteraciones en el test de supresión con dexametasona Los episodios maníacos pueden ir precedidos de concentraciones aumentadas de ACTH y cortisol que se asocian a problemas cognitivos y alteraciones funcionales (Daban y cols, 2005). Datos recientes sugieren que los antagonistas de los receptores glucocorticoides, como la mifepristona, pueden constituir una estrategia válida en la enfermedad bipolar (Cousins y cols, 2005).

Tabla 8: Alteraciones del eje HHS en el Trastorno Bipolar

- Incremento de las concentraciones plasmáticas y en LCR de cortisol
- Aplanamiento de la variación diurna de las concentraciones plasmáticas de cortisol
- Ausencia de supresión de las concentraciones plasmáticas de glucocorticoides tras la administración de dexametasona

HHS: Eje hipotálamo hipofiso suprarrenal. LCR: Líquido cefalorraquídeo. .

Krishnam y cols, 1983; Evans y cols, 1983; Goodwin y cols, 1984; Stokes y cols, 1987; Kiriike y cols, 1988; Kennedy y cols, 1989; Swan y cols, 1992; Linkowsky y cols, 1994; ;

El eje HHT se ha evaluado con detalle en los pacientes con trastorno bipolar, no sólo desde una perspectiva fisiopatológica sino también terapéutica (Joffe y cols, 1993). Se ha descrito en la ciclación rápida la participación de un estado de hipotiroidismo subclínico que responde al tratamiento con hormona tiroidea (Bauer y cols, 1990). En la tabla 9 se recogen las alteraciones más relevantes del eje HHT en el trastorno bipolar. Las elevaciones de la TSH plasmática, las alteraciones en las respuestas de la TSH a la TRH y la ausencia del ritmo circadiano nocturno de la TSH constituyen los parámetros más significativos. En el trastorno bipolar se ha descrito una prevalencia mayor de lo esperada de anticuerpos antitiroideos microsómicos y antitiroglobulina. La presencia de estos anticuerpos antitiroideos no se debe al tratamiento con litio, aunque este puede exacerbar el proceso (Calabrese y cols, 1985).

Tabla 9: Alteraciones del eje HHT en el Trastorno Bipolar

- Incremento de las concentraciones plasmáticas basales de TSH
- Aplanamiento o ausencia del incremento nocturno en la concentración

plasmática de TSH

- Alteración en la respuesta de la concentración plasmática de TSH frente a la estimulación con TRH (aplanada o exagerada)
- Presencia de anticuerpos contra microsomas tiroideos o contra la tiroglobulina

HHT: Eje hipotálamo hipofiso tiroideo. TRH: Factor liberador de hormona tirotrópica.
TSH: Hormona tirotrópica .

Loosen y cols, 1982; Coddry y cols, 1983; Myers y cols, 1985; Lazarus y cols, 1986; Haggerty y cols, 1987;;Sacks y cols, 1988; Coutre y cols, 1988; Bauer y cols, 1990; Flores y cols, 2004

Las alteraciones del eje hipotálamo-hormona del crecimiento han sido más estudiadas en los trastornos afectivos unipolares, de forma especial la respuesta de la GH (hormona del crecimiento) a la estimulación con GRF (factor liberador de la hormona del crecimiento) y las alteraciones en los picos circadianos de secreción de GH. Se han observado discrepancias en los resultados a este nivel. En la depresión bipolar se ha descrito un incremento en la secreción diurna de la GH (Mendlewicz y cols, 1985) mientras en las fases maníacas se ha observado un aplanamiento de la secreción de GH estimulada por mecanismos adrenérgicos (Dinan y cols, 1991). Los datos correspondientes a otros ejes, como el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal son relativamente limitados y prácticamente centrados en los cuadros unipolares (Young y cols, 2001). Asimismo los estudios de la función pineal y los ritmos circadianos son escasos, heterogéneos y desde la perspectiva de la enfermedad bipolar se han ocupado fundamentalmente del trastorno afectivo estacional (entidad relacionada pero no específica del espectro bipolar). Las alteraciones neuroendocrinas relacionadas con el sistema serotoninérgico serán analizadas en el apartado correspondiente.

2.5 Alteraciones neuroanatómicas

En la última década mediante los estudios de neuroimagen se han notificado cambios estructurales y funcionales que aportan posibles datos sobre los mecanismos subyacentes de la enfermedad. Se ha constatado la existencia alteraciones neuroanatómicas como una dilatación ventricular, pequeñas lesiones hiperdensas subcorticales y una reducción del número, tamaño y densidad de células gliales y neuronas en varias regiones cerebrales como el lóbulo temporal, la amígdala o el hipocampo (Baumman y cols, 2002; Davidson y cols, 2002). Otros trabajos han encontrado una disminución del volumen de la sustancia gris prefrontal izquierda y el trastorno bipolar, concretamente las fases maníformes (Lopez-Larson y cols, 2002).

Sin embargo estos datos son inespecíficos y se encuentran en otras patologías mentales e incluso en situaciones de ausencia de un cuadro psiquiátrico. Por ello el desarrollo de los estudios funcionales han permitido delimitar estos fenómenos con mayor precisión. Los episodios maníacos se suelen asociar a un incremento en la actividad de las vías que se proyectan desde estructuras subcorticales como el cíngulo y el núcleo caudado hacia la corteza prefrontal (Blumberg y cols, 2000) mientras que los episodios depresivos se acompañan de una disminución en la actividad de las mismas estructuras (Strakowsky y cols, 2000). Otros resultados relevantes se hallan mediante el estudio de receptores del SNC. Se ha visto una disminución de la densidad de receptores dopaminérgicos D₁ en la corteza frontal mediante tomografía por emisión de positrones y el aumento de receptores D₂ en los ganglios basales de pacientes bipolares con síntomas psicóticos (Vieta y cols, 2005).

La edad de inicio de la enfermedad bipolar ha constituido un elemento implicado en algunas alteraciones neuroanatómicas descritas, por ejemplo la disminución del volumen total del núcleo caudado y más específicamente del área derecha que aparece en pacientes bipolares de inicio tardío (Beyer y cols, 2004). Otros autores han sugerido la existencia de alteraciones de la mielinización, especialmente a nivel del cuerpo calloso, lo que implica alteraciones a nivel de la comunicación interhemisférica (Brambilla y cols, 2004).

Evidencias recientes sugieren una mayor implicación de estructuras como la zona prefrontal, el cortex cingulado anterior y la amígdala mientras que las evidencias de la implicación del hipocampo parecen menos convincentes (Haldane y cols, 2004). Estos autores han constatado una disminución de la actividad del cortex prefrontal orbital y ventral durante los episodios y en la remisión de los mismos, a diferencia de la

amígdala que muestra un incremento de la actividad de manera persistente en pacientes bipolares. La actividad del cortex prefrontal dorsal y cíngulo anterior se encuentra estrechamente asociada a la existencia de síntomas afectivos. Estos hallazgos sugieren que una interacción anormal entre amígdala y cortex orbitofrontal/ventral juega un papel fundamental en la fisiopatología del trastorno bipolar.

Pese al papel relativamente inespecífico que parece jugar el hipocampo continua siendo una de las estructuras anatómicas más estudiadas, principalmente en estudios postmortem. Estos estudios suelen hallar una menor densidad sináptica y menor plasticidad neuronal de esta estructura en pacientes bipolares (Knable y cols, 2004). También se han descrito alteraciones en la estructura citoarquitectónica del cortex cíngulo anterior (concretamente en las capas 5 y 6) caracterizadas por la disminución del tamaño del cuerpo neuronal y un aumento de la densidad neuronal (Chana y cols, 2004). Incluso se han puesto de manifiesto signos de apoptosis y necrosis de células oligodendrogliales semejantes a las que aparecen en la esquizofrenia (Uranova y cols, 2004). Trabajos realizados en población infanto-juvenil han encontrado alteraciones en estructuras fronto-límbicas semejantes a las descritas en adultos a excepción de la amígdala (Caetano y cols, 2005).

En resumen las alteraciones estructurales encontradas en el trastorno bipolar se presentan en regiones cerebrales específicas que participan en el control del estado de ánimo y en la regulación cognitiva, como son algunas estructuras de la corteza prefrontal (sobre todo cíngulo anterior y la corteza prefrontal dorsolateral –DLPFC-), la amígdala, la circunvolución temporal superior (CTS) y el cuerpo caloso. Estas anomalías representarían una red anterior-límbica alterada con una disrupción de la comunicación inter e intrahemisférica, y subyacente al trastorno bipolar (Brambilla y cols, 2005). La inestabilidad afectiva de la enfermedad se puede relacionar con mecanismos neuronales y con alteraciones en la regulación y el control de la actividad cerebral en diversas regiones del SNC (Phillips, 2005). Pese a estos hallazgos persisten muchos interrogantes en la implicación específica de estas alteraciones neuroanatómicas y neurofuncionales así como el papel que juegan en el inicio y desarrollo de la enfermedad bipolar.

2.6. Neurofisiología

La neurofisiología se dedica al estudio de la fisiología del SNC mediante el análisis de registros electroencefalográficos. Los estudios mediante electroencefalografía convencional (EEG) han mostrado pocas alteraciones y con escasa implicación en la fisiopatología del trastorno (El-Badri y cols, 2001). Sin embargo el estudio de las alteraciones neurofisiológicas del sueño de los pacientes bipolares constituye un campo de investigación mas fructífero. Los trastornos del sueño son característicos de los trastornos bipolares, tanto en las fases agudas (el insomnio, la hipersonmia o la disminución de la necesidad de sueño constituyen síntomas con relevancia clínica) como en los periodos intercrisis (especialmente relacionadas con las recaídas). El sueño se ha estudiado mediante registros polisomnográficos que consisten monitorizaciones electroencefalográficos completas durante el sueño. Este registro también puede recoger diversas funciones fisiológicas como el ritmo respiratorio, platismografías y otras. Se ha detectado un perfil específico de las depresiones melancólicas (subtipo clínico más frecuente en la depresión bipolar). Las características mas importantes de este subtipo clínico son el acortamiento de la latencia REM y el incremento de la densidad REM. Estas características se han relacionado como posibles indicadores de bipolaridad, especialmente en cuadros depresivos de inicio precoz. (Crespo y cols, 1999). Estas alteraciones del sueño se relacionan con la desincronización del reloj biológico interno que puede jugar un papel relevante en el inicio de los cuadros depresivos bipolares, sobre todo en los de perfil clínico melancólico o endógeno.

Otros estudios neurofisiológicos se han centrado en el análisis de los potenciales evocados. Se han encontrado reducciones en la amplitud del potencial auditivo P50 en pacientes deprimidos y maníacos, así como incrementos de la respuesta somatosensorial primaria para amplitudes cortas y reducida para amplitudes mayores en fases maníacas (Josiassen y cols, 1998). Otros estudios han encontrado alteraciones más inespecíficas como una variación contingente alterada y una disfunción en hemisferios no dominantes (Oluboka y cols, 2002) pero estas investigaciones, al igual que el estudio de los potenciales evocados, no han obtenido conclusiones contrastadas hasta la fecha.

Un fenómeno neurofisiológico interesante en la fisiopatología del trastorno bipolar se relaciona con el mecanismo del kindling o sensibilización. Este planteamiento intenta integrar los hallazgos neurobiológicos con la vulnerabilidad genética y los factores psicosociales y terapéuticos. Krapelin fue uno de los primeros

autores en señalar que el estrés psicológico puede precipitar los episodios iniciales de manía y que los episodios posteriores ocurren de forma espontánea. Esta hipótesis sugería la participación de mecanismos neuronales intrínsecos, observación retomada en los trabajos de Post y cols (1997, 2002). Estos autores postulan el fenómeno del kindling (fenómeno “encendido”) como uno de los mecanismos subyacentes a las recaídas, tanto en su inicio como en su evolución. Este fenómeno observado en modelos animales consiste en que un estímulo sub-umbral repetido acaba desencadenando una respuesta concreta que posteriormente se independizará de la existencia del estímulo. En buena lógica el kindling se ha de relacionar con alteraciones neuroquímicas, neurofuncionales y neuroanatómicas a diversos niveles pero cuyo conocimiento puede contribuir a profundizar en el estudio neurobiológico del trastorno bipolar.

3. SISTEMA SEROTONINERGICO

3.1 Anatomía del sistema serotoninérgico

El cerebro humano consta de unos 100.000 millones de neuronas que pueden efectuar unos 1000 contactos sinápticos cada una, lo que lleva a una cifra aproximada de 10^{14} posibles sinapsis (Artigas y Suñol, 2005). Esta gran complejidad requiere la existencia de mediadores intracelulares dentro de los diversos sistemas de comunicación celular de los seres vivos. En el sistema nervioso central los principales mediadores químicos se corresponden con aminoácidos (glutamato, ácido gamma-aminobutírico: GABA...), neurotransmisores aminérgicos (serotonina, acetilcolina, catecolaminas...), péptidos y otros compuestos como el óxido nítrico, o la adenosina por ejemplo. La serotonina es uno de los neurotransmisores aminérgicos más relevantes. Actúa sobre todo a través de receptores metabotrópicos y efectúa señales moduladoras de gran importancia en el ajuste fino de las señales que circulan por los circuitos cerebrales. (Wilson y Moliver, 1991a, 1991b, Hornung 2003, Artigas y Suñol, 2005)

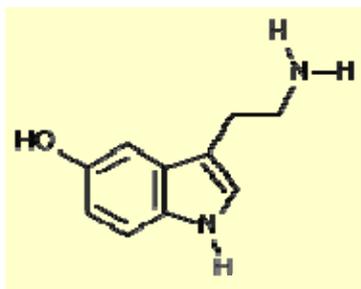


Figura 4: Fórmula 5-HT

La serotonina también conocida como indolalquilamina 5-hidroxitriptamina (5-HT), fue inicialmente identificada por el interés de sus efectos cardiovasculares aunque posteriormente se han conocido sus acciones sobre el SNC (Brodie y Shore, 1957). La mayor parte de la 5-HT del organismo se produce y actúa a nivel de las células enterocromafines del intestino, mastocitos y plaquetas. Sólo un 1-2% se localizan en el sistema nervioso central (SNC). En 1964, Dahltröm y Fuxe utilizando la técnica de histofluorescencia de Falck-Hillarp, observaron que la mayoría de cuerpos serotoninérgicos se encontraban en los grupos de cuerpos celulares conocidos como núcleos del rafé. Dahltröm y Fuxe describieron nueve grupos de cuerpos celulares que contienen serotonina, a los que ellos designaron desde B₁ hasta B₉, y que se

corresponden en su mayor parte con el núcleo de Raphe. En la actualidad se conoce que la mayoría de los somas neuronales serotoninérgicos cerebrales se sitúan en el tronco encefálico, en la línea media o en sus proximidades, constituyendo los núcleos del rafe. Los núcleos del rafe se pueden dividir según su distribución, principales proyecciones y origen genético. Hay un grupo rostral o superior, confinado al mesencéfalo y puente superior, con proyecciones dirigidas al cerebro anterior. El grupo caudal o inferior se extiende desde la zona inferior del puente hasta la médula espinal, con proyecciones hacia la zona caudal del tronco del encéfalo y hacia la médula espinal. El grupo rostral está integrado por cuatro núcleos principales, responsables de la producción del 85% de la serotonina cerebral: núcleo caudal lineal (NCL), núcleo dorsal del rafe (NDR), núcleo medial del rafe (NMR) y núcleo supraleminiscal (NSL). En estas estructuras se aprecia un gran nivel de arborización. El grupo caudal está integrado por tres núcleos: núcleo del rafe magno (NRMa), núcleo del rafe oscuro (NRO) y núcleo del rafe pálido (NRP) asimismo hay una población neuronal situada en la formación reticular lateral.

Las neuronas serotoninérgicas se distribuyen prácticamente hacia todas las áreas del SNC. Sin embargo su inervación es muy regionalizada y es la más larga y más densa del cortex cerebral. Configura el mayor y más complejo sistema eferente del cerebro humano. Las vías de proyección serotoninérgica forman dos grandes sistemas, que constituyen las eferencias de los núcleos serotoninérgicos:

1) Ascendente: Las proyecciones eferentes del grupo rostral forman dos bandas ascendentes paralelas, el tracto dorsal que forma parte del haz longitudinal dorsal de Schütz y el tracto ventral que asciende a través del tegmento mesencefálico. Ambos se unen y mezclan en el diencefalo caudal dando lugar a dos haces principales. Uno se dirige a la capsula interna para terminar en el cortex cerebral lateral. El otro inerva el hipotálamo, el cerebro anterior basal, la amígdala, el cortex cerebral medial y parte del hipocampo (Datiche y cols, 1995; Hornung, 2003). Los axones de las neuronas serotoninérgicas de los NDR y NMR se distribuyen de forma desigual por el cerebro así el NDR proyecta hacia áreas motoras preferentemente mientras que el NMR lo hace hacia zonas límbicas. Sin embargo, salvo algunas excepciones, todas las áreas cerebrales reciben aferencias de ambos núcleos, aunque con diferentes densidades. Los NDR y NMR son morfológica y funcionalmente diferentes. Los NMR se organizan de forma difusa y ejercen una influencia global no específica sobre la excitabilidad y el arousal mientras que los NDR están mucho más organizados y ejercen una acción inhibitoria o excitatoria altamente selectiva. Estas neuronas son más sensibles a procesos de autoinhibición a través de receptores del tipo 5HT_{1A} y a neurotoxinas.

Estas diferencias condicionan el distinto papel de ambos núcleos en el control de las funciones serotoninérgicas.

2) Descendente: Las proyecciones eferentes del grupo caudal terminan en núcleos motores somáticos viscerales y en la formación reticular troncoencefálica. Descienden formando dos haces paralelos en la médula espinal (tracto dorsolateral y tracto ventromedial) donde participan en el control de la nocicepción y en la regulación de la actividad motora.

Los núcleos del rafe reciben proyecciones de diversas estructuras que constituyen las aferencias de estos núcleos serotoninérgicos:

- 1) Grupo rostral. Los NDR y NMR reciben múltiples proyecciones, sobre todo del sistema límbico. Estas se clasifican en base al neurotransmisor que contienen: aferencias glutamatérgicas, gabaérgicas, noradrenérgicas, histaminérgicas, neuropeptídicas y dopaminérgicas.
- 2) Grupo caudal. Recibe aferencias de los núcleos hipotalámicos, la sustancia gris periacueductal dorsolateral y ventrolateral, el núcleo central de la amígdala, la stria terminalis y la formación reticular medular y aferencias sensoriales viscerales. (Para revisión ver: Wilson y Moliver, 1991a, 1991b, Hornung 2003, Artigas y Suñol, 2005, Alvarez 2005)

Morfológicamente las neuronas serotoninérgicas son diversas aunque tienden a presentar dendritas con pocas ramificaciones, largas y primitivas. Según su tamaño y árbol dendrítico se han caracterizado cinco tipos diferentes. Por lo que respecta a sus proyecciones, las del núcleo dorsal poseen axones finos, no mielinizados, con terminales axónicos pequeños, redondos o alargados (fibras D). Por el contrario, los axones de las neuronas del núcleo medial son más gruesos, mielinizados y con terminales redondeados de mayor tamaño, que efectúan contactos sinápticos (fibras M). (Siegel, 1999). Funcionalmente las neuronas de ambos núcleos son también distintas, ya que las del núcleo dorsal son más sensibles a procesos de autoinhibición a través de receptores del tipo 5-HT_{1A} y a neurotoxinas que las del núcleo medial (Corvaja y cols, 1993; Artigas y Suñol, 2005).

3.2. Fisiología del Sistema Serotoninérgico

Las neuronas serotoninérgicas presentan un patrón de descarga lento y regular (1-3 Hz) con espigas dependientes de corrientes de Na⁺ y Ca⁺⁺. Tras la espiga se produce un periodo refractario largo, responsable de su baja frecuencia y regularidad. En animales de experimentación se ha comprobado como el patrón de descarga depende fundamentalmente del estado de activación del animal y sólo se altera por estímulos muy específicos. Si el animal entra en fase de reposo el ritmo de descarga de las neuronas serotoninérgicas se reduce, cesando en su totalidad en la fase del sueño REM (Jacobs, 1992). En periodos de actividad, dichas neuronas cesan su descarga de forma inmediata cuando se producen determinados estímulos sensoriales, pero su ritmo no se altera frente a situaciones de estrés. Este tipo de estudios electrofisiológicos ha llevado a proponer que la 5-HT mantendría un tono basal de activación del encéfalo durante los periodos de vigilia, que no sería necesario durante el sueño.

El sistema de autorregulación del sistema serotoninérgico se halla mediatizado por diversos factores. Uno de ellos es el transportador de serotonina (5-HTT) que juega un papel relevante en esta función de homeostasis. La relación del 5-HTT con la serotonina de la hendidura sináptica determina la magnitud y la duración de la señal post-sináptica, ejerciendo un papel clave en el control fino de la transmisión serotoninérgica. Otro factor son unos autorreceptores, concretamente la neurona serotoninérgica dispone de receptores presinápticos 5HT_{1A}, autorreceptores somatodendríticos que, al detectar la presencia de 5-HT provocan la supresión del flujo de impulsos neuronales y por tanto inhiben la liberación de 5-HT (Hoyer y cols, 2002). Asimismo la renovación continua de receptores confiere una gran flexibilidad para adaptar su respuesta al medio extracelular y a los requerimientos internos (Murga y Mayor, 1996). La presencia continua de concentraciones anormalmente elevadas de una molécula, en este caso la 5-HT, produce un aumento de la respuesta en la célula diana. Mediante un proceso que tiende a mantener constante la respuesta, el número de receptores y/o su afinidad por el ligando disminuye en la célula, dando lugar a una atenuación en la respuesta a pesar de la persistencia de una elevada concentración del ligando. Este proceso se conoce como regulación descendente (*down-regulation*). Están implicados procesos de fosforilación, desacoplamiento del receptor a la proteína G, internalización y/o degradación de la molécula receptora y reducción en la expresión génica de proteínas receptoras. Por el contrario, concentraciones bajas de ligando producen una regulación ascendente (*up-regulation*), de manera que la célula se adapta aumentando el número y sensibilidad de sus receptores de membrana. En

el proceso de autorregulación no sólo intervienen estos factores. Se ha encontrado un control por aferencias y mediado por neurotransmisores. Así las proyecciones noradrenérgicas interactúan con las neuronas serotoninérgicas provocando acciones contrarias sobre la liberación de 5-HT (Stahl, 2002). Estas pueden ser inhibitorias por medio de interacciones axoaxónicas (axones noradrenérgicos con terminales axónicos serotoninérgicos) y de heteroreceptores alfa 2, receptores localizados en el terminal axónico serotoninérgico que al ser estimulados inducen una retroalimentación negativa. También pueden ser excitatorias, a través de interacciones axodendríticas (axones noradrenérgicos-cuerpos celulares y dendritas serotoninérgicos) y receptores alfa 1 localizados en los somas neuronales serotoninérgicos que al ser estimulados, producen una retroalimentación positiva.

3.3 Funciones del sistema serotoninérgico

La amplia distribución de las vías serotoninérgicas, la multiplicidad de sus receptores y la variada interrelación que presentan con otros sistemas de neurotransmisión sugieren la participación de la 5-HT en funciones muy diversas (Lesch y cols, 1993; Lucki y cols, 1998). La 5-HT parece jugar un papel modulador o potenciador/inhibidor más que iniciador en diversas funciones. Incluso tampoco parece ser responsable único de algún proceso fisiológico concreto (Spooon, 1992). La 5-HT se ha involucrado en funciones como el sistema de control del ciclo sueño-vigilia, la regulación del estado de ánimo, la disminución de la sensibilidad al dolor, la regulación del apetito y de otras funciones como la agresividad o la sexualidad (tabla 10). Diversos datos avalan estos aspectos. Por ejemplo animales tratados con p-clorofenilalanina, inhibidor de la síntesis de 5-HT presentan alteraciones del sueño. Otro ejemplo, la lesión de las neuronas serotoninérgicas con 5,7 hidroxitriptamina (análogo serotoninérgico de la 6-hidroxidopamina) causa activación motora y un marcado incremento de la irritabilidad y de la agresividad. Por otra parte mediante fármacos específicos para los distintos subtipos de receptores serotoninérgicos se ha podido demostrar que la 5-HT participa en el control de la temperatura así el aumento de la misma se relaciona con los receptores 5-HT2 y la reducción mediante los receptores 5-HT1A. Por otra parte, la mayor parte de fármacos usados en el tratamiento de la depresión y diversos ansiolíticos son compuestos con una acción selectiva sobre las neuronas serotoninérgicas o que actúan en receptores serotoninérgicos post-sinápticos.

Las neuronas serotoninérgicas establecen múltiples contactos con otras neuronas, modulando su respuesta. Así por ejemplo pueden inhibir las neuronas

noradrenérgicas del locus coeruleus y regulan el número y función de los receptores beta-adrenérgicos. Además las neuronas dopaminérgicas poseen receptores serotoninérgicos que controlan la liberación de dopamina en el striatum. En síntesis, la interacción entre la serotonina y otros neurotransmisores le permite poseer una acción reguladora en funciones tan diversas como el ánimo, el estado de alerta, el pensamiento, el apetito, el ciclo sueño-vigilia, la nocicepción, las funciones endocrinas y los ritmos biológicos circadianos.

En resumen se observa que la 5-HT interviene en una amplia variedad de funciones fisiológicas cuyas alteraciones aparecen con relativa frecuencia en muchos trastornos mentales. Por este motivo se ha implicado al sistema serotoninérgico en la etiopatogenia de varios trastornos psiquiátricos como la depresión, la ansiedad, la esquizofrenia, el trastorno bipolar, el trastorno obsesivo compulsivo, el trastorno de angustia, la fobia social, los trastornos por control de impulsos y los trastornos de conducta alimentaria. También se han descrito alteraciones serotoninérgicas en múltiples patologías somáticas como la hipertensión arterial, la hipertensión pulmonar, los cuadros de náuseas/vómitos, la migraña, el dolor de diversas etiologías y el síndrome de colon irritable (Hoyer, 2002).

Tabla 10. Funciones del Sistema Serotoninérgico

<ul style="list-style-type: none">• <u>Homeostasis</u>	<ul style="list-style-type: none">• Control fisiológico vigilia en ciclo sueño• Control de la temperatura• Activación 5-HT suprime ingestas• Disminución actividad 5-HT produce hiperfagia con estímulos concretos
<ul style="list-style-type: none">• <u>Función Neuroendocrina</u>	<ul style="list-style-type: none">• Modula la producción hormonal hipofisaria: incremento actividad 5-HT se relaciona con incremento de la producción de cortisol, ACTH, oxitocina, renina y prolactina
<ul style="list-style-type: none">• <u>Neurogénesis</u>	<ul style="list-style-type: none">• Regulación actividad morfogénica durante el desarrollo del SNC• Favorece proliferación, migración y diferenciación celular• Favorece producción factores neurotróficos
<ul style="list-style-type: none">• <u>Efectos Neuropsicológicos</u>	<ul style="list-style-type: none">• Relación con alteraciones de la sensopercepción (efectos LSD)• 5-HT favorece estabilidad emocional

- Efectos Conductuales
- Posible relación con cognición ¿?
- Disminución función 5-HT: incremento del comportamiento sexual y de conductas sociales de aproximación
- Disminución función 5-HT: disminución de las conductas de evitación, vigilancia y aislamiento social

5-HT: Serotonina. ACTH: Hormona adrenocorticotropa.

-; Goodwin y col, 1990; Spoon, 1992; Rubenstein et al, 1998; Van de Kar et al, 2001; Jorgensen et al, 2001; Artigas y Suñol, 2005; Alvarez, 2005,

3.4 Síntesis, metabolismo y sinapsis del sistema serotoninérgico

El elemento precursor en la síntesis de 5-HT es el L-triptófano, un aminoácido que procede principalmente de la dieta y que atraviesa la barrera hemato-encefálica mediante el uso de un transportador de aminoácidos neutros de gran tamaño. Tras un primer paso de hidroxilación (paso limitante) mediante la enzima triptófano-hidroxilasa (Trp H) se produce 5-hidroxitriptófano que se descarboxila rápidamente a 5-HT mediante la descarboxilasa de ácidos aromáticos (DAA). Ambas enzimas se han clonado y se ha estudiado la distribución de sus ARN-m mediante hibridación in situ. Mientras que la Trp H está restringida a las neuronas serotoninérgicas, la DAA está presente en neuronas serotoninérgicas y catecolaminérgicas. La Trp H es la enzima limitante en la biosíntesis de 5-HT. Los polimorfismos de esta enzima han sido investigados en distintas enfermedades psiquiátricas pero con resultados contradictorios hasta la fecha. La hidroxilación del 5-hidroxitriptófano es el paso

decisivo en el control de los niveles de 5-HT cerebral. Así la inhibición de un 80% en su actividad enzimática produce una disminución rápida de los niveles de 5-HT mientras la actividad de esta enzima no parece afectarse por un exceso en el almacenamiento de la 5-HT o de su metabolito.

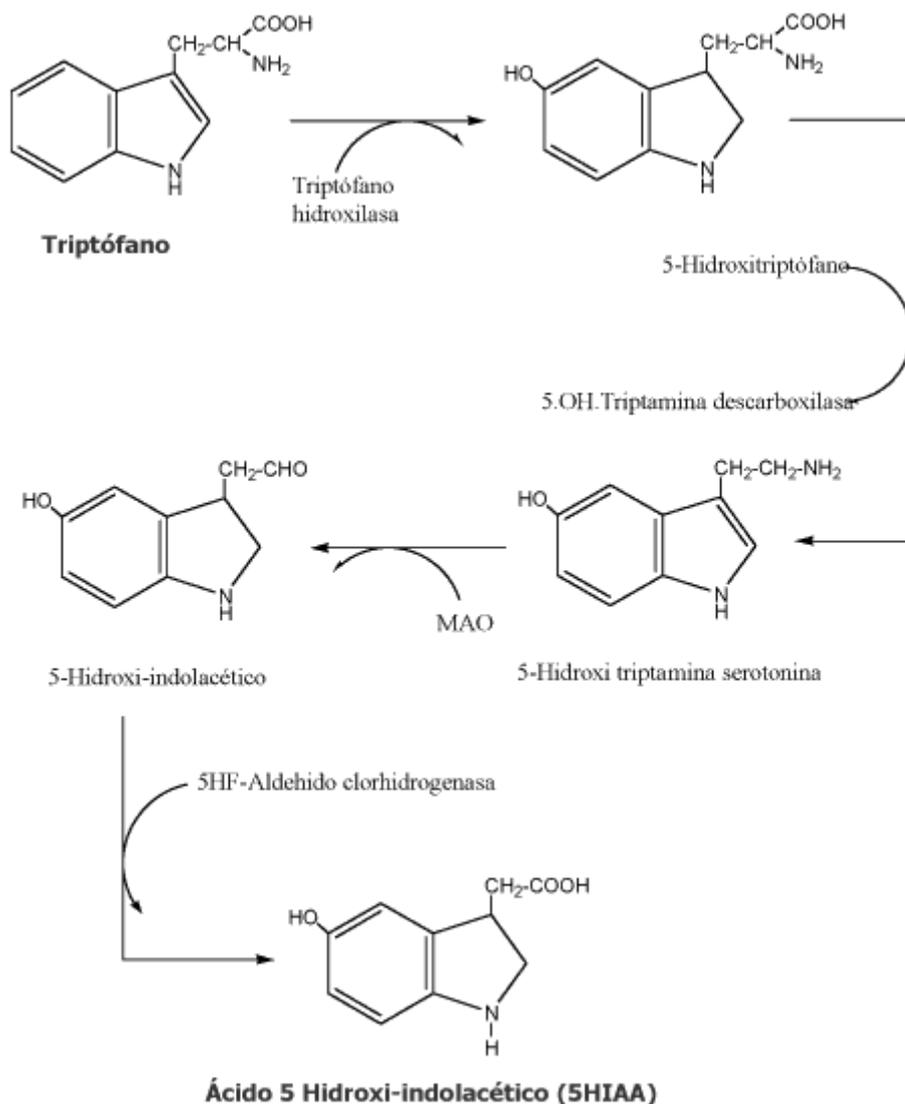
La transmisión sináptica a través de la mayoría de las sinapsis del cerebro es el resultado de la interacción de los neurotransmisores liberados del terminal presináptico con los correspondientes receptores postsinápticos. La activación de estos receptores se traduce en la generación de señales eléctricas, es decir en alteraciones del potencial de membrana. Enunciados como mera hipótesis hace más de 100 años, los receptores de los transmisores, y algunas hormonas, han adquirido una realidad molecular precisa en los últimos tiempos. En el caso concreto de la 5-HT, tras la síntesis se almacena en vesículas sinápticas mediante un transportador vesicular con once dominios transmembrana. Este mecanismo es sensible a reserpina y se parece al de las neuronas dopaminérgicas. La llegada del impulso eléctrico al terminal produce la entrada de calcio a través de canales sensibles al voltaje, el anclaje de las vesículas a la pared del terminal y la liberación del contenido de la vesícula. La liberación de 5-HT en el cerebro anterior es un proceso dependiente de la frecuencia de descarga. Así, la inhibición de la actividad eléctrica en los núcleos del rafe se traduce en una reducción de la liberación de 5-HT en las áreas inervadas. La liberación de la 5-HT a la hendidura sináptica activa los lugares de unión específicos de los receptores postsinápticos, pero además produce una hiperpolarización de los autorreceptores somatodendríticos, especialmente el 5-HT_{1A} que frenan la liberación del neurotransmisor (Strüder y Weicker, 2001).

La mayor parte de los terminales serotoninérgicos no forman sinapsis en diversas áreas cerebrales (rafe, corteza, hipocampo). Estudios mediante microscopía electrónica sugieren que alrededor de tres cuartas partes de los terminales serotoninérgicos liberan 5-HT al espacio extracelular sin efectuar contactos sinápticos. La 5-HT liberada actúa de una manera paracrina y se difunde a través del espacio intersticial activando receptores presentes en neuronas vecinas. Este carácter difuso va aparejado con una distribución altamente estructurada de sus terminales sinápticos. Por otra parte se ha visto la presencia en la corteza cerebral de sinapsis serotoninérgicas discretas en las que se hallan presentes receptores de tipo 5-HT₂, lo que indica la coexistencia de ambos tipos de transmisión en las mismas áreas. (Artigas y Suñol, 2005).

La 5-HT al igual que las catecolaminas, es metabolizada por la enzima monoaminoxidasa (MAO). El camino primario catabólico para la 5-HT es la

desaminación oxidativa por la enzima MAO. La enzima MAO convierte la 5-HT en 5-hidroxi-indolacetaldehído, y este producto es oxidado por una aldehído deshidrogenasa dependiente de NAD⁺ para formar ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA). Hay al menos dos isoenzimas de MAO, denominadas como tipo A y tipo B. Estas isoenzimas son flavoproteínas de membranas mitocondriales externas en neuronas, glia y otras células. Existen inhibidores selectivos de cada forma de MAO, por ejemplo clorgilina o maclobemida para el tipo A o deprenil para el tipo B. El cerebro humano contiene más tipo B, que tipo A. Es interesante que los cuerpos celulares de la serotonina contienen predominantemente MAO tipo B, así los nervios serotoninérgicos (al menos, los somas) contienen la forma de MAO (tipo B) que no metaboliza preferentemente 5-HT. Esto ha llevado a la hipótesis de que la MAO tipo B en las neuronas serotoninérgicas, impide a la célula la acumulación de varios substratos naturales (ej., dopamina) que puede interferir con el almacenamiento, liberación y recogida de 5-HT.

Figura 5: Metabolismo de 5-HT



3.5 Transportador de serotonina

Los efectos sinápticos de muchos aminoácidos y neurotransmisores monoaminérgicos, incluida la 5-HT, son determinados por unión de estas moléculas a proteínas específicas de transporte. Así la interrupción de los efectos de la 5-HT en la

hendidura sináptica se debe en gran medida a un proceso de recaptación activa mediada por el transportador de 5-HT. Este control de la concentración extracelular de 5-HT se realiza mediante un transporte de alta afinidad, dependiente de Na⁺ y energía, similar al descrito para la noradrenalina y la dopamina (Andres y cols, 1993). La estructura del transporte de serotonina es bastante diferente de la estructura de los receptores asociados a la proteína. El 5-HTT es diana de un gran número de fármacos utilizados en el manejo terapéutica de la depresión. Por ejemplo moléculas que inhiben de forma selectiva la recaptación de 5-HT como la fluoxetina o la sertralina, son ampliamente usados como antidepresivos. La presencia específica del 5-HTT en terminales ha contribuido al estudio detallado de la inervación serotoninérgica mediante técnicas autorradiográficas.

La administración de imipramina tritiada (3H-imipramina), paroxetina tritiada (3H-paroxetina), citalopran triatiado (3H-citalopran) y nitroquizapina tritiada (3H-nitroquizapina) han revelado la existencia de sitios de unión en preparaciones de membrana de cerebros de rata y otras especies así como en tejidos periféricos y plaquetas. Estos productos unidos a los sitios de unión en cerebro y plaquetas son desplazados por otros antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Estos sitios de unión corresponden a las bombas recaptadoras de serotonina, ubicadas en diversos lugares del SNC.

3.6 Receptores Serotoninérgicos

La existencia de dos receptores distintos de 5-HT se propuso en 1957 para explicar principalmente el fenómeno de los efectos contrapuestos inducidos por este neurotransmisor en referencia a la mediación colinérgica de la contracción del músculo liso (Gaddum y Picarelli, 1957). En la actualidad, la aplicación de técnicas precisas de clonación molecular, farmacológicas y bioquímicas han permitido caracterizar siete familias de receptores serotoninérgicos, muchas de las cuales incluyen a su vez diferentes subtipos (tabla 11).

La incorporación progresiva de nuevos receptores puede explicar, parcialmente, la multiplicidad de efectos atribuidos al sistema serotoninérgico, al tiempo que complica el descubrimiento de los mecanismos neurales subyacentes (Boess y cols, 1994). Los mecanismos farmacodinámicos de diversos fármacos antidepresivos se han relacionado con los receptores serotoninérgicos (Sthal y cols, 1993). Los receptores se diferencian en cuanto a su distribución en el SNC, estructura,

localización presináptica y/o postsináptica, farmacología y sistema de segundo mensajero (tabla 12). Excepto el receptor 5-HT3 que forma un canal iónico dependiente de ligando, el resto de receptores de 5-HT pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas G (Peroutka, 1997). Entre ellos, los receptores 5-HT1 están acoplados negativamente a la adenilato ciclasa mientras los 5-HT4 a 5-HT7 se acoplan de forma positiva. Por último los receptores 5-HT2 activan la fosfolipasa C (Barnes y Sharp, 1999).

En la figura 6 se recoge la evolución de las secuencias proteicas de los diferentes receptores serotoninérgicos mediante programas de análisis genético. El estudio de los receptores serotoninérgicos se ha realizado principalmente en roedores y mediante la localización de los ARN-m correspondientes a los propios receptores. Los estudios en humanos han demostrado distribuciones del ARNm de receptor similares a las detectadas en roedores.

Tabla 11. Clasificación de Receptores Serotoninérgicos (Hoyer y cols, 1994; 2002)

	<i>Nombres previos</i>	<i>Agonistas Selectivos</i>	<i>Antagonis Selectivos (pKB)</i>	<i>Radio ligandos</i>	<i>Efectores proteínas G</i>	<i>Localiz gen/cromosom a</i>
--	------------------------	-----------------------------	-----------------------------------	-----------------------	------------------------------	-------------------------------

5-HT_{1A}	-	8-OH-DPAT	WAY100635 (8.7)	(³ H) WAY100635 (³ H) 8-OH-DPAT	Gi/o	HTR1 _A /5q112-q13
5-HT_{1B}	5-HT _{1DBeta}	Sumatriptan L694247	GR 55562 (7.4) SB 224289 (8.5) SB 236057 (8.9)	(¹²⁵ I) GTI (¹²⁵ I) CYPC (³ H)Sumatriptan (³ H)GR 125743	Gi/o	HTR1 _B /6q13
5-HT_{1D}	5-HT _{1Dalfa}	Sumatriptan DNU109291	BRL 15572 (7.9)	(¹²⁵ I) GTI (³ H)Sumatriptan (³ H)GR 125743	Gi/o	HTR1 _D /1p34.3-36.3
5-HT_{1E}	-	-	-	(³ H) 5-HT	Gi/o	HTR _E /3p11-pl4.1
5-HT_{2A}	D/5-HT2	DOI	Ketanserina (8.5-9.5) MDL100907 (9.4)	(¹²⁵ I) DOI (³ H)Ketanserina (³ H)MDL100907	Gq/11	HTR2 _A /13q14-q21
5-HT_{2B}	5-HT _{2F}	Bw723C86	SB200646 (7,5) e SB204741 (7.8)	(³ H) 5-HT	Gq/11	HTR2 _B /2q36.3-q37.1
5-HT_{2C}	5-HT _{1C}	Ro600175	Mesulergine (9.1) SB242084 (9.0) RS102221 (8.4)	(¹²⁵ I) LSD (³ H)Mesulergine	Gq/11	HTR2 _C /Xq24
5-HT₃	M	SR 57227 m-clorofenil- biguanida	Granisetron (10) Ondasetron(8-10) Tropisetro(10-11)	(³ H)(S)-Zacopride (³ H)Tropisetron (³ H)Granisetron (³ H)GR65630 (³ H)LY278584	Gq/11	HTR3/11q23.1-q23.2
5-HT₄	-	BIMU 8 R 5 67506 ML 10302	GR113808(9-9.5) SB204070(10.8) RS100235(11.2)	(¹²⁵ I)SB207710 (³ H)GR113808 (³ H)RS57639	Gs	HTR4/5q31-33
5-HT_{5A}	5-HT _{5alfa}	-	-	(¹²⁵ I) LSD (³ H) 5-CT	Gi/o	HTR5 _A /7q36.1
5-HT_{5B}	-	-	-	(¹²⁵ I) LSD (³ H) 5-CT	No identificado	HTR5 _B /2q11-q13
5-HT₆	-	-	Ro630563(7.9) SB271046(7.8) SB357134(8.5)	(¹²⁵ I)SB258585 (¹²⁵ I) LSD (³ H) 5-HT	Gs	HTR6/1p35-36
5-HT₇	5-HT _x 5-HT _{1-like}	-	SB258719(7.9) SB269970(9.0)	(¹²⁵ I) LSD (³ H)SB269970 (³ H) 5-CT (³ H) 5-HT	Gs	HTR7/10q23.3-24.3

Tabla 12: Localización y segundos mensajeros en receptores serotoninérgicos

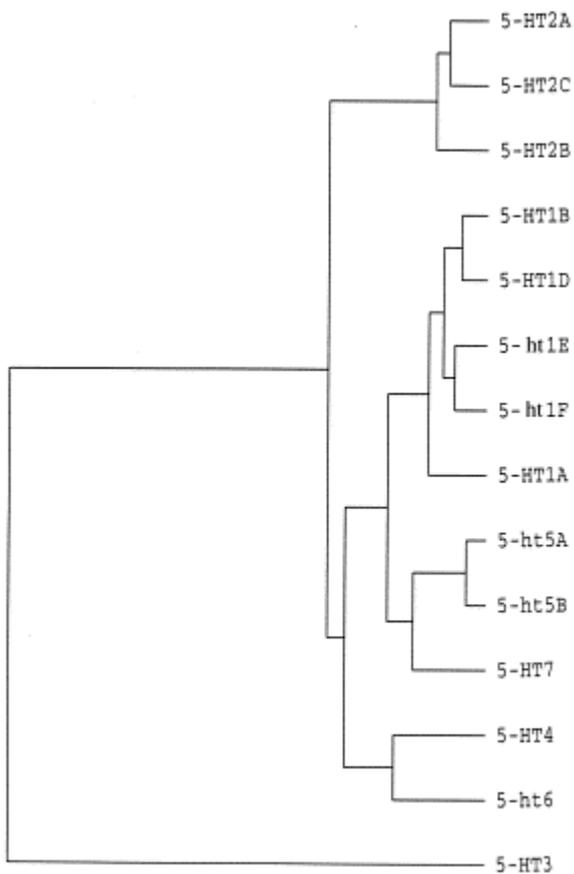
Receptor	Localización Preferente	Segundos mensajeros
5-HT_{1A}	NDR, sistema límbico, corteza entorrinal, hipotálamo, medula espinal	AMPC (-) Canal de K+

5-HT_{1B}	Sustancia negra, globo pálido, colículo superior, rafe	AMPc (-)
5-HT_{1D}	Sustancia negra, globo pálido, estriado, núcleo subtalámico, amígdala, rafe	AMPc (-)
5-HT_{1E}	Ganglios basales, corteza, hipocampo	AMPc (-)
5-HT_{1F}	Hipocampo, tronco encefalo, núcleo interpeduncular, cerebelo	AMPc (-)
5-HT_{2A}	Corteza, claustró, estriado, bulbo olfatorio	IP3/DAG
5-HT_{2C}	Plexos coroideos, estriado, tronco encefalo, hipocampo, hipotálamo	IP3/DAG
5-HT₃	Núcleos tronco encéfalo, area postrema, núcleo tracto solitario, medula espinal	Canal iónico
5-HT₄	Tubérculo olfatorio, estriado, globo palido, sustancia nigra, hipocampo	AMPc (-)
5-HT_{5A} y 5B	ARNm. Corteza, hipocampo, habénula, cerebelo, tuberculo olfatorio, rafe	-
5-HT₆	ARNm. Estriado, tubérculo olfatorio, corteza, hipocampo, nucleo accumbes	AMPc (-)
5-HT₇	ARNm. Tálamo, hipotálamo, hipocampo, septo, corteza, colículo superior, rafe	AMPc (-)

NDR: Núcleo dorsal rafe. AMPc: Adenosinmonofosfato cíclico. DAG: Diacilglicerol. IP3: inositoltrifosfato

(Modificado de Artigas-Suñol, 2005)

Figura 6 Gráfico de la evolución de las secuencias proteicas de los receptores serotoninérgicos



La familia de los receptores **5-HT₁** está formada por cinco componentes de la superfamilia de receptores ligados a la proteína G (Lanfume y Hasman, 2004). El receptor 5-HT₁ presenta varios subtipos (5-HT_{1A - F}). Algunos de estos subtipos, concretamente el A,B y D también parecen actuar a nivel presináptico debido a que se ha localizado el ARNm de estos subtipos en neuronas 5-HT situadas en los rafe

dorsal y medio (Melchitzky D et al, 2005). Mediante técnicas de inmunocitoquímica y autorradiografía se ha comprobado que hay receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B} tanto en la corteza cerebral como en otras zonas de proyección de los núcleos de los rafe dorsal y medio (Goldman-Rakic, 2000; DeFelipe et al, 2001).

Los receptores 5-HT_{1A} están acoplados a distintos sistemas de transducción de señal, básicamente la apertura de un canal de potasio y la inhibición de la adenilato ciclasa (ambos procesos están mediados por una proteína Gi/o). En ambos casos, su ocupación por agonistas específicos o por 5-HT produce una inhibición de la actividad de las neuronas en las que se encuentra ya sean serotoninérgicas o de otro tipo. Estos receptores se expresan a nivel presináptico en los cuerpos celulares de las células serotoninérgicas del rafe (autorreceptores somatodendríticos) y a nivel postsináptico en varias estructuras límbicas, especialmente en hipocampo (Passchier y cols, 2001) Los autorreceptores presinápticos juegan un papel clave en la regulación de la transmisión serotoninérgica e incluso pueden influir sobre otros sistemas de neurotransmisión (Neumeister y cols, 2004). A nivel fisiológico, los receptores 5-HT_{1A} han sido implicados en la neurogénesis, presión arterial, frecuencia cardíaca y regulación ACTH (Jorgensen y cols, 2001). También han sido relacionados con la fisiopatología de los trastornos por ansiedad (Heisler y cols, 1998), sobre todo ansiedad social y crisis de pánico (Lanzenberger y cols, 2006). Fármacos agonistas de este receptor como la buspirona se pueden utilizar en trastornos afectivos y en trastornos de ansiedad (Den Boer y cols, 2000). Se ha descrito que un antagonista de estos receptores, pindolol, incrementa la eficacia terapéutica y disminuye el periodo de latencia de inicio de acción en los ISRS (Artigas y cols, 1994; Perez y cols, 2001). El receptor 5-HT_{1A} es codificado por el gen G21 localizado en el cromosoma 5 (Fargin y cols, 1988).

Los receptores 5-HT_{1B} se expresan básicamente en estructuras del SNC como los ganglios basales, estriado y cortex frontal. Actúan como autorreceptores inhibiendo la liberación de 5-HT pero, en menor medida, como heterorreceptores controlan la liberación de otros neurotransmisores como acetilcolina, glutamato y dopamina. Han sido implicados en la regulación del apetito, ansiedad, comportamiento sexual, agresividad y en la fisiopatología de la migraña. Los fármacos agonistas de este receptor (sumatriptán) pueden ser útiles en estas patologías. Estos fármacos no diferencian entre los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} por lo que pueden constituir una diana terapéutica en el tratamiento de las migrañas.

El receptor 5-HT_{1D} se corresponde al subtipo B encontrado en los animales. Se encuentra en terminales de neuronas donde al ser estimulados inhiben la liberación de serotonina, concretamente en hipocampo, striatum y amígdala. También han sido detectados en vasos sanguíneos intracraneanos, sobre todo en el sistema de la carótida interna, en los ganglios del trigémino y en el corazón humano donde modula la liberación de 5-HT (Hou y cols, 2001). El receptor 5-HT_{1E} fué definido inicialmente en corteza y striatum. Exhibe una homología de secuencia con los receptores subtipo 1D (64%) aunque su papel fisiológico es desconocido en la actualidad (Hoyer y cols, 2002). El receptor 5-HT_{1F} comparte el 70% de la información genética con el subtipo 1E. Se ha encontrado en SNC (corteza, hipocampo, estriado, tálamo, rafe dorsal), en mesenterio y en el ovario. No se dispone de radioligandos selectivos para este receptor, circunstancia que dificulta el conocimiento de su fisiología.

El receptor **5-HT₂** es postináptico y se asocia con fibras motoras finas en las capas medias del cortex, especialmente en las áreas motoras. Por esta circunstancia se ha considerado que esta familia de receptores pueden estar implicados en los efectos motores de la 5-HT. El receptor 5-HT₂ presenta tres subtipos, A-C (Peroutka, 1997). Los mejor estudiados son los receptores 5-HT_{2A} cuyo ARNm es más abundante en la corteza. Se distribuye ampliamente, tanto en tejidos periféricos como centrales. Se encuentra principalmente en las células postsinápticas de las capas I a V del neocortex, hipocampo, núcleo accumbens, tubérculo olfatorio y ganglios basales. También en arterias, plaquetas, pulmones, tracto gastrointestinal y médula espinal. La estimulación de estos receptores estimula la secreción de ACTH, corticosterona, oxitocina, renina y prolactina (Van de Kar y cols, 2001). Puede facilitar la liberación de dopamina. A nivel fisiopatológico se ha implicado en los trastornos psicóticos, enfermedad de Alzheimer y trastornos por uso de sustancias tóxicas. Se ha visto que algunos fármacos antagonistas de este receptor (risperidona, quetiapina, olanzapina) son eficaces en el tratamiento de la esquizofrenia y del trastorno bipolar por lo que se considera que estos receptores pueden jugar un papel a este nivel. Se considera que los efectos alucinógenos del LSD se producen a través de estos receptores.

El receptor 5-HT_{2B} es semejante a otros receptores de su mismo grupo (Duxon y cols, 1997). Su expresión se reduce a unas pocas áreas cerebrales, sobre todo cerebelo, hipocampo y amígdala.(Hoyer y cols, 2002). Su activación se asocia con vasodilatación, efecto ansiolítico e hiperfagia (Duxon y cols, 1997). El receptor 5-HT_{2C} ha sido identificado en bulbo raquídeo e hipotálamo. Su acción se ha relacionado con la inhibición de las vías dopaminérgicas límbicas y estriatales. En humanos la

estimulación de este receptor puede producir ansiedad e intensificar los síntomas de los pacientes con trastornos de pánico y trastornos obsesivo compulsivo. Recientemente diversos autores han planteado su implicación en la regulación del afecto y en el balance energético (Giorgetti y Tecota, 2004).

El receptor **5-HT₃** es el único receptor serotoninérgico ligado a un canal iónico de sodio y potasio, tanto pre como postsináptico. Este receptor es similar a los receptores para acetil colina, nicotínicos o GABA. Se encuentra en terminales sensitivas del nervio vago, en el tracto gastrointestinal y en el SNC, concretamente en cortex, hipocampo, amígdala, rafe dorsal, area postrema, corteza entorrinal y región límbica. Su función se relaciona con efectos despolarizantes excitatorios rápidos y su activación puede incrementar la liberación de dopamina en vías mesolímbica y nigroestriatal. Los antagonistas de este receptor, por ejemplo el ondasetron, se han propuesto para tratar los vómitos de la quimioterapia, la ansiedad y los síntomas de abstinencia de tóxicos como la nicotina, la cocaína y el alcohol (Hoyer y cols, 2002).

El receptor **5-HT₄** es un receptor postsináptico acoplado a proteínas Gs. Estimula la proteína quinasa A inhibiendo los canales de potasio. La activación del receptor en las neuronas piramidales del hipocampo causa una respuesta de excitación lenta mientras que en el sistema entérico facilita la liberación de acetil colina por lo que interviene en la peristalsis intestinal. Recientemente se ha planteado su utilidad en el tratamiento de los déficits cognitivos, trastornos de la alimentación y dolor abdominal (Bockaert y cols, 2004)

El receptor **5-HT₅** se ha localizado en neuronas postsinápticas de hipocampo, corteza, talamo, cerebelo y puente (Nelson y cols, 2004). La familia de estos receptores incluye los receptores 5-HT_{5A} y 5-HT_{5B} pero sólo el subtipo A ha sido identificado en humanos. La homología entre ambos es cercana al 70%. Los receptores 5-HT_{5A} están relacionados con múltiples sistemas de transducción de señales (Noda y cols, 2004).

El receptor **5-HT₆** es uno de los descritos más recientemente. Se localiza exclusivamente en SNC, sobre todo en neuronas postsinápticas del striatum, sistema límbico, hipocampo y regiones corticales. Acoplado a proteínas Gs se considera implicado en la regulación de la actividad del sistema glutamatérgico y colinérgico. Algunos antipsicóticos atípicos (quetiapina, clozapina, olanzapina) y varios antidepresivos (clorimipramina, amitriptilina) presentan gran afinidad por este receptor

por lo que se ha especulado con su potencia implicación en la fisiopatología de los trastornos psicóticos y de los trastornos depresivos. Recientemente algunos estudios han sugerido su participación en la regulación de la cognición y de la alimentación (Rusell y Dias, 2002; Woolley y cols, 2004).

El receptor **5-HT₇** se localiza en neuronas pre y postsinápticas del hipotálamo, tálamo, hipocampo, amígdala, cerebelo y núcleos del rafe. Interviene en la regulación serotoninérgica de los ritmos circadianos y sus antagonistas bloquean los efectos del núcleo supraquiasmático. Los estudios realizados en tejidos periféricos le asignan un papel en la vasodilatación del músculo (Thomas y Hagan, 2004)

3.7 Modelo plaquetario de terminal serotoninérgico

El análisis del sistema serotoninérgico en el cerebro presenta dificultades obvias. Por este motivo la búsqueda de tejidos periféricos que permitan representar un modelo aproximado de la neurotransmisión central constituye un objetivo interesante. La idea de utilizar las plaquetas como un sistema experimental en neuropsicofarmacología surgió en la década de los años cincuenta, a partir de experimentos realizados con reserpina que demostraron la existencia de un sistema específico de captación de serotonina en la membrana plaquetaria similar al de las neuronas (Pletscher y cols, 1968; Sneddon, 1973). La plaqueta es un modelo simple que permite el estudio de un único sistema receptor extremadamente difícil a nivel neuronal debido a la gran complejidad del tejido nervioso y a la presencia de múltiples receptores, a su vez con numerosos subtipos. Las ventajas que ofrece el modelo plaquetario son evidentes ya que se pueden obtener de forma sencilla y se pueden separar y purificar del resto de células sanguíneas fácilmente por centrifugación diferencial. Estas facilidades permiten repetir las experiencias cuantas veces sea necesario y posibilita realizar observaciones secuenciales. El modelo plaquetario tampoco está sujeto a grandes problemas éticos, circunstancia que ocurre en los estudios en SNC. Diversos estudios experimentales apoyan las similitudes entre los terminales plaquetarios y los sinaptosomas aminérgicos del SNC (Stahl, 1977; Pletscher y cols, 1987; 1988) sin embargo su utilidad en la búsqueda de estados fisiopatológicos bien establecidos sigue siendo controvertida (Wirz-Justice, 1988). No obstante y como se recoge en la tabla 13 existe un paralelismo remarcable en numerosas propiedades que avalan el uso de la plaqueta como un marcador periférico para estudiar enfermedades psiquiátricas (Plein y cols, 2001).

La plaqueta humana se considera un buen modelo para la neurotransmisión serotoninérgica cerebral, por semejanzas en el “uptake”, almacenamiento y metabolismo entre estos dos tejidos (Campbell y cols, 1981; Rotman y cols, 1983). Incluso presentan una cinética de saturación de captación (K_m) similar, que disminuye con la temperatura y es igualmente sensible a los inhibidores metabólicos (Pérez, 1993). El sistema serotoninérgico plaquetario está compuesto por diversas estructuras. Entre estas estructuras se halla el transportador de serotonina y el receptor 5-HT₂ objeto del estudio de la presente tesis. Ambos han sido comparados en plaquetas y sinaptosomas cerebrales encontrándose similitudes muy significativas que avalan el uso de las plaquetas como marcadores periféricos de la función serotoninérgica (Rausch y cols, 2005). El 5-HTT se ha involucrado en los mecanismos farmacodinámicos de los antidepresivos (Martensson y cols, 1991; Marcusson y cols, 1999)

Los lugares de recaptación de serotonina, tanto a nivel plaquetario como cerebral, poseen una estructura primaria idéntica y están codificados por un mismo y único gen localizado en el cromosoma 17 (Lesch y cols, 1993). Este aspecto adquiere gran trascendencia en cuanto a las posibles similitudes entre ambas estructuras (Less y cols, 1998). Aparte se han descrito lugares de unión específicos y de alta afinidad para 3H-imipramina en membrana neuronal y plaquetaria, que comparten propiedades cinéticas y farmacológicas prácticamente idénticas en cuanto al binding (Pauls y cols, 1980). Otro aspecto común es que los lugares de unión de 3H-imipramina pueden ser modificados de forma paralela, tanto en la membrana plaquetaria como neuronal (Briley 1982).

Tabla 13. Comparación entre las plaquetas y las neuronas en relación al sistema 5-HT

	<i>Plaquetas</i>	<i>Neuronas</i>
<i>Membrana limitante</i>	+	+
<i>Mitocondrias</i>	+	+

Gránulos almacenamiento	+	+
Biosíntesis 5-HT	-	+
Transporte activo tripófano	+	+
5-HTT sensible imipramina	+	+
5-HTT sensible reserpina	+	+
Almacenamiento 5HT vesic	+	+
MAO-A	-	+
MAO-B	+	+
Aldehido reductasa	+	+
Aldehido deshidrogenasa	-	+
Receptores 5-HT₂	+	+
Lugares unión 3H-imipram	+	+
Lugares unión 3H-paroxeti	+	+
Enolasa neuronal especific	+	+
Proteína fijadora 5-HT	-	+
Proteína p 38	-	+
NSF y SNAPS	+	+
Sintaxina 2 y 4	+	+

5-HT: Serotonina. 5-HTT: Transportador de 5-HT en membrana plasmática. MAO-A: Enzima monoaminoxidasa tipo A. MAO-B: Enzima monoaminoxidasa tipo B. NSF y SNAPS: proteínas generales de transporte. Sintaxina 2 y 4: proteínas específicas de transporte

Sthal 1977, De Prada y cols, 1988, Alvarez 2005

Los receptores 5-HT₂ presentan gran analogía entre la plaqueta y la neurona en cuanto a los aspectos estructurales y fisiológicos. Ambos presentan una estructura primaria idéntica, excepto para un polimorfismo normal del DNA que no altera la secuencia de aminoácidos (Cook y cols, 1994). También los efectos intracelulares de la activación de estos receptores están mediados por cambios en el turnover de

fosfoinositidos tanto en plaquetas como en neuronas. A nivel farmacológico se ha descrito que la afinidad de los receptores 5-HT₂ para diferentes fármacos es comparable en ambas estructuras, no sólo en animales sino también en humanos (Ostrowitzki y cols, 1993). Por lo tanto existe un paralelismo remarcable en cuanto a numerosas propiedades entre los terminales plaquetarios y los sinaptosomas neuronales lo que permite avalar el uso de las plaquetas como marcadores periféricos de función serotoninérgica, concretamente los lugares de recaptación de serotonina y los receptores 5-HT₂.

4. SISTEMA SEROTONINERGICO Y TRASTORNO BIPOLAR

4.1 Introducción

Los factores neurobiológicos y genéticos adquieren gran relevancia en los mecanismos fisiopatológicos que aparecen en el desarrollo del trastorno. Entre estos

mecanismos destaca la participación del sistema serotoninérgico como un elemento fundamental en el entramado etiopatogénico de la enfermedad. También es un elemento básico en la regulación del estado anímico, tono vital, adaptabilidad, patrón de socialización u otras funciones fisiológicas alteradas en el trastorno bipolar. A nivel epidemiológico se ha observado una relación entre la psicosis maníaco depresiva y otras patologías en las que se halla claramente involucrado el sistema serotoninérgico. El caso de la migraña es un ejemplo de esta situación ya que este tipo de cefalea aparece en uno de cada cuatro pacientes con trastorno bipolar (McIntyre y cols, 2006).

El sistema serotoninérgico constituye el sistema neuroquímico más ampliamente estudiado en los trastornos afectivos, sobre todo en la depresión unipolar (Cuenca y cols 1996; González-Pintó y cols, 1997; Cleare y cols, 2004). Los trabajos en el campo de los trastornos bipolares son escasos, posiblemente por las dificultades que entrañan. Sin embargo los resultados son prometedores y muy interesantes lo que aconseja continuar en esta línea de investigación ya que persisten multitud de interrogantes.

Las hipótesis serotoninérgicas de los trastornos afectivos han sido formuladas de diversas maneras. Autores clásicos como Coppen y cols (1967; 1972), Lapin y cols (1969), Van Praag y de Haan (1980) atribuyeron a la disminución de la actividad serotoninérgica una mayor vulnerabilidad a la depresión o a la manía mientras que Koyama y cols (1987) consideraron el déficit de 5-HT como el factor responsable de la depresión. Contrariamente algunos autores, Aprison y cols (1977) afirmaron que el incremento de la actividad serotoninérgica aumentaba la vulnerabilidad a recaídas afectivas (especialmente de tipo depresivo). Lynn Brown y cols, (1991) propone que el déficit de la actividad monoaminérgica, sobre todo el decremento de la función serotoninérgica como un factor de vulnerabilidad en el desarrollo de la depresión mayor, o en el inicio de un episodio depresivo. Dicha hipótesis se apoya en el hallazgo de una serie de anomalías de la función serotoninérgica pre y postsináptica en pacientes deprimidos. La mayoría de los resultados publicados en trastorno depresivo unipolar sugieren que una disminución de la actividad serotoninérgica actúa con un factor que incrementa la vulnerabilidad para desarrollar un trastorno depresivo mayor (Meltzer y cols, 1987; Coccaro y cols, 1989; Lynn Brown y cols, 1991; Maes y cols, 1995). El estudio del sistema serotoninérgico es complejo y conlleva dificultades metodológicas que han complicado la obtención de resultados concluyentes. Esto puede explicar que la mayoría de trabajos en trastornos afectivos se han centrado en cuadros unipolares con muy escasa representación de pacientes bipolares. Llama la

atención la escasez de estudios del sistema serotoninérgico en el trastorno bipolar pese a la existencia de evidencias que implican la participación de este sistema de neurotransmisión en el desarrollo de la enfermedad. En la tabla 14 se recoge un resumen de los resultados más contrastados en este campo aunque se han observado más datos que sugieren esta relación y que se analizan en los siguientes apartados.

Tabla 14 : Alteraciones serotoninérgicas y Trastorno Bipolar

- Disminución de la concentración de 5HT y 5-HIAA en cerebro de suicidas
- Disminución recaptación 5HT en cerebro suicidas con depresión bipolar
- Disminución 5-HTT en cerebro suicidas con trastorno bipolar
- Disminución 5-HIAA en LCR de depresión bipolar
- Incremento 5-HIAA en LCR en manía
- Alteración en la respuesta a agonistas 5HT en eje hipotálamo-hipofisario en depresión bipolar y en manía
- Asociación con polimorfismos gen 5-HTT (subtipos clínicos)
- Disminución 5-HTT plaquetario en depresión bipolar y manía
- Litio y Valproato incrementan transmisión serotoninérgica central

4.2. Serotonina y Trastorno Bipolar: Estudios Genéticos

El trastorno bipolar probablemente es una enfermedad genética de heterogeneidad no alelica con múltiples genes afectados en cada individuo y que no sigue las leyes mendelianas de transmisión. Los estudios centrados en genes candidatos y estudios de asociación no han obtenido resultados concluyentes sin embargo los trabajos que analizan la participación de genes relacionados con el sistema serotoninérgico constatan datos que sugieren esa asociación. Los genes candidatos más estudiados son el gen del 5-HTT, varios genes para receptores serotoninérgicos y el gen para la triptófano hidroxilasa (TPH).

El gen del 5-HTT ha sido uno de los marcadores genéticos relacionados con el riesgo para desarrollar un trastorno bipolar (Russ y cols, 2000; Saleem y cols, 2000). El estudio del gen para el 5-HTT implicó el análisis de diversos polimorfismos con resultados discordantes. Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo multicéntrico diseñado para identificar polimorfismos del gen para el 5-HTT en el trastorno bipolar sin que se hayan podido detectar ninguna asociación significativa a este nivel (Mansour y cols, 2005). Sin embargo se ha considerado una de los campos de investigación más interesantes en los últimos años. Uno de los polimorfismos más estudiados es el denominado “*repeticiones en tandem con número variable*”(VNTR). Collier y cols, (1996) analizó este polimorfismo en pacientes bipolares, depresivos unipolares y esquizofrénicos. El estudio encuentra un incremento de la frecuencia de uno de los alelos del polimorfismo VNTR en 252 bipolares en comparación con sujetos control. Utilizando prácticamente la misma metodología, otro grupo (Oruc y cols, 1997) sólo pudo replicar estos resultados en las mujeres con trastorno bipolar. La ausencia de hallazgos concluyentes motivó que diversos autores (Furlong y cols, 1998) realizaran un metanálisis con 772 controles, 375 pacientes bipolares y 299 depresivos unipolares donde no encontraron la asociación de este polimorfismo con los trastornos afectivos. El gen de la región promotora del 5-HTT es otra área de interés que se ha relacionado con la vulnerabilidad a desarrollar un trastorno bipolar. Se ha encontrado una asociación significativa entre la enfermedad y la versión corta del alelo dos de la región promotora del 5-HTT (Furlong y cols, 1998). Estos datos han sido comprobados por metaanálisis posteriores (Mahmood y cols, 2001). No obstante como hemos comentado con anterioridad los datos no son concluyentes e incluso grupos en nuestro país (Gutierrez y cols, 1998) no han podido replicar los hallazgos que sugieren una asociación entre el trastorno bipolar y los polimorfismos del gen para el 5-HTT.

Resulta más interesante la relación de estos polimorfismos con subgrupos clínicos concretos. Esto ha permitido identificar una conexión entre el trastorno bipolar y el trastorno de pánico comórbido en un subgrupo de pacientes (McKimon y Zamoiski, 2006). El análisis de la posible relación entre el gen para el 5-HTT y la respuesta a tratamiento antidepresivo, generalmente inhibidores de la recaptación de serotonina, ha sido otra vía de aproximación a este fenómeno (sobre todo en depresión unipolar). En esta línea se han publicado trabajos que sugieren esta asociación con variantes concretas del gen, sobre todo 5-HTTLPR, (Arias y cols, 2003; Ng y cols, 2006) sin embargo no todos los estudios han replicado estos hallazgos (Kraft y cols, 2006). En esta línea se han identificado polimorfismos del 5-HTT en subgrupos de pacientes

bipolares caracterizados por una respuesta favorable a tratamientos alternativos a antidepresivos, como la privación de sueño (Benedetti y cols, 1999),

Los estudios de asociación que analizan los genes para los diversos receptores de serotonina en la enfermedad bipolar no han obtenido resultados concluyentes. Diversos grupos han encontrado una relación entre una zona del gen para el receptor 5HT_{2c} en mujeres con trastorno bipolar (Curtis y cols, 1993; Gutierrez y cols, 1996) sobre todo con implicación a nivel de síntomas afectivos y severidad clínica. Se ha descrito una variante genética del gen para el receptor 5-HT₇ (Erdmann y cols, 1996) y otra variante del gen para el receptor 5-HT₆ (Vogt y cols, 2000), pero estos datos no se han replicado de manera consistente en otros trabajos.

La triptófano hidroxilasa era la enzima limitante en la síntesis de 5-HT por eso el gen que codifica dicha enzima constituye una zona candidata (Persson y cols, 2000). Se ha encontrado un polimorfismo en la zona 7 del gen para la TPH en una muestra de más de 150 pacientes bipolares en comparación a 94 sujetos control (Bellivier y cols, 1998). Otros autores han identificado un polimorfismo de la TPH2 en grupos de pacientes bipolares (Van Den Bogaert y cols, 2006; Harvey y cols, 2007). Incluso se ha visto una posible relación entre una variante genética del TPH2, el trastorno bipolar y la conducta suicida (López y cols, 2006).

Otros genes candidatos que se han relacionado con la fisiopatología del trastorno bipolar son la monoamino oxidasa A, el gen para el receptor 5-HT_{2A} y el receptor serotonina 1A (Serreti y cols, 2000). No todos los datos son concluyentes así por ejemplo en un ensayo clínico multicéntrico de gran envergadura no fue posible detectar una asociación entre los polimorfismos del gen del receptor 5-HT_{2A} y el trastorno bipolar (Massot y cols, 2000). Otra enzima relevante en el metabolismo de la serotonina es la COMT. Los estudios presentan resultados dispares, sin embargo se ha comunicado una posible relación entre un alelo de baja actividad de la COMT y pacientes bipolares sin trastorno de pánico comórbido (Rotondo y cols, 2002). Se ha descrito una posible interacción entre la estacionalidad del nacimiento y polimorfismos del TPH, 5-HTT (5-HTTLPR) y receptores dopaminérgicos (DRD4) con distintos trastornos mentales, incluyendo el trastorno bipolar (Chotai y cols, 2003).

En resumen los estudios de genes únicos del sistema serotoninérgico en el trastorno bipolar han presentado resultados contradictorios. En algunos estudios se ha demostrado una correlación positiva mientras que en otros no se ha podido constatar la correlación entre polimorfismos de genes únicos y la enfermedad. Como consecuencia se sospecha que las alteraciones subyacentes al trastorno bipolar posiblemente sean resultado de una acción coordinada de varios genes estrechamente regulados y de sus polimorfismos. Entre los diferentes sistemas implicados, los resultados de la literatura sugieren que el sistema serotoninérgico interviene en los mecanismos genéticos de transmisión o vulnerabilidad, ya sea de manera directa o a través de sus múltiples conexiones e interrelaciones con otros sistemas.

4.3. Serotonina y Trastorno Bipolar: Marcadores biológicos neuroquímicos en fluidos corporales

La mayor parte de estudios del sistema serotoninérgico en el trastorno bipolar se han dirigido al análisis de las alteraciones neuroquímicas en fluidos corporales, sobre todo LCR y plasma. Los resultados obtenidos en SNC se analizan en otro apartado. Los marcadores de función serotoninérgica identificados en fluidos corporales pueden clasificarse de la siguiente forma:

- 1) Marcadores de síntesis y/o metabolismo de la 5-HT
- 2) Marcadores del sistema de recaptación de 5-HT
- 3) Marcadores de los receptores de 5-HT presinápticos y/o postsinápticos consistentes en una alteración de la B_{max} y/o K_d

A continuación revisamos las alteraciones de estos marcadores descritas en el trastorno bipolar. Dejamos para el final de análisis de los marcadores del sistema de recaptación y de los receptores postsinápticos 5-HT₂ ya que constituyen el objetivo de la presente tesis.

4.3.1 Marcadores de síntesis y/o metabolismo de la 5-HT

Estos estudios se han centrado especialmente en la alteración de las concentraciones de triptófano, 5-HT o de su principal metabolito 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). En este apartado también se analizan los trabajos de respuesta a agonistas serotoninérgicos centrales que evalúan de forma indirecta el funcionalismo del sistema serotoninérgico cerebral (pruebas neuroendocrinas y de termorregulación).

Tradicionalmente se había observado que el nivel del principal precursor de la serotonina, el triptófano, aparece disminuido en pacientes depresivos unipolares (Coppin y cols, 1974; Bridges y cols, 1973) aunque no todos los trabajos presentaban datos tan concluyentes (Ashcroft y cols, 1973). En Europa estos hallazgos justificaron el desarrollo de las teorías serotoninérgicas en la etiopatogenia de la depresión mientras que en Estados Unidos se centraban en la disfunción del circuito noradrenérgico. En este contexto surge la hipótesis permisiva de la función de la 5-HT que sugiere que el déficit en la neurotransmisión serotoninérgica central permite la expresión del trastorno afectivo bipolar, aunque no es suficiente para causarlo (Prange y cols, 1972; 1974; Orange y cols, 1974). Según esta teoría, las fases maníacas y depresivas del trastorno bipolar se caracterizan por una reducción de la función central de la 5-HT aunque ambas fases difieren en la actividad noradrenérgica que estaría elevada en la fase maníaca y disminuida en la fase depresiva. Diversas observaciones posteriores han avalado algunos aspectos de esta hipótesis aunque no han permitido identificar los mecanismos fisiopatológicos específicos involucrados en el desarrollo de la enfermedad.

Uno de los datos más contrastados es la disminución de las concentraciones de 5-HIAA en LCR en depresión bipolar y con menos consistencia en manía. El LCR ha constituido una muestra biológica interesante para evaluar función serotoninérgica central (Gjerris y cols, 1988). El líquido cefalorraquídeo obtenido por punción lumbar contiene concentraciones muy bajas de serotonina (Artigas y cols, 1985), por lo que prácticamente no existen datos en la literatura médica sobre niveles de 5-HT en LCR de pacientes con trastornos bipolares. Por ello adquiere especial relevancia la determinación de 5-HIAA, metabolito de la 5-HT, como uno de los procedimientos experimentales más utilizados para evaluar la actividad serotoninérgica central pese a la relativa relevancia de esta determinación como índice de disponibilidad y función cerebral de 5-HT (Cuenca y cols, 1996). En el trastorno bipolar, sobre todo en fases depresivas, se ha constatado una disminución de los niveles de 5-HIAA (Bourne y

cols, 1968; Lloyd y cols, 1974; Swann y cols, 1983; Asberg y cols, 1984). Al igual que ocurre en depresión unipolar adquiere especial interés la relación entre las concentraciones bajas de 5-HIAA y el comportamiento suicida (Asberg y cols, 1976). Incluso se considera que estas concentraciones pueden estar asociadas a métodos de suicidio más impulsivos o agresivos (Traskman-Bendz y cols, 1992). En la década de los años 90 diversos autores plantearon la existencia de un síndrome 5-HT de baja intensidad que asociaba la disminución de la concentración de 5-HIAA, la hipoglucemia y el alcoholismo de inicio temprano por un lado y la dificultad en el control de impulsos por otro. Esta hipótesis sugiere que la disminución de función serotoninérgica central puede definir una dimensión del comportamiento más allá del diagnóstico afectivo categorial (Linnoila y Virkkunen 1992; Virkkunen y cols, 1994; Hibbeln y cols, 1998). Es interesante señalar la posible relación de estas entidades clínicas con cuadros de espectro bipolar/impulsividad. Aparte de discusiones teóricas y pese a la escasez de trabajos específicos uno de los datos más contrastados en la fisiopatología del trastorno bipolar es el hallazgo consistente y replicado de una disminución de las concentraciones de metabolitos de la 5-HT sobre todo en depresión bipolar pero también en manía, aunque en menor medida (Mahmood y cols, 2001).

En los últimos años diversos autores han relacionado la presencia de alteraciones serotoninérgicas en diversos trastornos mentales con síntomas psicóticos (Sagud y cols, 2007). Este grupo analizó diversos parámetros relacionados con serotonina plaquetaria y con lípidos en 40 pacientes maníacos (17 psicóticos y 23 no psicóticos). Concretamente han estudiado 5HT plaquetaria, actividad monoaminoxidasa plaquetaria, colesterol total, colesterol de alta densidad (HDL), colesterol de baja densidad (LDL) y triglicéridos plasmáticos. Los autores no observan diferencias significativas entre maníacos y sujetos control en cuanto a las cifras de las concentraciones de 5HT plaquetaria. Las cifras de colesterol y LDL eran más bajas en pacientes maníacos. Los pacientes con síntomas psicóticos presentaban un incremento de las concentraciones plaquetarias de 5HT y una disminución del colesterol y LDL en comparación a los pacientes maníacos sin síntomas psicóticos. No había diferencias en el resto de parámetros estudiados. Los autores consideran que estos datos avalan la hipótesis de un incremento del tono serotoninérgico en trastornos psicóticos independiente del diagnóstico específico. Los mismos autores consideran las limitaciones metodológicas del estudio como la ausencia de la recogida de los patrones de alimentación ni tampoco datos en relación al consumo de alcohol, aspectos que pueden interferir en los resultados. Otros grupos han relacionado estas alteraciones serotoninérgicas en trastornos psicóticos con la conducta suicida

(Marcinko y cols, 2007). Esta implicación pone de relieve la gran interrelación entre el sistema serotoninérgico y otros sistemas de neurotransmisión.

Los estudios de depleción de triptófano pueden señalar alteraciones del metabolismo serotoninérgico. La síntesis de serotonina depende totalmente de la disponibilidad de triptófano. Mediante la disminución de la ingesta de triptófano por vía oral se pueden inducir cambios en los niveles de triptófano central y de forma secundaria producir una alteración en la transmisión serotoninérgica. Esta disminución de los niveles de triptófano se puede realizar con una dieta específica. En base a estas hipótesis se ha observado que la depleción aguda de triptófano produce una disminución rápida del estado de ánimo en sujetos normales sin patología (Young y cols, 1985). En depresión mayor se ha visto que esta intervención en la dieta produce una recaída en pacientes depresivos en remisión. Este aspecto era más marcado cuando el paciente había realizado previamente un tratamiento con un antidepresivo predominantemente serotoninérgico (Delgado y cols, 1990; 1999). En pacientes bipolares eutímicos y que realizaban tratamiento con litio no se observaron cambios significativos en el humor tras la depleción de triptófano (Cassidy y cols, 1998; Jonson y cols, 2001). Los pacientes de estos trabajos realizan tratamiento con litio durante el estudio. Esta circunstancia puede interferir con los resultados y explicar la ausencia de alteraciones serotoninérgicas a nivel del metabolismo ya que el litio puede regular estos aspectos.

Otra área interesante es la evaluación indirecta del funcionalismo del sistema serotoninérgico mediante pruebas de respuesta neuroendocrina a los agonistas serotoninérgicos. El estudio de la actividad de los diferentes ejes neuroendocrinos mediante paradigmas de estimulación constituye una buena vía de aproximación al funcionalismo del SNC (Gordon y cols, 1995). Estas pruebas son interesantes para profundizar en el conocimiento de diversos sistemas monoaminérgicos como el sistema serotoninérgico. Las proyecciones serotoninérgicas de los núcleos del rafe inervan áreas hipotalámicas y estimulan la liberación de prolactina (PRL), hormona del crecimiento (GH), cortisol y hormona adrenocorticotropa (ACTH) (Quatrone y cols, 1978; Abel y cols, 1999). Los efectos estimulantes del sistema serotoninérgico pueden estar mediados por la estimulación del receptor 5-HT_{2a/2c} y la inhibición dopaminérgica en el hipotálamo del ser humano (Di Renzo y cols, 1989; Van de Kar y cols, 1989; Mc Neilly, 1986). La liberación de ACTH y cortisol es mediada por la activación de los receptores 5-HT_{1a} y 5-HT_{2a} en la vía rafe-eje hipotálamo hipofiso adrenal (eje HPA) (Stahl y cols, 1993; Goekoop y cols, 1998; Cleare y cols, 1998). La estimulación hipotálamo hipofisaria por el sistema serotoninérgico conlleva la liberación de GH y

PRL. Incrementa la liberación de la hormona liberadora de GH (GHRH) pero no tiene un efecto directo sobre la somatostatina (con disminución de la liberación de GH) (Chiara y cols, 1979; Murakami y cols, 1986).

La estimulación por agentes serotoninérgicos se utiliza para evaluar la sensibilidad de los receptores hipotalámicos para la 5-HT mediante la medición de la respuesta endocrina de estas hormonas (Stahl, 1998). La cuantificación de hormona liberada tras la estimulación por agentes concretos puede traducir la respuesta 5-HT central. Así, la respuesta neuroendocrina elevada refleja una hipersensibilidad de los receptores post-sinápticos mientras una respuesta disminuida sugiere una hiposensibilidad del receptor post-sináptico (Riedel y cols, 2002). Alteraciones en las señales de transducción post-sináptica o en los mecanismos presinápticos así como en las vías neuroendocrinas pueden producir cambios en la liberación de hormonas tras estimulación serotoninérgica (Coccaro y cols, 1989; Mann y cols, 1992). Por ejemplo en pacientes deprimidos se ha descrito una reducción del cortisol y de la PRL tras estimulación mediante d-fenfluramina (Abel y cols, 1997)

Se han utilizado diversas pruebas neuroendocrinas para estudiar la función serotoninérgica, tanto a nivel de precursores serotoninérgicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), agonistas serotoninérgicos y fármacos que incrementan la liberación de 5-HT (Yatham y cols, 1993). El estudio de estas pruebas neuroendocrinas constituye una de las vías de investigación que justifica la disregulación serotoninérgica como uno de los factores etiopatogénicos más relevantes en la neurobiología del trastorno bipolar. Recientemente Sobczak y cols (2002) han publicado una revisión de la literatura de este tema. Los autores recogen los trabajos más relevantes que se han publicado en este área. Tras delimitar unos criterios metodológicos estrictos, seleccionan quince artículos (cinco en pacientes maníacos, cuatro en eutimia y siete en depresión bipolar). Estos estudios han analizado el paradigma tras la administración aguda, tanto oral como endovenosa, de d-fenfluramina, triptofano, 5-hidrotriptofano, ipsapirona y buspirona. No han seleccionado trabajos que investiguen el efecto neuroendocrino de m-clorofenilpiperacina, clorimipramina o citalopran en pacientes con trastorno bipolar. En las tablas 15 a 18 se recogen los resultados más interesantes de estos trabajos.

Tabla 15 Estudios estimulación serotoninérgica con d,l fenfluramina en TB

	<i>Sujetos</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Metodo</i>	<i>Diseño</i>	<i>Resultados</i>
Muhlbauer y cols 1984	Eutimia: 8 TB, 9 C.	Litio	60 mg o. (dl)	GP	No diferencias entre grupos en PRL
Muhlbauer y cols, 1985	Eutimia: 11 TB, 23 C	Litio	60 mg oral (d, l)	GP	Aumento rpta CRT en TB con litio
Mitchell y cols, 1990	Depresión: 4 TB, 26 DU	No	60 mg oral	GP	Respuesta irregular PRL en TB y DU. Reducción PRL basal en TB. No efectos CRT
Litchenberg y cols, 1992	Depresión: 6 TB, 18 DU 5 psicosis, 21 C	No	60 mg oral	CP, DC, CO	Respuesta Irregular PRL en TB y DU
Yatham y cols, 1996	Manía: 10 TB, 10 C	No	60 mg oral (d, l)	GP	No diferencias entre grupos en PRL y CRT
Thakore y cols, 1996	Manía: 9 TB, 9 C	Litio, Haloperidol, Amitriptilina	30 mg oral (d)	GP	Alteración PRL pero no CRT en TB
Manuel y cols, 1997	Eutimia: 15 TB, 5 D, 9 TEA, 1 otro	Litio, Carbamacepina	60 mg oral (d,l)	GP	Alteraciones respuesta CRT en TB

TB: Trastorno bipolar. C: Controles. DU: Depresión Unipolar. D: Distimia. TEA: Trastorno esquizoafectivo. PRL: Prolactina. CRT: Cortisol.

Diseño estudios: GP: Grupos paralelos. CP: Control con placebo. DC: Doble ciego CO: Diseño cross-over

Tabla 16 . Estudios de estimulación serotoninérgica con triptófano en trastorno bipolar

	<i>Sujetos</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Metodo</i>	<i>Diseño</i>	<i>Resultados</i>
Deakin y cols 1990	Depresión 5 TB. 31 DU. 22 C	No	100 mg/kg i.v.	GP	Alteraciones GH y PRL en TB y DU
Nurnberger y cols, 1990	Eutimia: 11 TB, 14 C	No	50 mg/kg i.v.	CP,DC,CO	Alts ACTH y CRT en TB. No diferenc PRL y GH
Price y cols. 1991	Depresión: 17TB,109DU,58 C	No	7 g. i.v.	GP	Alts GH en TB y DU. No efecto PRL

TB: Trastorno bipolar. C: Controles. DU: Depresión Unipolar. PRL: Prolactina. CRT: Cortisol. i.v.: intravenoso.
Diseño estudios: GP: Grupos paralelos. CP: Control con placebo. DC: Doble ciego CO: Diseño cross-over

Tabla 17 . Estudios de estimulación serotoninérgica con 5-triptófano en trastorno bipolar

	<i>Sujetos</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Metodo</i>	<i>Diseño</i>	<i>Resultados</i>
<i>Meltzer y cols 1983, 1984, 1984, 1984</i>	Depresión 14TB.22DU.8TEA Manía 21 TB, 25 C	No	200 mg oral	GP	Aumento rpta CRT en TB y DU Incremento relacionado con intentos autolisis y rasgos no psicóticos
<i>Takahashi y cols, 1973</i>	Manía 5TB Depresión 9 DU	No	200 mg oral	GP	Aumento respuesta GH en manía
<i>Westenberg y cols. 1982</i>	Depresión: 5 TB, 9 DU, 12 C	No	5 g oral	GP	No efectos estimulación sobre GH, TSH, PRL, CRT

TB: Trastorno bipolar. C: Controles. DU: Depresión Unipolar. TEA: Esquizoafectivo.
PRL: Prolactina. CRT: Cortisol. GH: Hormona del crecimiento. TSH: hormona tirotrópica
Diseño estudios: GP: Grupos paralelos.

Tabla 18 . Estudios que utilizan otras estrategias de estimulación serotoninérgica en trastorno bipolar

	Sujetos	Tratamiento	Metodo	Diseño	Resultados
Yatham y cols 1994	Manía 11 TB. 11 C	No	Buspirona 0,5 mg/kg oral	GP	No diferencias en rpta PRL entre grupos
Shiah y cols, 1998	Depresión: 8 TB, 26 C	No	Ipsapirona 0,3 mg/kg oral	GP	No diferencias en rpta CRT entre grupos

TB: Trastorno bipolar. C: Controles. PRL: Prolactina. CRT: Cortisol.
Diseño estudios: GP: Grupos paralelos.

Los hallazgos de estos estudios muestran un aplanamiento de la respuesta de prolactina, tanto en manía como en depresión bipolar así como una disminución de la respuesta al cortisol en eutimia. Los resultados de los trabajos sugieren alteraciones serotoninérgicas similares, tanto en manía como en depresión bipolar. El aplanamiento de la respuesta de cortisol en pacientes bipolares eutímicos se ha relacionado con alteraciones crónicas de la funcionalidad del sistema serotoninérgico mientras que los cambios en la respuesta de la prolactina sugieren una disfuncionalidad estado dependiente (Sobczak y cols, 2002). Las alteraciones de la respuesta a la estimulación por agentes serotoninérgicos también se han relacionado con conducta suicida (Coccaro y cols, 1989, 1994; Malone y cols, 1996), edad (Lever y cols, 1996; Mann y cols, 1995), disminución del peso (Litchtenberg y cols, 1992) y tratamiento psicofarmacológico (Maes y cols, 1997). En resumen los estudios neuroendocrinos del sistema serotoninérgico en el trastorno bipolar muestran una reducción de la actividad serotoninérgica tanto en depresión bipolar como en eutimia. Incluso algunos trabajos sugieren que esa disminución también ocurre en los episodios maníacos.

4.3.2 Marcadores del sistema de recaptación del sistema de 5-HT.

Como la plaqueta humana comparte muchas características con las neuronas cerebrales serotoninérgicas (Da Prada y cols, 1988; Lesch y cols, 1993) se ha considerado que la determinación de la captación plaquetaria de 5HT constituye un reflejo central de este proceso. En varios estudios se ha encontrado una disminución de la captación plaquetaria de 5-HT en pacientes depresivos no medicados (Coppin y cols, 1978; Rausch y cols, 1986; Gastó y cols, 1988; Meltzer y cols, 1989). Al menos en dos estudios se ha observado que esta disminución es más marcada en depresión bipolar (Meltzer y cols, 1981; Goodnick y Meltzer, 1984). Sin embargo no todos los autores han confirmado estos hallazgos (Kaplan y Mann, 1982). Es difícil interpretar estos resultados pero se puede considerar que la reducción de la captación de 5-HT representa una respuesta compensatoria a la deficiencia primaria de 5-HT presináptica (Coccaro y cols, 1990).

Los marcadores biológicos del sistema de recaptación de 5-HT consisten en la descripción de la modificación del número (B_{max}) y/o afinidad (K_d) de los lugares de unión marcados con ligandos específicos, sobre todo (3H) imipramina y (3H) paroxetina. Dado que el estudio de estos marcadores en las plaquetas constituye uno de los objetivos del presente trabajo, la revisión de los hallazgos se expone de forma detallada en un apartado específico al final de esta revisión.

4.3.3 Marcadores de los receptores de 5-HT

Estos marcadores se caracterizan por la presencia de alteraciones en la B_{max} y/o K_d de los receptores serotoninérgicos presinápticos y/o postsinápticos. La mayoría de los estudios de los receptores serotoninérgicos se han realizado en trastorno depresivo mayor y muy pocos en trastorno bipolar. Incluso diversos trabajos no especifican estos aspectos y mezclan pacientes depresivos unipolares y bipolares con lo que los hallazgos pierden especificidad diagnóstica. Los receptores más estudiados han sido el 5-HT₁ y el 5-HT₂ que se han involucrado en la depresión, la ansiedad y en los mecanismos de acción de los fármacos antidepresivos. Es posible que las variantes funcionales de los receptores serotoninérgicos puedan explicar los síntomas de la enfermedad afectiva aunque no se ha podido contrastar esta hipótesis mediante estudios genéticos o de otro tipo.

Los escasos trabajos desarrollados en trastorno bipolar han encontrado hallazgos semejantes a la depresión, es decir una reducción en el número de

receptores 5-HT1 en depresivos bipolares con suicidio consumado lo que dificulta la interpretación de los resultados (Clark y Sahakian, 2006). En la misma línea se ha encontrado una disminución del binding del receptor 5-HT1A (Drevets y cols, 1999) aunque el número reducido de trabajos en trastorno bipolar no permiten extraer conclusiones significativas. Los estudios postmortem de los receptores serotoninérgicos en pacientes bipolares presentan resultados no concluyentes ya que se han obtenido datos contradictorios en cuanto a posibles alteraciones en la densidad de los receptores 5-HT2A y 5-HT1A así como en relación a la posible localización de las mismas (cortex frontal, hipocampo) (Dean y cols, 2004). Diversos autores han sugerido una relación fisiopatológica entre el trastorno bipolar y la esquizofrenia a través de hallazgos semejantes en ambas patologías (Lesch, 1998). El estudio postmortem de los receptores 5-HT1AB representa una de las vías de aproximación. Se ha encontrado un incremento de la densidad de estos receptores en pacientes esquizofrénicos (Tauscher y cols, 2002) y se ha visto que los fármacos antipsicóticos atípicos (desde la clozapina hasta el aripipazol) tienen acción agonista sobre los mismos (Chou y cols, 2003). Estos agonistas estimulan la acción de los receptores acoplados a las proteínas G por lo que modulan la actividad y expresión de las proteínas G. Este efecto se ha relacionado con la posible actividad eutimizante de los nuevos antipsicóticos (Willmroth y cols, 2002). Recordar que la alteración del sistema de las proteínas G constituye uno de los datos relacionados con la fisiopatología de la enfermedad bipolar (Scheiber y Avissar, 2003). Recientemente Gray y cols, (2006) mediante estudios postmortem con diferentes ligandos en estructuras corticales cerebrales han encontrado alteraciones semejantes en los receptores 5-HT1A y en el sistema de las proteínas G en esquizofrenia y en trastorno bipolar con ciertas discordancias a nivel del género.

En este apartado no se recogen los datos de los receptores 5-HT2 ya que, al igual que ocurre con los lugares de recaptación, se exponen de forma detallada al final de la revisión por constituir uno de los aspectos relevantes de esta tesis.

4.4. Serotonina y Trastorno Bipolar: Estudios en SNC

Los estudios del cerebro, postmortem o mediante técnicas de neuroimagen funcional, son escasos en el campo de los trastornos bipolares. La mayoría de trabajos se han centrado en el trastorno depresivo mayor con muy pocas referencias al trastorno bipolar. Desde la primera observación de Shaw y cols (1967), diversos estudios han constatado una disminución de las concentraciones de 5-HT en muestras

de cerebro total, hipotálamo y amígdala obtenidas en pacientes depresivos o víctimas de suicidio (Gibbons y cols, 1984; Owens y cols, 1994). Los estudios postmortem conllevan algunas limitaciones que dificultan la interpretación y generalización de los resultados (Coppin y cols, 1988). Entre estas limitaciones destacan los interrogantes que plantea la realización de un diagnóstico retrospectivo en pacientes suicidas, el desconocimiento del estado nutricional del sujeto, los tratamientos farmacológicos previos y la imposibilidad de conocer el tiempo real transcurrido desde el suicidio hasta el estudio bioquímico así como la dificultad en conseguir unas condiciones de conservación de la muestra óptimas. Si añadimos la complejidad de la enfermedad bipolar se puede explicar el reducido número de datos en comparación con otras patologías como la esquizofrenia o la depresión unipolar. Pese a la escasez de trabajos, el sistema serotoninérgico ha sido uno de los más estudiados mediante estas técnicas. Uno de los hallazgos más replicados en los estudios post-mortem es la reducción de las concentraciones de 5-HT y de su metabolito 5-HIAA en diversas estructuras cerebrales, sobre todo corteza frontal y parietal (Traskman y cols, 1981; Young y cols, 1994; Mahmood y cols, 2001). Estos datos parecen tener relación directa con las fases depresivas y con intentos de suicidio consumado (Lawrence y cols, 1990; Young y cols, 1994). Los estudios que han utilizado ligandos selectivos de alta afinidad para los lugares de recaptación de serotonina han encontrado una disminución de la concentración de los lugares de recambio de 5-HT en depresión bipolar, sobre todo en corteza frontal (Leake y cols, 1991). En una revisión reciente de los estudios sobre el SNC, Dean (2004) sugiere la existencia de evidencias que implican al sistema serotoninérgico en la neurobiología del trastorno bipolar, sobre a partir del estudio específico de neurotransmisión, receptores, proteínas G y señales de transducción intracelular. En la depresión unipolar ya se conocía la existencia de alteraciones en los receptores 5HT₂ centrales, sobre todo un incremento del número de los mismos (Yates y cols, 1990).

La disponibilidad de nuevos ligandos en neuroimagen cerebral permite la valoración de la función serotoninérgica in vivo mediante SPECT (tomografía por emisión de fotón único) y PET (tomografía por emisión de positrones) a través del marcaje de receptores o proteínas transportadoras. Los trabajos en trastorno bipolar son escasos y sin resultados concluyentes. Se ha constatado una disminución de los niveles del transportador de la serotonina en regiones medias del cerebro (Staley y cols, 1998) sin embargo otros autores han encontrado un incremento del 5-HTT en zonas hipotálamicas pero en población de adolescentes (Dahistrom y cols, 2000). Cannon y cols (2006) han estudiado el binding del 5-HTT utilizando

(11C)DASB como radioligado en una muestra de 18 depresivos bipolares libres de tratamiento farmacológico. Encuentra un incremento del binding del 5-HTT a nivel del tálamo, cortex cingulado dorsal, cortex prefrontal e ínsula así como una disminución en sistemas cerebrales a nivel del puente y núcleos del rafe. En este trabajo es interesante destacar que los pacientes con historia de intentos de autolisis muestran una reducción del binding del 5-HTT en cerebro medio y un incremento en cortex cingulado anterior. La rigurosidad metodológica de este estudio añade relevancia a los hallazgos. Otros grupos han utilizado n-isopropylidoamphetamine como ligando en estudios con SPECT en pacientes bipolares y han encontrado un incremento significativo de la recaptación del trazador en pacientes maníacos y en pacientes esquizofrénicos pero este incremento era más destacado en la manía (O'Connell y cols, 1995). Recientemente Oquendo y cols (2007) han estudiado el binding del transportador de serotonina mediante PET en 18 pacientes con depresión bipolar libres de tratamiento farmacológico. Los autores han observado una disminución del binding del transportador de serotonina, sobre todo en cerebro medio, amígdala, hipocampo, talamo, putamen y cortex cingulado anterior. En los mismos pacientes se analizaron polimorfismos del transportador sin observar ninguna relación con el trastorno bipolar. En la misma línea se ha observado una disminución de la afinidad, pero no del número, del transportador de serotonina en hipocampo de sujetos con trastorno bipolar (Dean y cols, 2004). Otro estudio con SPECTm y I-123 yodoanfetamina en 12 pacientes bipolares con ciclos rápidos muestran una asimetría del binding en lóbulos temporales (Gyulaia y cols, 1997). El estudio de los receptores serotoninérgicos mediante neuroimagen funcional no ha aportado resultados concluyentes, sobre todo por el escaso número de trabajos diseñados de forma específica para esta patología. Los trabajos clásicos sugerían alteraciones del número de los receptores 5HT₂ en cerebros de pacientes suicidas (Cheetham y cols, 1988; Hrdina y cols, 1993), sobre todo en cortex frontal y amígdala (Arora y cols, 1989; Hrdina y cols, 1993), pero otros estudios más recientes no han confirmado estos datos (Dean y cols, 2004). Sobre todo se han estudiado los receptores 5HT₁ y el 5HT₂ con diversos resultados. La influencia del estado clínico, el método de la muerte, el diagnóstico o el uso concomitante de fármacos hacen difícil extraer datos concluyentes (Lowther y cols, 1994; 1997; Meyer y cols, 2003).

En resumen los estudios del sistema serotoninérgico en SNC son pocos, con muestras muy pequeñas y con una cierta variabilidad en los resultados. No obstante obtienen indicios de la participación de alteraciones serotoninérgicas en estructuras subcorticales y sistema límbico en la fisiopatología del trastorno bipolar. La

disminución del binding de ligandos serotoninérgicos en cerebro, sobre todo de depresivos bipolares con suicidio es un dato consistente. Este hallazgo también se ha encontrado en depresión, suicidio consumado e impulsividad por lo que no permite extraer conclusiones específicas.

4.5. Serotonina y Trastorno Bipolar: Estudios Farmacológicos

Otra vía de aproximación al estudio de las posibles alteraciones del sistema serotoninérgico en el trastorno bipolar consiste en examinar los mecanismos de acción a este nivel de varios agentes terapéuticos utilizados en la enfermedad. Por ejemplo, uno de los argumentos a favor de la implicación del sistema 5HT en la depresión viene dado por la eficacia clínica de fármacos que incrementan la funcionalidad serotoninérgica como los inhibidores de la recaptación de serotonina.

Los fármacos antidepresivos serotoninérgicos son eficaces en la depresión bipolar aunque pueden desencadenar manías/hipomanías en comparación a los pacientes que no reciben tratamiento (Peet y cols, 1994). Las manías farmacógenas con ISRS son un fenómeno conocido y en cierta medida sugieren que la manía, al menos en las fases iniciales, se puede asociar con un incremento de la neurotransmisión serotoninérgica (Clark y Sahakian, 2006). El sustrato neurobiológico de las manías farmacógenas ha recibido escaso interés en la investigación y se ha centrado más en los mecanismos de transducción intracelular y en aspectos genéticos. Algunos autores han sugerido la participación del sistema serotoninérgico en la patogénesis de la manía disfórica, sobre todo por los efectos de los fármacos serotoninérgicos, sin embargo es un aspecto no contrastado (Rhimer y cols, 1998)

El litio constituye el fármaco estabilizador por excelencia. El mecanismo exacto de su acción es desconocido aunque, entre otras funciones, existen evidencias de la participación del sistema 5-HT en el mismo. Meltzer y cols (1983) estudiando el efecto sobre el sistema plaquetario de recaptación de 5-HT en 21 pacientes bipolares (14 manías y 7 depresiones) encontró una disminución en la velocidad máxima (V_{max}) del recambio de 5-HT a las 2-3 semanas del tratamiento. Este efecto permanece hasta un año después del tratamiento. En nuestro país, Artigas y cols, (1989) han estudiado el efecto del tratamiento crónico con litio sobre los niveles plasmáticos de 5-HT. Encontraron un incremento significativo de las concentraciones de 5-HT plasmáticas (+159% respecto al grupo control) y de las concentraciones del 5-HIAA plasmático (+39% respecto al grupo control). Estos datos eran congruentes con los resultados del

trabajo anterior ya que el incremento de la síntesis de 5-HT implica una inhibición de la recaptación de la 5-HT. Estos datos sugieren que el litio puede tener un efecto sobre las neuronas serotoninérgicas centrales. Price y cols (1989) constatan que la respuesta de prolactina tras la administración de triptófano se incrementa significativamente tras realizar tratamiento con litio a corto plazo (menos de una semana). La demostración del efecto antagonista del litio sobre los autorreceptores de serotonina 1A tiene un interés especial debido a que este efecto puede incrementar la disponibilidad de serotonina en la hendidura sináptica (Massot y cols, 1999; Haddjer y cols, 2000; Shaldubina y cols, 2001) El-Khoury y cols (2001) encuentran que el tratamiento con litio a largo plazo puede producir un efecto dual sobre las estructuras serotoninérgicas post-sinápticas ya que incrementa la densidad y la sensibilidad de los receptores 5-HT₂. Estos datos indican que el litio, entre sus diferentes acciones, muestra una modulación de la actividad serotoninérgica que puede explicar su papel como estabilizador del estado de ánimo, tanto para la depresión como para la manía. Sin embargo no hemos de olvidar que el litio, por sus acciones sobre los segundos mensajeros, causa modificaciones en prácticamente todos los sistemas importantes de neurotransmisión cerebral.

Valproato es otro de los fármacos fundamentales en el manejo del trastorno bipolar. Este fármaco induce muchos efectos y hasta el momento se desconocen los mecanismos específicos a través de los cuales da lugar a los efectos de estabilización del estado de ánimo (Bowden y cols, 2003). Puede incrementar la neurotransmisión serotoninérgica cerebral en roedores pero no parece que esta acción explique su eficacia terapéutica (Whitton y cols, 1985). Shiah y cols (1997) investigó los efectos del valproato sobre los receptores 5-HT_{1A} en humanos mediante pruebas indirectas. Tras una semana de tratamiento con valproato, la hipotermia inducida por ipsapirona (agonista del receptor 5-HT_{1A}) se atenuó significativamente mientras que la liberación de ACTH/cortisol no se alteró. Sin embargo tres semanas después de iniciado el tratamiento se observó un incremento significativo del cortisol plasmático tras la administración de 200 mg de L-5HTP en diez sujetos maníacos. Estos hallazgos sugieren que valproato puede incrementar la neurotransmisión serotoninérgica central aunque no permite aclarar su mecanismo de acción a este nivel. Otro receptor estudiado en los mecanismos de acción del valproato ha sido el receptor 5HT₂. Yatham y cols (2005) no han encontrado diferencias en los parámetros cinéticos de los receptores 5-HT₂ tras la administración de valproato en manía bipolar. La lamotrigina es otro anticomitial que se utiliza en el trastorno bipolar. Está indicada en la prevención de las recaídas depresivas ya que ha demostrado presentar un perfil

fundamentalmente antidepresivo. Se ha sugerido que este fármaco produce sus efectos antidepresivos y de estabilización del estado de ánimo a través de la reducción de la actividad de la adenil ciclasa mediada por el receptor serotoninérgico 5-HT_{1A} (Vinod y Subhas, 2002).

En los últimos años se están utilizando antipsicóticos atípicos no sólo como antimaníacos sino como posibles estabilizadores. En mayor o menor medida estos fármacos actúan sobre receptores serotoninérgicos, a diferencia de los clásicos, e incluso en muchos de ellos se ha descrito la aparición de manías tras su administración. Estos datos justifican el interés por la posible participación del sistema 5-HT en la fisiopatología de la enfermedad.

5. LUGARES DE UNIÓN DE 3H IMIPRAMINA, 3H PAROXETINA Y RECEPTORES 5HT2 EN MEMBRANA DE PLAQUETA DEL TRASTORNO BIPOLAR

5.1 Introducción

La revisión de la literatura sugiere la participación del sistema serotoninérgico en la fisiopatología de los trastornos afectivos. Como hemos visto la mayor parte de estudios se han dirigido a la depresión, con escasa representación de los pacientes bipolares. Los estudios con plaquetas representan un modelo periférico de la actividad serotoninérgica central y constituyen una aproximación relativamente sencilla a este campo de investigación. En la tabla 19 se recoge un resumen de los estudios plaquetarios de función serotoninérgica que se han realizado de manera específica en el trastorno bipolar. Posteriormente se analiza el papel de los lugares de unión de 3H imipramina, 3H paroxetina y receptores 5HT2 en la psicosis maníaco depresiva.

Tabla 19: Medidas plaquetarias de función serotoninérgica en trastorno bipolar

	<i>Manía</i>	<i>Depresión</i>	<i>Eutimia</i>
Recaptación 5HT	Incremento ⁽¹⁾		
Binding 3H imipram	Sin cambios ⁽²⁾⁽³⁾	Disminución ⁽⁴⁾ Sin cambios ⁽⁵⁾	Disminución ⁽⁶⁾

(1) Meagher y cols, 1990. (2) Ellis y cols, 199. (3) Marazzitti y cols, 1991. (4) Lewis y McChesney 1985. (5) Muscettola y cols, 1986. (6) Baron y cols, 1986

5.2 Lugares de unión de 3H-imipramina

El hallazgo de lugares de unión de elevada afinidad para la imipramina en plaquetas y cerebro sugirió la existencia de receptores específicos para la acción antidepressiva de diversos fármacos (Ollak y cols, 1990). Esta línea de investigación se encaminó a demostrar una alteración de la unión de 3H-imipramina en plaquetas de pacientes depresivos y simultáneamente averiguar los mecanismos que rigen el fenómeno de elevada afinidad, en tejido cerebral y plaquetario (Gastó, 1996). Se sugiere igualmente la existencia de péptidos o proteínas que regulan de forma natural los lugares de unión de la 3H-imipramina (Barbaccia y Costa, 1989). En principio se consideró el binding de imipramina prácticamente idéntico al lugar de captación de

serotonina ya que, entre otros aspectos, la afinidad de varios fármacos recaptadores de serotonina correlacionan con su afinidad al desplazar los lugares de unión de 3H imipramina (Langer y cols, 1980; Paul y cols, 1981). En la misma dirección los estudios de modelos animales, también, sugerían que los lugares de unión de 3H imipramina se encuentran distribuidos en regiones que poseen terminales nerviosos que contienen serotonina (Fluxe y cols, 1983). Otro factor que avalaba esa identidad es el descenso del binding de 3H imipramina que producen agentes específicos y tóxicos para las neuronas serotoninérgicas (Dawson y Wamsley, 1983). Sin embargo los trabajos de Arora y cols, (1983) sugieren que ambas estructuras se regulan de forma independiente. Se ha visto que tanto el binding de 3H imipramina como la captación de serotonina están disminuidas en los pacientes deprimidos sin embargo se ha demostrado una disociación entre los dos parámetros en la depresión y en otros trastornos (Ahtee y cols, 1981; Raisman y cols, 1982; Wood y cols, 1983; Kamal y cols, 1984; Suranyi-Cadotte y cols, 1985). También los tiempos de recuperación de los cambios producidos tras la administración de clorimipramina son diferentes en ambos (Poirier y cols, 1986; 1987). Todos estos datos sugieren que los lugares de unión de 3H imipramina son diferentes del transportador de serotonina aunque se encuentran alóstericamente acoplados a él (Meyerson y cols, 1987). El mismo grupo de Arora y cols, (1990) estudió el binding de 3H-LSD como mediador de la unión del receptor postsináptico de 5-HT (5-HT₂) en una muestra de 29 pacientes depresivos y 24 controles, en los que también valoró los lugares de unión de 3H-imipramina y el uptake de 5-HT. Los autores concluyen que la correlación entre la máxima unión (B_{max}) del binding de 3H-imipramina, la B_{max} de 3H-LSD y la velocidad máxima (V_{max}) del uptake de 5-HT no es significativa. Ivy y cols (1989) observan que los lugares de unión de 3H paroxetina y de uptake de 5-HT difieren de los lugares binding de 3H-imipramina.

No obstante pese a estos datos se han publicado otros resultados que plantean conclusiones opuestas. Se ha demostrado una relación lineal entre el uptake de 14C-serotonina y el lugar de unión de 3H-imipramina en plaquetas de cinco controles sanos separadas en cinco subfracciones por centrifugación diferencial, computando la superficie total según perfiles de talla. Estos trabajos sugieren que la heterogeneidad en la superficie de las plaquetas puede contribuir a la variabilidad de las medidas del uptake. Estas se expresan por base de plaqueta, mientras que el binding de 3H imipramina se expresa por unidad de proteínas (Demet y cols, 1990 a, 1990 b). Chicz-Demet y cols (1991) sugieren una correlación entre la B_{max} del binding de 3H-imipramina y la V_{max} del uptake de 5-HT en una muestra de pacientes depresivos que

muestran una disminución de ambos valores respecto a los controles sanos en varias determinaciones estacionales. Estos autores concluyen que el lugar de unión de 3H imipramina está estrechamente relacionado con el uptake de 5-HT y que probablemente un defecto común es responsable de la disminución de B_{max} y la V_{max} en pacientes. El lugar de unión de 3H imipramina parece ser un componente que forma parte de un complejo macromolecular que regula la transmisión serotoninérgica por modulación del sistema de transporte de 5-HT (Langer y cols, 1980 a; 1980 b; 1983; 1987; Backstrom y cols, 1987; Pérez, 1993). Pese a estas discrepancias los hallazgos sugieren que los lugares de unión para la imipramina participan en la regulación fisiológica de la 5-HT y que estos lugares de unión parecen ser similares a los cerebrales, excepto en algunos aspectos de regulación ya que la imipramina tritiada se fija a dos tipos de lugares de unión, de alta y de baja afinidad. Se considera que sólo los lugares de alta afinidad se asocian con el canal de recaptación de serotonina (Langer y cols, 1987).

Diferentes estudios han mostrado la existencia de un modulador endógeno capaz de inhibir el binding de 3H-imipramina y la captación de 5-HT (Angel y Paul, 1984; Brusov y cols, 1985; Alosachie y cols, 1990; Leonhar y cols, 1993; Lawrence y cols, 1997). Marazziti y cols (1989 a) han encontrado un aumento del binding en presencia de plasma mientras el grupo de Abraham y cols, (1987) observan como un componente purificado del plasma humano inhibe el binding de 3H imipramina pero incrementa la captación de 5-HT. Entre estos moduladores endógenos se ha propuesto la alfa 1-glicoproteína ácida (Nemeroff y cols, 1994). Se han descrito variaciones circadianas (Montero y cols, 1989) y estacionales (DeMet y cols, 1989; Rosel y cols, 1996) en los parámetros de los lugares de unión de 3H-imipramina, posiblemente en relación a las proteínas de membrana (DeMet y cols, 1996).

La mayoría de trabajos que han caracterizado los lugares de unión de 3H imipramina en pacientes psiquiátricos se han realizado en sujetos con depresión. La ambigüedad de este concepto puede explicar cierta dispersión en los resultados aunque la mayoría de autores han encontrado una reducción significativa de la unión específica de 3H imipramina en plaquetas de pacientes depresivos comparados con los controles (para revisión ver Alvarez, 2005). El trabajo inicial de Briley y cols (1980) encuentra una disminución del 54% en la máxima unión (B_{max}) sin alteración en la afinidad (K_d) del binding de 3H imipramina en membrana de plaquetas. Este primer estudio se diseñó en 16 mujeres deprimidas frente a un grupo control de 21 mujeres.

La muestra incluía depresiones endógenas y neuróticas libres de tratamiento antidepresivo pero sin especificar la posibilidad de bipolaridad.

Desde el trabajo clásico de Briley más de 70 estudios han intentado confirmar su papel como marcador biológico de la depresión. La mayoría de los estudios en depresión han corroborado el hallazgo inicial (Asarch y cols, 1980; Briley y cols, 1980; Paul y cols, 1981; Raisman y cols, 1981; 1982; Suranyi-Cadotte y cols, 1982; 1983; 1985; Gay y cols, 1983; Wood y cols, 1983; Perry y cols, 1983; Arora y cols, 1985; Benklefat y cols, 1985; Lewis y McChesney, 1985; Schneider y cols, 1985; 1988; Tanimoto y cols, 1985; Wägner y cols, 1985; Schneider y cols, 1985; 1986; Langer y cols, 1986; Nankai y cols, 1986; Barkai y cols, 1986; Poirier y cols, 1986; Innis y cols, 1987; Pecknold y cols, 1987; Maj y cols, 1987; 1988; Marazziti y cols, 1988; Nemeroff y cols, 1988; Jeanningros y cols, 1989; Szadoczky y cols, 1989; 1991; Takeda y cols, 1989; Ellis y cols, 1990; De Leo y cols, 1991; DeMet y cols, 1991; Sano y cols, 1991; Ambrosini y cols, 1992; Gronier y Jeanningros, 1992; Perez, 1993; Nemeroff y cols, 1994; Iny y cols, 1994; Gomez, 1999; Alvarez, 2005). Sin embargo otros muchos estudios no encuentran diferencias significativas (Baron y cols, 1988; Egrise y cols, 1983; 1986; Muscettola y cols, 1984; 1986; Rehavi y cols, 1984; Whitaker y cols, 1984; Hrdina y cols, 1985; Tang y Morris, 1985; Theodorou y cols, 1985; 1989; Baron y cols, 1986; Braddock y cols, 1986; Carstens y cols, 1986; Horton y cols, 1986; Katona y cols, 1986; Desmendt y cols, 1987; Georgotas y cols, 1987; Kanof y cols, 1987; Roy y cols, 1987; Plenge y cols, 1988; Haug y cols, 1988; Healey y cols, 1990; Mellerup y Langer, 1990; Quintana y cols, 1990). Incluso dos estudios observan un aumento de la B_{max} de imipramina (Mellerup y cols, 1982; Carstens y cols, 1988). Ellis y Salmond (1994) realizan un meta-análisis de todos los trabajos publicados y confirman un descenso muy significativo de la B_{max} de 3H imipramina en el grupo de los pacientes, especialmente si habían permanecido libres de medicación las cuatro semanas previas a la inclusión en el estudio. Por lo que se refiere a los valores de K_d, la mayoría de estudios no describen diferencias significativas aunque algún autor aislado ha observado una disminución de la K_d de forma simultánea al descenso del número de lugares (Marazziti y cols, 1988). Owens y Nemeroff (1994) consideran que la disminución de la fijación de 3H-imipramina en pacientes depresivos no medicados es uno de los hallazgos más consistentes de la biología de los trastornos afectivos.

A pesar de los estudios realizados continúa siendo objeto de controversia la posibilidad de considerar la disminución de la B_{max} de 3H imipramina como un marcador de rasgo o de estado. Algunos trabajos que han analizado este parámetro antes y después del tratamiento sin obtener diferencias significativas consideran la

disminución de la B_{max} de 3H-imipramina como un marcador de rasgo de la depresión (Asarch y cols, 1980; Briley y cols, 1980; Paul y cols, 1981; Raisman y cols, 1981; Baron y cols, 1986). Sin embargo otros estudios observan una recuperación de los niveles del binding plaquetario de imipramina de forma paralela a la mejoría clínica lo que sugiere que se trata de un marcador de estado (Suranyi-Cadotte y cols, 1982; Marazzity y cols, 1985; DeMet y cols, 1989; Ellis y cols, 1992). Las posibles variaciones estacionales del binding de 3H-imipramina que se han observado tanto en sujetos sanos como en pacientes con depresión pueden complicar la interpretación de los resultados (Galzin y cols, 1986; Arora y cols, 1988; Chicz-DeMet y cols, 1991), al igual que las variaciones circadianas descritas en sujetos sanos (Gentsch y cols, 1989; Ellis y cols, 1991). Nuestro grupo ha observado una pérdida de la variación circadiana en depresión psicótica en comparación al subgrupo no delirante (Vallejo y cols, 2003)

La mayor parte de los autores no han especificado la naturaleza o el subtipo clínico estudiado e incluso tampoco se suele diferenciar la depresión unipolar de la bipolar. Los escasos trabajos que han analizado diferencias en relación al subtipo clínico de la depresión no han observado resultados concluyentes. Esta circunstancia se añade a la escasez de estudios del binding de 3H imipramina en trastorno bipolar. Los trabajos publicados en el trastorno bipolar son pocos, generalmente con muestras heterogéneas y metodológicamente discutibles. En la tabla 20 se recogen los trabajos más relevantes así como algunas de sus conclusiones. En no pocas ocasiones estos trabajos incluyen muestras de pacientes afectivos en general, incluyendo depresión bipolar, unipolar, manía o pacientes bipolares eutímicos.

Tabla 20. Lugares de unión de 3H-imipramina en Trastorno Bipolar

	<i>B_{max}</i>	<i>K_d</i>
Mellerup y cols, 1982	DB>E; DB>C	No diferencias significativas
Berrettini y cols, 1982	No diferencias E=C	No diferencias significativas
Wood y cols, 1983	DB=DU<C	No diferencias significativas
Rehavi y cols, 1984	DB=DU=C	No diferencias significativas
Wagner y cols, 1985	DB=DU<C	No diferencias significativas
Lewis y McChesney, 1985	DB<M ; DB<C	No diferencias significativas
Baron y cols, 1986	DB<C	No diferencias significativas
Muscettola y cols, 1986	DB=C	No diferencias significativas
Nankai y cols, 1986	DB=DU	No diferencias significativas
Desmedt y cols, 1987	No diferencias significativas	No diferencias significativas
Jeanningros y cols, 1989	TB<C	No diferencias significativas
Ellis y cols, 1991	D=M=C	No diferencias significativas
Marazzity y cols, 1991	No diferencias significativas	No diferencias significativas

B_{max}: número.; *K_d*: afinidad.; DB: depresión bipolar.; DU:depresión unipolar.; E:eutimia.; C:control.; M:mania.

Wagner y cols (1985) no encuentran diferencias en la Bmax o en la Kd entre pacientes unipolares y bipolares, en su muestra de 48 pacientes endógenos. Ambos grupos diagnósticos tienen valores de Bmax significativamente menores que los controles sanos. Resultados similares refiere Wood y cols (1983) con una disminución similar de la Bmax en su grupo de 25 unipolares y 16 bipolares, frente a los valores del grupo control. No aprecian diferencias significativas en cuanto a la constante de afinidad. Baron y cols (1986) encuentran una Bmax significativamente menor que los controles pero sólo en el grupo bipolar. En los unipolares también es menor pero no alcanza una significación estadística, mientras que los valores de Kd no presentan diferencias significativas entre los grupos. Conviene comentar que el grupo bipolar de este estudio estaba en fase eutímica y seguía tratamiento con litio durante la exploración. Desmedt y cols (1982) observan valores de cinética de unión al receptor de 3H-imipramina similares entre 12 bipolares eutímicos y 12 controles. Aunque hay que comentar que los pacientes bipolares habían abandonado el tratamiento con litio quince días antes de las pruebas. Lewis y McChesney (1985) informan de una disminución de la Bmax en bipolares depresivos frente a maníacos y controles, los cuales no presentaban diferencias significativas. No se observan diferencias en la afinidad entre los grupos. Estos autores sugieren que la Bmax puede ser un marcador de estado para la depresión bipolar y no de rasgo para el trastorno bipolar.

En esta misma línea Ellis y cols, (1991) en un grupo de 16 pacientes maníacos no encuentra diferencias en la Bmax con el grupo control sano pero el valor que presentan es mayor que el grupo depresivo del estudio. Los valores de la constante de afinidad en estos grupos fueron similares. En este estudio no se aprecia una influencia de la severidad de la manía o la presencia de síntomas depresivos asociados pero se tendía a tener valores menores de Bmax en relación con el incremento de la duración de la enfermedad. En cambio en un estudio de similares características (Muscettola y cols, 1986) no se observan diferencias en los valores de unión de 3H imipramina entre bipolares depresivos, hipomaníacos y controles. Otro estudio que tampoco encuentra diferencias entre pacientes con trastorno bipolar y controles es el publicado por Rehavi y cols, (1984). Sin embargo este trabajo presenta limitaciones que hacen difícil extrapolar los resultados. El tamaño muestral es muy bajo (12) y consiste en niños y adolescentes con trastornos afectivos, tanto unipolares como bipolares.

Jeanningros y cols (1989) encuentra una reducción de la B_{max} en el grupo total de depresivos uni y bipolares. Los pacientes con trastorno bipolar presentan los valores más bajos tanto en manía, depresión o eutimia. No había diferencias significativas en cuanto a la afinidad. En un estudio similar Nankai y cols (1986) no encontraron diferencias en el binding entre el grupo unipolar y bipolar de la muestra. Pero al diferenciar subgrupos según reciban o no tratamiento farmacológico encontró que los unipolares, tanto el grupo bajo tratamiento farmacológico como el que no sigue ningún tratamiento, tienen valores significativamente menores de B_{max} que el grupo control. Mientras en el grupo bipolar con tratamiento farmacológico no había diferencias significativas con el valor control en la B_{max} o en la K_d. Es importante considerar que algunos de los trabajos comentados incluyen pacientes bipolares que o bien siguen tratamiento con litio o había sido retirado recientemente. El tratamiento con litio parece afecta el uptake de 5HT en humanos y del mismo modo puede alterar el binding de 3H imipramina (Pérez, 1994). En el modelo animal se ha demostrado que la administración crónica de litio disminuye la B_{max} en cortex y plaqueta de gato por lo que se sugiere que el litio puede producir una subsensibilidad de la fijación de 3H imipramina en humanos (Maeda y cols, 1986). La pérdida de peso no parece alterar el binding de 3H imipramina en voluntarios sanos (Goodwin y cols, 1987).

Un estudio interesante lo realizó el grupo de Leboyer y cols (1999). Estos autores analizaron una serie de parámetros serotoninérgicos en una muestra de 20 sujetos sanos familiares de pacientes con trastorno bipolar. Observaron una disminución del número y afinidad de los lugares de unión de 3H imipramina así como una disminución de la concentración plaquetaria de 5HT. Estos hallazgos sugieren la existencia de un endofenotipo serotoninérgico en el trastorno bipolar sin embargo los resultados no han sido replicados en otros estudios.

Por lo tanto hemos observado como el estudio de los lugares de unión de 3H-imipramina en la enfermedad bipolar sugiere la posible existencia de alteraciones a este nivel aunque con resultados no concluyentes, posiblemente por el escaso número de trabajos realizados, pequeños tamaños muestrales, metodologías heterogéneas y escaso control sobre los factores que interfieren en los resultados (por ejemplo el uso de diversos psicofármacos). La mayor parte de estudios realizados en trastorno bipolar, sugieren una disminución del número de los lugares de unión de 3H imipramina sin que presenten alteraciones a nivel de la afinidad. Incluso algunos autores consideran que la B_{max} de 3H imipramina puede constituir un marcador de estado de la enfermedad ya que encuentran valores normales en eutimia en

comparación a la disminución de las cifras en depresión bipolar o manía (Berrettinni y cols, 1982; Mellerup y cols, 1982; Marazziti y cols, 1991). Si se analizan los resultados de forma global en patología afectiva (unipolar y bipolar) se ha postulado que el binding de 3H imipramina se puede comportar como un marcador de rasgo o de estado según el subtipo depresivo estudiado (Lewis y McChesney, 1985; Baron y cols, 1986; Castens y cols, 1986). No obstante, al menos desde la perspectiva del trastorno bipolar, permanecen interrogantes pendientes de responder.

Los lugares de unión de 3H imipramina se han estudiado en otras patologías con discrepancias en los resultados. Se han visto diferentes resultados en distimia (Iny y cols, 1994; Roy y cols, 1987) y trastornos de pánico (Iny y cols, 1994; Innis y cols, 1987; Pecknold y cols, 1987). No se han observado alteraciones significativas en esquizofrenia (Kanof y cols, 1987; Plenge y cols, 1988) ni en trastornos neuropsiquiátricos como la enfermedad de Alzheimer (Suranyi-Cadotte y cols, 1985), demencia senil (Plenge y cols, 1988) o la enfermedad de parkinson (Suranyi-Cadotte y cols, 1985). Tampoco se han observado diferencias en pacientes psiquiátricos hospitalizados (Gentsch y cols, 1985) ni en trastorno por estrés postraumático pre y postratamiento (Weizman y cols, 1996). Sin embargo otros trabajos han encontrado una disminución significativa de la densidad de la B_{max} de 3H-imipramina en enfermedad de Alzheimer con agitación y delirios (Schneider y cols, 1988), en síndrome de Down (Tang y cols, 1988) y en TOC (Kim y cols, 1991). En esquizofrenia también se ha observado una discrepancia en los resultados (Meltzer y cols, 1984). Se ha descrito una disminución del binding de 3H imipramina en mujeres con trastorno disfórico premenstrual, sobre todo en la fase luteal tardía (Steiner y cols, 1999). Incluso el grupo italiano de Donatella Marazziti analizó los parámetros de los lugares de unión de 3H imipramina en diferentes condiciones clínicas (depresión mayor, trastorno pánico, bulimia, intentos de autolisis y esquizofrenia) y observó una disminución significativa de la densidad de los mismos en comparación a los sujetos control (Marazziti y cols, 1989). Estos resultados sugieren una cierta inespecificidad en la disminución del binding de 3H imipramina pero el bajo tamaño de las muestras, la heterogeneidad de las técnicas metodológicas utilizadas y la interferencia de los tratamientos psicofarmacológicos no controlados hacen difícil considerar unas conclusiones definitivas.

5.3 Lugares de unión de 3H-paroxetina

Los lugares de unión marcados con 3H-paroxetina marcan una población única de lugares de unión de alta afinidad en membranas de plaquetas y neuronas humanas. Este aspecto se diferencia de la heterogeneidad del binding de 3H-imipramina que no marca de forma única y específica los lugares de captación de serotonina (Mellerup y cols, 1986 a; Habert y cols, 1985; Cheetham y cols, 1993). Los lugares de unión para ambos ligandos presentan una distribución similar en tejido cerebral y una buena correlación con los marcadores serotoninérgicos presinápticos. En la plaqueta presentan un número comparable pero la afinidad es diez veces mayor para los lugares de unión para 3H-paroxetina (Mellerup y cols, 1985; Cortes y cols, 1988). Estos datos sugieren que la 3H paroxetina es un inhibidor potente y específico de la captación de 5-HT y por tanto, un ligando muy apropiado para investigar el complejo transportador de 5-HT (Alvarez, 2005).

En la revisión de la literatura no se ha encontrado ningún estudio de los lugares de unión de 3H-paroxetina que se haya diseñado de forma específica en el trastorno bipolar. La mayoría de trabajos en trastornos afectivos se han realizado con pacientes con depresión definida de forma genérica o en el trastorno depresivo mayor según criterios DSM. Muy pocos trabajos han analizado el binding de 3H-paroxetina en diferentes subtipos clínicos de la depresión y ninguno en depresión bipolar de manera concreta. Los estudios en depresión muestran resultados contradictorios. Algunos autores señalan una disminución de la B_{max} de 3H-paroxetina (Nemeroff y cols, 1994; Sheline y cols, 1995) y otros describen un incremento significativo respecto a los controles (Mellerup y cols, 1993; Jensen y cols, 1994; Neuger y cols, 1999). Sin embargo la gran mayoría de trabajos no encuentran diferencias significativas entre el grupo de pacientes deprimidos y el grupo control (D'Haenen y cols, 1988; Lawrence y cols, 1993; D'Hondt y cols, 1994; Nankai y cols, 1994; Iny y cols, 1994; Nelson y cols, 1995; Hrdina y cols, 1995; Bakish y cols, 1997; Rosel y cols, 1997; Gomez, 1999; Alvarez, 2005). A diferencia de los hallazgos en los estudios de 3H-imipramina, en el caso de los lugares de unión de 3H-paroxetina se han encontrado diferencias en las cifras de K_d en cuatro estudios (Mellerup y cols, 1993; Sheline y cols, 1995; Nelson y cols, 1995; Neuger y cols, 1999). Concretamente se ha descrito un aumento de las cifras de K_d en pacientes con depresión.

Recientemente Marazzitty y cols, (2006) han estudiado el sistema de recaptación de serotonina y los parámetros de 3H paroxetina en plaquetas y linfocitos de 25 pacientes con trastorno psicótico. Concretamente catorce tenían un trastorno bipolar con síntomas psicóticos incongruentes, siete presentaban un episodio mixto y cuatro pacientes cumplían criterios diagnósticos para esquizofrenia paranoide. Los autores utilizaron las técnicas estandarizadas y observaron una disminución de la densidad del binding de 3H paroxetina en los pacientes psicóticos en comparación con los sujetos control. Asimismo comprobaron una disminución de la velocidad (V_{max}) en el sistema 3H-5HT-reuptake tanto en plaquetas como en linfocitos. Estos resultados sugieren una disfunción serotoninérgica en el trastorno bipolar, sobre todo en los que presentan síntomas psicóticos aunque estas alteraciones no parecen específicas de la enfermedad bipolar.

La ausencia de estudios en trastorno bipolar puede incrementar el interés por el estudio centrado en trastorno afectivo estacional. En la fisiopatología de esta patología se ha involucrado el sistema serotoninérgico a través de estudios mediante depleción de triptófano y estimulación mediante agonistas serotoninérgicos (Partonen, 2004). Si añadimos que el trastorno afectivo estacional adopta con mucha frecuencia la forma de trastorno bipolar, sobre todo trastorno bipolar tipo II (Arauxo y cols, 2004; Goikolea y cols, 2007) podemos extrapolar aspectos interesantes de la relación antes comentada. Se ha descrito una disminución del binding de 3H paroxetina en trastorno afectivo estacional, concretamente en depresión invernal que responde a tratamiento lumínico (Mellerup y cols, 1993; Stain-Malmgren y cols, 1998). Otros autores han observado una correlación negativa entre la densidad de los lugares de unión de 3H-paroxetina y la respuesta al tratamiento lumínico (Smedh y cols, 1999). Incluso se han publicado resultados negativos en cuanto a la asociación del binding de 3H paroxetina y la respuesta al tratamiento (Ozaki y cols, 1994). Esta discrepancia en los resultados no impide sugerir que las alteraciones antes descritas en el trastorno afectivo estacional pueden indicar de forma indirecta la posible existencia de alteraciones en los parámetros cinéticos de este marcador neuroquímico en el trastorno bipolar aunque se requieren estudios específicos que confirmen este hallazgo. En la misma línea, la variación estacional del número de los lugares de unión de 3H-paroxetina en sujetos sanos también puede dificultar la interpretación de los resultados (Spigset y cols, 1998).

Se ha descrito una disminución del binding de 3H paroxetina en alcohólicos con depresión no endógena (Mellerup y cols, 1992). No se han encontrado

diferencias significativas en los estudios en distimia (Iny y cols, 1994). Los estudios de los lugares de unión de 3H paroxetina en otras patologías han comunicado descensos de la B_{max} en el trastorno por estrés postraumático (Arora y cols, 1993; Iny y cols, 1994) y en el trastorno de pánico (Iny y cols, 1994). En este último trabajo no se encuentran diferencias significativas en los pacientes con trastorno por ansiedad generalizada. Otros autores tampoco han observado alteraciones en fobia social (Stein y cols, 1995). En los últimos años han aparecido trabajos del binding de 3H paroxetina en trastornos de conducta alimentaria, concretamente se ha encontrado una disminución en anorexia nerviosa (Bruce y cols, 2006) y una reducción de la densidad con un incremento de la afinidad en bulimia nerviosa (Ekman y cols, 2006). En el estudio de estos parámetros serotoninérgicos no se han observado diferencias en los resultados según la edad (Nemeroff y cols, 1994) mientras el género puede influir en un incremento de la B_{max} en varones pero sin presentar alteraciones en las mujeres ni tampoco en los valores de K_d (Neuger y cols, 1999). Diversos autores han intentado correlacionar los parámetros de los lugares de unión de 3H-paroxetina con un posible trasfondo neurobiológico de aspectos concretos del temperamento según el modelo de Cloninger (1987; 1994). La evitación del daño y en menor medida la búsqueda de sensaciones constituyen los rasgos más estudiados a este nivel aunque con resultados contradictorios (Nelson y cols, 1996). También se han correlacionado alteraciones del binding de 3H-paroxetina en agresividad y en trastorno de conducta en adolescentes (Unis y cols, 1997). En la misma línea se ha observado una disminución de la densidad de los lugares de unión de 3H paroxetina en mujeres con trastorno límite de la personalidad (Ng Ying y cols, 2005).

5.4. Receptores 5-HT₂

El receptor 5-HT₂ es un receptor post-sináptico cuya caracterización asociada al estudio de los marcadores presinápticos antes comentados, representan un buen equivalente funcional del sistema serotoninérgico. Este receptor es uno de los más estudiados en trastornos afectivos, sobre todo en depresión unipolar pero con muy escasos datos en trastorno bipolar.

La mayoría de trabajos realizados en trastorno depresivo mayor no recogen la existencia de bipolaridad como un criterio de exclusión. El hallazgo más replicado en estas poblaciones es un incremento del binding del receptor 5HT₂ en pacientes con depresión, generalmente trastorno depresivo mayor. Desde el trabajo clásico de Biegon y cols, (1987) que utilizó 3H-ketanserina como radioligando en doce pacientes

depresivos y doce controles, se ha encontrado un incremento de la densidad de los receptores 5HT₂ plaquetarios en nueve estudios (Biegon y cols, 1987; Butler y Leonard, 1988; Arora y Meltzer, 1989; Pandey y cols, 1990; Hrdina y cols, 1995; Sheline y cols, 1995; Rao y cols, 1996; Serres y cols, 1999). En otros seis estudios no se han encontrado alteraciones en el grupo de pacientes (Cowen y cols, 1987; McBride y cols, 1994; Pandey y cols, 1995; Bakish y cols, 1997; Neuger y cols, 1999; Gómez y cols, 2002; Alvarez, 2005). La práctica mayoría de estudios no describen diferencias en los valores de la K_d entre las muestras de pacientes y los sujetos control. Únicamente dos trabajos (Sheline y cols, 1995; Alvarez 2005) encuentran un incremento y una disminución de la afinidad respectivamente.

Velayudhan y cols (1999) han analizado la densidad y la afinidad de los receptores 5HT₂ en 29 pacientes maníacos y 29 controles utilizando 125I-ketanserina como radioligando. Catorce de estos pacientes son evaluados dos semanas después de comenzar el tratamiento con litio y cinco después de retornar al nivel previo de funcionamiento. Los autores no encuentran diferencias significativas en los valores de B_{max} y K_d entre los pacientes maníacos y los sujetos control. Tampoco encuentran diferencias entre los valores basales, a las dos semanas y en el momento de la recuperación funcional.

Se ha intentado correlacionar las alteraciones de la B_{max} de 5HT₂ con variables clínicas concretas. Estos intentos se han realizado básicamente en patología depresiva por lo que no es posible extrapolar estas conclusiones al campo de la enfermedad bipolar. La mayor parte de los estudios que han utilizado el criterio de depresión endógena o melancólica no han encontrado diferencias en los parámetros cinéticos estudiados (Cowen y cols, 1987; McBride y cols, 1994; Alvarez 2005). Este aspecto se ha analizado sólo en tres trabajos aunque parecen existir una concordancia en los resultados. La mayoría de estudios se han realizado en trastorno depresivo mayor sin especificar subtipo clínico. En la mayor parte de estos estudios se ha encontrado un incremento significativo de la densidad de los receptores sólo en mujeres (Arora y cols, 1989; Pandey y cols, 1990; Hrdina y cols 1995; 1997; Serres y cols, 1999) aunque en otros no se encuentran estas diferencias (Cowen y cols, 1989; McBride y cols, 1994; Neuger y cols, 1999; Alvarez 2005). Este incremento de la densidad en mujeres ha llevado a postular la posible participación de los estrógenos en esta alteración (Mendelson y cols, 2000). No se han encontrado correlaciones con otros aspectos clínicos como la severidad del cuadro ni con síntomas concretos. La mayoría de trabajos que se han realizado en estudios postmortem han intentado

relacionar las alteraciones a este nivel con la conducta suicida. Los estudios en SNC han encontrado un incremento del binding del receptor 5HT₂, sobre todo en cortex prefrontal (Meyer y cols, 1999). A nivel plaquetario esta investigación ofrece resultados contradictorios e incluso hay datos que apuntan que la asociación de la B_{max} de los receptores 5HT₂ con el suicidio no es específica de la depresión ya que se han encontrado alteraciones a este nivel en pacientes con otros diagnósticos (esquizofrenia y trastorno adaptativo) que habían ingresado tras una tentativa autolítica (Rao y cols, 1998).

Recientemente Lauterbach y cols (2007) han estudiado los receptores plaquetarios 5HT₂ y la disponibilidad de triptófano en pacientes con depresión e historia reciente de conducta autolítica. En el diseño metodológico se han recogido diversas variables que se relacionan con las tentativas previas como rasgos de personalidad, características de la conducta autolítica, grado de letalidad y otros datos psicopatológicos. Los autores compararon los resultados entre el grupo de pacientes con depresión e intento de autolisis reciente (n=59) y el conjunto de sujetos con depresión sin historia previa de conducta autolítica (n=28). No encuentran diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a los parámetros serotoninérgicos periféricos y los rasgos de personalidad. Sin embargo se observa una relación entre los parámetros serotoninérgicos y ciertos rasgos de personalidad asociados a las conductas autolíticas, como la impulsividad/agresividad. Pese a las limitaciones de este trabajo los resultados avalan una relación entre suicidio y rasgos caracteriales concretos. No así entre diagnóstico específico y conducta suicida. En una línea parecida Malone y cols (2006) han observado una relación entre receptores 5HT₂ y el grado de letalidad de la conducta suicida en pacientes con depresión. Estos autores han estudiado la respuesta de los receptores 5HT₂ en pacientes depresivos con intentos de autolisis recientes. Las conclusiones corroboran las hipótesis antes comentadas. Es decir el incremento de los receptores 5HT₂ se relaciona de forma significativa con los antecedentes de tentativas autolíticas de alta letalidad y no tanto con el diagnóstico específico. Estas alteraciones de los receptores 5HT₂ reflejan dificultades en la transducción de las señales intracelulares.

Algunos autores han analizado alteraciones a nivel presináptico y postsináptico de forma conjunta. Sheline y cols (1995) estudiaron en plaquetas de depresivos, los lugares de captación (3H-paroxetina) y el receptor 5-HT₂ (125I-LSD) observando un incremento de la densidad de estos últimos y un descenso de los primeros. Este hallazgo periférico parece concordar con la hipótesis de una hipersensibilidad de los

receptores centrales post-sinápticos secundaria a un fallo en los mecanismos regulatorios de recaptación presinápticos (por ejemplo sensibilidad anómala de los 5-HT₁) (Gastó, 1996).

En modelos animales se ha encontrado una reducción de la hipersensibilidad de los receptores 5-HT₂ tras la administración de fármacos antidepresivos (Subhash y Jagadeesh, 1997). Esta acción posiblemente a través de la vía del inositol-trifosfato (IP₃) y de la movilización intracelular de Calcio puede explicar, al menos parcialmente, el mecanismo de acción de los fármacos antidepresivos. Sin embargo los estudios que han evaluado la influencia del tratamiento farmacológico, sobre todo antidepresivos, en el binding de los receptores 5HT₂ han obtenido resultados contradictorios. Incluso algún trabajo ha observado que el número basal de receptores no predice la respuesta al tratamiento (Hrdina y cols, 1997; Bakish y cols, 1997). Diversos autores consideran que la movilización del calcio intracelular puede estar mediatizada por los receptores 5HT₂ (Duvosky y cols, 1992; Okamoto y cols, 1994; Berk y cols, 1995) pero el único trabajo que se ha realizado en manía aguda para caracterizar el receptor plaquetario 5HT₂ no encuentra diferencias significativas en los parámetros estudiados (Velayudhan y cols, 1999). Se ha observado un cambio de respuesta en la movilización del calcio intracelular mediada por receptores 5HT₂ en pacientes bipolares (Suzuki y cols, 2001), pero los resultados no son concluyentes. Otra prueba para evaluar la sensibilidad de los receptores 5HT₂ es la respuesta de agregación plaquetaria a 5HT con incremento de adenosin-difosfato (ADP). McAdams y cols (1992) han encontrado una disminución significativa de esta respuesta en depresión bipolar y manía en comparación al grupo control. Estos resultados eran reversibles tras la recuperación clínica.

Diferentes estudios han analizado los parámetros plaquetarios de los receptores 5HT₂ en otros trastornos psiquiátricos. Se ha descrito un incremento del binding en la distimia (Dunn y cols, 1996) y en anorexia y bulimia nerviosa (Spigset y cols. 1999). En este último trabajo se ha encontrado un aumento de la afinidad pero sólo en pacientes bulímicas. Los trabajos en esquizofrenia no han encontrado alteraciones significativas (Arora y Meltzer, 1993). Desde la perspectiva de la enfermedad bipolar parece relevante comentar los hallazgos en trastorno afectivo estacional y en trastorno de conducta infanto-juvenil, sobre todo por las implicaciones conceptuales de ambos trastornos en un teórico espectro bipolar. Los trabajos en trastorno afectivo estacional presentan resultados contradictorios. Los trabajos más clásicos han encontrado un incremento del número de receptores plaquetarios 5HT₂ (Staim-Malmgren, 1988) pero

estudios más recientes no han observado alteraciones significativas en estos parámetros (Smedh y cols, 1999). La heterogeneidad metodológica y técnica hacen muy difícil extraer conclusiones de esta variedad de resultados. Se han descrito variaciones estacionales en los parámetros de los receptores 5-HT₂ en sujetos sanos, sobre todo en cuanto al número de los receptores (Spigset y cols, 1998). En cuanto al trastorno de conducta, Pine y cols, (1996) no han encontrado alteraciones en el estudio de la densidad y afinidad de estos receptores plaquetarios en pacientes infanto-juveniles.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPOTESIS

1.1. Hipótesis Conceptuales

- 1- La disfunción serotoninérgica es un factor neurobiológico implicado en la fisiopatología del trastorno bipolar tipo I.
- 2- Las alteraciones serotoninérgicas pueden delimitar fenotipos clínicos diferentes en el trastorno bipolar tipo I.

1.2. Hipótesis Operativas

- 1- Los pacientes con trastorno bipolar tipo I y los sujetos control se diferenciarán en la máxima unión (B_{max}) y/o constante de disociación en el equilibrio (K_d) de los lugares de unión de 3H-imipramina.
- 2- Los pacientes con trastorno bipolar tipo I y los sujetos control se diferenciarán en la máxima unión (B_{max}) y/o constante de disociación en el equilibrio (K_d) de los lugares de unión de 3H-paroxetina.
- 3- Los pacientes con trastorno bipolar tipo I y los sujetos control se diferenciarán en la máxima unión (B_{max}) y/o constante de disociación en el equilibrio (K_d) de los lugares de unión de los receptores 5-HT₂.
- 4- Los pacientes con depresión bipolar y los sujetos control se diferenciarán en la máxima unión (B_{max}) y/o constante de disociación en el equilibrio (K_d) de los lugares de unión de 3H-imipramina.
- 5- Los pacientes con depresión bipolar y los sujetos control se diferenciarán en la máxima unión (B_{max}) y/o constante de disociación en el equilibrio (K_d) de los lugares de unión de 3H-paroxetina.
- 6- Los pacientes con depresión bipolar y los sujetos control se diferenciarán en la máxima unión (B_{max}) y/o constante de disociación en el equilibrio (K_d) de los lugares de unión de los receptores 5-HT₂.
- 7- Los pacientes con manía y los sujetos control se diferenciarán en la máxima unión (B_{max}) y/o constante de disociación en el equilibrio (K_d) de los lugares de unión de 3H-imipramina.
- 8- Los pacientes con manía y los sujetos control se diferenciarán en la máxima unión (B_{max}) y/o constante de disociación en el equilibrio (K_d) de los lugares de unión de 3H-paroxetina.

- 9- Los pacientes con manía y los sujetos control se diferenciaran en la máxima unión (B_{max}) y/o constante de disociación en el equilibrio (K_d) de los lugares de unión de los receptores 5-HT₂.
- 10- Los pacientes con depresión bipolar y con manía se diferenciaran en la máxima unión (B_{max}) y/o constante de disociación en el equilibrio (K_d) de los lugares de unión de 3H-imipramina.
- 11- Los pacientes con depresión bipolar y con manía se diferenciaran en la máxima unión (B_{max}) y/o constante de disociación en el equilibrio (K_d) de los lugares de unión de 3H-paroxetina.
- 12- Los pacientes con depresión bipolar y con manía se diferenciaran en la máxima unión (B_{max}) y/o constante de disociación en el equilibrio (K_d) de los lugares de unión de los receptores 5-HT₂.
- 13- Los valores de la máxima unión (B_{max}) y/o de la constante de disociación en el equilibrio (K_d) de los lugares de unión de 3H-imipramina, 3H-paroxetina y receptores 5-HT₂ se pueden relacionar con variables clínicas actuales o de curso previo pero no con variables sociodemográficas.
- 14- Variables clínicas prospectivas a corto plazo se pueden relacionar con los valores de la máxima unión (B_{max}) y/o de la constante de disociación en el equilibrio (K_d) de los lugares de unión de 3H-imipramina, 3H-paroxetina y receptores 5-HT₂.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Estudiar la función serotoninérgica plaquetaria a nivel de los lugares de unión de 3H-imipramina, 3H-paroxetina y de los receptores 5-HT₂ en el trastorno bipolar tipo I en comparación con una muestra control

2.2. Objetivos Específicos

1. Comparar los parámetros de función serotoninérgica plaquetaria, tanto a nivel presináptico como postsináptico, que aparecen en el curso de la enfermedad bipolar con los hallados en una muestra de sujetos control.
 - **1.a)** Determinar si existen diferencias en los lugares de unión plaquetarios de 3H-imipramina entre pacientes bipolares y sujetos control
 - **1.b)** Determinar si existen diferencias entre los lugares de unión plaquetarios de 3H-paroxetina entre pacientes bipolares y sujetos control
 - **1.c)** Determinar si existen diferencias entre receptores 5-HT₂ entre pacientes bipolares y sujetos control

2. Comparar las alteraciones serotoninérgicas plaquetarias, tanto a nivel presináptico como postsináptico, entre los episodios depresivos bipolares y los hallados en una muestra de sujetos control.
 - **2.a)** Determinar si existen diferencias en los lugares de unión plaquetarios de 3H-imipramina entre pacientes con depresión bipolar y sujetos control
 - **2.b)** Determinar si existen diferencias entre los lugares de unión plaquetarios de 3H-paroxetina entre pacientes con depresión bipolar y sujetos control
 - **2.c)** Determinar si existen diferencias entre receptores 5-HT₂ entre pacientes con depresión bipolar y sujetos control

3. Comparar las alteraciones serotoninérgicas plaquetarias, tanto a nivel presináptico como postsináptico, entre los episodios maníacos y los hallados en una muestra de sujetos control.
 - **2.a)** Determinar si existen diferencias en los lugares de unión plaquetarios de 3H-imipramina entre pacientes maníacos y sujetos control
 - **2.b)** Determinar si existen diferencias entre los lugares de unión plaquetarios de 3H-paroxetina entre pacientes maníacos y sujetos control
 - **2.c)** Determinar si existen diferencias entre receptores 5-HT₂ entre pacientes maníacos y sujetos control

4. Comparar las alteraciones serotoninérgicas plaquetarias, tanto a nivel presináptico como postsináptico, entre los episodios depresivos y los episodios maníacos.
 - **2.a)** Determinar si existen diferencias en los lugares de unión plaquetarios de 3H-imipramina entre depresión bipolar y manía
 - **2.b)** Determinar si existen diferencias entre los lugares de unión plaquetarios de 3H-paroxetina entre depresión bipolar y manía
 - **2.c)** Determinar si existen diferencias entre receptores 5-HT₂ entre depresión bipolar y manía

5. Correlacionar las alteraciones del sistema serotoninérgico plaquetario con parámetros clínicos de curso previo
 - **3.a)** Establecer si existe asociación entre los lugares de unión plaquetarios de 3H-imipramina en pacientes bipolares y variables clínicas de curso previo
 - **3.b)** Establecer si existe asociación entre los lugares de unión plaquetarios de 3H-paroxetina pacientes bipolares y variables clínicas de curso previo
 - **3.c)** Establecer si existe asociación entre los receptores plaquetarios 5-HT₂ en pacientes bipolares y variables clínicas de curso previo

6. Correlacionar las alteraciones del sistema serotoninérgico plaquetario con parámetros clínicos de curso actual

- **4.a)** Establecer si existe asociación entre los lugares de unión plaquetarios de 3H-imipramina en pacientes bipolares y variables clínicas de curso actual.
 - **4.b)** Establecer si existe asociación entre los lugares de unión plaquetarios de 3H-paroxetina pacientes bipolares y variables clínicas de curso actual.
 - **4.c)** Establecer si existe asociación entre los receptores plaquetarios 5-HT₂ en pacientes bipolares y variables clínicas de curso actual.
7. Correlacionar las alteraciones del sistema serotoninérgico plaquetario con un posible viraje hacia episodio de polaridad diferente al episodio índice.
- **5.a)** Establecer si existe asociación entre los lugares de unión plaquetarios de 3H-imipramina en pacientes bipolares en relación al fenómeno del viraje.
 - **5.b)** Establecer si existe asociación entre los lugares de unión plaquetarios de 3H-paroxetina pacientes bipolares en relación al fenómeno del viraje.
 - **5.c)** Establecer si existe asociación entre los receptores plaquetarios 5-HT₂ en pacientes bipolares en relación al fenómeno del viraje.

MUESTRA, MATERIAL Y METODO

1.MUESTRA DEL ESTUDIO

1.1. Pacientes

Criterios de inclusión casos

- 1- Cumplir criterios diagnósticos para trastorno bipolar tipo I, episodio actual depresivo o maníaco según criterios DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994).
- 2- En episodio depresivo presentar una puntuación inicial de, al menos, 17 puntos cuantificados a través de la escala de Evaluación de la Depresión de Hamilton de 21 items (Hamilton, 1960).
- 3- En episodio maníaco presentar una puntuación inicial de, al menos, 20 puntos cuantificados a través de la escala de Young para la evaluación de la manía (Young, 1978)
- 4- Edad comprendida entre 18 y 65 años
- 5- Haber requerido asistencia médica en el servicio de psiquiatría del Hospital Universitario de Bellvitge
- 6- Haber otorgado su consentimiento verbal para la realización del estudio

Criterios de exclusión casos

- 1- Presencia o historia de otro trastorno mental grave en el eje I o II del sistema DSM-IV.
- 2- Coexistencia de un trastorno por abuso o dependencia de sustancias tóxicas (excepto nicotina).
- 3- Uso concomitante de tratamientos psicofarmacológicos durante un periodo previo suficiente para interferir con los parámetros neuroquímicos objeto de estudio.
 - Presencia de fármacos antidepresivos durante un periodo previo de tiempo (mínimo 28 días fluoxetina y resto moléculas 15 días)
 - Presencia de fármacos antipsicóticos durante un periodo previo de tiempo (mínimo 15 días por vía oral y 42 días por vía parental depot).
 - Presencia de tratamientos con litio ó carbamacepina o valproato sódico durante el último año
- 4- Haber presentado alguna enfermedad somática que interfiera en el estudio de los parámetros neuroquímicos objeto del estudio.

- 5- Haber realizado algún tratamiento médico que interfiera en el estudio de los parámetros neuroquímicos objeto del estudio.
- 6- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia

1.2. Controles

Los controles fueron voluntarios sanos obtenidos entre personal bien conocido por los investigadores y fueron elegidos de similares edades, sexo y mes de inclusión con los sujetos caso. Presentaban edades comprendidas entre 18 y 65 años y no cumplían criterios diagnósticos para ningún trastorno mental en el eje I o eje II del sistema diagnóstico DSM-IV. Al igual que los casos, no realizaban ningún tipo de tratamiento farmacológico ni presentaban patologías somáticas que puedan interferir en los parámetros neuroquímicos objeto del estudio. Los controles otorgaban su consentimiento para la realización del estudio

La muestra recogida comprende 70 casos (35 episodios depresivos y 35 episodios maníacos) y 40 sujetos control. Los pacientes eran sujetos atendidos en el servicio de psiquiatría del hospital universitario de Bellvitge, tanto en el marco de hospitalización como en consultas externas. Los paciente han procedido de dispositivos del propio hospital (Urgencias, Consultas Externas e Interconsulta) o remitidos para valoración (ambulatoria y/o hospitalización) desde cualquier dispositivo del sector sanitario de Costa del Ponent.

2. MATERIAL

2.1 Variables a medir y técnicas de medida de las mismas

Tras la inclusión en el procedimiento de estudio, incluyendo la comprobación de los periodos de lavado farmacológico pertinentes, se procedió a realizar las valoraciones correspondientes. Los cuestionarios que recogen las diferentes variables a medir, excepto los parámetros neuroquímicos, se muestran en el apéndice. Las variables clínicas relacionadas con el curso previo del trastorno se han obtenido a partir de los datos aportados por el paciente, la familia o informes médicos previos. La evaluación inicial se realizó durante las primeras 24-48 horas e incluía el análisis de las siguientes variables:

2.1.1. Variables sociodemográficas

- Los datos sociodemográficos fueron recogidos mediante un cuestionario elaborado a partir de la Historia Clínica del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario de Bellvitge. Los datos psicobiográficos se han recogido en el mismo cuestionario.

2.1.2. Variables clínicas de curso previo

- Edad de inicio de síntomas psicopatológicos.

Variable cuantitativa que recoge la edad de inicio de cualquier tipo de psicopatología.

- Edad inicio primer tratamiento psicofarmacológico

Variable cuantitativa que recoge la edad de inicio de cualquier tipo de tratamiento psicofarmacológico.

- Edad primer episodio afectivo

Variable cuantitativa que recoge la edad de inicio del primer episodio afectivo, ya sea de tipo depresivo, maníaco, mixto o hipomaníaco.

- Edad diagnóstico Trastorno Bipolar

Variable cuantitativa que recoge la edad en que se realiza, por primera vez, el diagnóstico de un trastorno bipolar. Es preciso que este diagnóstico haya sido realizado a través de servicios médicos (especializados o no). Al igual que otras variables semejantes se ha obtenido a partir de los datos aportados por el paciente, la familia o informes médicos previos

- Edad inicio tratamiento estabilizador

Variable cuantitativa que recoge la edad de inicio del primer tratamiento estabilizador, entendiendo como tal el uso de litio, carbamacepina o valproato sódico.

- Polaridad primer episodio

Variable que recoge la polaridad del primer episodio. Se ha categorizado en primer episodio depresivo, primer episodio maníaco o no especificado. Se obtiene a partir de los datos aportados por el paciente, la familia o informes médicos previos

- Patrón inicio

Variable que recoge el patrón de inicio del cuadro clínico. Las opciones se han categorizado en diferentes posibilidades: monofásico (inicio con un único episodio y posterior eutimia), polifásico menor de 2 (inicio con dos episodios consecutivos de polaridad diferente y posterior eutimia) y polifásico mayor de 2 (inicio con más de dos episodios de polaridad diferente y consecutivos). La información se obtiene a partir de los datos aportados por el paciente, la familia o informes médicos previos

- Número de episodios previos

Variable cuantitativa que recoge el total del número de episodios previos. Se ha agrupado en diferentes categorías numéricas.

- Número de episodios hipo/maníacos previos

Variable cuantitativa que recoge el número total de episodios hipertímicos (maníacos o hipomaníacos) previos.

- Número de episodios depresivos previos

Variable cuantitativa que recoge el número total de episodios depresivos previos.

- Número de episodios mixtos previos

Variable cuantitativa que recoge el número total de episodios mixtos previos.

- Patron evolutivo previo

Variable que recoge el patrón evolutivo previo predominante del trastorno bipolar hasta el momento actual. Las opciones se han categorizado en diferentes posibilidades: monofásico (evolución episódica monopolar y posterior eutimia), polifásico menor de 2 (evolución episódica bifásica caracterizada por dos episodios consecutivos y posterior eutimia) y polifásico mayor de 2 (evolución episódica recurrente con más de dos episodios consecutivos de polaridad diferente). La información se obtiene a partir de los datos aportados por el paciente, la familia o informes médicos previos y se recoge el patrón predominante a criterio del investigador.

- Antecedentes de ciclación rápida

Variable dicotómica (si/no) que recoge la posible aparición previa del fenómeno de ciclación rápida en algún momento evolutivo anterior al episodio índice. Se entiende por ciclación rápida la existencia de, como mínimo, cuatro episodios afectivos en un periodo de un año.

- Antecedentes de síntomas psicóticos previos

Variable dicotómica (si/no) que recoge la posible aparición previa de síntomas psicóticos, tanto congruentes como incongruentes. Se definen los síntomas psicóticos en base a la definición de alucinación y/o delirio recogida en los criterios diagnósticos del DSM-IV.

- Existencia de un patrón evolutivo estacional previo

Variable dicotómica (si/no) que recoge la posible aparición previa de un patrón evolutivo estacional. Se utiliza la especificación de curso estacional recogida en los criterios diagnósticos del DSM-IV.

- Antecedentes de intentos de autolisis previos

Variable dicotómica (si/no) que recoge la posible existencia previa de intentos de autolisis independientemente del contexto clínico. Se define intento de autolisis como una conducta autolítica reconocida como tal por el sujeto.

- Tiempo de evolución del trastorno desde el inicio

Variable cuantitativa que recoge el tiempo de evolución del trastorno bipolar. Se define el mismo como el tiempo transcurrido, en años, entre el inicio del primer episodio y el episodio índice o actual.

- Ingresos previos

Variable cuantitativa que recoge el número total de ingresos previos en unidades de hospitalización psiquiátrica.

2.1.3. Variables clínicas de curso actual

- Diagnóstico multiaxial sistema DSM-IV

Se realizó un diagnóstico multiaxial según criterios diagnósticos recogidos en el sistema DSM-IV. Se han utilizado de forma operativa los cinco ejes recogidos en el apéndice. Los datos se obtienen a partir de los resultados de la historia clínica realizada al paciente, la información aportada por la familia e informes médicos previos.

- Recogida de criterios diagnósticos DSM-IV para episodio depresivo o episodio maníaco

Se recogen de manera operativa los criterios diagnósticos del DSM-IV para el episodio depresivo mayor y para episodio maníaco así como criterios de especificación concretos.

- Gravedad de episodio

Se recogen los criterios de gravedad de acuerdo a la clasificación del sistema DSM-IV.

- Puntuación basal de la Escala de Evaluación de la Depresión de Hamilton (HDRS)

Se ha utilizado la escala de evaluación de la depresión de Hamilton de 21 ítems (HDRS, Hamilton 1960). Se trata de una escala heteroadministrada y con un rango de puntuaciones que oscila entre 0 y 53 puntos. Se recoge la puntuación total en el momento de la evaluación inicial.

- Puntuación basal de la Escala de Young para la Manía (YMRS)

Se ha utilizado la escala de Young para la manía (YMRS, Young 1978). Se trata de una escala heteroadministrada con un rango de puntuaciones que oscila entre 0 y 60 puntos. Se recoge la puntuación total en el momento de la evaluación inicial.

- Existencia de síntomas psicóticos, tanto congruentes como incongruentes.

Variable dicotómica (sí/no) que ha recogido la existencia actual, o no, de síntomas psicóticos (tanto congruentes como incongruentes). Se utiliza la definición de delirio y alucinación recogida en el DSM-IV. .

- Evaluación de la ideación/conducta suicida.

Variable cuantitativa que evalúa la ideación suicida según el ítem 3 de la escala de evaluación de Hamilton para la depresión (HDRS). Se trata de un ítem que categoriza dicha variable según cuatro valores con un rango entre 0 y 4 puntos. Al igual que el resto de la escala, esta variable es heteroadministrada y se recoge la puntuación en el momento de la evaluación inicial.

- Contexto ambiental y posibles desencadenantes

Se recoge la posible existencia de estresantes psicosociales en el momento actual así como el contexto ambiental. Se utilizan los criterios operativos del eje IV del sistema diagnóstico multiaxial DSM-IV. Los datos se obtienen a partir de los resultados de la historia clínica realizada al paciente, la información aportada

por la familia y otras fuentes de información si procede (informes de asistencia social, ordenes judiciales, certificados oficiales etc...).

- Funcionamiento social inicial

Variable cuantitativa que recoge el grado de funcionamiento actual según la escala de evaluación de actividad global del eje V del sistema diagnóstico multiaxial DSM-IV.

- Tiempo de evolución del episodio actual

Variable cuantitativa que recoge el tiempo de evolución del episodio actual. Se define el mismo como el tiempo transcurrido, en días, entre el inicio de los síntomas clínicos y el momento actual. Este dato se intenta corroborar, siempre que sea posible, con fuentes objetivas (familia, círculo social..).

- Ambito de tratamiento, tanto ingreso hospitalario como consultas externas

Se recoge el entorno asistencial en el que se realiza la evaluación inicial del episodio índice. Puede ser, tanto a nivel de hospitalización en la unidad de agudos como en el ámbito de consultas externas.

- Tratamiento estabilizador realizado

Variable que recoge el tipo de tratamiento estabilizador que se realiza en el episodio índice. Se define el mismo como el tratamiento psicofarmacológico que se prescribe con finalidad estabilizadora en sentido amplio y que constituirá el tratamiento de mantenimiento posterior. Se consideran fármacos estabilizadores el litio, la carbamacepina o el valproato sódico. En esta misma variable se recoge la posible ausencia de un fármaco estabilizador en este episodio índice.

- Tratamiento coadyudante antidepresivo

Variable que recoge la posible existencia de un tratamiento antidepresivo como coadyudante al tratamiento estabilizador. Se obtiene a partir de la información del propio investigador.

- Tratamiento antipsicótico coadyudante

Variable que recoge la posible existencia de un tratamiento antipsicótico como coadyudante al tratamiento estabilizador. Se obtiene a partir de la información del propio investigador.

2.1.4 Variables neuroquímicas de estudio de sistema serotoninérgico

Todos los ensayos se han realizado en un pool de membrana de plaqueta de voluntarios sanos. La técnica utilizada para la preparación de membrana y para el estudio de los radiorreceptores de imipramina, paroxetina y 5HT-2 han seguido el procedimiento habitual en estos análisis (Rosel y cols, 1998).

- Preparación de Membrana de Plaqueta

Las muestras de sangre han sido extraídas en todos los casos mediante la técnica habitual. Para evitar la posible interferencia de la ritmicidad circadiana todas las extracciones se han realizado en la misma franja horaria (8.00-9.00 AM). Se recogen 60 mililitros de sangre repartidos en 4 tubos que contenían como anticoagulante: 2,5% de citrato trisódico, 0,8% de ácido cítrico y 2,5% de D-glucosa. Inmediatamente las muestras se trasladan al laboratorio donde se obtienen los "pellets" mediante centrifugación de cada muestra a 900 r.p.m. (revoluciones por minuto) seguido de una segunda centrifugación del plasma rico en plaquetas a 12.000 r.p.m. durante 10 minutos a 4° C. Cada "pellet" fue lavado, dos veces en buffer de lavado frío, centrifugándose después durante 10 minutos a 4°C y a 10.000 giros. Después se realizan dos lisados mediante politrón y en presencia de buffer de lisado. Para ello se centrifugó durante 10 minutos a 4°C y a 16.000 r.p.m. Finalmente el "pellet" resultante fue suspendido en el buffer de incubación del ensayo, para una concentración de proteínas aproximada de 1 mg/ml. Una vez se obtenían estas muestras eran almacenadas a -80°C hasta el momento del ensayo de unión a 3H-imipramina, 3H-paroxetina y caracterización del receptor 5HT-2. En todos los casos este procedimiento se realizó antes de cuatro semanas.

- Ensayo de unión de 3H-imipramina

El método empleado es el recomendado por la OMS. La unión específica de la 3H-imipramina a las membranas se obtuvo por la diferencia de la unión total y de la

unión no específica. La unión total se realizó a 6 concentraciones diferentes de 3H imipramina desde 0,2 a 10 nM. Cada tubo contenía 100 ml de 3H imipramina (actividad específica 40,4 Ci/mmol), 300 ml de tampón de incubación y 100 de membrana de plaqueta. Los tubos de unión no específica contenían, además 10 ml de serotonina 100 nM. Los tubos fueron incubados durante 90 minutos a 0° C en bandeja de hielo y en nevera. La radioactividad, en D.P.M. se contó de acuerdo con las técnicas escintilográficas convencionales. Bajo estas condiciones la unión estaba completamente saturada y mostraba un único lugar de unión de alta afinidad

- Ensayo de unión de 3H-paroxetina

Se incubaron 0,750 ml de suspensión de membrana plaquetaria (a una concentración de proteína entre 0,02-0,05 mg/ml) durante 60 minutos a 25°C en 0,750 ml de tampón con 3H paroxetina a seis concentraciones decrecientes (desde 0,5 nM a 0,0075 nM) en un volumen total de 1,6 ml. La unión específica de paroxetina se determinó como la diferencia entre la unión con ausencia o presencia de 5-HT 100 uM. Bajo estas condiciones la unión estaba completamente saturada y mostraba un único lugar de unión de alta afinidad

- Ensayo del receptor 5HT-2

Se incubaron 150 ul de membrana (a una concentración proteica de 0,5 a 1 mg/ml) durante tres horas a 25°C con 50 ul de seis concentraciones decrecientes de 3H-Ketanserina (desde 10 nM hasta 0,3 nM) en un volumen total de 500 ul. La unión no específica se determinó en tubos paralelos mediante la sustitución de 100 ul de buffer por 100 ul de mianserina (10 uM). Bajo estas condiciones la unión estaba completamente saturada y mostraba un único lugar de unión de alta afinidad

- Separación

Tras la incubación se añadió tampón de incubación frío a cada tubo de las muestras (5 ml para 3H-imipramina y 3H-paroxetina así como 2 ml para los receptores 5HT 2) para detener la reacción. La suspensión fue filtrada rápidamente a través de filtros GF/C de fibra de vidrio, usando un 24 channel cell Harvester (Brandell, Gaithersburg, MD, USA). Finalmente los filtros se lavaron tres veces con la misma cantidad de tampón y se situaron en viales con 10 ml de líquido de centelleo, midiendo la reactividad de cada filtro de acuerdo con las técnicas convencionales de centelleo.

Todos los experimentos de saturación se han realizado por duplicado. Cada serie incluía muestras de controles y pacientes depresivos, usando los tres radioligandos en cada serie de experimentos.

- Determinación de la concentración de las proteínas de membrana

La concentración proteica de la membrana plaquetaria se determinó mediante una modificación del método de Lowry y cols (Markwell y cols, 1987). Dado que el tris del tampón de incubación puede afectar a la lectura óptica, una muestra de ese tampón se trató como un problema y se empleo como unión no específica, restándolo a todas las muestras.

- Análisis de los datos.

Los parámetros de unión se calcularon mediante el programa de ajuste de curvas no lineal por mínimos cuadrados (EBDA-LIGAND), obteniéndose la B_{max} o máxima unión expresada en fmol/mg de proteína y de la K_d o constante de afinidad expresada en nM

2.1.5. Variables clínicas de curso prospectivo a corto plazo.

Tras la realización de la evaluación inicial se inicia tratamiento no controlado mediante fármacos estabilizadores (litio y/o carbamacepina y/o valproato sódico) y/o coadyudante (antidepresivos y/o antipsicóticos y/o benzodiazepinas y/o TEC). La selección del tratamiento farmacológico se realiza según condiciones clínicas específicas del sujeto y se recoge en protocolo anexo. En ningún momento se plantea ninguna medida intervencionista experimental aunque se recoge el tratamiento realizado como posible factor a controlar en las variables prospectivas evaluadas. Estas variables se cuantifican a los 7 días, 14 días, 21 días, 28 días, 42 días, 56 días, 70 días y 96 días (es decir a la semana, a las dos semanas, a las tres semanas, a la cuarta semana, a la sexta semana, a la octava semana, a la décima semana y a las doce semanas de la valoración inicial). Las variables son las siguientes:

- *Puntuación Total Escala de Mania de Young*
- *Puntuación Total Escala de Hamilton para la Depresión*

- *Aparición de viraje hacia episodio de polaridad negativa en un plazo máximo de 12 semanas. La respuesta positiva traduce la aparición de un episodio depresivo según criterios DSM-IV y una puntuación mínima de 17 puntos en la escala de Hamilton para la depresión, en el curso de las siguientes 12 semanas tras la inclusión en el estudio. La respuesta negativa indica la ausencia de dicho fenómeno. La existencia de un episodio índice de características depresivas con imposibilidad de viraje hacia la misma polaridad justifica la inclusión de un ítem de improcedencia.*
- *Aparición de viraje hacia episodio de polaridad positiva en un plazo máximo de 12 semanas. La respuesta positiva traduce la aparición de un episodio maníaco, hipomaníaco o mixto según criterios DSM-IV, en el curso de las siguientes 12 semanas tras la inclusión en el estudio. La respuesta negativa indica la ausencia de dicho fenómeno. La existencia de un episodio índice de características maníacas con imposibilidad de viraje hacia la misma polaridad justifica la inclusión de un ítem de improcedencia.*

3. Método

3.1 Diseño

En el planteamiento metodológico se han de distinguir dos fases. Una primera consiste en un estudio transversal diseñado como un estudio caso-control, La segunda fase es un estudio prospectivo, a corto plazo, de la cohorte de pacientes.

3.2 Procedimiento

El estudio se realizó en el servicio de psiquiatría del Hospital Universitario de Bellvitge (L'Hospitalet de Llobregat), tanto en la planta de hospitalización como en el marco de consultas externas de dicho servicio. El muestreo se realizó de manera consecutiva desde la fecha de inicio del estudio (marzo-1996) hasta la finalización del mismo (octubre-2003). El tipo de muestreo ha consistido en la valoración de los posibles casos que acuden a urgencias o consultas externas de nuestro hospital así como los que han requerido ingreso hospitalario por los mismos motivos. Los sujetos candidatos eran entrevistados, de forma independiente, por dos médicos especialistas

entrenados previamente en el uso de los instrumentos utilizados. Tras ser incluidos en el estudio se realizó la valoración inicial según el procedimiento recogido en el apartado correspondiente así como la consiguiente búsqueda del sujeto control entre personal bien conocido por los investigadores. La inclusión en el estudio de los controles se realizó en el mismo periodo de tiempo y en el mismo periodo del año que los pacientes para evitar variaciones estacionales (Rosel y cols, 1996). La elección del sujeto control también se realizó en base al mismo sexo y a similar edad que el paciente. La inclusión se realizó tras comprobar que no cumplían ningún criterio de exclusión. Las valoraciones, tanto iniciales como longitudinales, se han realizado según consta en el apartado correspondiente. Si la situación clínica permitía realizar un lavado farmacológico, durante el mismo sólo se permitía administrar diazepam a dosis máximas de 20 mg/día. Al finalizar este periodo de lavado se realizaba la extracción sanguínea para las determinaciones bioquímicas según el procedimiento descrito.

Tras el estudio inicial se realizó un estudio longitudinal y prospectivo de los pacientes con el objetivo de incluir en el análisis las variables evolutivas relacionadas con el fenómeno del viraje o cambio de fase. Este periodo de seguimiento abarcaba hasta las doce semanas desde la fecha de inclusión. Posteriormente se realizó un análisis que incluyó todas las variables recogidas en el estudio.

3.3. Evaluación estadística de los resultados

Se elaboró una base de datos para después realizar la recogida de las variables y posteriormente se analizó la misma mediante el programa estadístico computerizado Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 10,0. Se ha realizado un estudio descriptivo de las variables sociodemográficas, neuroquímicas y clínicas. Se ha empleado estadísticas paramétrica si las condiciones lo permitían (homogeneidad de la varianza y comprobación de la normalidad de la distribución de las variables estudiadas mediante la prueba de bondad de ajuste de Kolmogorof-Smirnov). En los restantes casos se han utilizado procedimientos no paramétricos.

Las diferencias de medias entre variables dicotómicas han sido comparadas usando el test de Student para muestras independientes si las variables cuantitativas siguen una distribución normal (prueba de bondad de ajuste de Kolmogorof-Smirnov) o la prueba de U de Mann-Whitney para variables que no se distribuyen con normalidad.

Las diferencias de medias entre variables cualitativas de más de dos categorías han sido comparadas utilizando el análisis de la varianza en aquellas variables cualitativas que siguen una distribución normal, ajustando por las variables de control. Asimismo se utilizó el test de Kruskal Wallis en aquellas variables que no siguen una distribución normal. La correlación entre variables bioquímicas que siguen una distribución normal y otras variables cuantitativas se realizó mediante la correlación de Person mientras que las que no siguen una distribución normal han sido estudiadas mediante la prueba de rho de Spearman.

La significación se estableció a un nivel inferior a 0,05 (intervalos de confianza al 95% para la diferencia de medias estudiadas)

RESULTADOS

1. ANÁLISIS UNIVARIANTE O DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

1.1 Características demográficas y sociolaborales

La muestra inicial está constituida por 70 pacientes y 40 controles. La distribución de la muestra según edad y sexo se recoge en la tabla 1. En cuanto a estas variables no existen diferencias significativas entre los casos y los controles. La edad media de los pacientes era de 38,5 años (DT= 14,8) y predominaban las mujeres sobre los hombres (52,9% vs 47,1%).

Tabla 1. Edad y genero de la muestra

	Pacientes (n = 70)			Controles (n = 40)		
	N	%		N	%	
Sexo *						
Hombres	33	47,1		17	42,5	
Mujeres	37	52,9		23	57,5	
Edad *	Media	DT	Rango	Media	DT	Rango
	38,50	14,81	20-64	38,92	14,52	20-64

DT: Desviación Típica.

* No diferencias significativas entre pacientes y controles (T-test)

En la tabla 2 se analizan otras variables sociodemográficas de la muestra. El 40% son casados y con 1,1 hijos de media. Cerca del 50% conviven con su propia familia y alrededor del 40% residen en una vivienda de propiedad sin hipoteca pendiente.

Tabla 2: Otras características sociodemográficas de la muestra

	N	%
Estado Civil		
- Soltero	28	40
- Casado/pareja legal	28	40
- Viudo	4	5,7
- Separado/divorciado	10	14,3
Convivencia Actual		
- Vive solo	15	21,4
- Familia origen	21	30
- Familia propia	34	48,6
Tipo vivienda		
- Alquiler	9	12,9
- Propia con hipoteca pdte	15	21,4
- Propia sin hipoteca	26	37,1
- Pertenencia familia	19	27,1
- Beneficencia/ayuda social	1	1,4
Nivel educativo		
- Analfabeto	1	1,4
- Primaria incompleta	13	18,6
- Primaria completa	19	27,1
- Formación profesional	13	18,6
- Bachillerato	4	5,7
- Universidad no finalizada	15	21,4
- Universidad finalizada	5	7,1
Lengua materna		
- Catalan	27	38,6
- Castellano	41	58,6
- Otra	2	2,9
Lengua propia		
- Catalan	28	40
- Castellano	42	60
- Otra	0	0
Nº hijos	Media: 1,11 Desviación Típica: 1,41 Rango 0-5	
Nº personas conviven domicilio	Media: 3,09 Desviación típica: 1,42 Rango 1-5	

Los valores descriptivos de las características laborales de los pacientes bipolares se recogen en la tabla 3. Las profesiones laborales son muy diversas y variadas. El 20% son estudiantes y casi un 10% se dedican a las tareas domésticas. Uno de cada cuatro sujetos de la muestra son obreros cualificados. Alrededor del 40% de los pacientes se hallan en situación de incapacidad laboral, tanto transitoria como permanente. Aproximadamente un 50% se hallan en situación de inactividad laboral desde hace menos de 3 meses.

Tabla 3. Características laborales de la muestra de pacientes

	N	%
Profesión		
- Tareas domésticas	6	8,6
- Profesión liberal	3	4,3
- Empresario	6	8,6
- Funcionario	2	2,9
- Administrativo	11	15,7
- Obrero no cualificado	9	12,9
- Obrero cualificado	19	21,1
- Estudiante	14	20
Situación laboral		
- Contrato fijo	2	2,9
- Actividad profesional	1	1,4
- Ama de casa	3	4,3
- ILT	27	38,6
- ILP	11	15,7
- Búsqueda trabajo	12	17,1
- Estudiante	14	20
Tiempo inactividad laboral		
- No procede	8	11,4
- 0-1 mes	22	31,4
- 1-3 meses	15	21,4
- 3-12 meses	9	12,9
- 12-18 meses	3	4,3
- Más de 18 meses	13	18,6

1.2 Características clínicas de la muestra

1.2.1. Variables de curso previo

La descripción clínica del curso anterior al episodio actual se realiza en base a las variables de curso previo recogidas en las siguientes tablas.

Tabla 4: Edad de inicio y tiempo de evolución de la muestra de pacientes bipolares

	Media	DT	Rango
<i>Edad inicio síntomas psq</i>	26,43	10,88	15-62
<i>Edad inicio tto psiquiatrico</i>	28,16	12,08	15-62
<i>Edad 1º episodio afectivo</i>	26,70	10,77	15-62
<i>Edad diagnostico TB</i>	34,30	13,85	15-63
<i>Edad inicio estabilizador</i>	34,86	14,13	15-63
<i>Tiempo evolución (años)</i>	12,16	11,42	0-40

La edad de inicio se valoró de acuerdo a diferentes criterios. Se recogió la edad de inicio de cualquier síntoma psicopatológico (26,4 años de media), el inicio de cualquier tratamiento psiquiatrico (aproximadamente 28 años de media) y la edad del primer episodio afectivo (26,7 años de media). Asimismo se constató la edad concreta del diagnóstico de enfermedad bipolar (34 años de media) y la edad del primer tratamiento estabilizador (muy semejante a la edad del diagnóstico). Se aprecia una latencia de casi 8 años entre el primer episodio y el diagnóstico o tratamiento específico. No había diferencias significativas entre la edad del diagnóstico y el inicio de un tratamiento estabilizador. El tiempo medio de evolución de la enfermedad sobrepasaba ligeramente los 12 años.

En la tabla 5 se mencionan otras variables clínicas de curso previo. La mayoría de la muestra comenzó la enfermedad por un episodio depresivo (más del 60%) siendo muy frecuente el patrón de inicio polifásico con 2 episodios. Estos datos sugieren que la forma de inicio más frecuente era con un episodio depresivo seguido de un episodio de polaridad positiva y posterior eutimia. Alrededor del 10% de los pacientes comenzaban la enfermedad de

manera desfavorable con más de 2 episodios de polaridad diferente. Casi el 80% de los pacientes presentaban un patrón evolutivo caracterizado por un curso episódico y recurrente con recaídas constituidas por uno o dos episodios continuos. El 10% de los pacientes presentan antecedentes de ciclación rápida y poco más de la mitad han realizado intentos de autolisis previos. El 60% han seguido un patrón estacional y alrededor de un 35% del total de los enfermos bipolares han presentado síntomas psicóticos con anterioridad.

Tabla 5. Variables clínicas de curso previo

	N	%
Polaridad primer episodio		
- Depresión	43	61,4
- Manía	27	38,6
Patrón de inicio		
- Monopolar	25	35,7
- Polifásico <= 2 episodios	36	51,4
- Polifásico > 2 episodios	7	10,0
- Desconocido	2	2,9
Patrón de evolución		
- No episodio previos	8	11,4
- Monopolar	19	27,1
- Polifásico <= 2 episodios	37	52,9
- Polifásico > 2 episodios	6	8,6
Antecedentes ciclación rápida		
- No	63	90,0
- Si	7	10,0
Antecedentes síntomas psicóticos		
- No	45	64,3
- Si	25	35,7
Patrón previo estacional		
- No	29	41,4
- Si	41	58,6
Intentos autolisis previos		
- No	34	48,6
- Si	36	51,4

La mayoría de los pacientes han presentado menos de seis episodios previos. Casi un 25% han presentando una tasa de recaídas por encima de esa cifra. El 11,4% del total de los pacientes no presentan episodios previos y debutan con el episodio índice. La caracterización clínica de los diferentes tipos de episodios previos se recoge en la tabla 6.

Tabla 6. Número y características de los episodios previos

	N	%
Numero episodios previos		
- 0	8	11,4
- 1-3	25	35,7
- 4-6	18	25,7
- 7-9	17	24,3
- >9	2	2,8
- Desconocido	1	1,4
Nº episodios depresivos previos		
- 0	15	21,4
- 1	15	21,4
- 2	19	27,1
- 3	16	22,9
- 4	4	5,7
- > 4	1	1,4
Nº episodios man/hipomaniacos		
- 0	17	24,3
- 1	17	24,3
- 2	16	22,9
- 3	12	17,1
- 4	5	7,1
- > 4	3	4,3
Nº episodios mixtos previos		
- 0	58	82,9
- 1	5	7,7
- 2	6	8,6
- 3	1	1,4
- 4	0	0
- > 4	0	0

1.2.2. Variables clínicas de curso actual

Las variables clínicas del episodio objeto del estudio se han recogido según las características y polaridad predominante. Las características fundamentales de los episodios depresivos se encuentran en la tabla 7 y las de los episodios maníacos en la tabla 8. En cuanto a los episodios depresivos, la mayoría de los cuadros eran graves sin síntomas psicóticos (71,4%), de naturaleza melancólica (80%) y con más de 40 días de evolución desde el inicio de los síntomas. Las puntuaciones medias basales de las escalas para la depresión (HADRS) casi sobrepasaban los 37 puntos y la puntuación inicial del EEAG alcanzaban una media de poco más de 36 puntos.

Tabla 7: Características de los episodios depresivos (n = 35)

	N	%
Gravedad		
- Moderado	0	0
- Grave sin síntomas psicóticos	25	71,4
- Grave con síntomas psicóticos	10	28,6
Psicosis		
- No	25	71,4
- Si, congruentes	7	20
- Si, incongruentes	3	8,6
Subtipo clínico		
- Melancólico	28	80,0
- Atípico	7	20,0
Precipitantes del episodio		
- No	20	57,1
- Si	15	42,9
Tiempo evolución episodio (días)	Media: 40,91 Desviación Típica: 21,32 Rango 15-120	
Puntuación Hamilton Basal	Media: 36,8 Desviación típica: 6,61 Rango 23-49	
Puntuación Escala Young Basal	Media: 2,8 Desviación típica Rango	
Puntuación EEAG Basal	Media: 36,14 Desviación típica 8,23 Rango 20-50	
Puntuación suicidio (ítem 4 HADRS)	Media: 3,29 Desviación típica 0,92 Rango: 1-4	

Tabla 8: Características de los episodios maníacos (n = 35)

	N	%
Sexo		
- Varón	16	45,7
- Mujer	19	54,3
Gravedad		
- Moderado	0	0
- Grave sin síntomas psicóticos	24	68,6
- Grave con síntomas psicóticos	11	31,5
Psicosis		
- No	24	68,6
- Si, congruentes	10	28,6
- Si, incongruentes	1	2,9
Precipitantes del episodio		
- No	20	57,1
- Si	15	42
Edad muestra maníacos	Media: 39,23 Desviación Típica: 15,39 Rango 20-64	
Tiempo evolución episodio (días)	Media: 22,14 Desviación Típica: 13,68 Rango 7-75	
Puntuación Escala Young Basal	Media: 37,34 Desviación típica: 6,83 Rango 21-50	
Puntuación Hamilton Basal	Media 7,00 Desviación Típica: 4,58 Rango 0-14	
Puntuación EEAG Basal	Media: 39,57 Desviación típica 12,38 Rango 20-65	
Puntuación suicidio (ítem 4 HADRS)	Media: 0,37 Desviación típica 0,49 Rango: 0-1	

1.2.3. Variables clínicas de curso prospectivo a corto plazo

Se han analizado diversas variables evolutivas durante un breve periodo de tiempo de seguimiento (12 semanas). Estas variables incluyen puntuaciones seriadas de escalas psicométricas (HADRS y YMRS) desde el inicio hasta la semana 12. Asimismo se recogen las tasas de viraje hacia un episodio de polaridad diferente durante un periodo de 12 semanas tras el estudio basal del episodio índice. En las tablas 9 y 10 se recogen las series de puntuaciones medias hasta la semana 12, tanto en síntomas maníacos como en síntomas depresivos. En los gráficos 1 y 2 se aprecian las evoluciones de ambas puntuaciones medias.

Tabla 9. Puntuaciones psicométricas medias en pacientes con depresión bipolar

	Inicio	1 semana	2 semana	3 semana	4 semana	5 semana	6 semana	8 semana	10 semana	12 semana
HADRS	36,8	34,6	30,2	24,4	19,4	13,3	10,3	8,4	6,6	5,8
YMRS	2,8	3,1	4,3	4,2	4,9	5,8	7,4	8,1	7,3	6,9

Gráfico 1. Evolución de las puntuaciones totales de HADRS y YMRS en depresión bipolar (12 semanas)

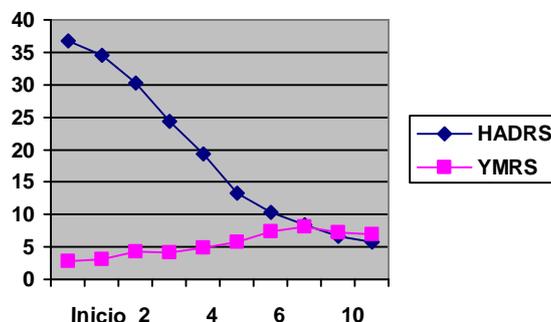
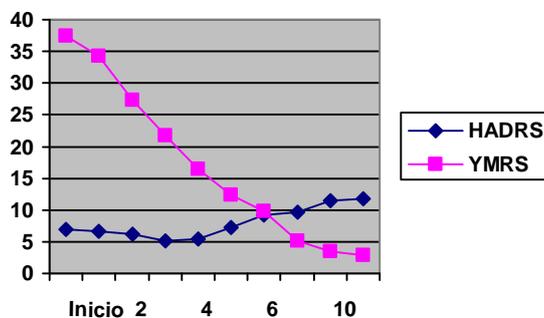


Tabla 10. Puntuaciones psicométricas medias en pacientes con manía

	Inicio	1 semana	2 semana	3 semana	4 semana	5 semana	6 semana	8 semana	10 semana	12 semana
HADRS	7,0	6,6	6,2	5,2	5,4	7,2	9,2	9,6	11,4	11,7
YMRS	37,4	34,2	27,3	21,8	16,5	12,4	9,8	5,2	3,4	2,9

Gráfico 2. Evolución de las puntuaciones totales de HADRS y YMRS en manía bipolar (12 semanas)



Alrededor del 40% de pacientes depresivos han presentado un cambio de fase posterior al cuadro afectivo de inicio. Mientras tanto un poco más de la mitad de los pacientes maníacos no experimentan un viraje hacia un episodio depresivo durante el periodo subsiguiente de 12 semanas (tabla 11).

Tabla 11: Tasas de viraje hacia un episodio de polaridad diferente en 12 semanas

	N	Media
Viraje depresión a manía		
- No	20	57,1
- Si	15	42,9
Viraje manía a depresión		
- No	18	51,4
- Si	17	48,6

En la tabla 12 se recogen los diversos tratamientos utilizados en los episodios depresivos estudiados. El 100% de los pacientes con un episodio depresivo han realizado tratamiento estabilizador. La mayoría, prácticamente el 90%, con litio. El 100% de estos pacientes van a requerir un tratamiento antidepresivo, generalmente farmacológico. La terapia electroconvulsiva se ha utilizado en un 20% de los pacientes con un episodio depresivo.

Tabla 12 : Tratamiento del Episodio Depresivo

	N	%
Tratamiento Estabilizador		
- Litio	31	88,6%
- Carbamacepina	1	2,9%
- Valproato	3	8,6%
Tratamiento Antidepresivo		
- Fluoxetina	7	20%
- Paroxetina	2	5,7%
- Sertralina	3	8,6%
- Venlafaxina	2	5,7%
- Otro ATD	14	40%
- TEC	7	20%
Tratamiento Antipsicótico		
- No	30	85,7%
- Si	5	14,3%

Los diversos tratamientos, tanto estabilizadores como coadyudantes, que se han utilizado en los episodios maníacos se analizan en la tabla 13. Poco más del 85% de los episodios maníacos han requerido tratamiento estabilizador, fundamentalmente con litio (casi el 75%). El resto (sólo 5 pacientes) no han realizado tratamiento estabilizador con litio, carbamacepina o valproato sódico por diversos motivos y han seguido con fármacos antipsicóticos. La mayoría de los pacientes, casi el 98% han requerido un tratamiento coadyudante con antipsicóticos.

Tabla 13 : Tratamiento del Episodio Maníaco

	N	%
Tratamiento Estabilizador		
- Litio	26	74,3%
- Carbamacepina	3	8,6%
- Valproato	1	2,9%
- Otro	5	14,3%
Tratamiento Antipsicótico		
- No requiere	1	2,9%
- Haloperidol	27	77,1%
- Risperidona	4	11,4%
- Otro	3	8,6%

2. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS RESULTADOS (según objetivos)

2.1 Objetivo 1

Comparar los parámetros de función serotoninérgica plaquetaria, tanto a nivel presináptico como postsináptico, que aparecen en el curso de la enfermedad bipolar con los hallados en una muestra de sujetos control.

El grupo de pacientes bipolares presenta valores de B_{max} de 3H- imipramina significativamente inferiores a los controles (949,29 +/- 357,05 vs 1437,75 +/- 197,92). No se han observado diferencias significativas entre los pacientes y los controles respecto a la K_d de 3H-imipramina (tabla 14)

Tabla 14: Lugares de unión de 3H-imipramina en pacientes y controles

	<u>Pacientes (n=70)</u>		<u>Controles (n=40)</u>		
	<i>Media</i>	<i>DT</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>	
<u>B_{max}</u>	949,29	357,05	1437,75	197,92	P<0,01 *
<u>K_d</u>	0,78	0,28	0,83	0,13	n.s.

DT: Desviación Típica

B_{max} : fmol/mg proteínas. K_d: (nM/l)

**= Diferencias significativas entre pacientes y controles (T-Test)*

n.s.= No diferencias significativas entre pacientes y controles (T-Test)

En relación a los lugares de unión para 3H-paroxetina no se encuentran diferencias significativas entre pacientes y controles respecto a los valores de B_{max} y K_d para ambos grupos de sujetos (tabla 15).

Tabla 15 : Lugares de unión de 3H- paroxetina en pacientes y controles

	<u>Pacientes (n=70)</u>		<u>Controles (n=40)</u>		
	<i>Media</i>	<i>DT</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>	
<u>Bmax</u>	1345,79	404,40	1251,97	232,66	n.s. *
<u>Kd</u>	0,06	0,07	0,06	0,01	n.s. **

DT: Desviación Típica

Bmax : fmol/mg proteínas. Kd: (nM/l)

m.s= No diferencias significativas entre pacientes y controles (T-Test)*

*n.s**.= No diferencias significativas entre pacientes y controles (U de Mann-Whitney)*

Respecto a la caracterización de los receptores 5HT2, se han observado valores significativamente superiores de Bmax en el grupo de pacientes respecto a los controles (134,04 +/- 70,47 vs 81,47 +/- 20,39). No se han observado diferencias significativas entre los pacientes y los controles respecto a las cifras de Kd de 3H-paroxetina (tabla 16).

Tabla 16: Receptores de 5HT-2 en pacientes y controles

	<u>Pacientes (n=70)</u>		<u>Controles (n=40)</u>		
	<i>Media</i>	<i>DT</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>	
<u>Bmax</u>	134,04	70,47	81,47	20,39	P<0,01 *
<u>Kd</u>	0,75	0,28	0,70	0,16	n.s.

DT: Desviación Típica

Bmax : fmol/mg proteínas. Kd: (nM/l)

**= Diferencias significativas entre pacientes y controles (U de Mann-Whitney)*

n.s.= No diferencias significativas entre pacientes y controles (U de Mann-Whitney)

2.2. Objetivo 2:

Comparar las alteraciones serotoninérgicas plaquetarias, tanto a nivel presináptico como postsináptico, entre los episodios depresivos bipolares y los hallados en una muestra de sujetos control.

Si se realiza el análisis en relación al grupo control observamos como los pacientes depresivos bipolares presenta valores de Bmax de 3H-imipramina significativamente inferiores al grupo control (744,14 +/- 258,52 vs 1437,75 +/- 197,92). Los datos de Bmax de receptores 5-HT2 son significativamente superiores a los obtenidos en los sujetos control (145,14 +/- 87,03 vs 81,47 +/- 20,39). No se han observado diferencias significativas entre los dos grupos con el resto de parámetros bioquímicos (Kd de 3H-imipramina, Bmax y Kd de 3H-paroxetina y Kd de 5HT2) (tabla 17).

Tabla 17 : Función serotoninérgica en depresión bipolar y grupo control

	<u>Depresión (n=35)</u>		<u>Control (n=40)</u>		
	<i>Media</i>	<i>DT</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>	
<u>3H-imipramina</u>					
- Bmax	744,14	258,52	1437,75	197,92	P<0,01 *
- Kd	0,82	0,30	0,83	0,13	n.s. **
<u>3H-paroxetina</u>					
- Bmax	1124,66	350,48	1251,97	232,66	n.s. **
- Kd	0,05	0,01	0,06	0,01	n.s. ***
<u>5HT-2</u>					
- Bmax	145,14	87,03	81,47	20,39	P<0,01 ****
- Kd	0,72	0,29	0,70	0,16	n.s.***

DT: Desviación Típica

Bmax : fmol/mg proteínas. Kd: (nM/l)

*= Diferencias significativas entre pacientes y controles (T-Test)

n.s**= No diferencias significativas entre pacientes y controles (T-Test)

n.s***=No diferencias significativas entre pacientes y controles (U de Mann-Whitney)

****= Diferencias significativas entre pacientes y controles (U de Mann-Whitney)

2.3. Objetivo 3:

Comparar las alteraciones serotoninérgicas plaquetarias, tanto a nivel presináptico como postsináptico, entre los episodios maníacos y los hallados en una muestra de sujetos control.

Al comparar manía con sujeto control se observa como los pacientes maníacos presenta valores de Bmax de 3H-imipramina significativamente inferiores al grupo control (1154,43 +/- 324,41 vs 1437,75 +/- 197,92). Asimismo se constatan valores de Bmax de 3H-paroxetina y Bmax de receptores 5HT2 significativamente superiores a los obtenidos en los sujetos control (1566,91 +/- 329,21 vs 1251,97 +/- 232,66; 122,94 +/- 47,43 vs 81,47 +/- 20,39). No se han observado diferencias significativas entre los dos grupos con el resto de parámetros bioquímicos (Kd de 3H-imipramina, 3H-paroxetina y 5HT2) (tabla 18).

Tabla 18 : Función serotoninérgica en manía bipolar y grupo control

	<u>Mania (n=35)</u>		<u>Control (n=40)</u>		
	<i>Media</i>	<i>DT</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>	
<u>3H-imipramina</u>					
- Bmax	1154,43	324,41	1437,75	197,92	P<0,01 *
- Kd	0,74	0,26	0,83	0,13	n.s. **
<u>3H-paroxetina</u>					
- Bmax	1566,91	329,21	1251,97	232,66	P<0,01 *
- Kd	0,07	0,01	0,06	0,01	n.s. ***
<u>5HT-2</u>					
- Bmax	122,94	47,43	81,47	20,39	P<0,01 ****
- Kd	0,78	0,27	0,70	0,16	n.s.***

DT: Desviación Típica

Bmax : fmol/mg proteínas. Kd: (nM/l)

*= Diferencias significativas entre pacientes y controles (T-Test)

n.s**= No diferencias significativas entre pacientes y controles (T-Test)

n.s***=No diferencias significativas entre pacientes y controles (U de Mann-Whitney)

****= Diferencias significativas entre pacientes y controles (U de Mann-Whitney)

2.4. Objetivo 4:

Comparar las alteraciones serotoninérgicas plaquetarias, tanto a nivel presináptico como postsináptico, entre los episodios depresivos y los episodios maníacos.

El grupo de pacientes depresivos bipolares presenta valores de B_{max} de 3H-imipramina y de B_{max} de 3H-paroxetina significativamente inferiores a los bipolares maníacos (744,14 +/- 258,52 vs 1154,43 +/- 324,41; 1124,66 +/- 350,48 vs 1566,91 +/- 329,21). No se han observado diferencias significativas entre los dos grupos con el resto de parámetros bioquímicos (K_d de 3H-imipramina, 3H-paroxetina y 5HT₂ así como B_{max} de 5HT-2) (tabla 19).

Tabla 19 : Función serotoninérgica en depresión bipolar y manía bipolar

	<u>Depresión (n=35)</u>		<u>Manía (n=35)</u>		
	<i>Media</i>	<i>DT</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>	
<u>3H-imipramina</u>					
- B _{max}	744,14	258,52	1154,43	324,41	P<0,01 *
- K _d	0,82	0,30	0,74	0,26	n.s. **
<u>3H-paroxetina</u>					
- B _{max}	1124,66	350,48	1566,91	329,21	P<0,01 *
- K _d	0,05	0,01	0,07	0,01	n.s. ***
<u>5HT-2</u>					
- B _{max}	145,14	87,03	122,94	47,43	n.s. ***
- K _d	0,72	0,29	0,78	0,27	n.s. ***

DT: Desviación Típica

B_{max} : fmol/mg proteínas. K_d: (nM/l)

*= Diferencias significativas entre pacientes y controles (T-Test)

n.s**= No diferencias significativas entre pacientes y controles (T-Test)

n.s***=No diferencias significativas entre pacientes y controles (U de Mann-Whitney)

2.5. Objetivo 5:

Correlacionar las alteraciones del sistema serotoninérgico con parámetros clínicos de curso previo

No se constata correlación entre los valores serotoninérgicos estudiados y la edad de inicio de los síntomas, la edad de inicio del tratamiento, la edad del diagnóstico de trastorno bipolar y la edad del primer episodio afectivo. Tampoco existe correlación con el tiempo de evolución de la enfermedad. Los coeficientes de correlación de estos parámetros se recogen en la tabla 20.

Tabla 20: Función serotoninérgica en variables de curso previo

	<i>Edad inicio síntomas</i>	<i>Inicio tratamiento</i>	<i>Edad 1º episodio</i>	<i>Edad diagnóstico TB</i>	<i>Edad inicio estabilizador</i>	<i>Tiempo evolución (años)</i>
<u>3H-imipramina</u>						
- Bmax	-0,050	-0,070	-0,049	-0,049	-0,036	0,131
- Kd	0,45	0,128	0,051	0,002	-0,005	-0,155
<u>3H-paroxetina</u>						
- Bmax	0,119	0,095	0,135	0,136	0,102	-0,044
- Kd	-0,029	-0,058	-0,087	-0,171	-0,202	-0,095
<u>5HT-2</u>						
- Bmax	-0,057	-0,010	0,000	0,028	0,026	0,102
- Kd	-0,013	0,036	0,091	0,307	0,325	0,454

Bmax : fmol/mg proteínas. Kd: (nM/l)
 EEAG: Escala evaluación actividad global
 HADRS: Escala de Hamilton para la depresión
 YMRS: Escala de Young para la manía
 r: Coeficiente de correlación

En la tabla 21 se recogen los resultados del análisis en función del patrón de curso clínico, tanto en el patrón de inicio como en el patrón evolutivo. Al dividir los pacientes bipolares según el patrón de inicio, no se constatan diferencias significativas en cuanto a los valores de Bmax y Kd de los lugares de unión para 3H-imipramina. Al comparar los grupos respecto a las cifras de Bmax de 3H paroxetina, el análisis post hoc reveló valores significativamente inferiores en los pacientes bipolares que comienzan con un patrón polifásico de dos episodios respecto a los pacientes de inicio monofásico o monopolar con un único episodio. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la Kd de 3H paroxetina ni tampoco en la comparación entre grupos de las cifras de Bmax y Kd de los receptores de 5HT₂.

Al dividir los pacientes según el patrón evolutivo se encuentran diferencias significativas en los valores de Bmax de 3H-imipramina y de 3H-paroxetina. En relación a las cifras de Bmax para 3H-imipramina, el análisis post hoc reveló valores significativamente inferiores en los pacientes con un patrón evolutivo polifásico de 2 episodios respecto a los pacientes sin episodios previos. En cuanto al análisis post hoc de los resultados de Bmax de 3H paroxetina se constataron cifras significativamente inferiores en los pacientes con un patrón evolutivo polifásico de dos episodios en comparación a los pacientes sin episodios previos (tabla 21).

Tabla 21: Función serotoninérgica según patrón de inicio y de evolución

	<u>3H-imipramina</u>		<u>3H-paroxetina</u>		<u>5HT₂</u>	
	Bmax	Kd	Bmax	Kd	Bmax	Kd
<u>Patrón de inicio</u>						
❖ <i>Monopolar</i>	1007,32	0,855	1479,92	0,075	123,68	0,739
❖ <i>Polifásico < 2</i>	860,81	0,766	1201,31 ^a	0,056	143,56	0,796
❖ <i>Polifásico > 2</i>	1092,00	0,561	1466,29	0,059	129,43	0,667
<u>Patrón evolutivo</u>						
❖ <i>No episodios</i>	1318,29	0,801	1628,00	0,055	123,68	0,739
❖ <i>Monopolar</i>	920,32	0,844	1505,26	0,084	143,56	0,796
❖ <i>Polifásico < 2</i>	867,35 ^b	0,789	1187,70 ^c	0,055	129,43	0,667
❖ <i>Polifásico > 2</i>	1092,00	0,561	1466,29	0,059		

Bmax : fmol/mg proteínas. Kd: (nM/l)

Diferencias no significativas entre grupos (oneway y anova)

^a p=0,016. Diferencias significativas entre bipolares de inicio polifásico < 2 y los pacientes de inicio monopolar (Oneway anova, procedimiento Scheffe)

^b p=0,011. Diferencias significativas entre bipolares con evolución polifásico de dos episodios y los pacientes sin episodios previos (Oneway anova, procedimiento Scheffe)

^c p=0,004. Diferencias significativas entre bipolares con evolución polifásica de dos episodios y los pacientes con evolución monopolar (Oneway anova, procedimiento Scheffe)

No se constata correlación entre los valores serotoninérgicos estudiados y la polaridad del primer episodio o los antecedentes de ciclación rápida, síntomas psicóticos, ingresos previos o patrón estacional como forma evolutiva. En la tabla 22 se recogen estas correlaciones así como los resultados en relación a los antecedentes de tentativas autolíticas y al número de episodios previos. Al analizar los datos en base a los antecedentes de intentos de autolisis previos se aprecian diferencias significativas entre grupos. Así los pacientes bipolares con intentos de autolisis previos presentan valores de B_{max} de 3H imipramina y de B_{max} de 3H paroxetina significativamente inferiores a los pacientes sin antecedentes de intentos de autolisis previos. No se han observado diferencias significativas con el resto de parámetros bioquímicos. En relación al número de episodios previos se aprecian diferencias en los valores de B_{max} de 3H imipramina entre los pacientes sin episodios previos y los que han tenido algún tipo de recaída anterior. El análisis post hoc reveló cifras significativamente superiores de B_{max} para 3H imipramina en pacientes sin episodios previos en comparación a los pacientes con episodios anteriores. Al realizar el mismo análisis en función del número de episodios previos según la polaridad (tanto depresivos como maníacos) no se aprecian diferencias significativas.

Tabla 22: Función serotoninérgica según diversas variables de curso previo

	<u>3H-imipramina</u>		<u>3H-paroxetina</u>		<u>5HT₂</u>	
	Bmax	Kd	Bmax	Kd	Bmax	Kd
<u>Polaridad 1º episod</u>						
❖ <i>Depresion</i>	886,42	0,805	1313,14	0,056	133,37	0,728
❖ <i>Manía</i>	1049,41	0.746	1397,78	0.076	135,11	0,803
<u>Ciclos rápidos</u>						
❖ <i>No</i>	922,03	0,805	1318,65	0,064	135,40	0,766
❖ <i>Si</i>	1194,57	0.574	1590,00	0.054	121,86	0,671
<u>Síntomas psicóticos</u>						
❖ <i>No</i>	979,13	0,757	1338,31	0,068	143,58	0,769
❖ <i>Si</i>	895,56	0.827	1359,24	0.056	116,88	0,735
<u>Estacionalidad</u>						
❖ <i>No</i>	985,34	0,825	1465,72	0,079	144,62	0,774
❖ <i>Si</i>	923,78	0.751	1260,95	0.052	126,56	0,744
<u>Ingresos previos</u>						
❖ <i>No</i>	922,48	0,791	1324,43	0,071	136,71	0,770
❖ <i>Si</i>	1078,83	0.737	1449,00	0.060	135,57	0,763
<u>Int autolisis previos</u>						
❖ <i>No</i>	1079,29	0,780	1539,15	0,070	131,71	0,761
❖ <i>Si</i>	826,50 ^a	0.784	1163,17 ^c	0,057	136,25	0,753
<u>Episodios previos</u>						
❖ <i>No</i>	1296,00	0,780	1643,00	0,772	136,71	0,741
❖ <i>1-6</i>	877,77 ^{b,c}	0.784	1315,47	0,780	134,25	0,753
❖ <i>Más de 6</i>	908,28 ^d	0,742	1276,56	0,768	141,05	0,760

Bmax : fmol/mg proteínas. Kd: (nM/l)

Diferencias no significativas entre grupos (T-test, U de Mann-Whitney, Oneway y Anova)

^a p= 0,02. Diferencias significativas entre pacientes con o sin antecedentes de intentos de autolisis previos (T-Test)

^b p= 0,00. Diferencias significativas entre pacientes con o sin antecedentes de intentos de autolisis previos (T-Test)

^c p=0,004. Diferencias significativas entre pacientes sin episodios previos y con 1-6 episodios previos. (Oneway anova, procedimiento Scheffe)

^d p=0,019. Diferencias significativas entre pacientes sin episodios previos y con más de 6 episodios previos. (Oneway anova, procedimiento Scheffe)

2.6. Objetivo 6

Correlacionar las alteraciones del sistema serotoninérgico con parámetros clínicos de curso actual

El grupo de pacientes bipolares presenta diferencias significativas en los valores de Bmax de 3H-imipramina y Bmax de 3H-paroxetina en relación al tiempo de evolución del episodio, la puntuación inicial de la escala de Hamilton y la puntuación inicial de la escala de Young. Esta significación estadística traducía una correlación negativa para la Bmax de imipramina en cuanto al tiempo de evolución y el Hamilton inicial así como una correlación positiva para el Young inicial (tabla 23). Los valores de 3H-paroxetina seguían una tendencia semejante. No se observaron diferencias significativas en el resto de parámetros serotoninérgicos estudiados en cuanto a estas variables clínicas.

Se observa una correlación negativa significativa al nivel 0,01 (bilateral) entre los valores del número de los lugares de unión para 3H imipramina y para 3H paroxetina con la ideación suicida del episodio índice evaluada según la puntuación del ítem 4 de la escala de Hamilton ($r = -0,682$ $p = 0,000$; $r = -0,0624$ $p = 0,000$). No se observan correlaciones con significación estadística en el resto de parámetros neuroquímicos, (tabla 23)

Tabla 23: Función serotoninérgica en variables de curso actual

	<u>EEAG</u> <u>inicial</u>	<u>Tiempo</u> <u>evolución</u> (días)	<u>HADRS inicial</u>	<u>YMRS</u> <u>Inicial</u>	<u>Ideación</u> <u>suicida</u> (Item 4 HDRS)
<u>3H-imipramina</u>					
- Bmax	-0,063	- 0,321 *	-0,586 *	0,597 *	-0,682 *
- Kd	-0,155	0,227	0,081	-0,220	0,194
<u>3H-paroxetina</u>					
- Bmax	0,003	-0,256 **	-0,549 *	0,562 *	-0,624 *
- Kd	0,049	-0,184	-0,125	0,137	-0,173
<u>5HT-2</u>					
- Bmax	0,019	-0,610	-0,101	-0,055	0,021
- Kd	-0,260	0,007	-0,082	0,202	-0,250

Bmax : fmol/mg proteínas. Kd: (nM/l)

EEAG: Escala evaluación actividad global

HADRS: Escala de Hamilton para la depresión

YMRS: Escala de Young para la manía

r: Coeficiente de correlación

* = Correlación de Pearson significativa $p < 0,01$

** = Correlación de Pearson significativa $p < 0,05$

El análisis estadístico no constata diferencias significativas entre los valores bioquímicos y otras variables clínicas de curso actual estudiadas, como la presencia/ausencia de síntomas psicóticos o la existencia de precipitantes previos al inicio del episodio. Tampoco se aprecian diferencias significativas en base al subtipo clínico, tanto en los episodios depresivos (crónicos, catatónicos, melancólicos, atípicos o de inicio en el postparto) como en los cuadros maníacos (crónicos, catatónicos o de inicio en el postparto).

2.7. Objetivo 7:

Correlacionar las alteraciones del sistema serotoninérgico con parámetros clínicos de curso evolutivo a corto plazo

A corto plazo y de forma prospectiva se analizó el fenómeno del viraje en un periodo máximo de 12 semanas. Al dividir los pacientes bipolares en base a la aparición del cambio de fase tras el episodio índice, se constatan diferencias significativas en cuanto a los valores de Bmax, tanto para 3H-imipramina como para

3H-paroxetina (tabla 24). Al comparar los grupos (no viraje, viraje depresivo y viraje maníaco) respecto a las cifras de Bmax de 3H-imipramina, el análisis post hoc reveló valores significativamente inferiores en los pacientes depresivos bipolares que viran hacia un episodio maníaco respecto a los pacientes que no viran o lo hacen hacia un episodio depresivo. En cuanto al análisis post hoc de los resultados de Bmax de 3H-paroxetina se observan cifras significativamente inferiores en los pacientes con viraje maníaco en comparación con los pacientes que no viran o lo hacen hacia polo depresivo. No se observan diferencias significativas en el análisis del resto de variables bioquímicas.

Tabla 24: Función serotoninérgica según el fenómeno del viraje

	<u>3H-imipramina</u>		<u>3H-paroxetina</u>		<u>5H T 2</u>	
	Bmax	Kd	Bmax	Kd	Bmax	Kd
<u>No viraje</u>	1039,76	0,790	1404,63	0,780	110,28	0,785
<u>Viraje manía</u>	596,33*	0,904	961,13**	0,801	131,73	0,815
<u>Viraje depresión</u>	1058,47	0,762	1553,65	0,755	121,41	0,749

Bmax : fmol/mg proteínas. Kd: (nM/l)

Diferencias no significativas entre ninguno de los grupos (oneway y anova)

* = Diferencias significativas entre pacientes con viraje a manía y pacientes sin viraje o con viraje depresivo (Oneway anova, procedimiento Scheffe)

** = Diferencias significativas entre pacientes con viraje a manía y pacientes sin viraje o con viraje depresivo (Oneway anova, procedimiento Scheffe)

Mediante el análisis de varianza univariante se observa que las diferencias de valores de Bmax de 3H-imipramina y de Bmax de 3H-paroxetina presentan significación estadística de forma independiente a las variables: tratamiento estabilizador y tratamiento coadyudante (tanto antidepresivo como antipsicótico).

DISCUSION

DISCUSION

La discusión se ha estructurado en diversos apartados. En primer lugar se analizan los motivos de la controversia de los resultados en trabajos previos. En el mismo apartado se comentan las intervenciones que se han realizado en la presente tesis para evitar estas discrepancias. En un segundo apartado se analizan las características generales de la muestra en comparación con los datos establecidos en la literatura. Posteriormente la discusión se centra en comentar y comparar los resultados obtenidos con otros estudios. Esta discusión se realiza de forma similar a los objetivos concretos presentados en el apartado de los resultados.

1. Causas de la discrepancia en los resultados de los lugares de unión de 3H-imipramina, 3H-paroxetina y receptores 5HT₂ plaquetarios

En los estudios que investigan los lugares de unión de 3H-imipramina, 3H-paroxetina y receptores 5HT₂ se puede encontrar una gran variabilidad en los resultados de la máxima unión como en los datos de la constante de afinidad. Esto ocurre no sólo en los diferentes trastornos psiquiátricos sino también en los sujetos control. Se observa una gran variedad metodológica y técnica que explica estas diferencias (Mellerup y Plenge, 1982,1985,1988; Severson y cols, 1990; Steckler y cols, 1993, Pérez-Arnáu, 1993; Rosel y cols, 1995). Los motivos de estas discrepancias son varios y los recogemos a continuación.

1) Diferencias técnicas

En distintos trabajos se aprecian diferencias metodológicas en las técnicas de laboratorio que pueden repercutir en los resultados. La utilización de plaquetas intactas o de fragmentos de la membrana es una de estas diferencias así como las diferentes técnicas para separar y homogeneizar la membrana de la plaqueta. También puede variar la determinación del radioreceptor ya que se pueden utilizar diferentes radioligandos (receptores 5HT₂), diferentes concentraciones de radioreceptor, diversas temperaturas o tiempos de incubación y distintos métodos de separación del fármaco libre y unido. La utilización de diferentes fármacos o de diferentes concentraciones para determinar la unión no específica puede ser otro factor que repercuta en la determinación del radioreceptor. La determinación de proteínas mediante técnicas diversas, ya sea en cuanto al método utilizado o respecto a las proteínas de membrana es otro aspecto que explique la variabilidad de los resultados. Tampoco se puede dejar de mencionar la posible interferencia en los resultados de los tratamientos psicofarmacológicos

que realiza el paciente, circunstancia no siempre controlada en los diferentes estudios publicados.

2) Diferencias clínicas

Las diferencias atribuibles a cuestiones clínicas tienen relación con los criterios de selección de la muestra. En el caso del trastorno bipolar utilizar diferentes subtipos clínicos en los mismos trabajos o no diferenciar entre depresión unipolar y bipolar o entre trastorno bipolar y trastorno psicótico pueden ser fuentes de confusión. No especificar la inclusión o exclusión de las condiciones comórbidas o la utilización de diferentes criterios diagnósticos son otros factores. La mayoría de trabajos se centran en muestras muy pequeñas con un escaso número de pacientes. La ausencia de un periodo suficiente y estricto de lavado de tratamientos psicofarmacológicos previos puede explicar la variabilidad de los resultados. Muchos estudios no controlan el posible sesgo provocado por variables clínicas como la edad, el sexo o la estacionalidad. Otros aspectos que pueden repercutir en los resultados son la dificultad de controlar los ritmos biológicos o la pérdida de peso que puedan influir en los parámetros neuroquímicos.

En nuestro trabajo para evitar minimizar estos riesgos se ha utilizado la técnica y la metodología más empleada en este tipo de estudios. Las determinaciones han sido realizadas por un grupo de bioquímica con gran experiencia en esta área de investigación y que ha realizado gran cantidad de aportaciones en el estudio del sistema serotoninérgico en la patología afectiva (Rosel y cols, 1995, 1996, 1997a, 1997b, 1998a, 1998b, 1999). Obviamente se han realizado las mismas técnicas, en el mismo periodo de tiempo y por el mismo personal en los sujetos control y en los pacientes bipolares. Todo el proceso, desde la extracción de la muestra plasmática al paciente hasta la identificación final de los resultados seguía una metodología estandarizada y semejante en todos los sujetos. Para minimizar las diferencias muestrales se ha elegido una población de pacientes bipolares tipo I, categoría diagnóstica válida, homogénea, estable y con un evidente trasfondo neurobiológico. A nivel clínico se han utilizado unos criterios de inclusión claros, estrictos y universales. Como se comentará posteriormente, se han estudiado los episodios depresivos y los episodios maníacos por una mayor uniformidad sintomática, mínimas controversias en cuanto a su ubicación y sintomatología definida. Para minimizar las diferencias de los resultados en cuanto a ritmos biológicos, género y edad se han escogido los controles de forma consecutiva a la inclusión de los pacientes y en base a una edad semejante,

mismo sexo y estacionalidad de la extracción de la muestra plasmática. Otro aspecto relevante consistía en la exclusión de los pacientes con un periodo de lavado de tratamiento psicofarmacológico insuficiente. En ocasiones y dado el estado clínico del paciente no era posible esperar ese periodo de tiempo, por lo que el paciente no era incluido en el estudio.

2. Características de la muestra

En esta investigación se han estudiado diferentes parámetros neuroquímicos en una muestra de pacientes maníacos y depresivos bipolares con el objetivo de identificar la posible existencia de alteraciones serotoninérgicas. La muestra estaba compuesta por 70 pacientes bipolares tipo I, concretamente 35 con un episodio depresivo y otros 35 con un cuadro maníaco. Dentro del concepto de trastorno bipolar se ha elegido el subgrupo con mayor validez y homogeneidad clínica así como reconocida estabilidad diagnóstica (Akiskal, 2002). El sustrato neurobiológico que subyace en el trastorno bipolar tipo I constituye otro elemento definitivo. Dentro de este subgrupo de pacientes se han estudiado los episodios depresivos y maníacos por disponer de mayor uniformidad sintomática y menores dificultades en cuanto a la naturaleza y diagnóstico de los mismos. No olvidemos que la mayoría de episodios mixtos se consideran de naturaleza hipertímica por la mayor parte de autores (Goodwin y Jamison, 1990). La gran dificultad y las limitaciones que presentan los criterios diagnósticos actuales para la detección de hipomanías (Vieta y cols, 1999) hace aconsejable limitar su inclusión en estudios como el actual, al menos en sus fases iniciales.

Uno de los aspectos más interesantes de la muestra es la ausencia completa de tratamientos psicofarmacológicos previos a la inclusión, dato imprescindible para intentar responder a los objetivos propuestos. No se encuentran en la literatura trabajos con cifras tan elevadas de “pacientes bipolares-naive”, sobre todo si nos centramos en estudios neurobiológicos como el actual. Hasta donde conocemos, este es el estudio de marcadores serotoninérgicos presinápticos y postinápticos con la mayor muestra de “pacientes bipolares tipo I-naive” realizado hasta la fecha. Este aspecto ha dificultado sobremanera la recogida de la muestra y explica ese periodo de casi diez años de inclusión de pacientes. Los porcentajes de pacientes en cuanto al género eran aproximados y semejantes a lo que se encuentra en la epidemiología con porcentajes semejantes entre hombres y mujeres (Hendrick y cols, 2000). En relación a las variables sociodemográficas destacan un porcentaje de casados ligeramente

superior a lo habitual (40%) y unas cifras de pacientes con incapacidad laboral permanente (alrededor del 15%) significativamente inferior a los datos hallados en la literatura (Serreti y cols, 2002; Morris y Miklowitz, 2006). Estos datos se pueden relacionar con los sesgos y especificidad de la muestra. La ausencia en el periodo previo al ingreso de síntomas con relevancia clínica, tratamiento psicofarmacológico o seguimiento especializado pueden sugerir un estado premórbido compatible con la normalidad y por tanto con actividades habituales a esta edad.

La edad de inicio varía en función de la definición de esta variable. Si consideramos la edad de inicio de los primeros síntomas psiquiátricos, en nuestra muestra es de 26,4 años, superior a la media que se sitúa alrededor de los 21 años (Weissman y cols, 1990; APA 1994). Si la consideramos como la edad del primer tratamiento psiquiátrico o psicológico la literatura identifica una edad de 26 años (Barón y cols, 1983), semejante a la encontrado en nuestro estudio (28,1 años). La edad del primer episodio afectivo es alrededor de los 26 años, cifra superior al intervalo recogido por la literatura: 20-25 años (Glassner y cols, 1983; Menchón y cols, 1990; Vieta y cols, 1997). Cada vez hay más indicios de que la enfermedad comienza a manifestarse durante la pubertad e incluso antes, aunque muchas veces este aspecto se identifica de forma retrospectiva. Por ejemplo en la encuesta realizada por la National Depressive and Manic-Depressive Association a 500 pacientes bipolares se ha descrito que el 33% debuta con menos de 15 años, el 27% de los 15 a los 19 años y el 39% con más de 20 años (Hirschfeld y cols, 2000). En nuestro caso, las características de la muestra, la forma en que se recoge la información y la dificultad de identificar antecedentes psicopatológicos en infancia/adolescencia pueden explicar esta diferencia.

Otro aspecto clínico interesante tiene relación con el tiempo de latencia del diagnóstico. En nuestra muestra la edad del diagnóstico del trastorno bipolar (34,3 años) y el inicio del primer tratamiento estabilizador (34,8 años) en relación a la edad del primer episodio (26,7 años) sugieren un tiempo de latencia para el diagnóstico de casi diez años. Este dato coincide con uno de los aspectos más contrastados en la enfermedad, concretamente la realización de un diagnóstico tardío en relación al inicio de la enfermedad y la ausencia de un tratamiento específico hasta prácticamente diez años después del primer episodio (Suppes y cols, 2001).

En relación a las variables de curso previo las características de la muestra coinciden con los datos de otros trabajos, por ejemplo el inicio en fase depresiva con patrón bifásico o el patrón evolutivo. Los porcentajes en cuanto a los antecedentes de síntomas psicóticos, el patrón estacional y los intentos de autolisis previos presentan resultados semejantes a la literatura (Cassidy y cols, 2001; González Pintó y Crespo, 2005). Sólo hay un diez por ciento de pacientes con antecedentes de ciclación rápida, cifra inferior al 20-40% habitual (Marneros y Goodwin, 2005). Esta circunstancia se puede explicar por el diseño del estudio y por el alto porcentaje de pacientes que habían presentado, como mucho, tres episodios previos en el momento de la inclusión (alrededor del 47%).

Las variables de curso actual definen un grupo de bipolares con episodios afectivos graves y con una duración previa del episodio de más de un mes. Las depresiones cuantitativamente son severas y se corresponden con el subtipo melancólico en su mayoría. Nuestro grupo considera que el subtipo melancólico es uno de los más frecuentes en la depresión bipolar. El porcentaje de síntomas psicóticos en fases maníacas y fases depresivas, tanto congruentes como incongruentes, es ligeramente inferior a los porcentajes descritos en la literatura (González Pintó y Crespo, 2005). La muestra de pacientes con depresión bipolar también se caracterizaba por puntuaciones elevadas en la cuantificación de ideación/intencionalidad autolítica evaluada mediante el ítem cuatro de la escala de Hamilton para la depresión (media de 3,29 puntos). En los resultados se observa un elevado porcentaje de pacientes (más del 40%) que identifican precipitantes previos al episodio actual, ya sea depresivo o maníaco. Este dato coincide con otros trabajos previos (Crespo y cols, 2000). Las variables clínicas de curso prospectivo no difieren excesivamente de los resultados de la literatura. La duración del episodio afectivo, desde el inicio del tratamiento hasta la remisión de los síntomas, se puede explicar por las tasas de hospitalización y el seguimiento médico intenso y continuado que se realizaba durante ese periodo de tiempo. Alrededor del 40% de pacientes presentaban un cambio de fase posterior al cuadro afectivo de inicio, cifra en el intervalo alto de los datos publicados. Este aspecto puede tener relación con el porcentaje elevado de pacientes que presentaba un curso previo caracterizado por un curso polifásico de 2 episodios afectivos lo que implica un elevado porcentaje de posibilidades de presentar un episodio de polaridad diferente tras un episodio agudo. En cuanto al tratamiento se observa que todos los pacientes han realizado tratamiento estabilizador siendo el litio la primera opción en más de tres de cada cuatro pacientes. La mayoría de pacientes con depresión han requerido un antidepresivo coadyudante al tratamiento estabilizador

y un 20% han necesitado TEC como opción terapéutica. En cuanto a los episodios maníacos, sólo un paciente no ha necesitado tratamiento antipsicótico coadyudante al tratamiento estabilizador.

3. Resultados comparativos de los parámetros de función serotoninérgica plaquetaria entre el trastorno bipolar (depresión y manía) y el grupo control (Objetivos 1,2,3 y 4)

3.1 Diferencias en los lugares de unión plaquetarios de 3H-imipramina

En nuestro estudio se ha observado un descenso del número de lugares de unión de 3H-imipramina en pacientes bipolares en comparación con el grupo de los sujetos control. Este descenso del número de lugares no se acompaña de cambios en la afinidad. Esta disminución coincide con los resultados de diversos estudios previos que se han realizado de manera específica en el trastorno bipolar (Lewis y McChesney, 1985; Baron y cols, 1986) y con trabajos que incluyen este trastorno entre otros diagnósticos (Wood y cols, 1983; Wagner y cols, 1985; Langer y cols, 1986; Jeanningros y cols, 1989). En cambio contrasta con la ausencia de diferencias significativas constatadas en los estudios de Ellis y cols, (1991) y Marazziti y cols, (1991) e incluso con el incremento de la Bmax de 3H imipramina encontrado por Mellerup y cols (1982). Respecto al estudio de Ellis y cols, (1991) existen diferencias que pueden explicar la disparidad de los resultados como el tamaño de la muestra (dieciséis pacientes mientras en nuestro caso eran setenta). La inclusión de pacientes bipolares exclusivamente en fase maníaca también confiere un sesgo que dificulta la extrapolación de los resultados. Los diferentes periodos de lavado farmacológico y las diferencias metodológicas a nivel técnico pueden explicar la diferencia en los resultados. En cuanto al estudio de Marazziti y cols (1991) los criterios de inclusión permiten realizar tratamiento estabilizador y antipsicótico en el momento de la determinación bioquímica a diferencia de nuestra investigación que excluía cualquier tipo de tratamiento farmacológico que pueda interferir en los resultados. En el trabajo de Marazziti, el tamaño muestral, el diseño metodológico y los criterios diagnósticos de inclusión eran otros aspectos diferenciales. Estos aspectos pueden explicar la diferencia en los resultados.

La similitud observada entre los valores de la K_d de 3H-imipramina entre los pacientes y los sujetos control coincide con la práctica totalidad de los estudios previos realizados en pacientes bipolares (Wood y cols, 1983; Wagner y cols, 1985; Lewis y McChesney, 1985; Baron y cols, 1986; Langer y cols, 1986; Jeanningros y cols, 1989; Ellis y cols, 1991; Marazzitti y cols, 1991). La semejanza en los valores de la constante de afinidad es un dato relativamente común en los estudios neuroquímicos de los lugares de unión plaquetarios de 3H imipramina. Pocos trabajos previos han encontrado un aumento significativo de la K_d en el grupo de pacientes respecto a la muestra control. Entre estos trabajos destacan dos realizados por nuestro grupo (Pérez 1994; Rosel y cols, 1997) pero en muestras de pacientes depresivos melancólicos no bipolares. Las diferencias en la determinación del binding de 3H-imipramina pueden justificar el resultado diferente. Concretamente la utilización de desipramina para determinar la fijación no específica o el empleo de un menor tiempo de incubación al establecido en nuestra investigación.

La disminución de la densidad de los lugares de unión de 3H imipramina observada en nuestra muestra apoyan los hallazgos del grupo de Leboyer y cols (1999). Estos autores observaron una disminución del número y afinidad de los lugares de unión de 3H imipramina en familiares sanos de pacientes con trastorno bipolar. Estos datos plantean la consideración de un endofenotipo serotoninérgico a nivel neuroquímico con la posible existencia no contrastada de un trasfondo genético y la necesidad de identificar un fenotipo clínico. Para ello es necesario realizar estudios en esta línea con diseños metodológicos más que intenten correlacionar hallazgos clínicos, neuroquímicos y genéticos en la misma población.

En nuestro estudio los pacientes con depresión bipolar presentan un descenso significativo de la B_{max} de 3H-imipramina en relación al grupo control. Este hallazgo coincide con los resultados de los trabajos publicados por Lewis y McChesney (1985) y con los datos encontrados por diferentes grupos que han analizado este factor de forma comparada entre depresiones unipolares y depresiones bipolares (Briley y cols, 1980; Wood y cols, 1983; Wagner y cols, 1985; Baron y cols, 1986; Langer y cols, 1986). Teniendo en cuenta la escasez de estudios diseñados específicamente para el trastorno bipolar hemos de incluir otros trabajos con muestras más heterogéneas. En contraste con nuestro hallazgo Muscettola y cols, (1986) no ha encontrado diferencias significativas de la B_{max} de 3-H imipramina entre pacientes con depresión bipolar y sujetos control. Las diferencias metodológicas entre ambos trabajos dificultan considerablemente la comparación de los resultados. El tamaño de la muestra, las

diferencias en cuanto al subtipo depresivo, la utilización de plaquetas intactas en vez de fragmentos de membrana o la utilización de diferentes sustancias para definir la unión no específica o los periodos de incubación pueden explicar algunas de estas diferencias.

En los resultados de nuestro trabajo se ha encontrado que los pacientes maníacos presentan valores significativamente inferiores de B_{max} de 3H imipramina en comparación con los sujetos control. Este hallazgo no coincide con los resultados de los cuatro estudios que analizan el binding de imipramina en pacientes maníacos. Concretamente dos muestran un incremento del binding de imipramina (Lewis y McChesney, 1985; Ellis y cols, 1991) y otros dos no encuentran diferencias significativas entre manía y el grupo control (Muscettola y cols, 1986; Marazzitti y cols, 1991). Hemos de señalar que el trabajo de Ellis y cols (1991) aunque encuentra un incremento de B_{max} de 3H-imipramina no llega a tener significación estadística. Las diferencias metodológicas, técnicas y muestrales comentadas con anterioridad se pueden extrapolar a esta disparidad de resultados.

Teniendo en cuenta los resultados de nuestro estudio, adquiere especial importancia la comparación del binding de imipramina entre depresión bipolar y manía. Esta comparación encuentra una disminución significativa del número de los lugares de unión de 3H-imipramina en los pacientes con depresión bipolar versus manía. Esta disminución no se acompaña de cambios en la afinidad. Este hallazgo coincide con la mayor parte de autores que consideran que las alteraciones en la densidad de los lugares de 3H imipramina constituye un marcador más específico de fases depresivas que maniformes (Shiah y Yatham, 2000). En nuestro caso y de acuerdo a los resultados expuestos se puede deducir la existencia de alteraciones presinápticas compatibles con una hipofunción serotoninérgica en el trastorno bipolar, tanto en depresión bipolar como en manía aunque presenta una tendencia más acentuada en las fases depresivas. Nuestros hallazgos son compatibles con las teorías clásicas que sugerían la implicación de una hipofuncionalidad del sistema serotoninérgica como factor de vulnerabilidad para desarrollar la enfermedad bipolar. Por tanto y desde esta perspectiva la B_{max} de 3H-imipramina puede ser un marcador de rasgo para el trastorno bipolar aunque no de forma rigurosa ya que no hemos estudiado estas alteraciones en pacientes eutímicos.

3.1 Diferencias en los lugares de unión plaquetarios de 3H-paroxetina

La ausencia de estudios específicos en trastorno bipolar confieren más relevancia a los hallazgos en este apartado. No se han encontrado diferencias en cuanto al número y afinidad de los lugares de unión de 3H-paroxetina entre pacientes bipolares y sujetos control. Tampoco se han encontrado diferencias significativas entre los pacientes con depresión bipolar y el grupo control. Sin embargo en pacientes con episodios maníacos se ha visto un incremento en la densidad de los lugares de unión de 3H paroxetina en relación al grupo control y al grupo de pacientes con depresión bipolar. En este estudio no se han observado alteraciones en la afinidad de los lugares de unión de 3H-paroxetina.

El incremento de la B_{max} de 3H paroxetina en manía se puede relacionar con los hallazgos que sugieren que los episodios maníacos, al menos en sus fases iniciales, se pueden asociar a un incremento de la neurotransmisión serotoninérgica en pacientes bipolares (Clark y Sahakian, 2006). La inducción de cuadros hipertímicos tras realizar tratamiento con fármacos que incrementen el tono serotoninérgico, por ejemplo los inhibidores de la recaptación de serotonina, es otro dato que avala esta relación. Teniendo en cuenta la homogeneidad y la alta especificidad de los lugares de unión de 3H paroxetina por el sistema serotoninérgico y su relevancia como un ligando muy apropiado para investigar el transportador de 5-HT se puede considerar la participación del incremento del tono serotoninérgico, al menos a nivel presináptico, con el desarrollo de los episodios maníacos. No obstante la mayor parte de estudios del sistema serotoninérgico se han realizado en depresión bipolar siendo muy pocos los que han analizado el papel de este sistema en la manía. Dentro de estas limitaciones la revisión de los estudios del sistema serotoninérgico en manía sugieren la participación del mismo en el desarrollo de estos cuadros y en los mecanismos de acción de los estabilizadores del humor (Shiah y Yatham, 2000). Sin embargo y a diferencia de nuestros hallazgos los resultados de los estudios en LCR, plaquetas, estudios post-mortem y mediante técnicas de estimulación neuroendocrina aportan evidencias de un posible déficit serotoninérgico en relación al desarrollo de la manía y un incremento de la neurotransmisión serotoninérgica implicado en la estabilización del estado de ánimo. Esta discrepancia de datos requiere profundizar en esta línea de investigación pero también refleja la gran complejidad de este fenómeno.

Recientemente diversos autores han relacionado la existencia de un incremento de las concentraciones plasmáticas de 5HT con trastornos psicóticos de manera

independiente al diagnóstico concreto (Sagud y cols, 2007; Marcinko y cols, 2007). La manía se puede considerar un trastorno psicótico en un sentido amplio del concepto. Estos estudios no se pueden comparar con nuestros resultados por valorar diferentes aspectos, utilizar metodologías no equivalentes e incluso plantear hipótesis desde perspectivas diferentes. No obstante nuestros hallazgos, al menos parcialmente, pueden apoyar esta consideración. En la línea semejante de los autores anteriores, Marazzitty y cols (2006) han observado una disminución en la B_{max} de 3H paroxetina en una muestra de pacientes psicóticos entre los que incluía un porcentaje de bipolares (siete presentan un episodio mixto y catorce bipolares con síntomas psicóticos incongruentes). Nuestros resultados discrepan de este hallazgo pero la heterogeneidad de la muestra del grupo de Marazzitti hace difícil poder comparar ambos estudios.

Si se comparan nuestros resultados con los estudios plaquetarios realizados en el sistema de recaptación serotoninérgico se observan resultados semejantes. Esta comparación es interesante si se recuerda la gran especificidad de los lugares de unión de 3H paroxetina. Los estudios clásicos que analizaban la recaptación plaquetaria de serotonina presentaban tamaños muestrales muy pequeños y resultados no siempre concordantes. Meltzer y cols (1981) encuentra un incremento de la recaptación de serotonina en siete pacientes y una disminución en cuatro, pero no observa diferencias significativas del grupo maniaco con el grupo control. Scott y cols (1979) encuentra resultados semejantes en ocho maníacos.. Meagher y cols (1990) observan un incremento del recambio de 5HT en quince maníacos comparados con 19 controles. Sin embargo los resultados presentan una gran variabilidad y no excluye los pacientes con fármacos que influyen en los resultados. Nuestro trabajo con una muestra mayor y un diseño metodológico más riguroso confirma estos hallazgos. Marazzitti y cols, (1991) obtiene una disminución de la recaptación de 5HT en siete maníacos en comparación con 12 sujetos sanos. Solamente tres pacientes estaban libres de tratamiento farmacológico, circunstancia que unida al bajo número de la muestra hacen difícil considerar una comparación con otros hallazgos. Las discrepancias de los hallazgos se pueden explicar por las diferencias metodológicas, la heterogeneidad de los pacientes, el tamaño de la muestra y el efecto de confusión que producen los tratamientos farmacológicos en estos estudios (Shiah y Yatham, 2000).

El análisis del sistema serotoninérgico plaquetario mediante los estudios del binding de imipramina que hemos visto en el apartado correspondiente tampoco nos

permite realizar comparaciones con nuestros resultados. Sin embargo hemos de recordar que dos estudios encontraban un incremento del binding de imipramina en manía ((Lewis y McChesney, 1985; Ellis y cols, 1991) datos que pueden concordar con un incremento del tono serotoninérgico presináptico semejante al nuestro. La mayor especificidad por el sistema 5HT de los lugares marcados con 3H paroxetina en relación a los lugares de 3H imipramina confiere, también, una mayor especificidad a los hallazgos. Diversos estudios han encontrado un incremento de la movilización de calcio intracelular mediatizada por la 5HT como un factor relacionado con el desarrollo de la manía (Okamoto y cols, 1994; Dubosky y cols, 1994; Berk y cols, 1995). Esta hipótesis requiere la participación del sistema serotoninérgico, posiblemente como modulador e implica, entre otros factores, la constatación de alteraciones serotoninérgicas en los episodios maníacos. En nuestro caso el hallazgo del incremento del binding de 3H paroxetina puede representar una de estas alteraciones, pero siempre desde un punto de vista especulativo.

3.1 Diferencias en los receptores 5HT₂

En nuestro estudio se encuentra un incremento de la B_{max} de los receptores 5HT₂ en pacientes bipolares en comparación con el grupo control. También se ha obtenido un aumento de la densidad de los receptores 5HT₂ en pacientes con depresión bipolar en comparación a los controles. El mismo resultado se observa en manía. Al realizar el análisis comparativo entre depresión bipolar y manía no se han encontrado diferencias significativas. Tampoco se han encontrado diferencias significativas en cuanto a los valores de la constante de afinidad entre los diferentes grupos estudiados. Estos hallazgos sugieren un incremento del número de receptores 5HT₂ en pacientes bipolares, tanto en las fases maníacas como en las fases depresivas. La escasez de trabajos en trastorno bipolar no permiten extraer conclusiones generalizadas. El trabajo de Velayudhan y cols (1999) no encuentra diferencias en la densidad y la afinidad de los receptores plaquetarias 5HT₂ entre pacientes maníacos y sujetos control. Sin embargo un porcentaje elevado de los pacientes realizaban tratamiento con litio, como mínimo, durante las dos últimas semanas. En nuestro caso los pacientes no realizan dicho tratamiento, como mínimo, durante el último año. El ensayo del receptor en ambos trabajos utilizan variedades técnicas y diferentes radioligandos. Estos aspectos pueden explicar los diferentes resultados.

En el apartado anterior comentamos el posible papel del calcio intracelular en la fisiopatología del trastorno bipolar. Diversos autores consideran que el incremento de los niveles de calcio intracelular constatado a nivel plaquetario tanto en manía como en depresión bipolar pueden estar en relación con alteraciones en los receptores 5HT2 (Duvosky y cols, 1992; Okamoto y cols, 1994; Berk y cols, 1995). Nuestros hallazgos orientan hacia la existencia de alteraciones en estos receptores, tanto en manía como en depresión pero el trabajo antes comentado de Velayudhan y cols (1999) no encuentra diferencias significativas entre estas poblaciones.

El incremento de la densidad de los receptores 5HT2 encontrado en manía y depresión bipolar coincide con la hipótesis de una hipersensibilidad de los receptores centrales post-sinápticos secundaria a un fallo en los mecanismos regulatorios de recaptación presinápticos como mecanismo fisiopatológico en trastornos afectivos (Gastó y cols, 1996; Sheline y cols, 1995). También este incremento del número puede constituir un mecanismo de regulación al alza (“up-regulation”) secundario a una posible hipofunción serotoninérgica presináptica (Rosel y cols, 1998).

No obstante y al igual que ocurre en el análisis de los resultados de los lugares de unión de 3H paroxetina la escasez de trabajos en receptores plaquetarios 5HT2 en patología bipolar hacen difícil extraer conclusiones de nuestros hallazgos. Pero la identificación de las alteraciones antes descritas constituye un hallazgo relevante sobre todo en cuanto al conocimiento de la interrelación y complejidad de los modelos neurobiológicos.

4. Resultados comparativos de los parámetros de función serotoninérgica plaquetaria con parámetros clínicos de curso previo (Objetivo 5)

En nuestro estudio no se ha encontrado una asociación significativa entre los valores de los parámetros serotoninérgico pre y post-sinápticos entre los pacientes bipolares y la edad de inicio de los síntomas, del primer episodio, del primer tratamiento psicofarmacológico o del primer tratamiento estabilizador. Tampoco se ha encontrado correlación con la edad del diagnóstico o la duración de la enfermedad. Estos aspectos han sido recogidos en escasos trabajos. Si ampliamos el campo de observación a los trabajos en trastorno depresivo observamos que la mayoría no encuentran correlaciones entre la edad y los lugares de unión de 3H imipramina, 3H paroxetina y 5HT2. En cuanto a la edad de inicio nuestros resultados coinciden con la mayoría de investigaciones anteriores (Lewis y McChesney 1985; Wagner y cols, 1985). Nuestros resultados discrepan de los obtenidos por Ellis y cols (1991) en

cuanto a la duración de la enfermedad. Estos autores sugerían una tendencia a disminuir el número de la B_{max} de 3H paroxetina de acuerdo a una mayor duración de la enfermedad. Nosotros no encontramos ninguna correlación entre la duración de la enfermedad y la densidad de la B_{max} de 3H imipramina. La muestra de Ellis y cols (1991) estaba formada por un grupo de pacientes con un alto número de recaídas y no controlaban de forma rigurosa los factores que pueden alterar los parámetros neuroquímicos. Estas circunstancias pueden diferenciar los resultados. Incluso los hallazgos de Ellis pueden explicar una progresiva disminución del número de los lugares de unión de 3H imipramina no en relación al periodo de duración de la enfermedad sino en relación al número de episodios previos.

Los resultados obtenidos en relación al patrón de inicio o de evolución no pueden ser comparados con otros estudios ya que este aspecto no ha sido revisado en ningún otro trabajo previo. En cuanto al patrón de inicio y de evolución observamos resultados interesantes en nuestro trabajo. Se observa una disminución de la B_{max} de 3H paroxetina entre los pacientes que comienzan con un patrón polifásico de 2 episodios versus los pacientes que comienzan con un patrón monofásico de inicio (es decir un único episodio). Este resultado puede sugerir una mayor vulnerabilidad a desarrollar un inicio polifásico en pacientes bipolares a través de una disminución serotoninérgica a nivel presináptico pero también la lectura puede ser inversa. Es decir un inicio polifásico y no monofásico puede implicar desarrollar una disminución del número de lugares de unión de 3H paroxetina y posiblemente una mayor vulnerabilidad en el futuro mediatizada por esa hipofuncionalidad serotoninérgica antes comentada. A nivel evolutivo se observa que los pacientes que siguen un curso polifásico de dos episodios presentan una disminución del número de los lugares de unión de 3H imipramina y 3H paroxetina en comparación con los pacientes que no han tenido episodios previos. Este hallazgo puede ser casual pero puede indicar, dentro de un modelo de vulnerabilidad relacionado con una hipofuncionalidad serotoninérgica, un incremento del riesgo de recaída a partir de un mayor número de episodios previos. En relación a este dato hemos de resaltar el incremento de la B_{max} de 3H imipramina que se observa en pacientes sin episodios previos en comparación con los pacientes que han presentado entre uno y seis episodios. Estos resultados pueden sugerir, dentro de una cierta cautela, una disminución progresiva de la densidad de los lugares de unión de 3H imipramina en función del número de episodios con el consiguiente incremento del riesgo de recaída a partir un mayor número previo de recaídas. Este aspecto coincide con un dato contrastado en diferentes estudios que relacionan el incremento del riesgo a una nueva recaída con el aumento del número de recaídas previas (Cusin

y cols, 2000). La ausencia de alteraciones serotoninérgicas en base al patrón previo de ciclación rápida en nuestros resultados puede orientar a la dirección contraria. Sin embargo las características de la muestra y los criterios de inclusión conllevan haber incluido pocos pacientes con este patrón evolutivo previo en nuestro estudio. El concepto operativo de ciclación rápida hacen difícil extraer conclusiones a este nivel

En nuestro estudio no se han observado alteraciones serotoninérgicas en función de la existencia previa de ciclación rápida, estacionalidad o antecedentes de síntomas psicóticos. Es interesante la ausencia de diferencias significativas en función de la estacionalidad previa. Este resultado no coincide con el trabajo de Mellerup y cols (1993) que ha descrito una disminución del binding de 3H paroxetina en trastorno afectivo estacional. Tampoco coincide con los resultados de Staim y Malmgren (1988) que han encontrado un incremento de los receptores 5HT2 en el mismo trastorno. Sin embargo nuestros resultados no difieren de los obtenidos por el grupo de Smedh y cols (1999) que no observan diferencias significativas en los receptores postsinápticos entre sujetos control y pacientes con trastorno afectivo estacional. Estas discrepancias se pueden relacionar con la heterogeneidad del concepto. En la actualidad se considera que el trastorno afectivo estacional adopta con mucha frecuencia la forma de trastorno bipolar, sobre todo trastorno bipolar tipo II. Es posible que las diferencias conceptuales y etiopatogénicas entre trastorno bipolar tipo I, tipo II y trastorno afectivo estacional permitan explicar la diferencia en los resultados. Nuestros datos y los hallazgos de la literatura no permiten realizar una semejanza neurobiológica entre trastorno bipolar tipo I y el trastorno afectivo estacional.

En los resultados obtenidos por nuestro grupo se observa una disminución significativa del número de los lugares de unión de 3H-imipramina y 3H-paroxetina en pacientes con antecedentes de intentos de autolisis en comparación al grupo de pacientes sin estos antecedentes. Esta asociación entre hipofunción serotoninérgico y conducta suicida es un dato contrastado en la literatura que no parece específico del diagnóstico psiquiátrico (Meltzer y Arora, 1986). El diseño de nuestra investigación no permite contrastar esta hipótesis. En nuestra muestra no se encuentra una alteración de los receptores 5HT2 como ocurre en otros trabajos con diseños muy diferentes (Malone y cols, 2006). El tiempo de evolución de los episodios y la heterogeneidad de la metodología pueden explicar estas diferencias.

5. Resultados comparativos de los parámetros de función serotoninérgica plaquetaria con parámetros clínicos de curso actual (Objetivo 6)

Hemos encontrado una correlación entre los valores de B_{max} de 3H imipramina y 3H paroxetina en relación al tiempo de evolución del episodio, puntuación inicial de la escala de Hamilton y puntuación inicial de la escala de Young. La correlación era negativa para la duración del episodio y la intensidad de la depresión. Por lo tanto la disminución de la B_{max} de 3H-imipramina y 3H-paroxetina se relaciona con un incremento del tiempo de duración del episodio y con la intensidad cuantitativa de los síntomas depresivos. Mientras la correlación era positiva para la puntuación inicial de la escala de Young (el aumento del número de los lugares de unión se relaciona con el incremento de la gravedad de los síntomas maníacos según la escala de Young). No se han observado diferencias en el número y afinidad de los receptores 5HT₂ ni tampoco en la afinidad de los lugares de 3H imipramina y 3H paroxetina.

Estos resultados sugieren una disminución de la densidad de los lugares de unión serotoninérgicos a nivel presináptico en relación a la duración e intensidad de los síntomas depresivos en trastorno bipolar. Este aspecto no ha sido prácticamente analizado en los trabajos que se han realizado en psicosis maníaco depresiva. El grupo de Ellis y cols (1991) no ha encontrado relación entre la intensidad del episodio y los lugares de unión de 3H imipramina a diferencia de nuestros resultados. Estos autores observan una disminución de los valores de B_{max} de 3H imipramina en relación al incremento de la duración de la enfermedad. En este punto tampoco podemos considerar que nuestros resultados sean iguales a los obtenidos por el grupo de Ellis ya que estos autores no recogen de forma específica la duración del episodio sino que analizan la duración total de la enfermedad.

Si comparamos nuestros resultados con los datos publicados en trastorno depresivo mayor no se observa una coincidencia. La mayoría de los estudios que incluyen depresiones endógenas no han encontrado ninguna relación entre la B_{max} y la K_d de 3H imipramina con la intensidad de la depresión (Briley y cols, 1980; Braddock y cols, 1986; Kanof y cols, 1987; Lewis y McChesney, 1985; Desmedt y cols, 1987; Wagner y cols, 1987; Ellis y cols, 1990; Quintana y cols, 1990; Demet y cols, 1990, 1991; Alvarez, 2005). Tampoco en los estudios de los lugares de unión de 3H paroxetina (Iny y cols, 1994; Nelson y cols, 1995; Hrdina y cols, 1997; Alvarez 2005) ni en los publicados con receptores 5HT₂ (Pandey y cols, 1990 1995; McBride y cols, 1994; Sheline y cols, 1995; Hrdina y cols, 1995; 1997; Rao y cols, 1998; Alvarez 2005). El estudio de Perez (1994) encontró una correlación inversa entre la gravedad de la clínica depresiva y la B_{max} de 3H imipramina en pacientes con trastorno depresivo

mayor con melancolía. Neuger y cols (1999) han detectado una asociación positiva entre la B_{max} y la puntuación global del MADRS (Montgomery Asberg Rating Scale) en pacientes con depresión mayor. La heterogeneidad metodológica y la diferente población clínica a estudiar no permiten comparar nuestros resultados con los hallados en los trabajos que se han dirigido al trastorno depresivo mayor.

En nuestra muestra hemos observado una correlación negativa entre el número de los lugares de unión de 3H imipramina y 3H paroxetina con la ideación suicida del episodio estudiado. Esta ideación ha sido evaluada de acuerdo a la puntuación del ítem 4 de la escala de Hamilton para la depresión. Nuestros hallazgos traducen una disminución de la B_{max} de 3H-imipramina y de la B_{max} de 3H-paroxetina en los pacientes con puntuaciones más elevadas en el ítem 4 de la escala de Hamilton, es decir en los pacientes con una mayor ideación autolítica. No hemos observado diferencias significativas en el resto de los parámetros neuroquímicos estudiados. Estos datos apoyan las hipótesis que relacionan la ideación suicida con alteraciones del sistema serotoninérgico (Marazziti y cols, 1989; 1995; Owens y cols, 1994). En la actualidad se considera que esta relación supera el diagnóstico psiquiátrico ya que como hemos visto en otro apartado la mayor parte de los trabajos que han analizado esta problemática se han centrado en poblaciones de pacientes con conductas suicidas de forma independiente al diagnóstico psiquiátrico. No obstante muchos de estos trabajos evalúan aspectos clínicos específicos como la impulsividad, la estacionalidad o la existencia de síntomas afectivos. Nuestros resultados son semejantes a los obtenidos por otros trabajos que encuentran alteraciones serotoninérgicas a nivel presináptico en muestras de pacientes con alta ideación/conducta autolítica (De Leo y cols, 1991; Pine y cols, 1995; Verkes y cols, 1997; 1998; Marazziti y cols, 2001). Sin embargo discrepan de los datos obtenidos por otros grupos que no encuentran diferencias significativas en estos pacientes (Perez 1993; Hrdina y cols, 1997; Alvarez 2005). Mencionar que estos tres trabajos se han realizado en pacientes con trastorno depresivo unipolar. Otros estudios no han encontrado alteraciones en la densidad de los lugares de recaptación serotoninérgica en pacientes suicidas (Anderson y cols, 1992).

Es interesante comparar nuestros resultados con los obtenidos por el grupo de Marazziti y cols (2001) que analizaban los lugares de unión de 3H-paroxetina en 20 pacientes con tentativas autolíticas, de los cuales 16 eran depresivos bipolares. Comparaban estos pacientes con sujetos control sin trastorno mental y con pacientes bipolares sin tentativas autolíticas. Obtenían una disminución de la B_{max} de 3H-paroxetina en pacientes con tentativas autolíticas en comparación al grupo control y al

grupo de pacientes bipolares sin tentativas autolíticas. Este resultado coincide con nuestros datos aunque la metodología, los criterios de inclusión y la evaluación clínica hayan sido diferentes. Estos datos pueden avalar la relación entre hipofunción serotoninérgica y la ideación/conducta autolítica pero de manera independiente al diagnóstico psiquiátrico.

En cuanto al estudio de los receptores 5HT2, en nuestra muestra no hemos observado alteración de los mismos en relación a la ideación suicida. Este hallazgo puede sugerir la ausencia de una relación específica entre la conducta suicida en diagnósticos psiquiátricos concretos (en este caso trastorno bipolar) con la hipofunción serotoninérgica a nivel plaquetario. Como hemos comentado anteriormente esta relación parece intrínseca y autónoma al trastorno mental específico como sugieren autores recientes (Malone y cols, 2006; Lautebach y cols, 2007)

En nuestra muestra no hemos observado diferencias significativas en relación a la presencia/ausencia de síntomas psicóticos. Estos resultados están en consonancia con los de Lewis y McChesney (1985) que tampoco encuentran diferencias entre los pacientes con depresión bipolar con y sin síntomas psicóticos. En nuestro estudio tampoco hemos observado diferencias significativas en base al subtipo clínico, tanto en depresión bipolar como en manía. Hasta donde conocemos, en la manía este aspecto no había sido analizado en ningún trabajo, si exceptuamos los cuadros hipertímicos inducidos por fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina. A este nivel es difícil realizar consideraciones ya que en la muestra de pacientes maníacos no se ha incluido ningún episodio maníaco crónico, catatónico o de inicio en el postparto. Esta circunstancia impide realizar comparaciones entre diferentes grupos, al menos desde la perspectiva del sistema DSM-IV. En cuanto a la depresión, los estudios publicados se han dirigido fundamentalmente a la depresión unipolar (sobre todo al subtipo melancólico) y se han obtenido resultados contradictorios. En nuestro caso es difícil extraer conclusiones en este punto, ya que la naturaleza de los episodios depresivos estudiados se corresponde con el subtipo endógeno en un porcentaje muy elevado (80%) lo que dificulta la comparación con otros subgrupos clínicos.

6. Resultados comparativos de los parámetros de función serotoninérgica plaquetaria con parámetros clínicos de curso evolutivo a corto plazo (Objetivo 7)

En nuestro estudio el análisis del curso evolutivo a corto plazo, concretamente doce semanas, se limitó al fenómeno del viraje hacia un episodio de polaridad diferente al episodio índice. Se han observado tres posibilidades: ausencia de viraje, viraje hacía un episodio maníaco (desde depresión) y viraje hacía un episodio depresivo (desde manía). Recordar que posteriormente al estudio neuroquímico todos los pacientes habían requerido tratamiento estabilizador o coadyudante según la situación clínica. Nosotros hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a los valores de la B_{max} de 3H-imipramina y de la B_{max} de 3H-paroxetina en los pacientes deprimidos que viran hacia manía en comparación con los pacientes que no viran o lo hacen hacia un episodio depresivo (desde la manía). Es importante resaltar que estas diferencias alcanzan relevancia significativa de forma independiente a otras variables que pueden explicar el fenómeno del viraje, como el tratamiento estabilizador, tratamiento antidepresivo, tratamiento antipsicótico o uso de terapia electroconvulsiva. La disminución del número de los lugares de unión para 3H-imipramina y 3H-paroxetina pueden sugerir un posible marcador de riesgo para el viraje hacía un episodio de polaridad positiva. A nivel del estudio de los receptores 5HT₂ no hemos observado diferencias significativas neuroquímicas analizadas.

La neurobiología del fenómeno del viraje o cambio de fase ha sido estudiada por diferentes grupos, sin embargo la mayoría de trabajos se han centrado en el “switch” producido por antidepresivos. Los trabajos que se han dirigido al estudio del sistema serotoninérgico son escasos y orientan, sobre todo, hacia aspectos de riesgo genético con resultados poco concluyentes (Mundo y cols, 2001). En otra línea se considera que la acción de los fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina sobre los receptores serotoninérgicos y los mecanismos de transducción intracelular explican el viraje inducido por dichos fármacos (Vieta y cols, 2005).

En la literatura no hemos encontrado ninguna publicación que estudie los lugares de unión plaquetarios para 3H imipramina y 3H paroxetina en el fenómeno del viraje en depresión bipolar. Diversos estudios han estudiado estos parámetros en relación a la respuesta al tratamiento o la duración del episodio pero son aspectos diferentes al que nos ocupa en este punto. Respecto a los receptores 5HT₂ hemos observado en nuestro estudio que los pacientes que viran hacia un episodio de polaridad diferente no se diferencian entre ellos ni con el grupo control. Estos resultados están en consonancia con los de Velayudha y cols (1999) que tampoco encuentran diferencias

en el momento basal, a las dos semanas y en el momento de la recuperación funcional.

En la actualidad el fenómeno del viraje es un aspecto controvertido ya que es difícil delimitar el carácter espontáneo o inducido del mismo. El viraje no se considera un factor exclusivo del trastorno bipolar aunque esta situación clínica presupone un riesgo muy elevado. La depresión melancólica (Menchón y cols, 1993), atípica y psicótica (Akiskal y cols, 2002) constituyen condiciones psicopatológicas que incrementan la posibilidad de viraje, sobre todo en personas jóvenes. La inducción por factores externos, sobre todo antidepresivos, representa otra situación de riesgo. Diversos autores consideran la gran dificultad del análisis de este tema, sobre todo por la metodología de evaluación (Faedda y cols, 2004) mientras otros autores sugieren la progresión natural de la enfermedad como el factor etiopatogénico fundamental (Brent y cols, 2004). Nuestros resultados no permiten aclarar estas discrepancias, sin embargo la existencia de una disminución del número de los lugares de unión plaquetarios de 3H-imipramina y 3H-paroxetina en pacientes deprimidos que posteriormente van a virar hacia fases hipertímicas de forma independiente al tratamiento administrado pueden representar un marcador de riesgo para este fenómeno.

LIMITACIONES

LIMITACIONES

1. LIMITACIONES DE LA MUESTRA

Se ha elegido una muestra homogénea en base a criterios estrictos, lo que ha dificultado y alargado enormemente el periodo de inclusión. El tamaño muestral definitivo (70 pacientes) es superior al de todas las investigaciones previas en este campo y esta patología. Sin embargo esta cifra es limitada para poder detectar diferencias sutiles entre diferentes subgrupos de pacientes. Este tamaño muestral no ha permitido realizar análisis de características clínicas o subtipos concretos, circunstancia que hubiera aportado mayor claridad a las conclusiones.

La exclusión de los cuadros hipomaníacos y mixtos puede limitar los hallazgos a los episodios estudiados y evitar la generalización de los resultados al concepto global de trastorno bipolar. En la misma línea se puede añadir que la ausencia de datos en pacientes bipolares eutímicos no permiten considerar, al menos de forma rigurosa, como marcadores de rasgo de la enfermedad las alteraciones serotoninérgicas encontradas.

El trabajo se centra en pacientes agudos graves (la mayoría hospitalizados), con unas características clínicas determinadas y asignados a un área geográfica concreta. Estos aspectos confieren un sesgo a los resultados que dificulta la extrapolación de los mismos a otra población clínica. Los controles eran elegidos de forma aproximada a la edad, sexo y estacionalidad del caso pero no seguían una selección apareada para estas mismas características.

Uno de los puntos fuertes del estudio es la ausencia de cualquier psicofármaco que pueda interferir en los resultados. Para ello se requería que el paciente no hubiera realizado ningún tratamiento previo a la inclusión, al menos durante un periodo de tiempo suficiente para asegurar una nula repercusión sobre los resultados. En su defecto y si esta circunstancia no ocurría se podía realizar un periodo de lavado suficiente. Sin embargo y según las características de la muestra, la práctica totalidad de los pacientes no seguían ningún tratamiento en el momento de la inclusión. Esto se puede explicar por la presencia de formas de inicio de la enfermedad o por haber sido retirado/abandonado el tratamiento con anterioridad.

Desde nuestra perspectiva el estudio de los marcadores biológicos se ha de realizar en muestras lo más homogéneas posibles. Pero desde la perspectiva de la enfermedad bipolar este punto puede constituir una limitación en la búsqueda de nuevos fenotipos más allá del sistema de clasificación DSM.

2. LIMITACIONES DE LA TÉCNICA UTILIZADA

Puede constituir una limitación utilizar un modelo plaquetario para estudiar el funcionamiento central del sistema serotoninérgico. Sin embargo y como hemos visto en el apartado correspondiente existen diversas razones que avalan la utilización del modelo plaquetario, sobre todo en este sistema de neurotransmisión.

Las determinaciones neuroquímicas se han realizado de acuerdo a técnicas estandarizadas y validadas por grupos consolidados con gran experiencia. La elección de un radioligando concreto puede influir en los resultados. En nuestro caso se puede considerar esta circunstancia en la elección de la 3H-ketanserina como radioligando para la determinación de los receptores 5HT₂. Autores como Steckler y cols (1993) han comparado la 3H-ketanserina y el 3H-LSD como ligandos de los receptores 5HT₂ y sugieren la utilización del segundo por una mayor especificidad. Sin embargo nuestro grupo bajo las condiciones técnicas y metodológicas empleadas en la presente tesis, ha demostrado que el binding estaba completamente saturado y mostraba un único lugar de unión de alta afinidad (Rosel y cols, 1999). Aparte el uso de 3H-ketanserina no puede explicar, por si mismo, la totalidad de los resultados observados en nuestro estudio. Hemos de añadir que la ausencia de diferencias en cuanto a la B_{max} de los receptores 5-HT₂ entre pacientes y controles ha sido comunicada también tras el empleo de 3H-LSD como radioligando (Bakish y cols, 1997) y por el contrario, utilizando 3H-ketanserina se han descrito resultados positivos (Biegon y cols, 1987)..

VERIFICACIÓN DE HIPOTESIS

1.Verificación de hipótesis operativas

1. Los pacientes con trastorno bipolar tipo I y los sujetos control se diferencian en la máxima unión (B_{max}) de los lugares de unión de 3H-imipramina. No se diferencian en la constante de disociación en el equilibrio (K_d).
2. Los pacientes con trastorno bipolar tipo I y los sujetos control no se diferencian en la B_{max} ni en la K_d de los lugares de unión de 3H-paroxetina.
3. Los pacientes con trastorno bipolar tipo I y los sujetos control se diferencian en la B_{max} de los receptores 5-HT₂. No se diferencian en la K_d.
4. Los pacientes con depresión bipolar y los sujetos control se diferencian en la B_{max} de unión de 3H-imipramina. No se diferencian en la K_d.
5. Los pacientes con depresión bipolar y los sujetos control no se diferencian en la B_{max} ni en la K_d de los lugares de unión de 3H-paroxetina.
6. Los pacientes con depresión bipolar y los sujetos control se diferencian en la B_{max} de los receptores 5-HT₂. No se diferencian en la K_d.
7. Los pacientes con manía y los sujetos control se diferenciarán en la B_{max} de los lugares de unión de 3H-imipramina. No se diferencian en la K_d.
8. Los pacientes con manía y los sujetos control se diferencian en la B_{max} de los lugares de unión de 3H-paroxetina. No se diferencian en la K_d.

9. Los pacientes con manía y los sujetos control se diferencian en la B_{max} de los receptores 5-HT₂. No se diferencian en la K_d.
10. Los pacientes con depresión bipolar y con manía se diferencian en la B_{max} de los lugares de unión de 3H-imipramina. No se diferencian en la K_d.
11. Los pacientes con depresión bipolar y con manía se diferencian en la B_{max} de los lugares de unión de 3H-paroxetina. No se diferencian en la K_d.
12. Los pacientes con depresión bipolar y con manía no se diferencian en la B_{max} ni en la K_d de los receptores 5-HT₂.
13. Los valores de la B_{max} de los lugares de unión de 3H-imipramina y 3H-paroxetina se pueden relacionar con variables clínicas actuales o de curso previo pero no con variables sociodemográficas. Los valores de K_d de los msmos lugares no se pueden relacionar con variables sociodemográficas, clínicas actuales o de curso previo. Los valores de B_{max} y K_d de los receptores 5HT₂ tampoco se pueden relacionar con estas variables.
14. Las variables clínicas prospectivas a corto plazo se pueden relacionar con los valores de la B_{max}, pero no de la K_d, de los lugares de unión de 3H-imipramina y 3H-paroxetina. La B_{max} y la K_d de los receptores 5-HT₂ no se pueden relacionar con estas variables.

CONCLUSIONES

1- El trastorno bipolar tipo I presenta alteraciones serotoninérgicas a nivel presináptico y postsináptico, caracterizadas por una disminución en la densidad de los lugares de unión de 3H imipramina y un incremento del número de los receptores 5HT2.

2- El número de episodios previos, el patrón de inicio o de evolución y los antecedentes de tentativas autolíticas son características clínicas que se relacionan con disfunciones serotoninérgicas a nivel presináptico en pacientes con trastorno bipolar tipo I.

3- Los pacientes con un episodio depresivo en el contexto de un trastorno bipolar tipo I se caracterizan por presentar un marcado descenso en el número de los lugares de unión de 3H imipramina y un aumento de la densidad de los receptores 5HT2

4- La duración y la intensidad clínica del episodio depresivo así como la existencia de una ideación autolítica son variables que correlacionan de forma inversa con las alteraciones presinápticas del sistema serotoninérgico en pacientes con un episodio depresivo en el contexto de un trastorno bipolar tipo I.

5- Los pacientes con un episodio maníaco en el contexto de un trastorno bipolar tipo I se caracterizan por presentar una disminución en el número de los lugares de unión de 3H-imipramina y un incremento de la densidad de los lugares de unión de 3H-paroxetina y de los receptores 5HT2.

6- La duración y la intensidad clínica del episodio maníaco correlacionan de forma positiva con las alteraciones serotoninérgicas presinápticas en pacientes con un episodio maníaco en el contexto de un trastorno bipolar tipo I.

7- Los pacientes con un episodio depresivo en el contexto de un trastorno bipolar tipo I presentan, al compararlos con pacientes maníacos, un descenso en el número de los lugares de unión de 3H imipramina y 3H paroxetina.

8- Los pacientes con depresión bipolar que posteriormente cambiarán de fase clínica (fenómeno de viraje) se caracterizan por presentar un marcado descenso del número de los lugares de unión de 3H imipramina y 3H paroxetina.

9- La disfunción serotoninérgica es un factor neurobiológico implicado en la fisiopatología del trastorno bipolar tipo I que se puede relacionar con características clínicas concretas, tanto del curso global del trastorno como del episodio agudo.

BIBLIOGRAFIA

- Abel KM, O'Keane V, Murray R et al. Serotonergic function and negative and depressive symptomatology in schizophrenic and major depression. *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22: 539-548.
- Abel KM, Cleare AJ. Peripheral hormonal responses to d-fenfluramine as a probe of central serotonergic function in humans. *Psychopharmacology* 1999; 142: 68-72.
- Abraham KI, Ieni JR, Meyerson LR. Purification and properties of a human plasma endogenous modulator for the platelet tricyclic/serotonin transport complex. *Biochem Biophys Acta* 1987; 923: 8-21
- Ahtee L, Briley M, Raisman R, Lebec D, Langer SZ. Reduced uptake of serotonin but unchanged 3H-imipramine binding in the platelets of cirrhotic patients. *Life Sciences*. 1981; 29: 2323-2329.
- Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III and IV. *Psychiatr Clinicas North American* 1999; 22: 517-534.
- Akiskal HS. Classification, diagnosis and boundaries of bipolar disorders. In *Bipolar disorder*. Edited by Maj M, Akiska HS, Lopez-Ibor JJ, Sartorius N. Wiley, New York, 2002: 1-52
- Akiskal HS. The necessity of integrating phenomenology and neurobiology in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 2006; 94 (1-3): 1.
- Alda M. Genetic factors and treatment of mood disorders, *Bipolar Disorders* 2001; 3: 318-324.
- Alosachie I, Peter JB, Tsuchihashi H, Knight DL, Nemeroff CB. Is decreased imipramine binding by platelet membranes major depression associated with plasma autoantibodies to imipramine binding sites? *Biological Psychiatry*. 1990; 28: 365-368
- Alvarez Lopez P. Lugares de union de 3H-imipramina, 3H-paroxetina y receptores 5-HT₂ plaquetarios en la depresión melancólica psicótica y no psicótica. Tesis Doctoral 2005. Universidad de Barcelona.
- Aprison MH, Takahashi R, Tachiki K. Hypersensitivity serotonergic receptors involved in clinical depression-a theory. En Haber B, Aprison M (eds). *Neuropharmacology and Behaviour*, Nueva York, Pergamon Press, 1977, 23-53.
- Ambrosini PJ, Metz C, Arora RC, Lee JC, Kregel L, Meltzer HY. Platelet imipramine binding in depressed children and adolescents. *Journal of American Academic Child Adolescent Psychiatry*. 1992; 2: 295-305.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. American Psychiatric Press Washington DC. 1994.
- American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder*, 2^a ed. Washington: APA, 2002.
- Anderson A, Eriksson A, Marcusson AJ. Unaltered number of brain serotonin uptake sites in suicide victims. *Journal of Psychopharmacology*. 1992; 6: 509-513.
- Andres AH, Rao ML, Ostrowitzki S, Entzian W. Human brain cortex and platelet serotonin 2 receptor binding properties and their regulation by endogenous serotonin. 1993. *Life Science*; 52: 313-321.
- Angel I, Paul SM. Inhibition of synaptosomal 5H (3H) hydroxytryptamine uptake endogenous factors in human blood. *FEBS Lett*. 1984; 2: 280-284.
- Arauxo A, Varela P, Cornes JM, Pedrejon C. Concepto y cuadro clínico. En *Trastorno Afectivo Estacional*. Arauxo A (coordinador). *Psiquiatría global*, Madrid, Aula Médica 2004: 19-47.

- Arias B, Catalan C, Gastó C, Gutierrez B, Fañanas L. 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene predicts non-remission in major depression patients treated with citalopram in a 12 week follow up study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2003; 23: 563-567
- Arora RC, Tong C, Jackman HL, Stoff D, Meltzer HY. Serotonin uptake and imipramine binding in blood platelets and brain of fawn-hooded and Sprague-Dawley rats. *Life Sciences*. 1983; 33: 437-442.
- Arora RC, Wunnicke V, Meltzer HY. Effect of protein concentration on kinetic constants (K_d and B_{max}) of 3H-imipramine binding in blood platelets. *Biological Psychiatry*. 1985; 20: 116-119
- Arora RC, Meltzer HY. Increased serotonin-2 (5-HT₂) receptor binding as measured by (3H)-lysergic acid diethylamide (3H-LSD) in the blood platelets of depressed patients. *Life Sciences*. 1989; 44: 725-734.
- Arora RC, Meltzer HY. Serotonergic mechanisms in the brains of suicide victims: 5HT₂ binding sites in the frontal cortex of suicide victims and control subjects. *American Journal of Psychiatry*. 1989; 146: 730-736.
- Arora RC, Meltzer HY. 3H-imipramine binding in the blood platelet of normal twins. *Psychiatry Research* 1990; 32 (3): 265-273
- Arora RC, Fichtner CG, O'Connor F, Crayton JM. Paroxetine binding in the blood platelets of post-traumatic stress disorder patients. *Life Sciences*. 1993; 53: 919-928.
- Arora RC, Meltzer HY. Serotonin 2 receptor binding in blood platelets of schizophrenic patients. *Psychiatry Research*. 1993; 47: 111-119.
- Arora RC, Meltzer HY. Seasonal variation of imipramine binding in the blood platelets of normal controls and depressed patients. *Biological Psychiatry* 1988; 3: 217-226.
- Asarch KB, Shih JC, Kulcsar A. Decreased 3H-imipramine binding in depressed males and females. *Comm Psychopharmacology*. 1980; 4: 425-432.
- Asberg M, Träskman L, Thoren P. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid: a biochemical suicide predictor?. *Archives of General Psychiatry*. 1976; 33: 1193-1197.
- Askland K, Parsons M. Toward a biaxial model of "bipolar" affective disorders: Spectrum phenotypes as the products of neuroelectrical and neurochemical alterations. *Journal of Affective Disorder* 2006; 1-3: 15-33.
- Artigas F, Sarrias MJ, Martinez E, Gelpi E, Alvarez E, Udina C. Increased plasma free serotonin but unchanged platelet serotonin in bipolar patients treated chronically with lithium. *Psychopharmacology* 1989; 99: 328-332
- Artigas E, Suñol C. Neurotransmisión química en el sistema nervioso central. En J Vallejo, C Leal (editores). *Tratado de Psiquiatría*. Ars Médica. Barcelona. 2005. 226-274
- Asberg M, Bertilsson L, Martensson B, Scalia-Tomba GP, Thoren P, Traskman-Bendz L. CSF monoamine metabolites in melancholia. *Acta Psychiatrica Scandinava* 1984; 69: 201-219
- Avissar S, Schreiber G. The involvement of guanine nucleotide binding proteins in the pathogenesis and treatment of affective disorders. *Biological Psychiatry* 1992; 31:435-459.
- Backstrom IT, Marcusson JO. 5-Hydroxytryptamine-sensitive 3H-imipramine binding of protein nature in human brain. I: Characteristics. *Brain Research* 1987; 425: 128-136.

- Bahrami B, Seyedsadjadi R, Babadi B, Noroozian M. Brain complexity increases in mania. *Neuroreport* 2005; 11: 187-191
- Bakish D, Cavazzoni P, Chudzik J, Ravindram A, Hrdina PD. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet serotonin parameters in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*. 1997; 41: 184-190.
- Baldessarini RJ. A plea for integrity of the bipolar disorder concept. *Bipolar Disorders* 2000; 2: 3-7.
- Banasr M, Hery M, Primtemps R, Daszuta A. Serotonin induced increases in adult cell proliferation and neurogenesis are mediated through different and common 5-HT receptor subtypes in the dentate gyrus and the subventricular zone. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 450-460
- Barbaccia ML, Costa E. Modulation of serotonergic transmission by novel putative endocoids: Its impact in psychiatry research. En Costa (ed) *Neurochemical pharmacology – a tribute to BB Brodie*. Raven Press, New York, 1989: 197-210
- Barkai AI, Baron M, Kowalik S, Cooper TB. Inhibition of 3H imipramine binding by plasma from depressed and normal subjects. *Psychiatry Research*. 1986; 17: 261-267.
- Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*. 1999; 38: 1083-1152.
- Barón M, Barkay A, Gruñe R, Kowalik S, Quitkin F. 3-H imipramine platelet binding site in unipolar depression. *Biological Psychiatry* 1983; 18: 1403-1409
- Barón M. Polarity and sex effect in genetic transmission of affective disorders. The single major locus hypothesis. *Hum Hered*. 1983 ; 33(2) : 112-8.
- Baron M, Barkai A, Gruen R, Kowalik S, Quitkin F. 3H-imipramine platelet binding sites in unipolar depression. *Biological Psychiatry*. 1983; 18: 1403-1409.
- Baron M, Barkai A, Gruen R, Pselow E, Fieve RR, Quitkin F. Platelet 3H-imipramine binding in affective disorders: trait versus state characteristics. *American Journal of Psychiatry*. 1986; 143: 711-717.
- Baron M, Barkai A, Kowalik S, Fieve RR, Quitkin F, Gruen R. Diurnal and circannual variation in platelet 3H-imipramine binding: comparative data on normal and affectively ill subjects. *Neuropsychobiology*. 1988; 19: 9-11.
- Baumann B, Bielau H, Krell D, Agelink MW, Diekmann S, Wurthmann C, Trubner K, Bernstein HG, Danos P, Bogerts B. Circumscribed numerical deficit of dorsal raphe neurons in mood disorders. *Psychological Medicine* 2002; 32: 93-103.
- Bauer MS, Whybrow PC. Rapid cycling bipolar affective disorder I: association with grade I hypothyroidism. *Archives of General Psychiatry*. 1990; 47: 427-432.
- Bauer MS, Whybrow PC. Rapid cycling bipolar affective disorder II: treatment of refractory rapid cycling with highdose levothyroxine: a preliminary study. *Archives of General Psychiatry*. 1990; 47: 435-447.
- Bech E, Eplöv L, Gastpar M, Gentsch C, Mendlewicz J, Plengue P. WHO pilot study on the validity of imipramine platelet receptor binding sites as a biological marker of endogenous depression. *Pharmacopsychiatry* 1988; 21: 147-150.
- Benedetti F, Serretti A, Colombo C, Campori E. Influence of a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene on the effects of total sleep deprivation in bipolar depression. *American Journal of Psychiatry* 1999; 156 (9): 1450-1453

- Benklefat C, Galzin AM, Langer SZ. Reduced Bmax of 3H-imipramine binding to platelets os depressed patients free of previous medications with 5-HT uptake inhibitors. *British Journal of Pharmacology*. 1985 ; 817 : 215 P.
- Berk M, Bodemer W, Van Oudenhove T, Butkow N. The platelet intracellular calcium response to serotonin is augmented in bipolar manic and depressed patients. *Hum Psychopharmacology* 1995; 4: 3-14
- Berns GS, Nemeroff CB. The neurobiology of bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics Part C (Semin Medical Genet)* 2003; 123C: 76-84
- Berrettini WH, Nurnberger JI, Post R, Gershon ES. Platelet 3H-imipramine binding in euthymic bipolar patients. *Psychiatry Research*. 1982; 7: 215-219.
- Berrettini WH. Molecular linkage studies of bipolar disorders. *Bipolar Disorders* 2001: 3: 276-283,
- Beyer JL, Kuchibhatla M, Payne M, Moo Young M, Cassidy F, MacFall J, Krishnan KR. Caudate volumen measurement in older adults with bipolar disorder. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2004; 19: 109-114.
- Biedermann J, Smith-James R. Advances in the neurobiology of pediatric bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 2005; 58 (7): 515-516
- Biegon A, Weizman A, Karp L, Ram A, Tiano S, Wolff M. Serotonin 5-HT₂ receptor binding on blood platelets: a peripheral marker for depression?. *Life Sciences* 1987; 41: 2485-2492.
- Blumberg HP, Stern E, Martinez D, Ricketts S, de Asis J, White T, Epstein J, McBride PA, Eidelberg D, Kocsis JH, Silbersweig DA. Increased anterior cingulate and caudate activity in bipolar mania. *Biological Psychiatry* 2000; 48: 1042-1052.
- Bockaert J, Claeysen S, Compan V, Dumuis A. 5-HT₄ receptors. *Current Drug Targets CNS Neurol Disorders*. 2004; 3: 39-51.
- Boess FG, Martín IL. Molecular biology of 5-HT receptors. *Neuropharmacology*. 1994; 33: 275-317.
- Bowden CL. Valproate. *Bipolar Disorders* 2003; 5 (3): 189-202
- Braddock LE, Cowen PJ, Elliot JM, Fraser S, Stump K. Changes in the binding to platelets of 3H-imipramine and 3H-yohimbine in normal subjects taking amitriptyline. *Neuropharmacology*. 1984; 23: 285-286.
- Braddock LE, Cowen PJ, Elliot JM, Fraser S, Stump K. Binding of yohimbine and imipramine to platelets in depressive illness. *Psychological Medicine*. 1986; 16: 765-773.
- Brambilla P, Nicoletti M, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Keshavan MS, Soares J. Corpus Callosum signal intensity in patients with bipolar and unipolar disorder. *Journal of Neurological Neurosurgery Psychiatry* 2004; 75: 221-225.
- Brambilla P, Glhan D, Balestrieri M, Soares JC. Hallazgos de resonancia magnética en el trastorno bipolar. En *Trastorno Bipolar*. E Sherwood Brown (editor). *Psychiatric Clinical North American* 2005; 28: 443-467.
- Brent DA, The rewards of reducing risk. *Archives Pediatric Adolescent Med* 2004; 824-825
- Briley MS, Raisman R, Arbilla S, Casademont M, Langer SZ. Concomitant decrease in 3H-imipramine binding in cat brain and platelets after chronic treatment with imipramine. *European Journal of Pharmacology*. 1982 ; 81 : 309-314.

- Briley MS, Langer SZ, Raisman R, Sechter D, Zarifian E. Tritiated imipramine binding sites are decreased in platelets on untreated depressed patients. *Science*. 1980; 209; 303-305
- Briley MS, Langer SZ, Raisman R, Sechter D, Zarifian E. High affinity binding of 3H-imipramine to human platelets: diferencia between untreated depressed patients and healthy volunteers. *British Journal of Pharmacology*. 1980 ; 72 : 152P.
- Brodie BB, Shore PA. A concept for the role of serotonin and norepinephrine as chemical mediators in the brain. *Annales NY Academic Sciences*. 1957; 66: 631-642.
- Bruce K, Steiger H, Ying King Ng, Israel M. Reduced platelet 3H paroxetine binding in anorexia nervosa: relationship to eating symptoms and personality pathology. *Psychiatry Research* 2006; 14: 225-232
- Brusov OS, Fomenko AM, Katasonov AB. Human plasma inhibitors of platelet serotonin uptake and imipramine receptor binding: extraction and heterogeneity. *Biological Psychiatry*. 1985; 21: 883-888.
- Butler J, Leonard BE. The platelet serotonergic system in depression and following sertraline treatment. *International Journal of Psychopharmacology*. 1988 ; 3 : 343-347.
- Caetano SC, Olvera RL, Glanh DC, Fonseca M, Pliszka SR, Soares JC. Fronto-limbic brain abnormalities in juvenile onset bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 2005; 58: 525-531
- Calabrese JR, Gullledge AD, Hahn K, Skwerer R, Kotz M, Schumacher OP, Gupta MK, Krupp N, Gold PW. Autoimmune thyroiditis in manic depressive patients treated with lithium. *American Journal of Psychiatry*. 1985; 142:1318-1321.
- Campbell IC. Blood platelet and psychiatry. *British Journal of Psychiatry* 1981; 138: 78-80
- Cannon DM, Ichise M, Fromm SJ, Nugent AC, Rollis D, Gandhi SK, Klaver JM, Charney DS, Manji HK, Drevets WC. Serotonin transporter binding in bipolar disorders assessed using ¹¹C-DASB and positron emission tomography. *Biological Psychiatry* 2006; 60 (3): 207-217
- Carstens ME, Engelbrech AH, Russell VA. Imipramine binding sites on platelets of patients with major depressive disorder. *Psychiatry Research*. 1986; 18: 333-342.
- Cassidy F, Ritchie JC, Carroll BJ. Plasma dexamethasone concentration and cortisol response during manic episodes. *Biological Psychiatry* 1998; 43: 747-754
- Cassidy F, Murry E, Carroll BJ. Tryptophan depletion in recently manic patients treated with lithium. *Biological Psychiatry* 1998; 43: 230-232
- Cassidy F, Carroll BJ. The clinical epidemiology of pure and mixed mania episodes. *Bipolar Disorders* 2001; 3: 35-40
- Cervantes P, Gelber S, Kin FN et al. Circadian secretion of cortisol in bipolar disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 2001; 26: 411-416
- Chana G, Landau S, Beasle C et al. Two dimensional assesment of cytoarchitecture in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia : evidence for decreased neuronal somal size and increase neuronal density. *Biological Psychiatry* 2003; 53 (12): 1086-1098
- Chicz-Demet A, Reist C, Demet E. Relationship between seasonal patterns of platelet serotonin uptake and 3H-imipramine binding in depressed patients and normal controls. *Progress Neuropsychopharmacology* 1991; 15 (1): 25-39

- Cheetham SC, Viggers JA, Slater AA, Heal DJ, Buckett WR. 3H paroxetine binding in rat frontal cortex strongly correlates with 3H 5HT uptake: effect of administration of various antidepressant treatments. *Neuropharmacology*. 1993; 32: 737-743.
- Cheetham SC, Crompton MR, Katona CL, Horton RW. Brain 5HT2 receptor binding sites in depressed suicide victims. *Brain Research*. 1988; 443: 272-280.
- Chiara K, Arimura A, Schally AV. Effect of intraventricular injection of dopamine, norepinephrine, acetylcholine and 5-HT on immunoreactive somatostatin release into rat hypophyseal portal blood. *Endocrinology* 1979; 104: 1656-1562.
- Chotai J, Serreti A, Lattuada E, Lorenzi C, Lilly R. Gene-environment interaction in psychiatric disorders as indicated by season of birth variations in tryptophan hydroxylase (TPH), serotonin transporter (5-HTTLPR) and dopamine receptor (DRD4) gene polymorphisms. *Psychiatry Research* 2003; 119: 99-111.
- Chou YH, Halldin C, Farde L. Occupancy of 5-HT1A receptors by clozapine in the primate brain; a PET study. *Psychopharmacology (Berlin)* 2003; 166: 234-240
- Clark L and Sahakian B. Neuropsychological and biological approaches to understanding bipolar disorder. In *Psychology of bipolar disorders*. Steven Jones and Richard Bentall. Oxford University Press. 2006: 139-178.
- Cleare AJ, Forsling M, Bond AJ. Neuroendocrine and hypothermic effects of 5-HT1A receptor stimulation with ipsapirone in healthy men: a placebo controlled study. *International of Clinical Psychopharmacology* 1998; 13: 23-32.
- Cleare AJ. Biological models of unipolar depression. I M Powe (ed). *Mood disorders: a handbook of science and practice*. John Wiley and Sons, Chicester, UK: 29-46
- Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. *Archives of General Psychiatry* 1987; 44: 573-588
- Cloninger CR. Temperament and personality, *Current Opinion Neurobiology* 1994; 4: 266-273
- Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, Marurer G, Cochranne K, Cooper TB, Mohs RC, Davis KL. Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders: correlates with suicidal and impulsive aggressive behaviour. *Archives of General Psychiatry* 1989; 46: 587-599
- Coccaro EF, Siever LJ, Owen KR. Serotonin in mood and personality disorders. En Coccaro EF, Murphy DL (eds). *Serotonin in major psychiatric disorders*, Washington, American Psychiatric Press, 1990: 69-97
- Coccaro EF, Klar H, Siever LJ. Reduce prolactine response to fenfluramine challenge in personality disorder patients is not due to deficiency of pituitary lactotrophs. *Biological Psychiatry* 1994; 36: 344-354.
- Cook EH, Fletcher KE, Wainwrigth M, Marks N, Yan S, Leventahl BE. Primary structure of the human platelet serotonin 5-HT2 receptor: identity with frontal cortex serotonin 5-HT2a receptor. *Journal of Neurochemical*. 1994; 63: 465-469.
- Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *British Journal of Psychiatry*. 1967 ; 113 : 1237-1264.
- Coppen A. Biochemical aspects of depresión. *International Psychiatry Clinical*. 1969 ; 6 : 53-81.
- Coppen A, Prange AJ Jr, Hill C, Whybrow PC, Noguera R. Abnormalities of indolamines in affective disorders. *Archives of General Psychiatry*. 1972; 26: 474-478.

- Coppen A, Swade C, Wood K. Platelet 5-HT accumulation in depressive illness. *Clinica Chimica Acta* 1978; 87: 165-168
- Cortes R, Soriano E, Pazos A, Probst A, Palacios J. Autoradiography of antidepressant binding sites in the human brain: localization using (3H) imipramine and (3H) paroxetine. *Neuroscience*. 1988; 27: 473-496.
- Corvaja N, Doucet G, Bolam JP. Ultrastructure and synaptic targets of the raphe nigral projection in the rat. *Neuroscience*. 1993; 55: 417-427.
- Cousins DA, Young AH. Is the hypothalamic-pituitary-adrenal axis at last paying dividends?. In *Bipolar Disorder: The upswing in research and treatment*. Edited by McDonald C, Schulze K, Murray R, Tohen M. Taylor and Francis, Reino Unido. 2005: 115-122
- Cowan WM, Kopnisky KL, Hyman SE. The human genome project and its impact on psychiatry. *Annual Review Neuroscience* 2002; 25: 1-50.
- Cowdry RW, Wehr TA, Zis AP, Goodwin FK. Thyroidal abnormalities associated with rapid cycling bipolar illness. *Archives of General Psychiatry* 1983; 40: 414-420.
- Cowen PJ, Charing EM, Fraser S, Elliot JM. Platelet 5-HT receptor binding during depressive illness and tricyclic antidepressant treatment. *Journal of Affective Disorders*. 1987 ; 13 : 45-50.
- Craddock N, Dave S, Greening J. Association studies of bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2001; 3: 284-98.
- Crespo JM. Etiopatogenia de la depresión. *Medicine*. 2000; 8: 5-13.
- Crespo JM. Depresión Mayor. En M Roca (Ed) *Trastornos del Humor*.1999; p 317-354. Editorial Médica Panamericana. Madrid.
- Cuenca E, Alamo C, Coullat-Jauregui J. Serotonina y depresión. En Gutierrez M, Ezcurra J, Pichot P. *Avances en trastornos afectivos*. Ediciones en Neurociencias, Barcelona. 1996: 95-142.
- Cusin C, Serreti A, Lattuada E, Mandelli L, Smeraldi E. Impact of clinical variables on illness time course in mood disorders. *Psychiatry Research* 2000; 97: 217-27.
- Dahstrom M, Ahonen A, Ebeling H, Tornainen P, Heikkila J, Mollanen I. Elevated hypothalamic midbrain serotonin transporter availability in depressive drug naive children and adolescents. *Molecular Psychiatry*. 2000; 5: 514-522.
- Dahlstrom A, Fuxe K. A, Fuxe K. Location of monoamines in the lower brainstem *Experientia*. 1964 Jul 15;20(7):398-9..
- D'Haenen H, De Waele M, Leysen JE. Platelet 5-HT paroxetine binding in depressed patients. *Psychiatric Research*. 1988; 26: 11-17.
- Daban C, Vieta E, Mackin P, Young A. Axis I HHA and bipolar disorder. *Psychiatric Clinical North American* 28 (2005): 469-480
- Da Prada M, Cesura AM, Launay JM, Richards JG. Platelets as a model for neurons?. *Experientia*. 1988; 44: 115-126.
- Datiche F, Luppi PH, Cattarelli M. Serotonergic and non-serotonergic projections from the raphe nuclei to the piriform cortex in the rat: a cholera toxin B subunit (CT_B) and 5HT immunohistochemical study. *Brain Research*. 1995; 671: 27-37.

- Davidson RK, Lewis DA, Alloly LB, Amaral DG, Bush G, Cohen JD, Drevets WC, Farah MJ, Kagan J, McClelland JL, Nolen-Hoeksema S, Peterson BS. Neural and behavioural substrates of mood and mood regulation. *Biological Psychiatry* 2002; 52: 478-502.
- Dawson TM, Wamsley JK. Autoradiographic localization of 3H imipramine binding sites; Association with serotonergic neurons. *Brain Reseach Bulletin*. 1983; 11: 325.
- Deakin JF, Pennell I, Upadhyaya AJ et al. A neuroendocrine study of 5HT function in depression: evidence for biological mechanisms of endogenous and psychosocial causation. *Psychopharmacology* 1990; 101: 85-92.
- Dean B. The neurobiology of bipolar disorder: findings using human post mortem central nervous system tissue. *Australian NZ Journal of Psychiatry* 2004; 38: 135-140.
- Dean B, Scarr E, Pavey G, Copolov D. Studies on serotonergic markers in the human hippocampus changes in subjects with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorder* 2003; 75 (1): 65-69
- DeFelipe J, Arellano JI, Gomez A. Pyramidal cell axons show a local specialization for GABA and 5-HT inputs in monkey and human cerebral cortex. *J Comp Neurol* 2001, 433, 148-155
- DeLeo D, Caneva A, Marazziti D, Conti L. Platelet imipramine binding in intensive care unit suicidal patients. *European Archives Psychiatry Clin Neuroscience* 1991; 241 (2): 85-87.
- De Leo D, Caneva A, Marazziti D, Conti L. Platelet imipramine binding in intensive care unit suicidal patients. *European Archives Psychiatry Clin Neuroscience* 2. 1991; 85-87.
- Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK, Landis H, Heninger GR. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action: reversal of antidepressant induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Archives of General Psychiatry*. 1990; 47: 411-418.
- Delgado PL, Price LH, Miller HL, Salomón RM, Aghajanian GK, Heninger GR, Charney DS. Serotonin and the neurobiology of depression: effects of tryptophan depletion in drug-free depressed patients. *Archives of General Psychiatry*. 1994; 51: 865-874.
- Delgado PL, Miller HL, Salomón RM, Licinio J, Cristal JH, Moreno FA, Heninger GR, Charney DS. Tryptophan depletion challenge in depressed patients treated with desipramine or fluoxetine: implications for the role of serotonin in the mechanism of antidepressant action. *Biological Psychiatry*. 1999; 46: 212-220.
- DeMet E, Chicz-Demet A, Fleischmann J, Seasonal rhythm of platelet 3H imipramine binding in normal controls. *Biological Psychiatry*. 1989; 5: 489-495.
- DeMet E, Gerner RH, Bell KM, Kauffmann CD, Chicz Demet A, Warren S. Changes in platelet 3H imipramine binding with chronic imipramine treatment are not state-dependent. *Biological Psychiatry*. 1989; 26: 478-488.
- DeMet EM, Chicz-Demet A, Shaffer E, Ocariz J. Relationship of 3H-imipramine binding, 14C-serotonin uptake and surface of blood platelet. *Progress Neuropsychopharmacology* 1990 a; 14 (3): 289-296
- DeMet E, Bell KM, Reist C, Gerner RH, Chicz Demet A. Seasonal changes in cyanoimipramine specific platelet 3H imipramine binding in depression. *Psychiatry Research*. 1990; 3: 315-329
- DeMet E, Reist C, Bell KM, Gerner RH, Chicz Demet A, Warren S, Wu J. Decreased seasonal mesor of platelet 3H imipramine binding in depression. *Biological Psychiatry*. 1991; 28: 427-440.

- DeMet E, Chicz-DeMet A. Seasonal patterns in platelet ligand binding are related to mb proteins. *Biological Psychiatry* 1996; 39: 430-435.
- Desmedt DH, Egrise D, Mendlewicz J. Tritiated imipramine binding sites in affective disorder and schizophrenia. Influence of circannual variation. *Journal of Affective Disorders*. 1987; 12: 193-198.
- D'Hondt P, Maes M, Leysen JE, Gommeren W, Scharpe S, Cosyns P. Binding of 3H paroxetine to platelets of depressed patients: seasonal differences and effects of diagnostic classification. *Journal of Affective Disorders*. 1994; 32: 27-35.
- Di Renzo G, Amoroso S, Tagliatela M, Canzonero L, Basile V, Fatatis A, Annunziato L. Pharmacological characterization of serotonin receptors involved in the control of prolactin secretion. *European Journal of Pharmacology* 1989; 162: 371-373.
- Dinan TG, Yatham LN, O'Keane VO, Barry S. Blunting of noradrenergic stimulated growth hormone release in mania. *American Journal of Psychiatry*. 1991; 148: 936-938.
- Drevets WC, Frank E, Price JC, Kupfer DJ, Holt D, Greer PS, Huang Y, Gautier C, Mathis C. PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biological psychiatry* 1999; 46: 1375-1385
- Duffy A, Grof P. Psychiatric diagnoses in the context of genetic studies of bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2001; 2: 270-5.
- Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. Molecular psychiatry: adaptations of receptor coupled signal transduction pathways underlying stress-and drug-induced neural plasticity. *Journal Nervous Mental Disorders* 1994; 182: 692-700
- Duman RS. Novel approaches beyond the serotonin receptor. *Biological Psychiatry* 1998; 44: 325-335.
- Dubovsky SL, Murphi J, Christiano J, Lee C. The calcium second messenger system in bipolar disorder: data supporting new research directions. *Journal Neuropsychiatry Clinical Neuroscience* 1992; 4: 3-14
- Duxon MS, Flanigan TP, Reavley AC, Baxter GS, Blackburn TP, Fone KCF. Evidence for expression of the 5-hydroxytryptamine 2B receptor protein in the rat central nervous system. *Neuroscience*. 1997; 76: 323-329.
- Duxon MS, Kenneth GA, Lightowler S, Blackburn TP, Fone KCF. Activation of 5-HT_{2B} receptors in the medial amygdala causes anxiolysis in the social interaction test in the rat. *Neuropsychopharmacology*. 1997; 36: 601-608.
- Egrise D, Desmedt D, Schoutens A, Mendlewicz J. Circannual variations in the density of tritiated imipramine binding sites on blood platelets in man. *Neuropsychobiology*. 1983; 10: 101-102.
- Egrise D, Rubinstein A, Schoutens A, Cantraine F, Mendlewicz J. Seasonal variation of platelet serotonin uptake and 3H imipramine binding in normal and depressed subjects. *Biological Psychiatry*. 1986; 21: 283-292.
- Ekman A, Sundblad-Elverfors Ch, Landen M, Eriksson T, Eriksson E. Low density and high affinity of platelet 3H paroxetine binding in women with bulimia nervosa. *Psychiatry Research* 2006; 142: 219-223
- El-Badri SM, Ashton CH, Moore PB, Marsh VR, Ferrier IN. Electrophysiological and cognitive function in young euthymic patients with bipolar affective disorder. *Bipolar Disorders* 2001; 3: 79-87

- El-Khoury A, Johnson L, Aberg-Wisted A, Stain-Malmgren R. *Psychiatry Research* 2001; 105: 33-44.
- Ellis PM, McIntosh CJ, Beeston R, Salmond CE, Cooke RR, Mellsop G. Platelet tritiated imipramine binding in psychiatric patients: relationship to symptoms and severity of depression. *Acta Psychiatrica Scandinava*. 1990 ; 82 : 275-282.
- Ellis PM, Mellsop GW, Beeston R, Cooke RR. Platelet tritiated imipramine binding in patients suffering from mania. *Journal of Affective Disorders*. 1991; 22: 105-110.
- Ellis PM, Beeston R, Cooke RR, Mellsop GW. Circadian variation in platelet imipramine binding during the day in healthy subjects. *Pharmacopsychiatric*. 1991; 3: 76-80.
- Ellis PM, Beeston R, McIntosh CJ, Salmond CE, Cooke RR. Platelet 3H imipramine binding during recovery from depression. *Acta Psychiatrica Scandinava*. 1992 ; 86 : 108-112.
- Ellis PM, Salmond C. Is platelet imipramine binding reduced in depression? A meta-analysis. *Biological Psychiatry*. 1994; 3: 292-299.
- El-Mallakh RS, Huff MO. Mood stabilizers and ion regulation. *Harvard Review of Psychiatry* 2001; 9: 23-32
- Escamilla MA. Population isolates: their special value for locating genes in bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2001; 3: 299-317.
- Evans DL, Nemeroff CB. The dexametasone suppression test in mixed bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*. 1983; 140: 615-617.
- Faedda GL, Baldessarini RJ, Glovinskya IP, Austina NB. Treatment emergent mania in pediatric bipolar disorder: a retrospective case review. *Journal of Affective Disorders* 2004; 82: 149-158
- Flores B, Musselman DL, DeBattista Ch. Biology of affective disorders. In A Schatzberg, Ch Nemeroff (editors): *Textbook of psychopharmacology*, Third Edition. American Psychiatric Publishing, Inc. 2004 pp 789-840.
- Fuxe K, Calza L, Benfenati F, Zini I, Agnati LF. Quantitative autoradiographic localization of 3h imipramine binding sites in the brain of the rat: Relationship to ascending 5-hydroxytryptamine neuron systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1983; 80: 3836.
- Galzin AM, Loo H, Sechter D, Langer SZ. Lack of seasonal variation in platelet 3H imipramine binding in humans. *Biological Psychiatry*. 1986; 10: 876-882.
- Gastó C, Vallejo J, Martínez de Osaba MJ et al. Fijación de 3H-5HT en plaquetas de pacientes depresivos. En *Aspectos Biológicos de los síndromes depresivos*, Monografías Dr Antonio Esteve 1988; (5): 57-65
- Gastó C. Marcadores biológicos en la melancolía. *Monografías de psiquiatría*. 1996; 4: 21-30.
- Gay C, Langer SZ, Loo H, Raisman R, Sechter D, Zarifian E. (3H)-imipramine binding in platelets: a state dependent or independent biological marker in depression. *British Journal Pharmacology*. 1983 ; 78 : 57P.
- Gentsch C, Lichtsteiner M, Gastpar M, Gastpar G, Feer H. 3H imipramine binding sites in platelets of hospitalized psychiatric patients. *Psychiatry Research*. 1985; 14: 177-187.
- Gentsch C, Lichtsteiner M, Gastpar M, Gastpar G, Feer H. Platelet 3H imipramine binding sites in depressed patients and healthy controls: A comparison between morning and afternoon samples. *Journal of Affective Disorders*. 1989; 16: 65-70.

- Georgotas A, Schwietzer J, McCue RE, Armour M, Friedhoff AJ. Clinical and treatment effects on 3H-clonidine and 3H-imipramine binding in elderly patients. *Life Sciences*. 1987; 40: 2137-2143.
- Giorgetti M, Tecott LH. Contributions of 5-HT (2C) receptors to múltiple actions of central serotonin systems. *European Journal Pharmacology*. 2004 ; 488 : 1-9.
- Gjerris A. Do concentrations of neurotransmitters in lumbar CSF reflect cerebral dysfunction in depression? *Acta Psychiatrica Scandinava Suppl*. 1988 ; 345 : 21-24.
- Glassner F, Haldipur CV. Life events and early and late onset of bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*. 1983;140(2):215-7.
- Goekoop JG. De regulatie van de hypothalamus-hypofise bijnier as in de pathogenese van depressieve stoornissen. *Acta Neuropsychiatrica* 1998; 10: 1-6.
- Goikolea JM, Colom F, Martínez-Arán A, Sanchez Moreno J, Giordano J, Bulbena A, Vieta E. Clinical and prognostic implications of seasonal pattern in bipolar disorder: a ten years follow up of 302 patients. *Psychological Medicine* 2007; 31: 1-5
- Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ. Preliminary randomized, double blind, placebo controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment resistant bipolar depression. *American Journal of Psychiatry* 2004; 161: 564-566.
- Gomez-gil E. Receptores serotoninérgicos:alteraciones en la DM y modificaciones inducidas por el tratamiento antidepresivo. 1999. Tesis doctoral Universidad Barcelona.
- Gomez-Gil E, Gastó C, Diaz-Ricarte M, Carretero M, Salamero M, Catalan R, Escolar G. Platelet 5-HT₂ receptor mediated induction of aggregation is not altered in major depression. *Human Psychopharmacology*. 2002; 17: 419-424.
- Gonzalez Pintó A, Lopez Ibor JJ, Saiz J, Gutierrez M, Figuerido JL, Elizagarate E, Perez de Heredia JL. Serotonergic funcion in endogeneity of depresión. *Actas Luso Españolas Neurologia Psiquiatria y Cienccias Afines*. 1997; 25: 73-78.
- Gonzalez Pinto A. Avances en la neurobiología del Trastorno Bipolar. Ediciones Mayo, Barcelona, 2004: 3-6.
- Gonzalez Pinto A, Crespo Blanco JM. Curso, pronóstico y tratamiento de los trastornos bipolares. En Vallejo J, Leal C (edts) *Tratado de Psiquiatria*. Barcelona, Ars Medica 2005: 1193-1218.
- Goodnick PJ, Meltzer HY. Neurochemical changes during discontinuation of lithium prophylaxis II. Alterations in serotonin functions. *Biological Psychiatry* 1984; (19): 891-898
- Goodnick PJ (ed). *Mania: clinical and research perspectives*. Londres: American Psychiatric Press, 1998.
- Goodwin FK, Jamison R. *Manic depressive iones*. Nueva Yorrk: Oxford Universityty Press, 1990
- Goodwin GM, Fraser S, Stump K, Fairbum CG, Elliot JM, Cowen PJ. Dieting and weight loss in volunteers increases the number of alfa 2-adrenoceptors and 5-HT receptors on blood platelets without effect on 3H imipramine binding. *Journal of Affective Disorders*. 1987; 12: 267-274.
- Gordon LM, Lipton RB, Brown SC, Van Praag HM. The neuroendocrine challenge paradigm in headhace research. *Cephalalgia* 1995; 15: 292-296
- Gould TD, ;Manji HK. Signaling networks in the pathophysiology and treatment of mood disorders. *Journal of Psychosomatics Research* 2002; 53: 687-697.

- Gray L, Scarr E, Dean B. Serotonin 1a receptor and associated G-protein activation in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Research* 2006; 143: 111-120
- Gronier B, Jeanningros R. Rapid changes in 3H imipramine platelet binding after chronic treatment with amineptine, a selective dopamine uptake blocker, in major depressed patients. *Fundam Clin Pharmacol.* 1992; 6: 89-95.
- Grunz H, Walden J. Biological aspects of rapid cycling and mixed states. In *Bipolar disorders: mixed states, rapid cycling and atypical forms*. Edited by Marneros A. and Goodwin F. 2005. Cambridge University Press. 311-323.
- Gutierrez B, Pintor L, Gastó C, Rosa A, Bertranpetit J, Vieta E, Fañanas L. Variability in the serotonin transporter gene and increased risk for major depression with melancholia. *Human Genetics.* 1998; 103: 319-322.
- Gyulaia L, Alavi A, Broich K, Reilley J, Ball WD, Whybrow PC. I-123 iofetamine single-photon computed emission tomography in rapid cycling bipolar disorder. A clinical study. *Biological Psychiatry* 1997; 41 (2): 152-161
- Habert E, Graham D, Tahraoui L, Claustre Y, Langer S. Characterization of 3H paroxetine binding to rat cortical membranes. *European Journal Pharmacology.* 1985 ; 118 : 107-114.
- Haddjeri N, Szabo ST, De Montigny C et al. Increased tonic activation of rat forebrain 5-HT (1A) receptors by lithium addition to antidepressant treatments. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22: 346-356.
- Haggerty JJ, Simon JS, Evans DL et al. Relationship of serum TSH concentration and antithyroid antibodies to diagnosis and DST response in psychiatric inpatients. *American Journal of Psychiatry;* 1987: 144: 1491-1493.
- Haldane M, Fangou S. New insights help define the pathophysiology of bipolar affective disorder: neuroimaging and neuropathology findings. *Progress Neuropsychopharmacology Biological Psychiatry* 2004; 28 (6): 943-960.
- Hamilton M.A rating scale for depression. *Journal of Neurological Neurosurgery Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
- Harvey M, Gafne B, Labbe M, Barden N. Polymorphisms in the neuronal isoform of TPH2 are associated with bipolar disorder in french canadian pedigrees. *Psychiatry Genetics* 2007; 17 (1) 17-22
- Hasler G, Drevets W, Gould T, Gottesman I, Manji HK. Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders. *Biological Psychiatry* 2006; 60 (2): 93-105
- Haug HJ, Fahndrich E, Strauss S, Rommelspacher H. Sleep deprivation and imipramine binding sites in depressed patients and health subjects. *Psychiatry Research.* 1988; 25: 135-144.
- Healy D, Theodorou A, Whitehouse A, Lawrence KM, White W, Wilton Cox H, Kerry S, Horton R, Paykel ES. 3H imipramine binding to previously frozen platelet membranes from depressed patients, before and after treatment. *British Journal of Psychiatry.* 1990; 157: 208-215
- Heisler LK, Chu HM, Brennan TJ, Danao JA, Bajwa P, Parsons LH, Tecott LH. Elevated anxiety and antidepressant like responses in serotonin 5-HT_{1A} receptor mutant mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95: 15049-15054.
- Hendrick, Altshuler L, Gitlin RJ, Dalrahim S, Hammen C. Gender and bipolar disorder. *Journal of clinical psychiatry* 2000; 61 (5): 393-393

- Hibbeln JR, Umhau JC, Linnoila M, George DT, Ragan P, Shoaf S, Vugahn MR, Rawling R, Salen N. A replication study of violent and non violent subjects: cerebrospinal fluid metabolites of serotonin and dopamine are predicted by plasma essential fatty acids. *Biological Psychiatry* 1998; 44: 243-249.
- Hirschfeld RMA, Bowden CL, Gitlin MJ. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revisión). *American Journal of Psychiatry* 2002; 159 (4 Suppl). 1-50.
- Hirschfeld RM. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the National Depressive and Manic Depressive Association 2000 survey of individual with bipolar disorder. *Journal of clinical psychiatry* 2003; 64(2): 161-174
- Hoekstra R, Fekkes D, Loonen AJ, Peplinkhuizen L, Tuinier S, Verhoeven WM. Bipolar mania and plasma amino acids: increased levels of glycine. *Eur Neuropsychopharmacology* 2006; 16 (1): 71-77.
- Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*.2000; 23: 477-497
- Hong KS, McInnes LA, Service SK et al. Genetic mapping using haplotype and model-free linkage analysis supports previous evidence for a locus predisposing to severe bipolar disorder at 5q 31-33. *American Journal Med Genetics* 2004; 125: 83-86.
- Hornung JP. The human raphe nuclei and the serotonergic system. *J Chem Neuroanatomy*. 2003; 26: 331-343.
- Hoyer D., D.E. Clarke, J.R. Fozard, P.R. Hartig, G.R. Martin, E.J. Mylecharane, P.R. Saxena y P.P.A. Humphrey : « VII International Union of Pharmacology Classification of Receptors for 5-hidroxytryptamine (serotonin). *Pharmacology Review*, 46 (1994), 157-203
- Hoyer D, Hannon JP, Martín GR. Molecular, pharmacological and funcional diversity of 5H receptors. *Pharmacology, Biochemical and Behaviour*. 2002; 71:533-554.
- Hou M, Kanje M, Longmore J, Tajti J, Uddman R, Edvinsson L. 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptors in the human trigeminal ganglion: co-localization with calcitonin gene-related peptide, substance P and nitric oxide synthase. *Brain Research*. 2001; 909: 112-120.
- Hrdina PD, Bakish D, Chudzik J, Ravindran A, Lapierre YD. Serotonergic markers in platelets of patients with major depression: upregulation of 5HT₂ receptors. *Journal Psychiatry Neuroscience*. 1995 ; 20 : 11-19.
- Hrdina PD, Bakish D, Ravindran A, Chudzik J, Cavazzoni P, Lapierre YD Platelet serotonergic indices in major depression: up regulation of 5 HT_{2a} receptors unchanged by antidepressants treatment. *Psychiatry Research*. 1997; 66: 73-85.
- Hrdina PD, Demeter E, Vu TB, Sotonyi P, Palkovits M, 5-HT uptake sites and 5-HT₂ receptors in brain of antidepressant free suicide victims/depressives: increase in 5-HT₂ sites in cortex and amigdala. *Brain Research*. 1993; 614: 37-44.
- Hrdina PD, Lapierre YD, Horn ER, Bakish D. Platelet 3H imipramine binding: a posible predictor of response to antidepressant treatment. *Progress Neuropsychopharmacology Biological Psychiatry*. 1985 ; 9 : 619-623.
- Innis RB, Charney DS, Heninger GR. Differential 3H-imipramine platelet binding in patients with panic disorder and depresión. *Psychiatric Research*. 1987; 21: 33-41.
- Iny LJ, Pecknold J, Suranyi-Cadotte BE, Bernier B, Luthe L, Nair NP, Meaney MJ. Studies of a neurochemical link between depression, anxiety, and stress from 3H imipramine and 3H paroxetine binding on human platelet. *Biological Psychiatry*. 1994; 36: 281-291.

- Jacobs BL, Azmitia EC. Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Review*. 1992; 72: 165-245.
- Jamison KR. Suicide and bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (Suppl 9): 47-51.
- Janowsky DS, El-Yousef MD, Davis JM, Sekerke HJ. Parasympathetic suppression of manic symptoms by physostigmine. *Archives of General Psychiatry* 1973; 28: 542-547
- Jeanningros R, Gronier B, Azorin JM, Tissot R. Platelet 3H imipramine binding according to DSM-III subtypes of depresión. *Neuropsychobiology*. 1989; 1: 33-40.
- Jensen NH, Lauritzen L, Lunde M, Eriksen J, Plenge P, Mellerup ET. Platelet paroxetine binding in depressed and nondepressed chronic pain patients. *Acta Psychiatrica Scandinava*. 1994 ; 90 : 141-144.
- Joffe RT, Singer W, Levit AJ, McDonald C. A placebo controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Archives of General Psychiatry* 1993; 50: 387-394.
- Johnson L. El-Khoury A, Aberg-Wistedt A. Tryptophan depletion in lithium stabilized patients with affective disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2001; 4: 329-336.
- Jorgensen H, Kjaer A, Warberg J, Knigge U. Differential effect of serotonin 5-HT_{1A} receptor antagonists on the secretion of corticotrophin and prolactin. *Neuroendocrinology*. 2001; 73: 322-333.
- Josiassen RC, Nair C, Shaughnessy RA. Electrophysiology. En: Goodnik PJ (ed). *Mania: clinical and research perspectives*. Londres: American Psychiatric Press, 1998: 171-189.
- Joyce PR, Fergusson DM, Woollard G et al. Urinary catecholamines and plasma hormones predict mood state in rapid cycling bipolar affective disorder. *Journal of Affective Disorders* 1995; 33: 233-243.
- Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the USA population: reanalysis of the ECA database raking into account subthreshold cases. *Journal of Affective Disorders* 2003; 73: 123-131.
- Kamal LA, Cloix JF, Devynick MA, Meyer P. 3H serotonin uptake in human blood platelets is reduced by ouabain and endogenous digitalis like inhibitors of Na⁺, K⁺ATPase. *European Journal Pharmacology*. 1983 ; 92 : 167-168.
- Kamal LA, Raciman R, Meyer P, Langer SZ. Reduced V max of 3H serotonin uptake but unchanged 3H imipramine binding in the platelets of untreated hypertensive subjects. *Life Sciences*. 1984; 34: 2083-2088.
- Kanof PD, Coccaro EF, Johns CA, Siever LJ, Davis KL. Platelet 3H imipramine binding in psychiatric disorders. *Biological Psychiatry*. 1987; 3: 278-286.
- Kaplan RD, Mann JJ. Altered platelet serotonin uptake kinetics in schizophrenia and depression. *Life Sciences* 1982; (31): 583-588
- Keller MB, Lavori PW, Corryell W, Endicott J, Mueller TI. Bipolar I: a five year follow up. *Journal Nervous Mental Disorders* 1993; 181: 238-245
- Kelsoe JR: The genetics of bipolar disorder. *Psychiatric Annals* 1997; 27: 285-292.
- Kennedy ST, Tighe S, McVey G, Brown GM. Melatonin and cortisol –switches- during mania, depression and euthymia in a drug free bipolar patient. *Journal of Nervous Mental Disorders* 1989; 177: 300-303.

- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshlema S, Wittche H, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Archives General Psychiatry* 1994; 51: 8-19
- Kim SW, Dysken MW, Pandey GN, Davis JM. Platelet 3H-imipramine binding sites in OCS behaviour. *Biological Psychiatry* 1991; 30 (5): 467-474
- Kiriike N, Izumiya Y, Nishiwaky S et al. TRH test and DST in schizoaffective mania and schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 1988; 24: 415-422.
- Knable MB, Barci BM, Webster MJ and Stanley Neuropathology Consortium. Molecular abnormalities of the hippocampus in severe psychiatric illness : postmortem findings from the Stanley Neuropathology Consortium. *Molecular Psychiatry* 2004; 9: 544: 609-620.
- Koslow SH, Maas JW, Bowden CL. CSF and urinary biogenic amines and metabolites in depression and mania. A controlled univariate analysis. *Archives General Psychiatry* 1983; 40: 999-1010.
- Koyama T, Meltzer HY. A biochemical and neuroendocrine study of the serotonergic system in depression. En Hippus H, Klerman GL, Matussek N (eds). *New results in depression research*. Berlin, Springer-Verlag. 1986; 164-188.
- Kraft J, Peters EJ, Slager S, Jenkins GD, Reinalda MS, McGrath PJ, Hamilton P. Analysis of association between the serotonin transporter and antidepressant response in large clinical sample. *Biological Psychiatry* 2006; 61 (6): 734-742
- Krishnan KRR, Maltbie AA, Davidson JR et al. Abnormal cortisol suppression in bipolar patients with simultaneous manic and depressive symptoms. *American Journal Psychiatry*, 1983; 140: 203-205.
- Krishnan KRR, France RD, Pelton S et al. What does the dexamethasone suppression test identify? *Biological Psychiatry* 1985; 20: 957-964.
- Lanfumey L, Hasman M. 5-HT₁ receptors. *Curr Drug Targets CNS. Neurological Disorders*. 2004; 3: 1-10
- Langer SZ, Moret C, Raisman R, Dubocovich ML, Briley M. High affinity 3H imipramine binding in rat hypothalamus: Association with uptake of serotonin but not of norepinephrine. *Science*. 1980; 210: 1133-1135.
- Langer SZ, Briley MS, Raisman R, Henry JF, Morselli PL. Specific 3H imipramine binding in human platelets: influence of age and sex. *Naunyn Schmiedeberg's Archives Pharmacologic*. 1980; 313: 189-194.
- Langer SZ, Raisman R. Binding of 3H imipramine and 3H desipramine as biochemical tools for studies in depression. *Neuropharmacology*. 1983; 22: 407-413.
- Langer SZ, Galzin AM, Poirier MF, Loo H, Sechter D, Zafirian E. Association of 3H imipramine and 3H paroxetine binding with the 5-HT transporter in brain and platelets: Relevance to studies in depression. *Journal of Receptors Research*. 1987; 7: 499-521.
- Lanzenberger RS, Mitterhauser M, Spindelegger C, Wadsak W, Klein N, Mien L, Holik A, Attarbaschi T, Mossaheb N, Sacher J, Geiss-Granadia T, Kletter K, Kasper S, Tauscher J. Reduced serotonin 1A receptor binding in social anxiety disorder. *Biological psychiatry* 2007; 61 (9): 1081-1089
- Lapin JP, Oxenkrug GF. Intensification of the central serotonergic transporter as a possible determinant of the thymoleptic effect. *Lancet*. 1969; 1: 132-136.

- Lauterbach E, Brunner J, Hawellek B, Lewitzka U, Ising M, Bondy B, Rao ML, Frahnert C, Rujescu D, Müller-Oerlinghausen B, Schley J, Heuser I, Maier W, Hohagen F, Felber W, Bronisch T. Platelet 5-HT_{2A} receptor binding and tryptophan availability in depression are not associated with recent history of suicide attempts but with personality traits characteristic for suicidal behavior. *Journal of Affective Disorders*. 2006 91 (1): 57-62
- Lawrence KM, Paermentier FD, Cheetham Sc, Crompton MR, Katona CLE, Horton RW. Brain 5-HT uptake sites labelled with 3H paroxetine in antidepressant free depressed suicides. *Brain Research*. 1990; 526: 17-22.
- Lawrence KM, Lowther S, Falkowsky J, Jacobson RR, Horton RW. Enhanced displacement of 3H imipramine but not 3H paroxetine binding by plasma from depressed patients. *Journal of Affective Disorders*. 1997; 46: 127-134.
- Lawrence KM, Falkowsky J, Jacobson RR, Horton RW. Platelet 5-HT uptake sites in depression: 3 concurrent measures using 3H imipramine and 3H paroxetine. *Psychopharmacology*. 1993; 110: 235-239.
- Lazarus JH, Mc Gregor AM, Ludgate M et al. Effect of lithium carbonate therapy on thyroid immune status in manic depressive patients: a prospective study. *Journal of Affective Disorders* 1986; 11: 155-160.
- Leake A, Fairbairn AF, McKeith G, Ferrier N. Studies on the serotonin uptake binding sites in major depressive disorder and control post-mortem brain; neurochemical and clinical correlates. *Psychiatry Research* 1991; 39: 155-165
- Leboyer M, Quintin P, Manivent P, Varoquaux O, Alliaire JF, Launay JM. Decreased serotonin transporter binding in unaffected relatives of manic depressive patients. *Biological Psychiatry*. 1999; 46: 1703-1706.
- Lenox RH, Watson DG. Lithium and the brain: a psychopharmacological strategy to a molecular basis for manic depressive illness. *Clin Chem* 1994; 40: 309-314.
- Lerer B, Gillon D, Lichtenberg P, Gorfine M, Gelfin Y, Shapira B. Interrelationship of age, depression and central serotonergic function: evidence from fenfluramine challenge studies. *International Psychogeriatric* 1996; 8: 83-102
- Lesch KP, Wolozin BL, Murphy DL, Reiderer P. Primary structure of the human platelet serotonin uptake site: identify with the brain serotonin transporter. *Journal of Neurochemical*. 1993; 60: 2319-2322.
- Lesch KP. Hallucinations: psychopathology meets functional genomics. *Molecular Psychiatry* 1998; 3: 278-281
- Less KP, Mössner R. Genetically driven variation in serotonin uptake: is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental and neurodegenerative disorders? *Biological Psychiatry*. 1998; 44: 179-198.
- Lewis DA, McChesney C. Tritiated imipramine binding to distinguishes among sub-types of depression. *Archives of General Psychiatry*. 1985; 42: 485-488.
- Lewis DA, McChesney C. Tritiated imipramine binding to platelets in manic subjects. *Journal of Affective Disorders*. 1985; 9: 207-211.
- Lichtenberg P, Shapira B, Gillon D et al. Hormone responses to fenfluramine and placebo challenge in endogenous depression. *Psychiatry Research* 1992; 43 (2), 137-146.

- Linkowsky P, Kerkhofs M, Van Onderbergen A et al. The 24 hour profiles of cortisol, prolactin and growth hormone secretion in mania. *Archives of General Psychiatry*. 1994; 51: 616-624.
- Linnoila VM, Virkkunen M. Aggression, suicidality and serotonin. *Journal of Clinical Psychiatry* 1992; 53 (suppl): 46-51
- Lish JD, Dime Menean S, Whybrow PC et al. The national depressive and manic-depressive association survey of bipolar members. *Journal of Affective Disorders* 1994; 31: 281-294.
- Loosen PT, Prange Aj Jr. Serum thyrotropin response to thyrotropin releasing hormone in psychiatric patients: a review. *American Journal of Psychiatry*. 1982; 139: 405-416.
- Lopez V, Detera-Wadleigh S, Cardona I, Kassem L, The national institute of mental health genetics initiative bipolar disorder consortium and FJ Mahon. Nested association between genetic variation in tryptophan hydroxylase II, bipolar affective disorder and suicide attempts. *Biological Psychiatry* 2006
- Lopez-Larson MP, Del Bello MP, Zimmerman ME. Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 2002; 52: 93-100
- Lowther S, De Parmentier F, Crompton MR, Katona C, Horton RW. Brain 5-HT₂ receptors in suicide victims: violence of death, depression and effects of antidepressant treatment. *Brain Research*. 1994; 642: 281-289.
- Lowther S, De Parmentier F, Cheetam SC, Crompton MR, Katona C, Horton RW. 5-HT_{1A} receptor binding sites in postmortem brain samples from depressed suicides and controls. *Journal of Affective Disorders*. 1997; 42: 199-207.
- Lucki I. The spectrum of behaviours influenced by serotonin. *Biological Psychiatry*. 1998; 44: 151-162.
- Lynn Brown, S. Bleich, A. y van Praag, H.M. The monoamine hypothesis of depression: The case for serotonin. En: Lynn Brown S. y van Praag, H.M. (eds.) *The role of serotonin in psychiatric disorders*. Brunnel/Mazel, New York, pp. 91-128, 1991.
- Maes M, Meltzer HY. The serotonin hypothesis of major depression. En Bloom FE, Kupfer DJ. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. Nueva York, Raven Press, 1995: 933-944.
- Maes M, Calabrese J, Jayathilake K et al. Effects of subchronic treatment with valproate on L-5-HTP-induced cortisol responses in mania: evidence for increased central serotonergic neurotransmission. *Psychiatry Research* 1997; 71: 67-76.
- Mahmood T, Silverstone T. Serotonin and bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 2001; 66: 1-11.
- Maj M, Mastronardi P, Serreta A, Romano M, Mazzarella B, Kemali D. Changes in platelet 3H imipramine binding in depressed patients receiving electroconvulsive therapy. *Biological Psychiatry*. 1988; 24: 469-472.
- Maj M, Mastronardi P, Palomba U, Romano M, Ventra C, Kemali D. Platelet 3H imipramine binding and response to miniprine in patients with major depression. *Pharmacopsychiatry*. 1987; 21: 101-103.
- Malhi HS, Mitchell PB, Salim S. Bipolar Disorder: management options. *CSN Drugs* 2003; 17 (1): 9-25.

- Malone KM, Corbitt EM, Li S, Mann JJ. Prolactin response to fenfluramine and suicide attempt lethality in major depression. *British Journal of Psychiatry* 1996; 168: 324-329
- Malone KM, Ellis S, Currier D, Mann JJ. Platelet 5HT₂ receptor subresponsivity ad lethality of attempted suicide in depressed patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2007; 10 (3): 335-343.
- Manji HK, Potter WZ. Monoaminergic system. In *Bipolar Disorder – biological models and their clinical application* – ed T Young and RT Joffe. Marcel Dekker, New York 1997; 1-40
- Manji HK, Moore GK, Rajkowska G et al. Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders. *Molecular Psychiatry* 2000; 5: 578-593.
- Manji HK, Lennox HR. Signaling: Cellular insights into pathophysiology of bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 2000; 48: 518-527.
- Manji HK, Chen G, Hsiao JK, Masana MI, Moore GJ, Potter WZ. Regulation of signal transduction pathways by mood stabilizing agents: implications for the pathophysiology and treatment of bipolar affective disorder. *American Psychiatry Press*. 2000. 129-177.
- Mann JJ, Mc Bryde PA, Brown RP et al. The relationship between central and peripheral serotonin indices in depressed and suicidal psychiatric inpatients. *Archives of General Psychiatry* 1992; 49: 442-446.
- Mann JJ, McBride PA, Malone KM, DeMeo M, Keilp J. Blunted serotonergic responsivity in depressed inpatients. *Neuropsychopharmacology* 1995; 13: 53-64.
- Mannel M, Muller-Oerlinghaus B, Czernik A. 5 HT brain function in affective disorder. D-fenfluramina induce hormone release and clinical outcome in long term lithium/carbamazepine prophylaxis. *Journal Affective Disorders* 1997; 46: 101-113.
- Mansour H, Talkowsky M, Wood M, Pless L, Bamne M, Chowdari K, Allen M, Bowden Ch, Calabresse J, El-Mallakh R, Faglioni A, Faraone S, Fossey M, Friedman E, Gyulai L, Hauser P, Ketter T, Loftis J, Marangell L, Miklowitz D, Nierenberg A, Patel J, Sachs G, Sklar P, Smoller J, Thase M, Frank E, Kupfer D, Nimgaonkar V. Serotonin gene polymorphisms in bipolar I disorder: Focus ot the serotonin transporter. *Annals of Medicine* 2005; 37: 590-602
- Marazziti D, Perugi G, Delito J, Lenzi A, Maremmanni I, Placidi GF, Cassano GB. High affinity 3H imipramine binding sites: a posible state dependent marker for major depresión. *Psychiatry Research*. 1988; 23: 229-237.
- Marazziti D, Rotondo A, Perugi G, Placidi GF, Cassano GB, Pacifici GM. Plasma from depressed patients enhances platelet imipramine binding. *Biological Psychiatry*. 1989; 25: 985-987.
- Marazziti D, De Leo D, Conti L. Further evidence supporting the role or the serotonin system in suicidal behaviour: a preliminary study of suicide attempters. *Acta Psychiatrica Scandinava*. 1989; 4: 322-324.
- Marazziti D, Placidi GF, Cassano G, Akiskal HG. Lack of specificity of reduced platelet imipramine binding in different psychiatric conditions. *Psychiatry Research* 11989; 30 (1): 21-29
- Marazzitti D, Lenzi A, Galli L, San Martino S, Cassano GB. Decreased platelet serotonin uptake in bipolar I patients. *International Clinical Psychopharmacology* 1991; 6: 25-30
- Marazzitti D, Lenzi A, Cassano GB. Serotonergic dysfunction in bipolar disorder. *Pharmacopsychiatry* 1991; 24: 167

- Marazziti D, Prestas S, Silvestri S, Battistini A, Mosti L, Balestri C, Palego L, Conti L. Platelet markers in suicide attempters. *Progress Neuropsychopharmacology Biological Psychiatry* 1995; 19 (3): 375-383.
- Marazziti D, Dell'Osso B, Rossi A, Masala I, Baroni S, Armani A, Giannaccini G, Di Naso E, Lucacchini A, Cassano GB. Decreased platelet 3H paroxetine binding sites in suicide attempters. *Psychiatry Research* 2001; 103:125-131.
- Marazziti D, Dell'Osso B, Baroni S, Betti L, Catena M, Giannaccini G, Lucacchini A, Cassano GB. Common alterations in the serotonin transporter in platelets and lymphocytes of psychotic patients. *Pharmacopsychiatry*. 2006; 39(1): 35-8.
- Marcinko D, Pivac N, Martinac M, Jakovljević M, Mihaljević-Peles A, Muck-Seler D. Platelet serotonin and serum cholesterol concentrations in suicidal and non-suicidal male patients with a first episode of psychosis. 1: *Psychiatry Research*. 2007 Feb 28;150(1):105-8.
- Marcusson JO, Ross SB. Binding of some antidepressants to the 5-hydroxytryptamine transporter in brain and platelets. *Psychopharmacology*. 1999; 102: 145-155.
- Martensson B, Wagner A, Beck O, Brodin K, Montero D, Asberg M. Effects of clomipramine treatment on cerebrospinal fluid monoamine metabolites and platelet 3H imipramine binding and serotonin uptake and concentration in major depressive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1991; 83: 125-133.
- Massat I, Souery D, Lipp O. A European multicenter association study of HTR_{2A} receptor polymorphism in bipolar disorder. *American Journal Medical Genetics* 2000; 96: 136-140.
- Massot O, Ruoselle JC, Fillion MP. 5-HT_{1B} receptors : a novel target for lithium : possible involvement in mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21: 533-541
- Mathews CA, Reus VI. Genetic linkage in bipolar disorder. *CNS Spectr* 2003; 8: 891-904.
- McAdams C, Leonard BE. Changes in platelet aggregatory responses to collagen and 5-HT in depressed, schizophrenic and manic patients. *International Clinical Psychopharmacology* 1992; 7: 81-85
- McBride PA, Brown RP, DeMeo M, Kelip J, Mieczkowski T, Mann J. The relationship of platelet 5-HT₂ receptor indices to major depressive disorder, personality traits and suicidal behaviour. *Biological Psychiatry*. 1994; 35: 295-308
- McKim D, Zanoiski R. Panic comorbid with bipolar disorder: what is the manic-panic connection? *Bipolar Disorders* 2006; 8: 648-664
- McIntyre R, Konarsky J, Wilkins K, Bouffard B, Soczynska J, Kennedy S. The prevalence and impact of migraine headache in bipolar disorder: results from the canadian community health survey. *Headache* 2006; 46: 973-982
- Meagher JB, O'Halloran A, Carney AP. Changes in platelet 5HT uptake in mania. *Journal of Affective Disorder* 1990; 19: 191-196
- Meltzer HY, Arora RC, Baber R. Serotonin uptake in blood platelets of psychiatric patients. *Archives of General Psychiatry* 1981; 38: 1322-1326
- Meltzer HY, Lowy MT. The serotonergic hypothesis of depression. En Meltzer HY (ed). *Psychopharmacology: The third generation of progress*. Nueva York, Raven Press, 1987: 513-526.

- Meltzer HY. Serotonergic dysfunction in depression. *British Journal of Psychiatry* 1989; 155: 25-31
- Menchón JM, Gastó C, Vallejo J, Catalan R, Otero A, Vieta E. Rate and significance of hypomanic switches in unipolar melancholic depression. *European Psychiatry* 1993; 8: 125-129
- Mendelson SD. The current status of the platelet 5-HT_{2a} receptor in depression. *Journal of Affective Disorders*. 2000 ; 57 : 13-24.
- Mendlewicz J, Linkowsky P, Kerkhofs M et al. Diurnal hypersecretion of growth hormone in depression. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolic*. 1985; 60: 505-512.
- Meyer J, Kapur S, Houle S, DaSilva J. Prefrontal cortex 5HT₂ receptors in depression: An (18F)setoperone PET imaging study. *American Journal of Psychiatry* 1999; 156 (7): 1029-1035
- Myers DH, Carter RA, Burns BH. A prospective study of the effects of lithium on thyroid function and on the prevalence of antithyroid antibodies. *Psychological Medicine*. 1985; 15: 55-61.
- McNeilly AS. Prolactin. In: Lighthman S. Everitt BJ eds. *Neuroendocrinology*. Cambridge: Blackwell Scientific Publications, 1986.
- Mellerup ET, Plenge P, Rosenberg R. 3H imipramine binding sites in platelets from psychiatric patients. *Psychiatry Research*. 1982; 7: 221-227.
- Mellerup ET, Langer SZ. WHO collaborative study on the validity of 3-H-imipramine platelet binding site as a biological marker of endogenous depression. WHO protocol 1983.
- Mellerup ET, Plenge P, Engelstoff M. High affinity binding of 3H paroxetine and 3H imipramine to human platelet membranes. *European Journal of Pharmacology*. 1983; 96: 303-309.
- Mellerup ET, Langer SZ, Rafaelsen OJ. WHO multicenter studies: Methodological problems exemplified by the imipramine binding site study. *Clinical Neuropharmacology* 1984; 7: 228-232
- Mellerup ET, Plenge P, Nielsen M. Size determination of binding polymers for 3H imipramine and 3H paroxetine in human platelet membranes. *European Journal of Pharmacology*. 1985; 106: 411-413.
- Mellerup ET, Plenge P. High affinity binding of 3H paroxetine and 3H imipramine to rat neuronal membranes. *Psychopharmacology*. 1986; 89: 436-439.
- Mellerup ET, Plenge P. Imipramine binding in depression and other psychiatric conditions. *Acta Psychiatrica Scandinava*. 1988; 78 (suppl 345): 61-68.
- Mellerup ET, Langer SZ. Validity of imipramine platelet binding sites as a biological marker of endogenous depression. A World Health Organization collaborative study. *Pharmacopsychiatry*. 1990; 23: 113-117.
- Mellerup ET, Dam H, Kim M, Loldrup D, Plenge P, Rosenberg R, Schepelern S. Imipramine binding in depressed patients with psychogenic pain. *Psychiatry Research* 1990; 32 (1): 29-34.
- Mellerup ET, Bech P, Lauritzen L, Lunde M, Plenge P. Platelet paroxetine binding in alcoholics. *Alcohol*. 1992; 603-606
- Mellerup ET, Errebo I, Molin J, Plenge P, Dam H. Platelet paroxetine binding and light therapy in winter depression. *Journal of Affective Disorders*. 1993; 29: 11-15.

- Meltzer HY, Arora RC, Baber R. Serotonin uptake in blood platelet of psychiatric patients. *Archives of General Psychiatry* 1981; 38: 1322-1326
- Meltzer HY, Arora RE, Goodnick P. Effect of lithium carbonate on serotonin uptake in blood platelets of patients with affective disorders. *Journal of Affective Disorders* 1983; 5: 215-221
- Meltzer HY, Uberkoman-Wiita B, Robertson A et al. Enhanced serum cortisol response to 5-hydroxytryptophan in depression and mania. *Life Science* 1983; 33: 2541-2549
- Meltzer HY, Uberkoman-Wiita B, Robertson A et al. Effect of 5-hydroxytryptophan on serum cortisol levels in major affective disorder. I. Enhanced response in depression and mania. *Archives of General Psychiatry* 1984; 41: 366-374
- Meltzer HY, Perline R, Tricou BJ et al. Effect of 5-hydroxytryptophan on serum cortisol levels in major affective disorders. II. Relation to suicide, psychosis and depressive symptoms. *Archives of General Psychiatry* 1984; 41: 379-387.
- Meltzer HY, Lowy M, Robertson A et al. Effect of 5-hydroxytryptophan on serum cortisol levels in major affective disorders. III. Effect of antidepressants and lithium carbonate. *Archives of General Psychiatry* 1984; 41: 391-397
- Meltzer HY, Arora RC. Platelet markers of suicidality. *Ann NY Academic Science*. 1986; 487:271-280.
- Meltzer HY, Arora RC, Robertson A, Lowy M. Platelet 3H imipramine binding and platelet 5-HT uptake in affective disorders and schizophrenia. *Clinical Neuropharmacology*. 1984; 7: 320-321.
- Meyer JH, McMains S, Kennedy SH, Korman L, Brown GM, DaSilva J, Wilson AA, Blak T, Eynan-Harvey R, Goulding VS, Houle S, Links P. Dysfunctional attitudes and 5-HT₂ receptors during depression and self-harm. *American Journal of Psychiatry*. 2003; 160: 90-99.
- Meyerson LR, Ieni JR, Wennogle LP. Allosteric interaction between the site labeled by 3H imipramine and the serotonin transporter in human platelets. *Journal of Neurochemistry*. 1987; 48: 560-565.
- Michels R, Marzuk P. Progress in psychiatry, I. *New England Journal Medicine* 329: 552-560, 1993
- Mitchell P, Smythe G, Parker G et al. Hormonal responses to fenfluramine in depressive subtypes. *British Journal Psychiatry* 1990; 57: 551-557
- Montero D, Offori-Adjei D, Wagner A. Circadian variation of platelet 3H imipramine binding, platelet serotonin content, and plasma cortisol in healthy volunteers. *Biological Psychiatry*. 1989; 26: 794-804.
- Morris CD, Miklowitz DJ. Family approaches to the course and treatment of bipolar disorder. In *Psychology of bipolar disorders*. Steven Jones and Richard Bentall. Oxford University Press. 2006: 217-244
- Morselli PC, Elgie R, Cesana BM. GAMIAN-Europe/BEAM survey II: cross-national analysis of unemployment, family history, treatment satisfaction and impact of the BD on life style. *Bipolar Disorders* 2004; 6: 487.
- Muhlbauer HD, The influence of fenfluramine stimulation on prolactin plasma levels in lithium long term treated manic depressive patients and healthy subjects. *Pharmacopsychiatry* 1984; 17: 191-193.

- Muhlbauser HD, Muller-Oerlinghausen B. Fenfluramine stimulation of serum cortisol in patients with major affective disorders and healthy controls: further evidence for a central serotonergic action of lithium in man. *Journal Neural Transmission* 1985; 61: 81-94
- Mundo E, Walker M, Cate T, Macciardi F, Kennedy J. The role of serotonin transporter protein gene in antidepressant induced mania in bipolar disorder. *Archives General Psychiatry* 2001; 58: 539-544
- Murakami Y, Kato Y, Kabayama Y, Tojo K, Inoue T, Imura H. Involvement of GH-releasing factor in GH secretion induced by serotonergic mechanisms in conscious rats. *Endocrinology* 1986; 119: 1089-1092.
- Murga C. Mayor F. Mecanismos de regulación de receptores acoplados a proteínas G. En "Receptores para neurotransmisores". Garcia Sevilla JA. Ed Rubes Editorial. Barcelona. 1996.
- Muscettola G, DiLauro A, Giannini CP. Platelet 3H imipramine binding in bipolar patients. *Psychiatry Research*. 1986; 18: 343-353.
- Nankai M, Yoshimoto S, Narita K, Takahashi R. Platelet 3H imipramine binding in depressed patients and its circadian variation in healthy controls. *Journal Affective Disorders*. 1986. 11; 207-212
- Nankai M, Yamada S, Yoshimoto S, Watanabe A, Mori H, Asai K, Toru M. Platelet 3H paroxetine binding in control subjects and depressed patients: relationship to serotonin uptake and age. *Psychiatry Research*. 1994; 51: 147-155.
- Nelson JC, Davis JM. DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. *American Journal Psychiatry*. 1993; 154: 1497-1503.
- Nelson EC, Shelne Y, Bardgett ME, Jackson JL, Csernansky JG. Platelet paroxetine binding in major depressive disorder with and without comorbid obsessive compulsive disorder. *Psychiatric Research* 1995; 58: 117-125.
- Nelson EC, Cloninger R, Przybeck TR, Csernansky JG. Platelet serotonergic markers and tridimensional personality questionnaire measures in a clinical sample. *Biological Psychiatry* 1996; 40: 271-278
- Nelson DL. 5-HT₂ receptors. *Curr Drug Targets CNS Neurological Disorders*. 2004; 3: 53-58.
- Nemeroff CB, Knight DL, Ranga R, Krishnan KR, Slotkin TA, Bissette G, Melville ML, Blazer DG. Marked reduction in the number of platelet tritiated imipramine binding sites in geriatric depression. *Archives General Psychiatry*. 1988; 45: 919-923.
- Nemeroff CB, Bissette G, Akil H et al. Neuropeptide concentrations in the cerebrospinal fluid of depressed patients treated with electroconvulsive therapy: corticotropin-releasing factor, beta-endorphin and somatostatin. *British Journal Psychiatry* 1991; 158: 59-63.
- Nemeroff CB, Knight DL, Franks J, Craighead WE, Krishnan KR. Further studies on platelet serotonin transporter binding in depression. *American Journal Psychiatry*. 1994; 151: 1623-1625.
- Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron*. 2002; 34:13-25.
- Neuger J, El Khoury A, Kjellman BF, Wahlund B, Aberg-Wistedt A, Satín Malmgren R. Platelet serotonin function in untreated major depression. *Psychiatry Research*. 1999; 85: 189-198.

- Ng CH, Easteal S, Tan I, Schweitzer I, BKW Ho, S Aziz. Serotonin transporter polymorphisms and clinical response to sertraline across ethnicities. *Progress in Neuro-psychopharmacology and biological psychiatry* 2006; 30: 953-957
- Ng Ying, Paris J, Schwartz G, Zweig-Frank H, Steiger H, Nair NP. Impaired platelet 3H paroxetine binding in female patients with border line personality disorder. *Psychopharmacology* 2005; 182 (3): 447-451.
- Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB m RNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *Journal Neuroscience* 1995; 15: 7539-7547.
- Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *Journal Neuroscience* 1996; 16: 2365-2372
- Noda M, Higashida H, Aoki S, Wada K. Multiple signal transduction pathways mediated by 5HT receptors. *Molecular Neurobiology*. 2004; 29: 31-39.
- Nurnberger J, Jimerson DC, Simons-Allings S. et al. Behavioural physiological and neuroendocrine responses to arecoline in normal twins and well state bipolar patients. *Psychiatry Research* 1983; 9: 191-200.
-
- Nurnberger J, Berrettini W, Simons-Alling S et al. Blunted ACTH and cortisol response to afternoon tryptophan infusion in euthymic bipolar patients. *Psychiatr Research* 1990; 31: 57-67.
- O'Connell RA, Van Heertum RL, Luck D, Yudd A, Cueva JE, Billick SB, Cordon DJ, Gersh RJ, Masdeu JC. Single photon emission computed tomography of the brain in acute mania and schizophrenia. *Journal Neuroimaging* 1995; 5: 101-104
- Okamoto Y, Kagaya A, Shinno H, Motohashi N, Yamawaky S. Serotonin induced platelet calcium mobilization enhanced in mania. *Life Science* 1994; 56: 327-332
- Ollak H, Parvaez H, Parvaez S. Membrane binding sites of antidepressants. *Biogenic amines* 1990; 7: 107-126
- Oluboka OJ, Steward SL, Sharma V et al. Preliminary assessment of intrahemispheric QEEG measures in bipolar disorder. *Canadian Journal Psychiatry* 2002; 47: 368-374
- Oquendo MA, Hastings RS, Huang YY, Simpsom N, Ogden RT, Hu ZX, Goldman D, Arango V, Van Heertum RL, Mann JJ, Parsey RV. Brain serotonin transporter binding in depressed patients with bipolar disorder using positron emission tomography. *Archives General Psychiatry* 2007; 64 (2): 201-208
- Ostrowski S, Rao ML, Redei J, Andres AH. Concurrence of cortex and platelet serotonin 2 receptor binding characteristics in the individual and the putative regulation by serotonin. *Journal Neural Transmission*. 1993; 93: 27-35.
- Ohsuki T, Ishiguro H, Detera-Wadleigh DS . Association between serotonin 4 receptor gene polymorphisms and bipolar disorder in Japanese case control samples and the NIMH Genetics Initiative Bipolar Pedigree. *Molecular Psychiatry* 2002; 7: 954-961.
- Owens MJ, Nemeroff CH. Role of serotonin in the pathophysiology of depression. Focus on the serotonin transporter. *Clinical Chemical*. 1994; 40: 288-295.
- Ozaki N, Rosenthal N, Mazzola P, Chiueh Ch, Hardin T, Garcia Borreguero D, Schwartz P, Turner E, Oren D, Murphy D. Platelet 3H paroxetine binding, 5HT stimulated calcium response, and 5HT content in winter seasonal affective disorder. *Biological Psychiatry* 1994; 7 (1): 458-466

- Pandey GN, Pandey SC, Janicak PG, Marks RC, Davis JM. Platelet serotonin-2 receptor binding sites in depression and suicide- Biological. Psychiatry. 1990; 28: 215-222.
- Pandey GN, Pandey SC, Dwivedi Y, Sharma RP, Janicak PG, Davis JM. Platelet serotonin 2 receptors: a potencial biological marker for suicidal behaviour. American Journal of Psychiatry. 1995; 152: 850-855.
- Partonen T, Patogenía. En Trastorno Afectivo Estacional. Arauxo A (coordinador). Psiquiatría global, Madrid, Aula Médica 2004: 85-97.
- Passchier J, van Waarde A. Visualisation of serotonin-1A (5-HT_{1A}) receptors in the central nervous system. European Journal Nucl Medicine. 2001; 28: 113-129.
- Paul SM, Rehavi M, Skoinick P, Goodwin FK. Demonstration of specific high-affinity binding sites for 3H-imipramine on human platelets. Life Science. 1980; 26: 493-498.
- Paul SM, Rehavi M, Skoinick P, Ballenger JC, Goodwin FK. Depressed patients have decreased binding of tritiated imipramine to platelet serotonin transporter. Archives of General Psychiatry. 1981; 38: 1315-1317.
- Paul SM, Rehavi M, Skoinick P. High affinity binding of antidepressants to a biogenic amino transport site in human brain and platelet: studies in depression. En Post RM, Bellinger JC (editores). Neurobiology of mood disorders. 1984. Baltimore: Williams and Wilkins, 845-853.
- Payne JL, Quiroz JA, Gould TD, Zarate CA, Manji HK. The cellular neurobiology of bipolar disorder. In: Charney DS, Nestler EJ, editors. Neurobiology of Mental Illness. Oxford University Press; 2004. p: 397-420.
- Pecknold JC, Chang H, Fleury D. Platelet imipramine binding in patients with panic disorder and major familiar depression. Journal of Psychiatry Research. 1987 ; 21 : 319-326.
- Peet M. Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. British Journal of Psychiatry 1994; 164:549-550
- Perez Arnau F. Lugares de unión de 3H-imipramina en membrana de plaqueta en la melancolía unipolar. 1993. Tesis Doctoral. Universidad de Barcelona.
- Peroutka SJ. 5-Hidroxitriptamine receptor subtypes, in serotonin receptors and their ligands. Edited by Oliver B van Wijngaarden I, Soudijn W. Amsterdam, Elsevier Science, 1997: 3-13
- Perry EQ, Marshall EF, Blessed G. Decreased imipramine binding in the brains of patients with depressive illness. British Journal of Psychiatry. 1983 ; 142 : 188-192.
- Persson M, Wasserman D, Jonsson E. Search for the influence of the tyrosine hydroxylase (TCAT) in repeat polymorphism on personality traits. Psychiatry Research 2000; 95: 1-8
- Phillips M. Are subcortical regions too expansive In Bipolar Disorder: The upswing in research and treatment. Edited by McDonald C, Schulze K, Murray R, Tohen M. Taylor and Francis, Reino Unido. 2005: 37-49
- Pine DS, Trautman PD, Shaffer D, Cohen L, Davies M, Stanley M, Parsons B. Seasonal rhythmic of platelet 3H imipramine binding in adolescents who attempted suicide. American Journal of Psychiatry 1995; 152 (6): 923-925
- Plein H, Berk M. The platelet as a peripheral marker in psychiatric illness. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. 2001; 16: 229-236.

- Plenge P, Mellerup ET, Gjerris A. Imipramine binding in depressed patients diagnosed according to different criteria. *Acta Psychiatrica Scandinava*. 1988; 78: 156-161.
- Pletscher A. Metabolism, transfer and storage of 5HT in blood platelets. *British Journal of Pharmacology*. 1968 ; 32 : 1-16.
- Pletscher A. The 5-hydroxytryptamine system of blood platelets: physiology and pathophysiology. *International Journal of Cardiology*. 1987; 14: 177-188.
- Pletscher A. Platelets as models. Use and limitations. *Experientia*. 1988; 44: 152-155.
- Plomin R. Behavioural genetics. *Res Publ Assoc Res Nervous Mental Disorders* 1991; 69: 165-80.
- Poirier MF, Benkelfat C, Loo H, Sechter D, Zarifian E, Galzin AM, Langer SZ. Reduced Bmax of 3H imipramine binding to platelets of depressed patients free of previous medication with 5HT uptake inhibitors. *Psychopharmacology*. 1986; 89: 456-461.
- Poirier MF, Galzin AM, Loo H, Pimoule C, Segonzac A, Brenkelfat C, Sechter D, Zarifian E, Schoemaker H, Langer SZ. Changes in 3H-5HT uptake and 3H imipramine binding in platelets after chlorimipramine in healthy volunteers. *Biological Psychiatry*. 1987; 22: 287-302.
- Popoli M, Brunello N, Perez J. Second messenger-related protein kinases in the brain: their functional role and the action of antidepressant drugs. *Journal Neurochemical* 2000; 74: 21-33.
- Posener JA, DeBattista C, Williams GH. 24 Hour monitoring of cortisol and corticotrophin secretion in psychotic and non-psychotic major depression. *Archives General Psychiatry*. 2000; 57: 755-760.
- Post RM, Weiss SB. Kindling and stress sensitization. En Young LT, Joffe RT (eds). *Bipolar disorder: biological models and their clinical application*. Nueva Yorw: Marcel Dekker, 1997: 93-126
- Post RM, Weiss SB. Convergences in course of illness and treatments of the epilepsies and recurrent affective disorders. *Clinical EEG and Neuroscience* 2004; 35: 14-24
- Post RM. Do the epilepsies, pain syndromes and affective disorders share common kindling-like mechanisms? *Epilepsy Research* 2002; 50: 203-219
- Potter WZ, Scheinin M, Golden RN. Selective antidepressants and cerebrospinal fluid : lack of specificity on norepinephrine and serotonin metabolites. *Archives of General Psychiatry* 1985; 42: 1171-1177.
- Prange AJ, Wilson IC, Lara PP et al. Effects of thyrotrophin-releasing hormone in depression. *Lancet* 1972; 2: 999-1002
- Prange AJ, Loosen PT, Wilson IC . L-Tryptophan in mania; contribution to a permissive hypothesis of affective disorders. *Archives of General Psychiatry* 1974; 30: 56-62
- Price LH, Charney D, Delgado PL, Heninger GR. Lithium treatment and serotonergic function. *Archives of General Psychiatry* 1989; 46: 13-19
- Price LH, Charney D, Delgado PL Heninger GR. Serotonin function and depression: neuroendocrine and response mood to intravenous L-tryptophan in patients depressed and healthy comparison subjects (see comments). *American Journal of Psychiatry* 1991; 148: 1518-1525

- Quattrone A, Di Renzo GF, Schettini G, Tedeschi G, Scopacasa F. Increased plasma prolactin levels induced in rats by d-fenfluramine: relation to central serotonergic stimulation. *European Journal of Pharmacology* 1978; 49: 163-167.
- Quintana J. Platelet imipramine binding in endogenous depressed patients and controls: relationship to platelet MAO and 5HT uptake during successful imipramine treatment. *Psychiatry Research*. 1990; 33: 229-242.
- Rao ML, Hawellek B, Papassotiropoulos A, Deister A, Frahnert Ch. Upregulation of the platelet serotonin 2A receptor and low blood serotonin in suicidal psychiatric patients. *Neuropsychobiology*. 1998; 38: 84-90.
- Raisman R, Briley MS, Bouchami F, Sechter D, Zafirian E, Langer SZ. 3H imipramine binding and serotonin uptake in platelets from untreated depressed patients and healthy volunteers. *Psychopharmacology*. 1982; 77: 332-335.
- Raisman R, Sechter D, Briley MS, Zafirian E, Langer SZ. High affinity 3H imipramine binding in platelets from untreated and treated depressed patients compared to healthy volunteers. *Psychopharmacology*. 1981; 75: 368-371
- Ramacciotti C, Coli E, Paoli R, Marazziti D, Dell'Oso L. Serotonergic activity measured by platelet 3H paroxetine binding in patients with eating disorders. *Psychiatry Research* 2003; 118: 33-38
- Regier DA, Narrow DE, Rae DS. The de facto US mental and addictive disorders service system: epidemiologic catchment area prospective 1-year prevalence rates of disorders and services. *Archives of General Psychiatry* 1993; 50: 85-94
- Rausch JL, Janowsky Ds, Risch SC. A kinetic analysis and replication of decreased platelet serotonin uptake in depressed patients. *Psychiatry Research* 1986; 19: 105-112
- Rausch JL, Johnson ME, Li J, Hutcheson J, Carr B, Corley KM, Gowans AB, Smith J. Serotonin transporter kinetics correlated between human platelets and brain synaptosomes. *Psychopharmacology*. 2005; 22.
- Rehavi M, Weizman Carel C, Apter A, Tyano S. High affinity 3H imipramine binding in platelets of children and adolescents with major affective disorders. *Psychiatry Research*. 1984; 13: 31-39.
- Rhimer Z, Kiss H, Keckes I, Pestaliti P, Gyorgy S. SSRI supplementation of antimanic medication in dysphoric mania. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31: 30-31
- Rhimer Z, Kiss K. Bipolar disorder and suicidal behaviour. *Bipolar Disorder* 2002; 4 (supl 1): 21-25.
- Riedel WJ, Klaasen T, Griez E. Dissociable hormonal, cognitive and mood responses to neuroendocrine challenge: evidence for receptor specific serotonergic dysregulation in depressed mood. *Journal of Psychopharmacology* 2002; 26: 358-367.
- Rosel P, Vallejo J, Oros M, Serrallonga J, Menchón JM, Navarro MA. Changes in platelet 3H imipramine binding influences of protein concentration of varying proportions of cytosol or intact platelets and displacing agents used. *Biological Psychiatry*. 1995; 38: 464-470.
- Rosel P, Vallejo J, Oros M, Menchón JM, Cortadellas T, Navarro MA, Urretavizcaya M. Seasonal variability in blood platelet 3H imipramine binding in healthy controls: age and gender effects. *Biological Psychiatry*. 1996; 40: 981-985.
- Rosel P, Arranz B, Vallejo J, Oros M, Menchon JM, Alvarez P, Navarro MA. High affinity 3H imipramine and 3H paroxetine binding sites in suicide brains. *Journal of Neural Transmission*. 1997; 104: 921-929

- Rosel P, Menchón JM, Vallejo J, Arranz B, Navarro MA, Liron F, Alvarez P. Platelet 3H imipramine and 3H paroxetine binding in depressed patients. *Journal of Affective Disorders*. 1997; 44: 79-85.
- Rosel P, Arranz B, Vallejo J, Oros M, Crespo JM, Menchon JM, Navarro MA. Variations in 3H imipramine and 5HT₂ but not in 3H paroxetine binding sites in human brain. *Studies in suicide victims. Psychiatry Research*. 1998; 82: 161-170.
- Rosel P, Arranz B, Menchón JM, Vallejo J y Navarro MA. Receptores de imipramina como posible marcador biológico de las depresiones: influencias metodológicas sobre sus constantes cinéticas. *Psiquiatría Biológica* 1998; 5(2): 61-66.
- Rosel P, Arranz B, Vallejo J, Alvarez P, Menchon JM, Palencia T, Navarro MA. Altered 3H imipramine and 5 HT₂ but not 3H paroxetine binding sites in platelets from depressed patients. *Journal of Affective Disorders*. 1999; 52: 225-233
- Rotman A. blood platelets in psychopharmacological research. *Prog Neuro Psychopharmacol. Biological Psychiatry* 1983; 7: 135
- Rotondo A, Mazzanti C, Dell'Osso. Catechol-O-methyl transferasa, serotonin transporter and tryptophan hydroxilase gener polymorphisms in bipolar disorder patients with and without comorbid panic disorder. *American Journal of Psychiatry* 2002; 159: 23-29
- Roy A, Everett D, Picar D, Paul SM. Platelet tritiated imipramine binding and serotonin uptake in depressed patients and controls. Relationship to plasma cortisol levels before and after dexamethasone administration. *Archives of General Psychiatry*. 1987; 44: 320-327.
- Rubenstein JLR. Development of serotonergic neurons and their projections. *Biological Psychiatry*. 1998; 44: 320-327.
- Russ MJ, Lachman HM, Kashdan T et al. Analysis of catechol-O-methyltransferase in patients with a risk of suicide. *Psychiatry Research* 2000; 93; 73-78
- Russell MG, Dias R. Memories are made of this (perhaps): a review of serotonin 5-HT (6) receptor ligands and their biological functions. *Current Top Med Chem*. 2002; 2: 643-654.
- Sack DA, James SP, Rosenthal NE. Deficient nocturnal surge of TSH secretion during sleep and sleep deprivation in rapid cycling bipolar illness. *Psychiatry Research*. 1988; 23: 179-191.
- Sakai K, Crochet S. Differentiation of presumed serotonergic dorsal raphe neurons in relation to behaviour and wake-sleep states. *Neuroscience* 2001; 104: 1141-1155.
- Sagud M, Mihaljevic-Peles A, Pivac N, Jakovljevic M, Muck-Seler D. Platelet serotonin and serum lipids in psychotic mania. *Journal of Affective Disorders*. 2007; 97 (1-3):247-51.
- Saleem Q, Ganesh S, Vijaykumar M. Association analysis of 5HT transporter gene in bipolar disorder in the Indian population. *American Journal of Medical Genetics* 2000; 96: 170-172.
- Sanacora G, Rothman DL, Mason G, Krystal JH. Clinical studies implementing glutamate neurotransmission in mood disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences (online)* 2003; 1003: 292-308
- Sano M, Stanley M, Lawton A, Cote L, Williams J, Stern Y, Marder K, Mayeux R. Tritiated imipramine binding. A peripheral marker for serotonin in Parkinson's Disease. *Archives of Neurology*. 1991; 48: 1052-1054.

- Schneider LS, Severson JA, Sloane RB. Platelet 3H imipramine binding in depressed elderly patients. *Biological Psychiatry*. 1985; 20: 1234-1237.
- Schneider LS, Fredrickson ER, Severson JA, Sloane RB. 3H imipramine binding in depressed elderly: relationship to family history and clinical response. *Psychiatry Research*. 1986; 19: 257-266.
- Schneider LS, Severson JA; Chui H, Pollock V, Sloane RB, Fredrickson ER. Platelet tritiated imipramine binding and MAO activity in Alzheimer's disease patients with agitation and delusions. *Psychiatry Reserch* 1988; 25 (3): 311-322
- Schneider LS, Severson JA; Sloane RB, Fredrickson ER. Decreased platelet 3H imipramine binding in primary major depression compared with depression secondary to medical illness in elderly outpatients. *Journal of Affective Disorders*. 1988; 15: 195-200.
- Schreiber G, Avvisar S. Applications of G-protein in the molecular diagnosis of psychiatric disorders. *Expert Reviews of Molecular Diagnosis* 2003; 3: 69-80
- Scott M, Reading HW, Loudon BJ. Studies on human blood platelets in affective disorders. *Psychopharmacology* 1979; 60: 131-135
- Serres F, Azorin JM, Valli M, Jeanningros R. Evidence for an increase in functional platelet 5HT_{2A} receptors in depressed patients using the new ligand (125)-DOI. *European Psychiatry*. 1999; 14: 451-457.
- Serreti A, Iilli R, Lorenzi C et al. Serotonin 2C and serotonin 1A receptor genes are not associated with psychotic symptomatology of mood disorders. *American Journal of Medical Genetics* 2000; 96: 161-166
- Serreti A. Clinical and demographics features of mood disorder subtypes. *Psychiatry Research* 2002; 112 (3): 195-210
- Shaldubina A, Agam C, Belmaker RH. The mechanism of lithium action: state or the art, ten years later. *Progress Neuropsychopharmacology Biological Psychiatry* 2001; 25: 855-866
- Shaw DM, Camps FE, Eccleston EG. 5-hidroxitriptamine in the hind brains of depressive suicide. *British Journal of Psychiatry*.1967; 113: 1407-1411.
- Sheline YI, Bardgett ME, Jackson JL, Newcomer JW, Csernansky JG. Platelet serotonin markers and depressive symptomatology. *Biological Psychiatry*. 1995; 37: 442-447.
- Shiah IS, Yatham LN, Lam RW. Cortisol, hypothermic and behavioural response to ipsapirone in patients with bipolar depression and normal controls. *Neuropsychobiology* 1998; 38: 6-12
- Shiah IS, Yatham LN. Serotonin in mania and in the mechanism of action of mood stabilizers: a review of clinical studies. *Bipolar Disorders* 2000; 2: 77-92
- Siegel GJ. Agranof BW, Albers WR, Fisher SK, Uhler MD. *Basis neurochemistry, molecular, cellular and medical aspects*, 6^o Edicion Filadelfia. Lippincott, Williams and Wilkins, 1999.
- Simpson SG, Jamison KR. The risk of suicide in patients with bipolar disorders. *Journal of Clinical Psychiatry* 1999; 60: (Suppl 2): 53-56.
- Smedh K, Spigset O, Allard P, Mjorndal T, Adolfson R. Platelet 3H paroxetine and 3H lysergic acid diethylamide binding in seasonal affective disorder and the effect of bright light therapy. *Biological Psychiatry*.1999; 45: 464-470.

- Sneddon JM. Blood platelets as a model for monoamine containing neurones. *Progress Neurobiology*. 1973; 1: 151-198.
- Sobczak S, Honing A, van Duinen MA. . Serotonergic dysregulation in bipolar disorders: a literature review of serotonergic challenge studies. *Bipolar Disorders* 2002; 4: 347-356
- Souetre E, Salvati E, Wehr Ta . Twenty four hour profiles of body temperature and plasma TSH in bipolar patients during depression and during remission and in normal control subjects. *American Journal of Psychiatry* 1988; 145: 1133-1137.
- Spigset O, Allard P, Mjorndal T. Circannual variations in the binding of 3H lysergic acid diethylamide to serotonin 2AA receptors and of 3H paroxetine to serotonin uptake sites in platelets from healthy volunteers. *Biological Psychiatry* 1998; 43: 774-780
- Spigset O, Andersen T, Hagg S, Mjorndal T. Enhanced platelet serotonin 5-HT_{2A} receptor binding in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *European Neuropsychopharmacology*. 1999; 6: 469-473.
- Spooon MR. Modulatory role of serotonin in neural information processing: implications for human psychopathology. *Psychological Bulletin* 1992; 112: 330-350.
- Sthal SM. The human platelet: a diagnostic and research tool for the study of biogenic amines in psychiatric and neurologic disorders. *Archives General Psychiatry*. 1977; 34: 509-516.
- Sthal SM, Hauger RL, Rausch JL, Fleishaker JC, Hubbell Alberts E. Down regulation of serotonin receptor subtypes by nortryptiline and adinazolan in major depressive disorder: neuroendocrine and platelet markers. *Clinical Neuropharmacology*. 1993; 16 suppl 3: S19-31.
- Stahl SM, Hauger RL, Raushc JL, Fleishaker JC, Hubell-Alberts E. Downregulation of serotonin receptor subtypes by nortryptiline and adinazolam in major depressive disorder: neuroendocrine and platelet markers. *Clinical Neuropharmacology* 1993; 16: S19-S31.
- Stahl SM Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors. Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *Journal of Affective Disorders* 1998; 51: 215-235.
- Stahl SM. *Psicofarmacología esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas*. Ed Ariel, 2ª edición. 2002.
- Staley JK, Malison RT, Innis RB. Imaging of the serotonergic system: interactions of neuroanatomical and functional abnormalities of depresión. *Biological Psychiatry* 1998; 44: 534-549
- Staín-Malmgren R, Kjellman BF, Aberg-Wistedt A. Platelet serotonergic funcions and light therapy in seassonal afective disorder. *Psychiatry Research*. 1998; 78:163-172.
- Steckler T, Ruggeberg Schmidt K, Muller-Oerlinghausen. Human platelet 5-HT₂ receptor binding sites re-evaluated a criticism of recurrent techniques. *Journal of Neural Transmission (Gen Sect)*. 1993; 92: 11-24.
- Stein M, Delaney S, Chartier MJ, Kroft C, Hazen A. 3H-paroxetine binding to platelets of patients with social phobia: comparison to patients with panic disorder and healthy volunteers. *Biological Psychiatry* 1995; 37:224-228.
- Steiner M, Yatham L, Coote M, Wilkins A, Lepage P. Serotonergic dysfunction in women with pure premenstrual dysphoric disorder: is the fenfluramine challenge test still relevant? *Psychiatry Research* 1999; 87: 107-115

- Stokes PE, Sikes Cr. Hypothalamic pituitary adrenal axis in affective disorders, in Psychopharmacology. The Third Generation of Progress. Edited by Meltzer HY. New York, Raven, 1987: 589-607.
- Strakowsky SM, Del Bello MP, Adler C. Neuroimaging in bipolar disorder. Bipolar Disorders 2000; 2 (3): 148-164.
- Struder HK, Weicker H. Physiology and pathophysiology of the serotonergic system and its implications on mental and physical performance. Part I. International Journal of Sports Medicine. 2001; 22: 467-481.
- Subhash MN, Jagadeesh S. Effect of antidepressants on 5-HT₂ receptor mediated response in rat brain. Biological Psychiatry 1997; 42 (1): 71S
- Suppes T. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. Journal of Affective Disorders. 2001; 67 (1-3): 45-59.
- Suranyi-Cadotte BE, Quirion BE, Nair NP, Lafaille F, Schwatz G. Imipramine treatment differentially affects platelet 3H imipramine binding and serotonin uptake in depressive patients. Life Sciences. 1985; 36: 795-599.
- Suranyi-Cadotte BE, Gauthier S, Lafaille F. Platelet 3H imipramine binding distinguishes depression from Alzheimer's dementia. Life Sciences. 1985; 37: 2305-2311.
- Suranyi-Cadotte BE, Wood PL, Nair V, Schwartz G. Normalization of platelet 3H imipramine in depressed patients during remission. European Journal of Pharmacology. 1982 ; 85 : 347-358.
- Suranyi-Cadotte BE, Wood PL, Schwartz G, Nair V. Altered platelet 3H imipramine binding in schizoaffective and depressive disorders. Biological Psychiatry. 1983; 18: 923-937.
- Suzuki K, Kusumi I, Sasaki Y, Koyama T. Serotonin induced platelet intracellular calcium mobilization in various psychiatric disorders: is it specific to bipolar disorder? Journal of Affective Disorders 2001; 64: 291-296
- Swan AC, Secunda S, Davis JR, Robins E, Hanin I, Koslow SH, Maas JW. CSF monoamine metabolites in mania. American Journal of Psychiatry 1983; 140: 396-400
- Swan AC, Stokes PE, Casper R. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical function in mixed and pure mania. Acta Psychiatrica Scandinavica. 1992; 85 : 270-274.
- Swanson LW, Sawchenko PE, Rivier J. Organization of ovine corticotropin-releasing factor immunoreactive cells and fibers in the rat brain : an immunohistochemical study. Neuroendocrinology. 1983; 36: 165-186.
- Szadocky E, Falus A, Arató M, Nemeth A, Teszeri G, Erzebet MK. Phototherapy increases platelet 3H imipramine binding in patients with winter depression. Journal of Affective Disorders. 1989; 16: 121-125.
- Szadocky E, Falus A, Nemeth A, Teszeri G, Moussong-Kovacs E. Effect of phototherapy on 3H imipramine binding sites in patients with SAD, non SAD and in healthy controls. Journal of Affective Disorders. 1991; 22: 179-184.
- Takahashi S, Kondo H, Yoshimura M. Growth hormone responses to administration of L-5-HTP in manic depressive psychoses. Folia Psychiatr Neurol Jpn 1973; 27: 197-206
- Takeda T, Marada T, Otsuki S. Platelet 3H clonidine and 3H imipramine binding and plasma cortisol levels in depression. Biological Psychiatry. 1989; 26: 52-60.

- Tamayo J, Zarate C, Vieta E et al. Medicamentos para los trastornos bipolares: una revisión de sus diferencias terapéuticas y farmacológicas. Parte II: de la sinapsis a los genes. *Actas Españolas Psiquiatría* 2004; 32 (supl 1): 18-37.
- Tang SW, Morris JM. Variation in human platelet 3H imipramine binding. *Psychiatry Research*. 1985; 16: 141-146.
- Tang SW, Berg J, Bruni J, Davis A. Decreased platelet 3H imipramine binding in Down's syndrome. *Psychiatry Research* 1988; 24 (1): 67-70
- Tanimoto K, Maeda K, Terada T. Alteration of platelet 3H imipramine binding in mildly depressed patients correlates with disease severity. *Biological Psychiatry*. 1985; 20: 329-352.
- Tauscher J, Kapur S, Verhoeff NP, Hussey DF, Daskalakis ZJ, Tauscher S, Wilson AA, Houle S, Kasper S, Zipursky RB. Brain serotonin 5-HT_{1A} receptor binding in schizophrenia measured by positron emission tomography and (11C)WAY-100635. *Archives of General Psychiatry* 2002; 59: 514-520
- Thakore JH, O'Keane V, Dinan T. d-fenfluramine induce prolactin response in mania: evidence for serotonergic subsensitivity. *American Journal of Psychiatric* 1996: 153: 1460-1463
- Theodorou AE, Katona CLE, Davies SL. Platelet alpha-2-noradrenergic and imipramine binding in depressed patients, before and during treatment. *British Journal of Pharmacology*. 1985. 86 : 528 P.
- Theodorou AE, Katona CLE, Davies SL, Hale AS, Kerry SM, Horton RW, Paykel ES. 3H imipramine binding to freshly prepared platelet membranes in depression. *Psychiatry Research*. 1989; 29: 87-103.
- Theodorou AE, Whitehouse AM, Lawrence KM, White W, Wilton Cox H, Kerry SM, Horton RW, Paykel ES. 3H imipramine binding to previously frozen platelet membranes from depressed patients, before and after treatment. *British Journal of Psychiatry*. 1990 ; 157 : 208-215.
- Thomas DR, Hagan JJ. 5-HT₇ receptors. *Curr Drug Targets CNS. Neurological Disorders*. 2004; 3: 81-90.
- Tohen M, Waternaux ChM, Tsuang MT. Outcome in mania. A 4 year prospective follow up of 75 patients utilizing survival analysis. *Archives of General Psychiatry* 1990; 47: 1106-1111.
- Traskman-Bendz L, Alling C, Orelund L. Prediction of suicidal behaviour from biological tests. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1992; 12 (2): 21S-26S.
- Traskman L, Asberg M, Bertilsson S, Sjostrand L. Monoamine metabolites in CSF and suicidal behaviour. *Archives of General Psychiatry* 1981;38: 631-636
- Unis A, Cook E, Vincent J, Gjerde D, Perry B, Mason C, Mitchell J. Platelet serotonin measures in adolescents with conduct disorder. *Biological Psychiatry* 1997; 42: 553-559
- Uranova NA, Vostrikov VM, Orlovskaya DD. Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: a study from the Stanley Neuropathology Consortium. *Schizophrenia Research* 2004; 67: 269-275.
- Vale W, Spiess J, Rivier C. Characterization of a 41 residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotrophin of b-endorphin. *Science*. 1981; 213: 1394-1397.

- Vallejo J, Crespo JM. La comorbilidad en la psiquiatría actual. *Aula Medica Psiquiatría* 2000; 3: 173-192.
- Vallejo J, Rosel P, Arranz B, Urretavizcaya M, Menchón JM, Contreras F, Navarro MA. Loss of the circadian variation of platelet 3H imipramine binding in delusional compared with non-delusional endogenously depressed patients. *Journal of Affective Disorders*. 2002; 72: 95-101.
- Van de Kar JD, Lorens SA, Urban JH. Effect of selective serotonin (5-HT) agonists and 5-HT₂ antagonist on prolactin secretion. *Neuropharmacology* 1989; 28: 299-305
- Van de Kar LD, Javed A, Zhang Y, Serres F, Raap DK, Gray TS. 5-HT_{2A} receptors stimulate ACTH, corticosterone, oxytocin, renin and prolactin release and activate hypothalamic CRF and oxytocin-expressing cells. *Journal of Neuroscience*. 2001; 21: 3572-3579.
- Van Den Bogaert A, Slegers K, De Zutter S, Heyrman L, Norrbakc KF, Adolfsson R, Van Broeckhoven C, Del Favero J. Association of brain-specific tryptophan hydroxylase, TPH2 with unipolar and bipolar disorder in a Northern Swedish, isolated population. *Archives of General Psychiatry* 2006; 63 (10) 1103-1110
- Van Praag H, de Haan S. Depresión vulnerability and 5-hydroxytryptophan prophylaxis. *Psychiatry Research* 1980; 3(1): 75-83
- Velayudhan A, Sunitha TA, Balancher S, Redy JC, Khanna S. A study of platelet serotonin receptor in mania. *Biological Psychiatry* 1999; 45: 1059-1062
- Verkes RJ, Van der Mast RC, Kerhof AJ, Fekkes D, Hengeveld MW, Tuyl JP, Van Kempem GM. Platelet serotonin, monoaminoxidase activity and 3H paroxetine binding related to impulsive suicide attempters and borderline personality disorder. *Biological Psychiatry* 1998; 43 (10): 740-746
- Verkes RJ, Fekkes D, Zwinderman AH, Hengeveld MW, Van der Mast RC, Tuyl JP, Kerhof AJ, Van Kempem GM. Platelet serotonin and 3H paroxetine binding correlate with recurrence on suicidal behaviour. *Psychopharmacology* 1997; 132 (1): 89-94
- Vieta E, Bernardo M. Antidepressant induced mania in obsessive compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry* 1992; 149: 1282
- Vieta E, Gastó C. *Trastornos bipolares*. Barcelona, Springer-Verlag 1997.
- Vieta E. *Abordaje actual de los trastornos bipolares*. Barcelona. Masson. 1999.
- Vieta E. *Trastornos bipolares*. En *Trastornos afectivos: ansiedad y depresión*. Vallejo J, Gastó C. (editores). Masson, Barcelona, 2000.
- Vieta E, Colom F, Reinares M. Etiopatogenia y clínica de los trastornos bipolares. En Vallejo J, Leal C (eds) *Tratado de Psiquiatría*. Barcelona, Ars Medica 2005: 1182-1192.
- Vinod KY, Subhash MN. Lamotrigine induced selective changes in 5-HT_{1A} receptor mediated response in rat brain. *Neurochemical International* 2002; 40: 315-319
- Virkkunen M, Rawling R, Tokola R. CSF biochemistries, glucose metabolism and diurnal activity rhythms in alcoholic, violent offenders, fire setters and healthy volunteers. *Archives of General Psychiatry* 1994; 51: 20-27
- Visscher PM, Yazdi MH, Jackson AD. Genetic survival analysis of age at onset of bipolar disorder: evidence for anticipation or cohort effect in families. *Psychiatric Genetics* 2001; 11: 129-137
- Vogt I, Shimron D, Neidt H, Erdmann J, Cichon J, Schulze Th, Muller D, Maier W, Albus M, Borrmann-Hassebach M, Knapp M, Rietschel M, Propping P, Nothen M. Investigation

of the human serotonin 6 (5-HT₆) receptor gene in bipolar affective disorder and schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric genetics)* 2000; 96: 217-221

- Wagner A, Asberg-Wisted A, Ekqvist B, Martensson B, Montero D. Lower 3H imipramine binding in platelets from untreated healthy depressed patients compared to healthy controls. *Psychiatry Research*. 1985; 16; 131-139.
- Weissman MM, Bruce LM, Leaf PJ, Florio LP, Holzer C. Affective Disorder. En Robins LN, Regier Da. *Psychiatric Disorders in America. The epidemiological Catchment Area Study*. The Free Press, New York, 1990: 53-80
- Weizman R, Laor N, Schujovitsky A, Wolmer L, Abramovitz-Schaider P, Freudstein D, Rehavi A. Platelet I binding in patients with posttraumatic stress disorder before and after phenelzine treatment. *Psychiatry Research* 1996; 143-150
- Westenberg HG, van Praag HM, de Jong JT et al. Postsynaptic serotonergic activity in depressive patients: evaluation of the neuroendocrine strategy. *Psychiatry Research* 1982; 7: 361-371
- Whitaker PM, Warsch JJ, Stancer HC, Persad E, Vint CK. Seasonal variation in platelet 3-H imipramine binding compared values in control and depression populations. *Psychiatry Research* 1984; 11: 127-131
- Whitton PS, Oreskovic D, Jernej B, Bulat M. Effect of valproic acid on 5-hydroxytryptamine turnover in mouse brain. *Journal of Pharmacology Pharm* 1985; 37: 199-200
- Willmroth F, Spleiss O, Weissman K, Moser D, Atmanspacher R, van Calker D. Expression of G-proteins and regulators of G-protein signalling in neutrophils of patients with bipolar disorder: effects of mood stabilizers. *Bipolar Disorders* 2002; 4 (supl 1): 75-76
- Wilson MA, Molliver ME. The organization of serotonergic projections to cerebral cortex in primates: regional distribution of axon terminals. *Neuroscience* 1991a; 44: 537-553.
- Wilson MA, Molliver ME. The organization of serotonergic projections to cerebral cortex in primates: retrograde transport studies. *Neuroscience* 1991b; 44: 555-570
- Wirz Justice. Platelet research in psychiatry. *Experientia*. 1988; 44 (12): 145-152
- World Health Organization Collaborative Study. Validity of imipramine platelet binding sites as a biological marker of endogenous depression. *Pharmacopsychiatry* 1990; 23:113-117.
- Wood PL, Suranyi-Cadotte BE, Fair NPV, Le Faille F, Schwartz G. Lack of association between 3H imipramine binding sites and uptake of serotonin in control, depressed and schizophrenic patients. *Neuropharmacology*. 1983; 22: 1211-1214.
- Woolley ML, Marsden CA, Fone KC. 5HT₆ receptors *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 3, 59-79. Woolley DW, Shaw E. 1954. A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. *Science*. 2004; 119: 587-588.
- Yates M, Leake A, Candy JM, Fairbairn AF, McKeth IG, Ferrier N. 5HT₂ receptor changes in major depressive. *Biological Psychiatry* 1990; 27 (5): 489-496.
- Yatham LN, Steiner M. Neuroendocrine probes of serotonergic function: a critical review. *Life Sci* 1993; 53: 447-463.
- Yatham LN. Buspirone induced prolactin release in mania. *Biological Psychiatry* 1994; 35: 553-556

- Yatham LN, Prolactin and cortisol response to fenfluramine challenge in mania. *Biological Psychiatry* 1996; 39: 285-288.
- Yatham LN, Liddle PF, Lam RW, Adam MJ, Solomons K, Chinnapalli M, Ruth TJ. A positron emission tomography study of the effects of treatment with valproate on brain 5-HT_{2A} receptors in acute mania. *Bipolar Disorders* 2005; 7 (suppl 5): 53-57.
- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity, and sensitivity, *British Journal of Psychiatry* 1978; 133: 429-435.
- Young MA, Grabler PA. Rapidity of onset depression. *Psychiatry Research* 1985; 16 (4): 309-315
- Young EA, Carlson NE, Brown MB. Twenty four hour ACTH and cortisol pulsatility in depressed women. *Neuropsychopharmacology*. 2001; 25: 267-276.
- Young LT, Warsh JJ, Kish SJ et al. Reduced brain 5HT and elevated NE turnover and metabolites in bipolar affective disorder. *Biological Psychiatry* 1994; 35: 121-127

APENDICE

REGISTRO DE EVALUACIÓN MULTIAIXIAL

Nombre

Fecha:

- **EJE I. TRASTORNOS CLÍNICOS**

- *Trastorno bipolar tipo I, episodio maníaco unico*
- *Trastorno bipolar tipo I, episodio más reciente maníaco*
- *Trastorno bipolar tipo I, episodio más reciente hipomaníaco*
- *Trastorno bipolar tipo I, episodio más reciente depresivo*
- *Trastorno bipolar tipo I, episodio más reciente mixto*
- *Trastorno bipolar tipo I, episodio más reciente no especificado*
- *Trastorno bipolar no especificado*
- *Otro diagnóstico eje I. Especificar.*

- **EJE II. TRASTORNOS DE PERSONALIDAD. RETRASO MENTAL.**

-

- **EJE III. ENFERMEDADES MEDICAS.**

- *Enfermedades infecciosas y parasitarias*
- *Neoplasias*
- *Endocrinas, nutricionales, metabólicas y trastornos inmunidad*
- *Enfermedades de la sangre y organos hematopoyéticos*
- *Enfermedades del sistema nervioso y organos sensoriales*
- *Enfermedades del sistema circulatorio*
- *Enfermedades del sistema respiratorio*
- *Enfermedades del sistema digestivo*
- *Enfermedades del sistema genitourinario*
- *Complicaciones del parto, embarazo y puerperio*
- *Enfermedades de la piel y tejido subcutáneo*
- *Sistema musculoesquelético y del tejido conjuntivo*
- *Anomalías congénitas*
- *Algunos trastornos originados en el periodo perinatal*
- *Síntomas, signos y trastornos definidos como enfermedad*
- *Traumatismos y envenenamientos*

- **EJE IV. PROBLEMAS PSICOSOCIALES Y AMBIENTALES.**

- *Problemas relativos al grupo primario de apoyo*
- *Problemas relativos al ambiente social*
- *Problemas relacionados con la enseñanza*
- *Problemas laborales*
- *Problemas de vivienda*
- *Problemas económicos*
- *Problemas relativos al acceso a los servicios médicos*
- *Problemas de interacción con el sistema legal o el crimen*
- *Otros problemas psicosociales y ambientales*

- **EJE V. ESCALA DE EVALUACIÓN DE ACTIVIDAD GLOBAL.**

□□

- *Puntuación inicio episodio indice:*
- *Puntuación final estudio episodio indice:*

HISTORIA CLINICA

Nombre

Nº Caso

NHC

Fecha:

Sexo 0. Mujer 1. Varón

Edad:

Fecha nacimiento:

Población

1. Calaf
2. Capellades. Piera
3. Castelldefels
4. Cornellá de Llobregat
5. Esparraguera
6. Espulgues de Llobregat
7. Gavá
8. L'Hospitalet de Llobregat
9. Igualada
10. Martorell
11. Molins de Rei
12. Olesa de Montserrat
13. El Prat de Llobregat
14. St Andreu de la Barca
15. St Boi de Llobregat
16. St Feliu de Llobregat
17. St Joan de Espi
18. St Just Desvern
19. St Sadurní de Anoia
20. St Vicenc dels Horts
21. Sta Margarida i els Monjos
22. Sitges
23. Vallirana
24. Viladecans
25. Vilafranca del Penedés
26. Vilanova del Camí
27. Vilanova y la Geltrú
28. Barcelona (ciudad)
29. Resto Barcelona (provincia)
30. Lleida
31. Girona
32. Tarragona
33. Resto del estado español
34. Extranjero
35. Desconocida

Estado Civil

1. Soltero
2. Casado/Pareja legal
3. Viudo
4. Separado/divorciado
5. Pareja no legal
6. Otro estado civil

Numero de hijos: (0-n)

Convivencia actual

1. Vive solo
2. Familia de origen
3. Familia propia
4. Otros familiares
5. Colectividad
6. Otro convivencia

Número de personas (incluido el paciente): (1-n)

Tipo de vivienda

1. Alquiler
2. Propia con hipoteca pendiente
3. Propia sin hipoteca pendiente
4. Pertenencia familiar
5. Ayuda social/beneficiencia
6. Otra

Nivel educativo del paciente

1. Analfabeto
2. Primaria incompleta
3. Primaria completa
4. Formación profesional
5. Bachillerato
6. Universitarios no finalizados
7. Universitarios finalizados

Profesión, última actividad laboral o trabajo actual

1. Tareas domésticas
2. Profesión liberal
3. Empresario
4. Funcionario
5. Administrativo
6. Obrero no cualificado
7. Obrero cualificado
8. Estudiante
9. Otra

Situación laboral actual

1. Servicio militar
2. Contrato fijo
3. Contrato temporal
4. Autónomo
5. Actividad profesional
6. Ama de casa
7. Incapacidad laboral transitoria
8. Incapacidad laboral permanente
9. Jubilación sin incapacidad laboral
10. Subsidio desempleo
11. Búsqueda trabajo/paro sin subsidio
12. Estudiante
13. Otra situación

Tiempo de inactividad laboral:

0. No procede
1. 0 a 1 mes
2. 1 a 3 meses
3. 3 a 12 meses
4. 12 a 18 meses
5. > 18 meses

Nivel socioeconómico

1. Alto
2. Medio-alto
3. Medio
4. Medio-bajo
5. Bajo
6. Penuria económica

Lengua materna

1. Castellano
2. Catalán
3. Otra

Lengua actual

1. Castellano
2. Catalán
3. Otra

Parto

1. *Eutócico*
2. *Distócico*
3. *Prematuro*
4. *No saben*

Alteraciones durante desarrollo psicomotor

0. *No presenta alteraciones del desarrollo*
1. *Retraso mental*
2. *Trastornos del aprendizaje*
3. *Trastornos de las habilidades motoras*
4. *Trastornos de la comunicación*
5. *Trastornos generalizados del desarrollo*
6. *Trastorno por déficit atención y comportamiento perturbador*
7. *Trastorno de la ingestión alimentaria*
8. *Trastorno por tics*
9. *Trastornos de eliminación*
10. *Otros trastornos del desarrollo*

Ambiente familiar durante la infancia

1. *Satisfactorio*
2. *No satisfactorio*
3. *Ambiente disgregado*
4. *Otra situación*

□□□□□□□□□□

VARIABLES CLÍNICAS DE CURSO PREVIO

Nombre

Fecha:

Edad inicio síntomas psicopatológicos:

Edad primer tratamiento psiquiátrico:

Edad primer episodio afectivo:

Edad diagnóstico TB:

Edad inicio tratamiento estabilizador:

Polaridad primer episodio:

0. Depresión
1. Manía
2. No especificado
9. No procede

Patrón inicio

1. Monofásico
2. Polifásico < 2
3. Polifásico > 2
9. No procede

Numero de episodios previos

0. 0
1. 1-3
2. 4-6
3. 7-9
4. > 9
9. No procede

Numero episodios hipo/maníacos previos

Número episodios depresivos previos

Numero episodios mixtos previos

VARIABLES CLÍNICAS DE CURSO PREVIO

Patrón evolutivo previo

0. *No episodios previos*
1. *Monofásico*
2. *Polifásico < 2*
3. *Polifásico > 2*
9. *No procede*

Ciclación rápida previa

0. *No*
1. *Si*
9. *No procede*

Síntomas psicóticos previos:

0. *No*
1. *Si*
9. *No procede*

Estacionalidad previa

0. *No*
1. *Si*
9. *No procede*

Intentos autolisis previos:

0. *No*
1. *Si*
9. *No procede*

Tiempo evolución trastorno (años):

Ingresos previos:

VARIABLES CLÍNICAS DE CURSO ACTUAL

Tipo episodio

0. Depresión
1. Manía
9. No procede

Gravedad episodio

1. Leve
2. Moderado
3. Grave *sín* síntomas psicóticos
4. Grave con síntomas psicóticos
9. No procede

Síntomas psicóticos:

0. No
1. Si, congruentes
2. Si, incongruentes

Contexto Ambiental y posibles desencadenantes

0. No
1. Problemas relativos al grupo primario de apoyo
2. Problemas relativos al grupo social
3. Problemas relativos al grupo de enseñanza
4. Problemas laborales
5. Problemas relativos a la vivienda
6. Problemas económicos
7. Problemas relativos al acceso a los servicios sanitarios
8. Problemas de interacción con sistema legal
9. Otros problemas psicosociales y ambientales

Funcionamiento social actual:

Tiempo evolución episodio actual (días):

Ingreso:

0. No
1. Si
9. No procede

Tratamiento estabilizador

0. Otro
1. Litio
2. Carbamacepina
3. Valproato
10. No procede

VARIABLES CLÍNICAS DE CURSO ACTUAL

Coadyudante antidepresivo:

0. No
1. Fluoxetina
2. Paroxetina
3. Sertralina
4. Venlafaxina
5. TEC
6. Otro
9. No procede

Coadyudante antipsicótico:

0. No
1. Haloperidol
2. Risperidona
3. Otro
9. No procede

Viraje manía

0. No
1. Si
9. No procede

Viraje depresión

0. No
1. Si
9. No procede

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DSM-IV

Nombre

Fecha

Criterios para el episodio depresivo mayor

- A) *Presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas durante un periodo de dos semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe ser el animo deprimido o la pérdida de interés:*
- *Estado de ánimo deprimido*
 - *Pérdida de interés o de la capacidad para el placer*
 - *Perdida importante de peso sin hacer regimen o aumento de peso*
 - *Insomnio o hipersonmia cada día*
 - *Agitación o enlentecimiento psicomotor casi cada día*
 - *Fatiga o pérdida de energía*
 - *Sentimientos de culpa o inutilidad excesivos o inapropiados*
 - *Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse o indecisión*
 - *Pensamientos recurrentes de muerte o ideación suicida recurrente sin plan específico o una tentativa o un plan específico*
- B) *Los síntomas no cumplen criterios para un episodio mixto*
- C) *Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras areas importantes de actividad del individuo*
- D) *Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia o una enfermedad médica*
- E) *Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo, los síntomas persisten durante más de dos meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.*

Especificaciones episodio depresivo mayor

- **Crónico (2 años)**
- **Con síntomas catatónicos**
 - *inmovilidad motora*
 - *actividad motora excesiva*
 - *negativismo extremo*
 - *peculiaridades del movimiento voluntario que pueden manifestarse en la postura, movimientos estereotipados, manierismos patentes o gesticulación exagerada*
- **Con síntomas melancólicos**
 - *Presencia de uno de los dos siguientes*
 - *Perdida de placer en casi todas las actividades que realiza el paciente*
 - *Falta de reactividad a los estímulos habitualmente placenteros*
 - *Tres o más de:*
 - *Una cualidad distinta del estado de ánimo deprimido*
 - *Peor por las mañanas*
 - *Despertar precoz (al menos dos horas)*
 - *Enlentecimiento o agitación psicomotora*
 - *Anorexia significativa o pérdida de peso*
 - *Culpabilidad excesiva o inapropiada*
- **Con síntomas atípicos**
 - *Reactividad del estado de ánimo*
 - *Dos o más de los siguientes:*
 - *Aumento significativo del peso o del apetito*
 - *Hipersomnia*
 - *Abatimiento (sentir los brazos o las piernas pesadas o inertes)*
 - *Patrón de larga duración de sensibilidad al rechazo interpersonal*
- **De inicio en el posparto**

Criterios para el episodio maníaco

- F) *Un periodo diferenciado de un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, que dura al menos una semana*
- G) *Durante el periodo de alteración del estado de ánimo han persistido tres o más de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es irritable):*
 - *Autoestima exagerada o grandiosidad*
 - *Disminución de la necesidad de dormir*
 - *Más hablador de lo habitual o verborreico*
 - *Fuga de ideas o experiencia subjetiva de aceleración del pensamiento*
 - *Distraibilidad*
 - *Aumento de la actividad intencionada o agitación psicomotora (ya sea socialmente, en el trabajo o los estudios ó sexualmente).*
 - *Implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves*
- H) *Los síntomas no cumplen criterios para un episodio mixto*
- I) *Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de actividad del individuo*
- J) *Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia o una enfermedad médica*

Especificaciones episodio maníaco

- **Unico**
- **Crónico (2 años)**
- **Con síntomas catatónicos**
 - *inmovilidad motora*
 - *actividad motora excesiva*
 - *negativismo extremo*
 - *peculiaridades del movimiento voluntario que pueden manifestarse en la postura, movimientos estereotipados, manierismos patentes o gesticulación exagerada*
- **De inicio en el posparto**

Episodio actual

- 7. *Leve*
- 8. *Moderado*
- 9. *Grave sin síntomas psicóticos*
- 10. *Grave con síntomas psicóticos*
 - Congruentes con el estado de ánimo*
 - Incongruentes con el estado de ánimo*
- 11. *En remisión parcial/en remisión total*

Especificación de curso longitudinal

- 36. *Con recuperación interepisódica total*
- 37. *Sin recuperación interepisódica total*

Especificación del patrón estacional

- 1. *Con patrón estacional*
- 2. *Sin patrón estacional*

Especificación de ciclos rápidos

- 1. *Con ciclos rápidos*
- 2. *Sin ciclos rápidos*

ESCALA DE HAMILTON PARA LA DEPRESION

Nombre

NHC

NºCaso

1- Humor deprimido

- 0. Ausente
- 1. Estas sensaciones se indican solamente al ser preguntado
- 2. Estas sensaciones se relatan oral y espontaneamente
- 3. *No se comunican verbalmente sino por la expresión facial, postura, voz y tendencia al llanto*
- 4. Las sensaciones se expresan por su comunicación verbal y no verbal de forma espontánea

Fecha									
Ptos									

2- Sensación de Culpa

- 0. Ausente
- 1. Se culpa a si mismo. Cree haber decepcionado a la gente
- 2. Ideas de culpabilidad o meditación sobre errores pasados o malas acciones.
- 3. *La enfermedad actual es un castigo. Ideas delirantes de culpa.*
- 4. Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimentan alucinaciones visuales amenazadoras.

Fecha									
Ptos									

3- Suicidio

- 0. Ausente
- 1. Le parece que la vida no vale la pena ser vivida.
- 2. Desearia estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse
- 3. *Ideas de suicidio o amenazas.*
- 4. Intentos de suicidio (cualquier intento serio se clasifica como 4)

Fecha									
Ptos									

4- Insomnio precoz

- 0. No tiene dificultades para dormirse
- 1. Dificultades ocasionales para dormirse, por ejemplo más de media hora.
- 2. Se queja de dificultades para dormirse cada noche.

Fecha									
Ptos									

5- Insomnio medio

- 0. No hay dificultad
- 1. El paciente se queja de estar inquieto durante la noche
- 2. Despierto durante la noche. Cualquier ocasión de levantarse de la cama puntua 2 (excepto para evacuar)

Fecha									
Ptos									

6- Insomnio tardío

- 0. No hay dificultad
- 1. Se despierta a primeras horas de la madrugada pero se vuelve a dormir
- 2. No puede volver a dormirse si se levanta de la cama

Fecha									
Ptos									

7- Trabajo y actividades

- 0. No hay dificultad
- 1. Ideas y sentimientos de incapacidad. Fatiga o debilidad relacionadas con su actividad, trabajo o aficiones
- 2. Pérdida de interés en su actividad, aficioneso trabajo. Lo manifiesta directamente o indirectamente por desatención, indecisión o vacilación (siente que debe esforzarse en su trabajo o actividades)
- 3. *Disminución del tiempo dedicado a actividades o descenso de la productividad.*
- 4. Dejó de trabajar por la presente enfermedad

Fecha									
Ptos									

8- Inhibición

- 0. Palabra y pensamiento normales
- 1. Ligeramente retrasado en el diálogo
- 2. Evidente retraso en el diálogo
- 3. *Diálogo difícil*
- 4. Torpeza absoluta

Fecha									
Ptos									

9- Agitación

- 0. Ninguna
- 1. Juega con sus manos, cabellos etc...
- 2. Se retuerce las manos, se muerde las uñas, se tira de los cabellos, se muerde los labios...

Fecha									
Ptos									

10- Ansiedad psíquica

- 0. No hay dificultad
- 1. Tensión subjetiva e irritabilidad
- 2. Preocupación por pequeñas cosas
- 3. *Actitud aprensiva aparente en la expresión o el habla*
- 4. Terrores expresados sin preguntarle

Fecha									
Ptos									

11- Ansiedad somática

- 0. Ausente
- 1. Ligera
- 2. Moderada
- 3. Severa
- 4. Incapacitante

Fecha									
Ptos									

12-Síntomas somáticos gastrointestinales

- 0. Ninguno
- 1. Pérdida de apetito. Come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez abdominal.
- 2. Dificultad en comer si no se insiste. Requiere laxantes o fcos gastrointestinales para estas molestias.

Fecha									
Ptos									

13-Síntomas somáticos generales

- 0. Ninguno
- 1. Pesadez en extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgia, cefalalgia, algias musculares, fatiga, pérdida de energía
- 2. Cualquier síntoma bien definido

Fecha									
Ptos									

14-Síntomas genitales

- 0. Ausente
- 1. Débil
- 2. Grave
- 3. Incapacitante

Fecha									
Ptos									

15-Hipocondría

- 0. Ausente
- 1. Preocupado de sí mismo (corporalmente)
- 2. Preocupado por su salud
- 3. Se lamenta constantemente. Requiere ayuda...

Fecha									
Ptos									

16-Pérdida de peso

0. No hay pérdida
 1. Probable pérdida de peso (0: Menos de 500 gr/7 días. 1. Entre 500 y 1000 g. 2. Mas de 1000 gr)
 2. Pérdida de peso definida

Fecha									
Ptos									

HAD-21 (y 4)

17-Insight

0. Se da cuenta de que está deprimido y enfermo
 1. Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye a mala alimentación, clima o exceso de trabajo
 2. Niega que este enfermo

Fecha									
Ptos									

18-Variación diurna

0. Ausente
 1. Ligera M: Peor en las mañanas. T: Peor por las tardes
 2. Grave

Fecha									
Ptos									

19-Despersonalización

0. Ausente
 1. Ligera, como sensación de irrealidad
 2. Moderada. Ideas nihilistas.
 3. Grave.
 4. Incapacitante.

Fecha									
Ptos									

20-Síntomas paranoides

- 0. Ninguno
- 1. Sospechosos
- 2. Leves
- 3. Delirios de referencia
- 4. Delirios de referencia y persecución

Fecha									
Ptos									

21-Síntomas obsesivo compulsivos

- 0. Ausentes
- 1. Ligeros
- 2. Graves

Fecha									
Ptos									

SUMA TOTAL DE PUNTUACIONES

Fecha									
Ptos									

ESCALA DE YOUNG PARA LA MANIA

Nombre

NHC

NºCaso

1. Euforia

- 0. Ausente
- 1. Posible o moderada, sólo cuando se le pregunta
- 2. Clara aunque subjetiva y apropiada al contenido. Optimista, seguro de si mismo, alegre.
- 3. *Elevada e inapropiada*
- 4. Claramente eutófico, risa inapropiada, canta durante la entrevista etc..

Fecha									
Ptos									

2. Hiperactividad

- 0. Ausente
- 1. Subjetivamente aumentada
- 2. Vigoroso, hipergestual
- 3. *Energía excesiva. Hiperactividad fluctuante, inquietud (puede ser calmado)*
- 4. Agitación o hiperactividad constante (no puede ser calmado).

Fecha									
Ptos									

3. Impulso sexual

- 0. Normal, no aumentado
- 1. Probable o moderadamente aumentado
- 2. Claro aumento al preguntar
- 3. *Referido como elevado de forma espontánea, contenido sexual del discurso, preocupación por temas sexuales*
- 4. Actos o incitaciones sexuales evidentes (hacia paciente, personal o entrevistador)

Fecha									
Ptos									

4. Sueño

- 0.No reducido
- 1.Disminución en menos de una hora
- 2.Disminución en más de una hora
- 3.Refiere disminución de la necesidad de dormir
- 4.Niega necesidad de dormir

Fecha									
Ptos									

5. Irritabilidad

- 0.Ausente
- 1.
- 2. Subjetivamente aumentad
- 3.
- 4.Irritabilidad fluctuante durante la entrevista, episodios recientes de rabia o enfado
- 5.
- 6.Predominantemente irritable durante la entrevista, brusco y cortante
- 7.
- 8. Hostil, no colaborador, entrevista imposible

Fecha									
Ptos									

6. Expresión verbal

- 0. No aumentada
- 1.
- 2. Sensación de locuacidad
- 3.
- 4. Aumentada de forma fluctuante, verborrea ocasional
- 5.
- 6. Claramente aumentada en ritmo y cantidad, difícil de interrumpir, intrusiva
- 7.
- 8. Verborrea ininterrumpible y continúa

Fecha									
Ptos									

7. Trastornos del pensamiento y lenguaje

- 0. Ausente
- 1. Circunstancialidad, distraibilidad moderada, aceleración del pensamiento
- 2. Distraibilidad clara, descarrilamiento, taquipsiquia
- 3. Fuga de ideas, tangencialidad, discurso difícil de seguir, rimas, ecolalia
- 4. Incoherencia, ininteligibilidad, comunicación imposible

Fecha									
Ptos									

8. Transtornos del contenido del pensamiento

- 0. Ausente
- 1.
- 2. Planes discutibles, nuevos intereses)
- 3.
- 4. Proyectos especiales, misticismo
- 5.
- 6. Ideas grandiosas o paranoides. Ideas de referencia.
- 7.
- 8. Delirios, alucinaciones

Fecha									
Ptos									

9. Agresividad

- 0. Ausente, colaborador
- 1.
- 2. Sarcástico, enfático, lacónico
- 3.
- 4. Querulante, pone en guardia
- 5.
- 6. Amenazas al entrevistador, habla a gritos, entrevista difícil
- 7.
- 8. Claramente agresivo, destructivo, entrevista imposible

Fecha									
Ptos									

10. Apariencia

- 0 Higiene e indumentaria apropiada
- 1. Ligeramente descuidada
- 2. Mal arreglado, moderadamente despeinado, indumentaria sobrecargada
- 3. Despeinado, semidesnudo, maquillaje llamativo
- 4. Completamente desaseado, adornado, indumentaria bizarra

Fecha									
Ptos									

11. Conciencia de enfermedad

- 0. Presente. Admite la enfermedad, acepta el tratamiento
- 1. Según el, posiblemente enfermo
- 2. Admite cambio de conducta pero niega la enfermedad
- 3. Admite posible cambio de conducta pero niega la enfermedad
- 4. Niega cualquier cambio de conducta

Fecha									
Ptos									

SUMA TOTAL DE PUNTUACIONES

Fecha									
Ptos									