

*Receptores 5HT2 y lugares de unión de 3H-imipramina y 3H-paroxetina en membrana de plaqueta en trastorno bipolar*

Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica  
Facultad de Medicina  
Universidad de Barcelona

Resumen Tesis Doctoral presentada por:  
Jose Manuel Crespo Blanco  
Director de la Tesis: Julio Vallejo Ruiloba  
Año 2007

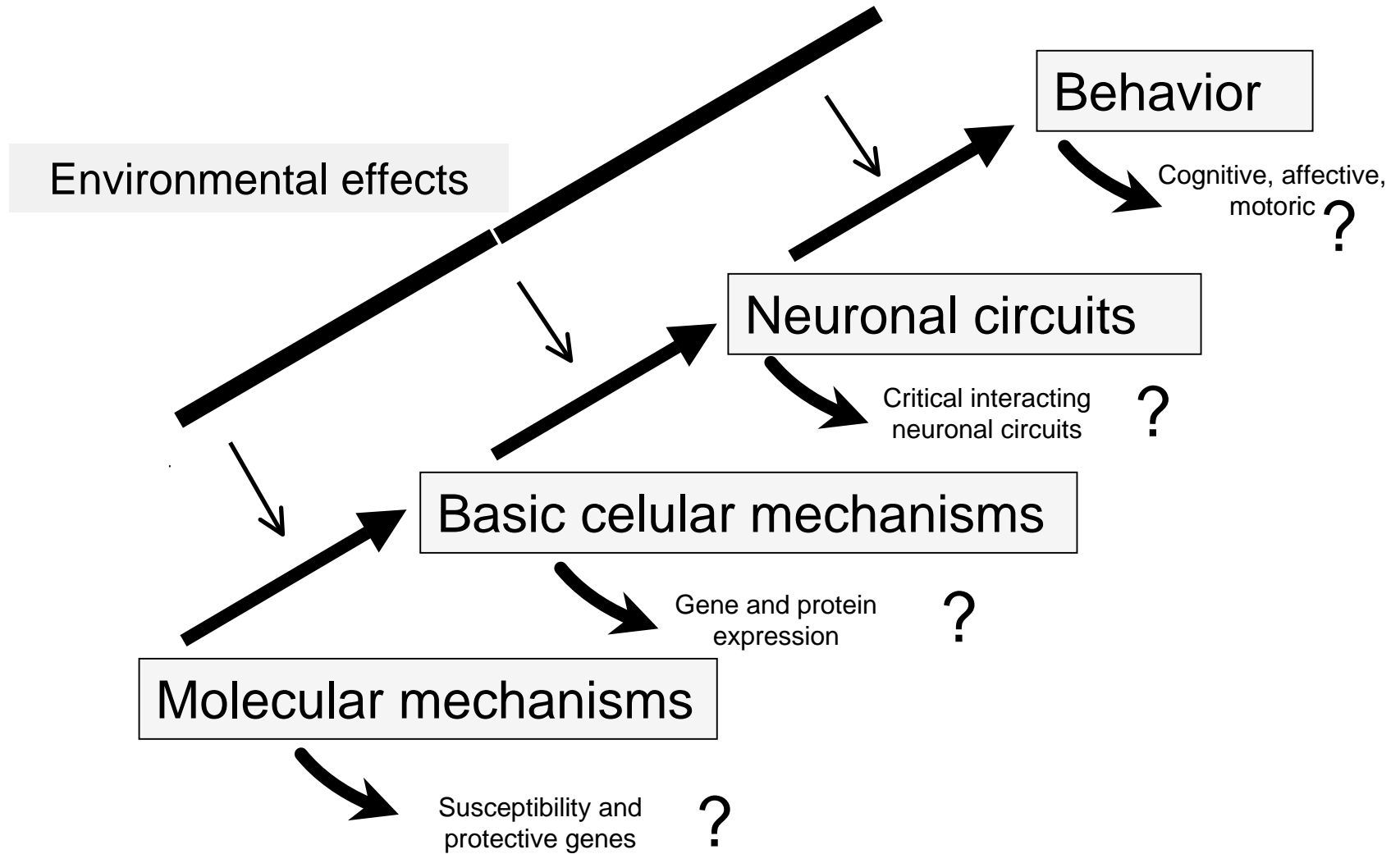
## Receptores 5HT<sub>2</sub> y lugares de unión de 3H-imipramina y 3H-paroxetina en membrana de plaqueta en trastorno bipolar

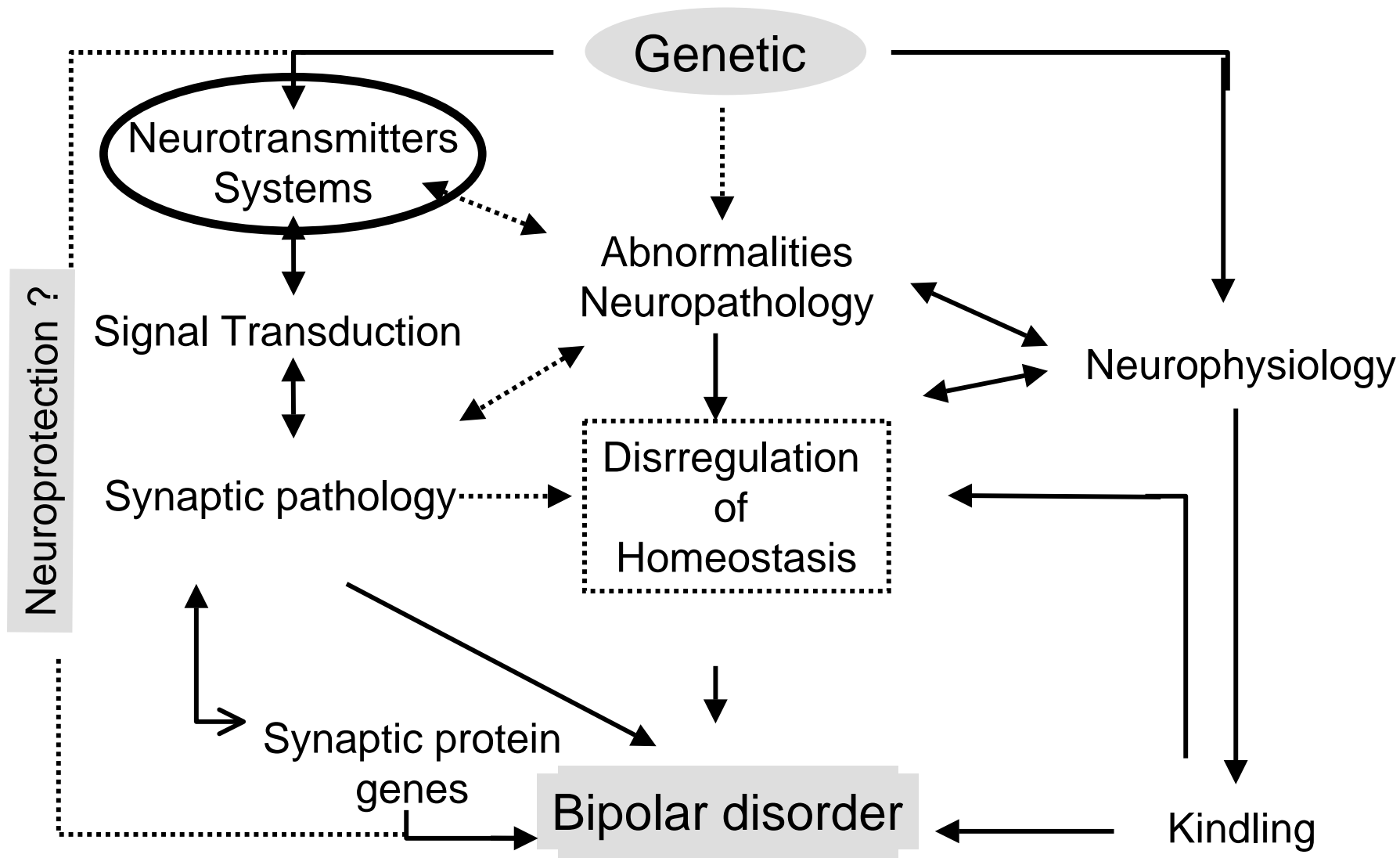
---

- Introducción
- Hipótesis y objetivos
- Muestra, material y metodos
- Resultados
- Conclusiones

# Leves of analysis in pathophysiology of BD

Manji y Lenox, 2000, 2002.





## ***Sistema serotoninérgico y trastorno bipolar***

---

- Asociación con polimorfismos sistema 5HT (5-HTT,TPH, Rcs..)
- Disminución concentración 5-HIAA en LCR
- Alteraciones en respuesta endocrina a agonistas serotoninérgicos
- Disminución recaptación serotoninérgica plaquetaria
- Disminución 5-HTT plaquetario
- Alteración en receptores serotoninérgicos
- Disminución concentración 5HT en cerebro
- Disminución concentración 5-HIAA en cerebro
- Disminución binding 5-HTT en cerebro
- Litio y valproato incrementan transmisión serotoninérgica
- Mecanismo acción nuevos antipsicóticos

# ***Modelo plaquetario de terminal serotoninérgico***

---

	<b><u>PLAQUETAS</u></b>	<b><u>NEURONAS</u></b>
Lugares de unión 3H imipra	+	+
Lugares de unión 3H-parox	+	+
Receptores 5HT <sub>2</sub>	+	+
Membrana limitante	+	+
Mitocondrias	+	+
Granulos almacenamiento	+	+
Biosíntesis 5-HT	-	+
Transporte activo triptófano	+	+
5-HTT sensible imipramina	+	+
5-HTT sensible reserpina	+	+
Almacenamiento 5HT ves	+	+
MAO A	-	+
MAO B	+	+
Aldehído reductasa	+	+
Aldehído deshidrogenasa	-	+
Enolasa neuronal específica	+	+
Proteína fijadora 5HT	-	+
Proteína p 38	-	+
NSF y SNAPS	+	+
Sintaxina 2 y 4	+	+

## Receptores 5HT2 y lugares de unión de 3H-imipramina y 3H-paroxetina en membrana de plaqueta en trastorno bipolar

	Manía	Depresión	Eutimia
<b>3H imipramina</b>	Sin cambios <sup>(2)(3)</sup>	Sin cambios <sup>(5) (8) (10) (12) (13)</sup> Disminución <sup>(4) (6) (9) (11) (17)</sup> Incremento <sup>(7)</sup>	Sin cambios <sup>(2) (15)</sup> Disminución <sup>(6) (14)</sup>
<b>3H-paroxetina</b>	Incremento <sup>(1)</sup>	Disminución <sup>(16)</sup>	
<b>Receptor 5HT2</b>	Sin cambios <sup>(18)</sup>		

(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. (7) Mellerup y cols, 1982. (8) Berretini y cols, 1982. (9) Wood y cols, 1983. (10) Rehavi y cols, 1984. (11) Wagner y cols, 1985. (12) Nankai y cols, 1986 (13) Desdment y cols, 1987. (14) Jenanningros y cols, 1989. (15) Marazzitti y cols, 1991. (16) Leboyer y cols, 1999. (16) Velayudhan 1999.(17) Marazzitti y cols, 2006.

## ***Hipótesis Conceptuales***

---

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



# ***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, 3H-paroxetina y de los receptores 5HT<sub>2</sub>.
- 2- 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, 3H-paroxetina y de los receptores 5HT<sub>2</sub>.
- 3- 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, 3H-paroxetina y de los receptores 5HT<sub>2</sub>.
- 4- Los pacientes con depresión bipolar y con manía 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, 3H-paroxetina y de los receptores 5HT<sub>2</sub>.
- 5- 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-HT<sub>2</sub> se pueden relacionar con variables clínicas actuales o de curso previo pero no con variables sociodemográficas.
- 6- 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-HT<sub>2</sub>.

# ***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-HT<sub>2</sub>.
- 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-HT<sub>2</sub>.
- 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.

# ***Hipótesis operativas***

---

- 9- 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 los receptores 5-HT<sub>2</sub>.
- 10- Los pacientes con depresión bipolar y con manía 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.
- 11- Los pacientes con depresión bipolar y con manía 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.
- 12- Los pacientes con depresión bipolar y con manía 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-HT<sub>2</sub>.
- 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-HT<sub>2</sub> 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-HT<sub>2</sub>.

## ***Objetivo General***

---

Estudiar la función serotoninérgica plaquetaria a nivel de los lugares de unión de 3H-imipramina, 3H-paroxetina y de los receptores 5-HT<sub>2</sub> en el trastorno bipolar tipo I y en comparación con una muestra control

## ***Objetivos Específicos (I)***

---

- Comparar los parámetros de función serotoninérgica plaquetaria que aparecen en el curso de la enfermedad bipolar con los hallados en una muestra de sujetos control
- Comparar las alteraciones serotoninérgicas plaquetarias entre la depresión bipolar y los sujetos de la muestra control
- Comparar las alteraciones serotoninérgicas plaquetarias entre la manía y la muestra control
- Comparar las alteraciones serotoninérgicas plaquetarias entre la depresión bipolar y la manía

## ***Objetivos Específicos (y II)***

---

5. Correlacionar las alteraciones del sistema serotoninérgico plaquetario con parámetros clínicos de curso previo
6. Correlacionar las alteraciones del sistema serotoninérgico plaquetario con parámetros clínicos de curso actual
7. Comparar las alteraciones del sistema serotoninérgico plaquetario con el fenómeno del viraje

# ***Muestra***

---

## **Criterios de Inclusión**

- Edad entre 18 y 65 años
- Trastorno Bipolar tipo I según criterios DSM-IV y:
  - *episodio actual depresivo*
  - *episodio actual maníaco*
- En depresión: puntuación mínima de 17 puntos en HADRS
- En manía: puntuación mínima de 20 puntos en YMRS

## **Criterios de Exclusión**

- Presencia de otro trastorno mental grave en eje I o eje II
- Uso de psicofármacos que interfieran en el estudio:
  - *presencia ATD 15-28 días*
  - *presencia APS 15-42 días*
  - *litio, valproato, CBZ 1 año*
- Enfermedad o tratamiento somático que interfiera en el estudio

# ***Material (I)***

---

- Variables sociodemográficas
- Variables clínicas de curso previo
  - Edad de inicio síntomas
  - Edad primer tratamiento
  - Edad primer episodio afectivo
  - Edad diagnóstico TB
  - Edad inicio estabilizador
  - Polaridad primer episodio
  - Patrón de inicio
  - Número de episodios previos
  - Número de hipo/manías previas
  - Número depresiones previas
  - Número mixtos previos
  - Patrón evolutivo previo
  - Ciclación rápida
  - Síntomas psicóticos
  - Estacionalidad
  - Intentos autolisis previos
  - Tiempo evolución
  - Ingresos previos



## ***Material (II)***

---

- Variables clínicas de curso actual
  - Diagnóstico multiaxial DSM-IV
  - Criterios diagnósticos DSM-IV
  - Gravedad del episodio
  - Puntuación basal de HDRS
  - Puntuación basal de YMRS
  - Psicosis congruente o incongruente
  - Evaluación de ideación/intención suicida
  - Contexto ambiental y posibles desencadenantes
  - Funcionamiento social inicial
  - Tiempo de evolución del episodio actual
  - Ambito de tratamiento
  - Tratamiento estabilizador realizado
  - Tratamiento coadyudante

# ***Material (III)***

---

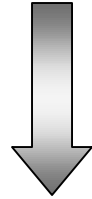
- Variables neuroquímicas sistema serotoninérgico
  - Preparación de membrana de plaqueta
  - Ensayo de unión de 3H-imipramina
  - Ensayo de unión de 3H-paroxetina
  - Ensayo del receptor 5HT<sub>2</sub>
  - Separación
  - Determinación de la concentración de las proteínas de membrana
  - Análisis de los datos

## ***Material ( y IV)***

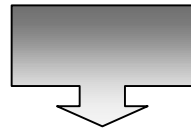
---

- Variables clínicas de curso prospectivo a corto plazo
  - Puntuaciones total YMRS (hasta la semana 12)
  - Puntuación total HDRS (hasta la semana 12)
  - Detección viraje hacia episodio de polaridad negativa en un máximo de 12 semanas
  - Detección viraje hacia episodio de polaridad positiva en un máximo de 12 semanas

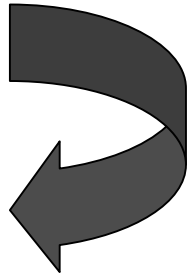
N = 110 sujetos



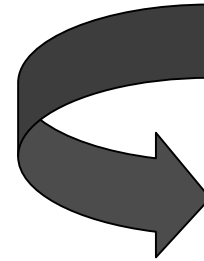
- 35 TB I (episodio depresivo)
- 35 TB I (episodio maníaco)
- 40 controles elegidos por sexo, edad y estacionalidad



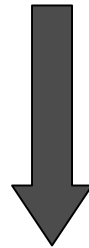
Variables Neuroquímicas del Sistema Serotoninérgico



- *Variables sociodemográficas (19)*
- *Variables de curso previo (20)*



- *Variables curso a 12 s (13)*



- *Variables episodio actual (23)*

# Caracterización de la Muestra (I)



**Mujeres** 52,9%

**Hombres** 47,1%

**Edad media 38,5 años**

Edad inicio síntomas 26,4

Edad primer episodio 26,7

Edad diagnóstico TB 34,3

Edad inicio eutimizante 34,8

Tiempo evolución 12,1

Episodios previos

- 0 ..... 11,4%

- 1-3 ..... 35,7%

- 4-6 ..... 25,7%

- > 7 ..... 27,1%

	<u>N</u>	<u>%</u>
<b>Polaridad primer episodio</b>		
- Depresión	43	61,4
- Manía	27	38,6
<b>Patrón de inicio</b>		
- Monopolar	25	35,7
- Polifásico <2	36	51,4
- Polifásico > 2	7	10,0
- Desconocido	2	2,9
<b>Patrón de evolución</b>		
- No episodios	8	11,4
- Monopolar	19	27,1
- Polifásico<2	37	52,9
- Polifásico>2	6	8,6
<b>Ciclación rápida previa</b>	7	10,0
<b>Psicosis previa</b>	25	35,7
<b>Patrón estacional</b>	41	58,6
<b>Intentos autolisis</b>	36	51,4

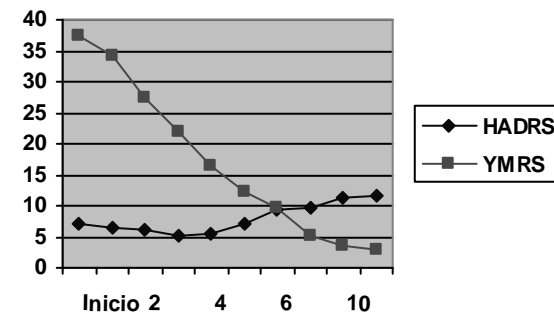
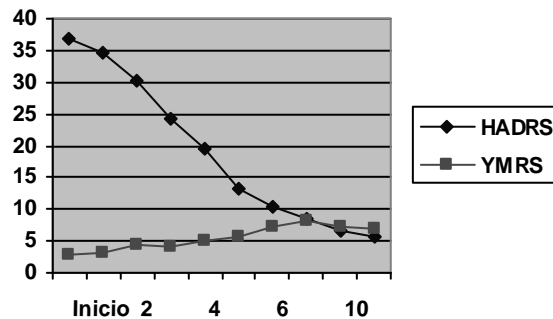
# Caracterización de la Muestra (y II)

## Episodio Depresivo

	<u>N</u>	<u>%</u>
Gravedad episodio		
- Grave sin psicosis	25	71,4
- Grave cons psicosis	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

## Episodio Maníaco

	<u>N</u>	<u>%</u>
Gravedad episodio		
- Grave sin psicosis	24	68,6
- Grave cons psicosis	11	31,5
Psicosis		
- No	24	68,6
- Si, congruentes	10	28,6
- Si, incongruentes	1	2,9
Precipitantes		
- No	20	57,1
- Si	15	42,9



**Objetivo 1**  
**Trastorno Bipolar vs Grupo Control**  
**Lugares de unión de 3H-imipramina**

---

	<u>Pacientes (n=70)</u>		<u>Controles (n=40)</u>		
	<i>Media</i>	<i>DT</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>	
<u><math>\bar{B}_{max}</math></u>	949,29	357,05	1437,75	197,92	<b>P&lt;0,01 *</b>
<u><math>\bar{K}_d</math></u>	0,78	0,28	0,83	0,13	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)*

**Objetivo 1**  
**Trastorno Bipolar vs Grupo Control**  
**Lugares de unión de 3H-paroxetina**

---

	<u>Pacientes (n=70)</u>		<u>Controles (n=40)</u>		
	<i>Media</i>	<i>DT</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>	
<u><math>\bar{B}_{max}</math></u>	1345,79	404,40	1251,97	232,66	n.s. *
<u><math>\bar{K}_d</math></u>	0,06	0,07	0,06	0,01	n.s. **

*DT: Desviación Típica*

*B<sub>max</sub> : fmol/mg proteínas. K<sub>d</sub>: (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)*



**Objetivo 1**  
**Trastorno Bipolar vs Grupo Control**  
**Receptores 5HT-2**

---

	<u>Pacientes (n=70)</u>		<u>Controles (n=40)</u>		
	<i>Media</i>	<i>DT</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>	
<b><u>B<sub>max</sub></u></b>	134,04	70,47	81,47	20,39	<b>P&lt;0,01 *</b>
<b><u>K<sub>d</sub></u></b>	0,75	0,28	0,70	0,16	n.s.

*DT: Desviación Típica*

*B<sub>max</sub> : fmol/mg proteínas. K<sub>d</sub>: (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)*

## Objetivo 2

### Función serotoninérgica en depresión bipolar y control

---

	<u>Depresión (n=35)</u>		<u>Control (n=40)</u>		
	<u>Media</u>	<u>DT</u>	<u>Media</u>	<u>DT</u>	
<u>3H-Imipramina</u>					
Bmax	744,14	258,52	1437,75	197,92	<b>P &lt; 0,01 *</b>
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	<b>P &lt; 0,01 ****</b>
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)

## Objetivo 3

### Función serotoninérgica en manía bipolar y control

---

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

## Objetivo 4

### Función serotoninérgica en depresión bipolar y manía

---

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

## Objetivo 5

### Función serotoninérgica en variables de curso previo

#### Patrón de inicio y de evolución

---

	<u>3H-imipramina</u>		<u>3H-paroxetina</u>		<u>5HT-2</u>	
	Bmx	Kd	Bmax	Kd	Bmax	Kd
<u>Patrón inicio</u>						
●Monopolar	1007,32	0,855	1479,92	0,075	123,68	0,739
●Polifásico<2	860,81	0,766	<b>1201,31<sup>a</sup></b>	0,056	143,56	0,796
●Polifásico>2	1092,00	0,561	1466,29	0,059	129,43	0,667
<u>Patrón evolut</u>						
●No episodio	1318,29	0,801	1628,00	0,055	123,68	0,659
●Monopolar	920,32	0,844	1505,26	0,084	143,56	0,724
●Polifásico<2	<b>867,35<sup>b</sup></b>	0,789	<b>1187,70<sup>c</sup></b>	0,055	129,43	0,687
●Polifásico>2	1092,00	0,561	1466,29	0,059	123,68	0,719

Bmax : fmol/mg proteínas. Kd: (nM/l)

Diferencias no significativas entre grupos (oneway y anova)

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

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

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

## Objetivo 5

### **Función serotoninérgica en variables de curso previo** **Intentos de autolisis previos y número de episodios**

---

	<u>3H-imipramina</u>		<u>3H-paroxetina</u>		<u>5HT-2</u>	
	Bmx	Kd	Bmax	Kd	Bmax	Kd
<u>Autolisis prev</u>						
• No	1079,29	0,780	1539,15	0,070	131,71	0,761
• Si	<b>826,50<sup>a</sup></b>	0,784	<b>1163,17<sup>c</sup></b>	0,057	136,25	0,753
<u>Episodio prev</u>						
•No	1296,00	0,780	1643,00	0,772	136,71	0,741
•1-6	<b>877,77<sup>b,c</sup></b>	0,784	1315,47	0,780	134,25	0,753
•Más de 6	<b>908,28<sup>d</sup></b>	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)

## **Objetivo 5**

### ***Función serotoninérgica en variables de curso previo***

#### ***Otras variables clínicas***

---

#### ***No correlación significativa con:***

- Edad inicio síntomas
- Edad primer episodio
- Edad diagnóstico TB
- Edad inicio estabilizador
- Tiempo de evolución
- Polaridad inicio
- Ciclación rápida
- Psicosis previa
- Estacionalidad
- Ingresos previos

## Objetivo 6

### Función serotoninérgica en variables de curso actual

---

	<u>EEAG</u> <u>inicial</u>	<u>Tiempo</u> <u>evolución</u>	<u>HADRS</u> <u>inicial</u>	<u>YMRS</u> <u>inicial</u>	<u>Ideación</u> <u>suicida</u>
<u>3H-Imipramina</u>					
Bmax	-0,063	<b>-0,321*</b>	<b>-0,586*</b>	<b>0,597*</b>	<b>-0,682*</b>
Kd	-0,155	0,227	0,081	-0,220	0,194
<u>3H-paroxetina</u>					
Bmax	0,003	<b>-0,256**</b>	<b>-0,549*</b>	<b>0,562*</b>	<b>-0,624*</b>
Kd	0,049	0,184	-0,125	0,137	-0,173
<u>5HT-2</u>					
Bmax	0,01	-0,610	-0,101	-0,055	0,021
Kd	-0,026	0,007	-0,082	0,202	-0,250

Bmax : fmol/mg proteínas. Kd: (nM)

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  $p < 0,05$



### Correlaciones

		3H-imipramina Bmax	HAD 0 inicio
3H-imipramina Bmax	Correlación de Pearson	1	-,586**
	Sig. (bilateral)	,	,000
	N	110	70
HAD 0 inicio	Correlación de Pearson	-,586**	1
	Sig. (bilateral)	,000	,
	N	70	70

\*\* . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

### Correlaciones

		3H-imipramina Bmax	YMRS 0 inicio
3H-imipramina Bmax	Correlación de Pearson	1	,597**
	Sig. (bilateral)	,	,000
	N	110	70
YMRS 0 inicio	Correlación de Pearson	,597**	1
	Sig. (bilateral)	,000	,
	N	70	70

\*\* . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

### Correlaciones

		3H-paroxetina Bmax	HAD 0 inicio
3H-paroxetina Bmax	Correlación de Pearson	1	-,549**
	Sig. (bilateral)	,	,000
	N	110	70
HAD 0 inicio	Correlación de Pearson	-,549**	1
	Sig. (bilateral)	,000	,
	N	70	70

\*\* . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

### Correlaciones

		3H-paroxetina Bmax	YMRS 0 inicio
3H-paroxetina Bmax	Correlación de Pearson	1	,562**
	Sig. (bilateral)	,	,000
	N	110	70
YMRS 0 inicio	Correlación de Pearson	,562**	1
	Sig. (bilateral)	,000	,
	N	70	70

\*\* . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

### Correlaciones

		3H-imipramina Bmax	Suicidio segun hamilton
3H-imipramina Bmax	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	1 , 110	-,682** ,000 70
Suicidio segun hamilton	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	-,682** ,000 70	1 , 70

\*\* . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

### Correlaciones

		3H-paroxetina Bmax	Suicidio segun hamilton
3H-paroxetina Bmax	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	1 , 110	-,624** ,000 70
Suicidio segun hamilton	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	-,624** ,000 70	1 , 70

\*\* . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

## Objetivo 7

### **Función serotoninérgica según el fenómeno del viraje**

---

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

Bmax : fmol/mg proteínas. Kd: (nM)

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)

# ***Limitaciones***

---

- **Limitaciones de la Muestra**

- *Características específicas de los pacientes*
- *Exclusión hipomanías/mixtos*
- *Exclusión pacientes eutímicos*
- *Limitaciones criterios diagnósticos DSM*

- **Limitaciones Técnicas**

- *Modelo plaquetario*
- *Parámetros neuroquímicos*
- *Elección radioligandos y otros aspectos técnicos*

# ***Conclusiones (I)***

---

- El trastorno bipolar tipo I se caracteriza por una disminución en la densidad de los lugares de unión de 3H imipramina y un incremento del número de receptores 5HT2

*El número de episodios previos, el patrón de inicio o evolutivo y los antecedentes de tentativas autolíticas son características clínicas relacionadas con las disfunciones serotoninérgicas*

- La depresión en el contexto de un trastorno bipolar tipo I se caracteriza 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

*La duración, la intensidad clínica del episodio depresivo y la existencia de ideación autolítica durante el mismo se correlacionan de forma inversa con las alteraciones serotoninérgicas*

## ***Conclusiones (II)***

---

- La manía en el contexto de un trastorno bipolar tipo I se caracteriza por 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 5HT<sub>2</sub>

*La duración y la intensidad clínica del episodio maníaco se correlacionan de forma positiva con las alteraciones serotoninérgicas presinápticas*

- La depresión bipolar presenta un descenso en el número de los lugares de unión de 3H-imipramina y 3H-paroxetina en relación a la manía bipolar
- Los pacientes con depresión bipolar que presentan el fenómeno del viraje se caracterizan por presentar una disminución marcada del número de los lugares de unión de 3H-imipramina y 3H-paroxetina

## ***Conclusiones (y III)***

---

- 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