



Marcadores biológicos en el diagnóstico diferencial de los trastornos bipolares¹.

Mercedes Zumárraga, Aurora Arrue, M. Isabel Zamalloa, Ricardo Dávila

Hospital Psiquiátrico de Zamudio. Departamento de Investigación Neuroquímica

Nieves Basterreche

Hospital Psiquiátrico de Zamudio. Unidad de Hospitalización de Corta Estancia

Wendy Dávila

Cassel Hospital. London. United Kingdom

Resumen

Presentamos un resumen de la discusión de los resultados más relevantes de un trabajo que tiene como objetivo la búsqueda de marcadores genéticos y neuroquímicos, en relación a diferentes subtipos de pacientes bipolares tipo I. Los pacientes ingresaron en la Unidad de Hospitalización de Corta Estancia del Hospital Psiquiátrico de Zamudio.

Palabras clave:

Trastorno bipolar. Síntomas psicóticos. Catecol-Oxi-Metil-Transferasa. Ácido homovanílico.

Introducción

El diagnóstico del paciente en el que coexisten síntomas afectivos y síntomas psicóticos entraña cierta dificultad. La complejidad es aún mayor cuando los síntomas psicóticos que acompañan a los de tipo afectivo son incongruentes con el estado de ánimo. En muchas ocasiones es difícil precisar si el paciente padece un trastorno esquizofrénico, un trastorno esquizoafectivo o un trastorno bipolar. Aún hoy día las distintas clasificaciones diagnósticas vigentes, DSM-IV-TR (APA, 2000), CIE-10 (WHO, 1992), mantienen sus diferencias.

Es necesario aumentar la validez de los diagnósticos psiquiátricos y, establecer estrategias clasificatorias comunes, si queremos avanzar en el estudio de la etiopatogenia de estas enfermedades y por tanto en su tratamiento.

Los marcadores biológicos ayudarían en esta cuestión y así la clínica, a veces tan subjetiva, no decidiría por sí sola a que subgrupo diagnóstico pertenece un paciente determinado.

¹ Texto basado en la ponencia presentada en el Simposio sobre "Crisis y Contención", organizado por la AEP y la Fundación OMIE, celebrado el 18 de junio de 2007 en el H. Palacio de Oriol (Santurce).



Datos Clínicos

En los pacientes bipolares de nuestro estudio las características clínicas se ven condicionadas por el lugar en el que se realizó el trabajo. Los pacientes pertenecían a una unidad de hospitalización de agudos, de un centro psiquiátrico monográfico, incluido dentro de la red de la sanidad pública. Esto determinó la inclusión en el proyecto de un conjunto de pacientes bipolares de especial gravedad, con una alta presencia de síntomas psicóticos.

Entre nuestros pacientes destaca la gran proporción de casos con síntomas psicóticos (83%). Azorín y cols. (2006) encuentran un 50% de casos sin síntomas psicóticos y un 50% de casos con síntomas psicóticos, pero hay que señalar que parte de sus casos provienen de hospitales privados y el perfil del paciente difiere en gran medida del nuestro. Keck y cols. (2003), encuentran un 68% de casos con síntomas psicóticos, pero su muestra estaba constituida por pacientes bipolares ambulatorios. Goodwin y Jamison (1990) proponen que de un 50 a un 75% de los pacientes bipolares han tenido al menos una vez en su vida un síntoma psicótico, y que sobre todo, esto ocurre en las fases maníacas. Fenning y cols. (1996) y Tohen y cols. (2003) estudiando las fases tempranas del trastorno bipolar encuentran entre un 63 y un 83% de pacientes con síntomas psicóticos.

Dentro de los casos con síntomas psicóticos de nuestra muestra, la proporción de pacientes con síntomas psicóticos incongruentes con el estado de ánimo es mucho mayor (82%) que la de congruentes. A pesar de que el DSM-IV (1994) afirma que los síntomas psicóticos congruentes son más frecuentes que los incongruentes, en la literatura encontramos numerosos datos en sentido opuesto, acordes con nuestros resultados. Tohen y cols. (1992) encuentran un 29,6% de casos con síntomas congruentes, un 48,1% con síntomas incongruentes y un 22,1% con ambos tipos. Burch y cols. (1994) tienen en su muestra un 40% de

casos con síntomas congruentes, un 2,5% de incongruentes y un 57% de ambos tipos. El DSM-IV (1994) no indica con claridad cómo clasificar a los pacientes con ambos tipos de síntomas. Hay autores que se fijan en el subtipo de síntoma predominante, otros aconsejan analizar el contenido de los delirios incongruentes para ver si son o no independientes de los congruentes. Nosotros como Toni y cols. (2001), hemos clasificado a los pacientes en congruentes o incongruentes, según la ausencia o presencia respectivamente, de síntomas psicóticos incongruentes. Nos parece una forma más clara y objetiva de realizar esta tarea.

Opinamos que la predominancia de un síntoma u otro muchas veces es una fase temporal dentro de un mismo episodio y que al analizar el contenido de un delirio influye mucho la subjetividad.

Datos genéticos

La influencia genética en la aparición del trastorno bipolar es bien conocida, se han realizado numerosos estudios de linkaje y asociación que sugieren la participación de varias regiones del genoma humano, aunque ninguno de estos hallazgos se ha comprobado definitivamente (Badner y Gershon, 2002; Angelova y cols., 2003). Destacan los estudios de las variantes en el gen codificador de la catecol-oxi-metil transferasa (COMT), enzima de la vía catabólica de las catecolaminas: en particular sobre el polimorfismo Val108/158Met (Gutierrez y cols., 1997; Weinberger y cols., 2001) y en el gen de la monoamino-oxidasa A.

El polimorfismo Val108/158Met consiste en una sustitución de una "G", guanina, por "A", adenosina, en su ADN codificador que hace que el aminoácido valina se sustituya por metionina en la enzima; este aminoácido ocupa el lugar 108 en la enzima soluble y el 158 en la ligada a la membrana. Recientemente, se ha asociado el polimorfismo Val108/158Met con relevantes fenotipos neuropsiquiátricos



(Weinberger y cols., 2001; Bilder y cols., (2004). Las asociaciones se fundamentan en la distinta capacidad que tienen los distintos alelos para catabolizar la dopamina (DA), siendo el homocigoto Val-Val más activo que el Met-Met (Weinshilboum, 1999). Sería así posible que una mayor o menor actividad dopaminérgica, condicionada por la presencia de uno u otro alelo, facilitara la emergencia de una determinada patología motora o psiquiátrica.

En nuestro grupo de pacientes la distribución del genotipo estudiado de la COMT era similar al de la población sana del mismo origen étnico (Gutierrez y cols., 1997; Kunugi y cols., 1997). Cuando estudiamos la distribución de este genotipo según la presencia de sintomatología psicótica, observamos una mayor concentración de pacientes con síntomas psicóticos en el genotipo Val/Val de la COMT (Basterreche y cols., VII IRBD, 2007), que es el de alta actividad catabólica, respecto al resto de genotipos, datos que confirman nuestros hallazgos previos (Dávila y cols., 2006). Esto no significa que los todos los pacientes con síntomas psicóticos sean portadores del genotipo Val/Val, puesto que hay también muchos pacientes psicóticos en los otros genotipos. Es más probable que este genotipo sea un factor de riesgo, que unido a otros factores, favorezca la aparición de esta sintomatología.

La importancia funcional del polimorfismo Val(108/158)Met del gen de la COMT se explica parcialmente por su influencia en la actividad dopaminérgica, sobre todo en la corteza prefrontal donde la presencia del transportador de dopamina, responsable de la inactivación por recaptación, es prácticamente inexistente. La actividad elevada de COMT (Val-Val) originaría una disminución de la actividad dopaminérgica cortical y consecuentemente una activación de la actividad dopaminérgica subcortical, lo que es coherente con una de las hipótesis sobre la etiopatogenia de los síntomas psicóticos.

Datos Neuroquímicos

Buena parte de las dificultades diagnósticas del trastorno bipolar nacen del hecho de no haber podido definir unas bases objetivas para explicar su etiopatogenia. En un intento de hallar sustratos biológicos que faciliten esta tarea de diagnóstico y clasificación, se han atribuido al trastorno bipolar distintas alteraciones en los diversos sistemas de neurotransmisión, singularmente dopaminérgicos, noradrenérgicos y gabaérgicos, con algunos logros sugestivos pero poco definitivos (Bowers, 1993; Young y cols., 1994).

El hecho de que los fármacos neurolépticos sean eficaces en la manía, que los agonistas dopaminérgicos puedan precipitar un cuadro maniaco y que se hayan encontrado elevaciones del ácido homovanílico (HVA), metabolito de la dopamina, en el líquido cefalorraquídeo de pacientes maniacos y mixtos, hizo que se implicara a la dopamina en la fisiopatología de este síndrome (Basterreche y cols., 2006).

Una forma indirecta de valorar la actividad de los neurotransmisores es medir su concentración o la de sus metabolitos en el plasma. Los metabolitos plasmáticos tienen su origen tanto en el cerebro como en la periferia, sin embargo, cuando se miden en condiciones controladas (Dávila, 1989; Kaminski y cols., 1990) reflejan lo que ocurre en el cerebro, especialmente cuando se observan variaciones producidas por un estímulo.

En estudios previos, con pacientes esquizofrénicos, encontramos que las variaciones en la concentración del HVA plasmático, metabolito de la dopamina, producidas por el tratamiento neuroléptico se correlacionaban con la respuesta clínica (Dávila y cols., 1987) de manera que un mayor incremento inicial y un mayor decremento posterior eran indicativos de una mejor respuesta a largo plazo. También se ha encontrado que una mayor concentración de este metabolito, cuando los pacientes estaban



sin tratamiento, se correlacionaba con una mayor gravedad inicial y con una mejor respuesta (Davidson y Davis, 1987).

En nuestro trabajo hemos encontrado una mayor concentración del HVA plasmático en los pacientes que eran portadores del genotipo Val/Val, que era el grupo en que había una mayor proporción de pacientes con síntomas psicóticos. En este mismo subgrupo también se aprecia una mayor dispersión de los datos. Una gran dispersión en valoraciones de la actividad dopaminérgica se ha observado en distintos estudios con pacientes esquizofrénicos. Nosotros, recientemente, encontramos que una mayor variabilidad individual en este metabolito plasmático se relacionaba con un mejor pronóstico clínico (Zumárraga y cols., 2007). Es posible que esta gran variabilidad refleje un mayor desequilibrio, pero también es compatible con un esfuerzo del sistema por recobrar el equilibrio, y en este caso, reflejaría no una mayor inestabilidad sino una mayor plasticidad, lo que concuerda con los resultados clínicos. Cuando comparamos los valores del HVA plasmático entre los pacientes que tenían síntomas congruentes o incongruentes con el estado de ánimo, observamos que los individuos con síntomas psicóticos congruentes tienen una mayor concentración y dispersión en este metabolito que los que tienen síntomas incongruentes. Dado que los pacientes con síntomas incongruentes tienen un peor pronóstico, la mayor concentración y variabilidad del HVA plasmático en los pacientes con sintomatología congruente podría, de nuevo, reflejar un sistema más plástico y una mejor respuesta a largo plazo.

Conclusiones

Hoy día se diseñan trabajos de investigación complejos, se utilizan pruebas sofisticadas, y sin embargo los clínicos seguimos aún sin estar de acuerdo, a veces, en el diagnóstico de los pacientes que estudiamos.

Los marcadores biológicos ayudarían en esta cuestión y así la clínica, a veces tan subjetiva, no decidiría por sí sola a que grupo diagnóstico pertenece un paciente determinado.

En nuestra opinión, la determinación de las concentraciones de ciertos metabolitos, como expresión de ciertos genes y como respuesta al entorno, significarían un añadido conveniente para estudiar simultáneamente en cada paciente un elevado número de características biológicas genéticamente condicionadas, y poder así definir objetivamente subgrupos de pacientes.

Agradecimientos

Trabajo financiado en parte por la ayuda del FIS y Fondos FEDER, PI051814; por la ayuda del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco, 2006111050; y por la ayuda de la Fundación Bioef BIO/06/LF/006.

Contacto:

Eduarne Basterretxe. Hospital Psiquiátrico de Zamudio. Arteaga Auzoa 45. 48170 Zamudio. e-mail: eduarne.basterreche@osakidetza.net



BIBLIOGRAFÍA

- Anguelova, M., Benkelfat, C., Turecki, G. (2003). A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter 1: Affective disorders. *Mol Psychiatry*, 8, 574–591.
- American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders—Four Edition. American Psychiatric Association, Washington.
- American Psychiatric Association, (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM–IV–TR). American Psychiatric Association, Washington.
- Azorin, J.M., Akiskal, H., Hantouche, E. (2006). The mood–instability hypothesis in the origin of mood–congruent versus mood–incongruent psychotic distinction in mania. *J Affect Disord*, 96, 215–223.



- Badner, J.A., Gershon, E.S. (2002). Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 7, 405–411.
- Basterreche, N., Zumárraga, M., Dávila, R., Anguiano, J.B., Arrúe, A. (2006). Disminución de la actividad noradrenérgica durante el tratamiento en pacientes bipolares: independencia de los polimorfismos de la COMT. *Psiquiatr Biol*, 16 (6), 198–203.
- Basterreche, N., Zumárraga, M., Dávila, R., Arrúe, A., Zamalloa, M.I., Pinilla, E., Guimón, J., Anguiano, J.B. (2007). Bipolar patients with the COMT Val108/158Met genotype are psychotic or they will be in the near future. *The Seventh International Review of Bipolar Disorders*. Roma.
- Bilder, R.M., Volavka, J., Lachman, H.M., Grace, A.A. (2004). The COMT polymorphism: relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology*, 29, 1943–1961.
- Bowers M.B. (1993). Psychotic patients with increased plasma HVA and MHPG or increased HVA alone. *Biol Psychiatry*, 34, 584–586.
- Burch, E.A., Anton, R.F., Carson, W.H. (1994). Mood-congruent and incongruent psychotic depressions: are the same?. *J Affect Disord*, 31, 275–280.
- Davidson, M., Davis, K.L. (1987). A comparison of plasma homovanillic acid concentrations in schizophrenic patients and normal controls. *Arch Gen Psychiatry*, 20, 307–312.
- Dávila, R.; Zumárraga, M.; Andía, I.; Perea, K.; Friedhoff, A.J. (1987). Elevation of plasma homovanillic acid can be detected within four hours after initiation of haloperidol treatment. *Arch Gen Psychiatry*, 44 (9), 837–938.
- Dávila, R. (1989). Plasma HVA, neuroleptics and dopaminergic plasticity. *Biol Psychiatry*, 25, 1–3.
- Dávila, R., Zumárraga, M., Basterreche, N., Arrúe, A., Zamalloa, M.I., Anguiano, J.B. (2006). Influence of the catechol-O-methyltransferase Val108/158Met polymorphism on the plasma concentration of catecholamine metabolites and on clinical features in type I bipolar disorder. *J Affect Disord*, 92, 277–281.
- Ghaemi, S.N., Sachs, G.S., Chiou, A.M., Pandurangi, A.K., Goodwin, F.K. (1999). Is bipolar disorder still underdiagnosed?. *J Affect Disord*, 52, 135–144.
- Geller, B., Luby, J. (1997). Child and adolescent bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36, 1168–1176.
- Goodwin, F.K., Jamison, K.R. (1990). *Manic-Depressive Illness*. Oxford University Press, New York, N.Y.
- Gutierrez, B., Bertranpetit, J., Guillamant, R., Valles, V., Arranz, M.J., Kerwin, R., Fañanas, L. (1997). Association analysis of the catechol-O-methyltransferase gene and bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry*, 154, 113–115.
- Fenning, S., Bromet, E.J., Tanenberg, K.M. (1996). Mood-congruent versus mood-incongruent psychotic symptoms in first-admission patients with affective disorder. *J Affect Disord*, 37, 23–29.
- Hirschfeld, R.M.A., Williams, J.B.W., Spitzer, R.L., Calabrese, J.R., Flynn, L., Keck, P.E., Lewis, L., McElroy, S.L., Post, R.M., Rappaport, D.J., Russell, J.M., Sachs, G.S., Zajecka, J. (2000). Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *Am J Psychiatry*, 157, 1873–1875.
- Kaminski, R., Powchick, P., Warne, P.A., Goldstein, M., McQueeney, R.T., Davidson, M. (1990). Measurement of plasma homovanillic acid concentrations in schizophrenic patients. *Prog Neuro-Psychopharmacol and Biol Psychiatry*, 14, 271–87.
- Keck, P.E., McElroy, S.L., Rochussen, J., Altschuler, L.L., Nolen, W.A., Frye, M.A., Suppes, T., Denicoff, K.D., Kupka, R., Leverich, G.S., Rush, A.J., Post, R.M. (2003). Psychosis in bipolar disorder: phenomenology and impact on morbidity and course of illness. *Comprehensive Psychiatry*, 44, 263–269.
- Kunugi, H., Vallad, H.P., Hoda, F., Kirov, G., Gill, M., Aitchinson, K.J., Ball, D., Arranz, M.J., Murray, R.M., Collier, D.A. (1997). No evidence for an association of affective disorders with high or low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene. *Biol Psychiatry*, 42, 282–285.
- Meltzer, H.Y., Li, Z., Kaneda, Y., Ichikawa, J. (2003). Serotonin receptor: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol & Biol Psychiatry*, 27, 1159–1172.
- Peters, M., Maloteaux, J.M., Hermens, E. (2003). Distinct effect of amantadine and memantine on dopaminergic transmission in the rat striatum. *Neurosci Lett*, 343, 205–209.
- Seeman, P., Winshenker, D., Quirion, R., Srivastava, L.K., Bhardwaj, S.K., Grandy, D.K., Premont, R.T., Sotnikova, T.F., Boksa, P., El-Ghundi, M., O'dowd, B.F., George, S.R., Perreault, M.L., Mannisto, P.T., Robinson, S., Palmiter, R.D., Talleiro, T. (2005). Dopamine supersensitivity correlates with D2 high states, implying many paths to psychosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102, 3513–3518.
- Tohen, M., Tsuang, M.T., Goodwin, B.S. (1992). Prediction of outcome in mania by mood-congruent or mood-incongruent psychotic features. *Am J Psychiatry*, 149, 1580–1584.
- Tohen, M., Zarate, C.A., Hennen, J., Kaur Khalsa, H.M., Strakowski, S.M., Gebre-Medhin, P., Salvatore, P., Baldessarini, R.J. (2003). The Meehan-Harvard First-Episode Mania Study: prediction of recovery and first recurrence. *Am J Psychiatry*, 160, 2099–2107.
- Toni, C., Perugi, G., Mata, B., Madaro, D., Marenmani, I., Akiskal, H.S. (2001). Is mood-incongruent manic psychosis a distinct subtype?. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 251, 12–17.
- Weinberger, D.R., Egan, M.F., Bertolino, A., Callicot, J.H., Mattay, V.S., Lipska, B.K., Berman, K.F., Goldberg, T.E. (2001). Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 50, 825–844.
- Weinshilboum, R.M., Otterness, D.M., Szumlanski, C.L. (1999). Methylation pharmacogenetics: catechol-O-methyltransferase, thiopurine methyltransferase, and histamine N-methyltransferase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 39, 19–52.
- World Health Organization. (1992). Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death, revision 10 (ICD-10). World Health Organization, Ginebra.
- Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*, 133, 429–435.
- Young, L.T., Warsh, J.J., Kish, S.J., Shannak, K., Hornykeiwick, O. (1994). Reduced brain 5-HT and elevated NE turnover and metabolites in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 35, 121–127.
- Zumárraga, M., Dávila, R., Gonzalez-Torres, M.A., Anguiano, J. B., Zabaló, M. J., Basterreche, N., Arrúe, A., Zamalloa, M. I., Guimón, J. (2007). Inter- and intra-individual variability in the levels of plasma homovanillic acid in schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol & Biol Psychiatry*, 31, 713–719.