



# **ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS DE LA DEPRESIÓN EN PACIENTES CONSUMIDORES DE COCAÍNA**

**TESIS DOCTORAL**

M<sup>a</sup> Rocío Rodríguez Minguela

Directora y codirector: Marta Torrens Mèlich y Magí Farré Albaladejo

Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal

Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Barcelona

2015





DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA Y MEDICINA LEGAL PROGRAMA DE DOCTORADO EN  
PSIQUIATRÍA

TESIS DOCTORAL

Memoria presentada por la licenciada en Psicología María del Rocío Rodríguez Minguela para optar al título de doctora por la Universitat Autònoma de Barcelona en el programa de doctorado en Psiquiatría, bajo la dirección de la Doctora Marta Torrens Mèlich profesora titular de psiquiatría del Departament de Psiquiatria i Medicina Legal de la Facultat de Medicina de la UAB, y Directora del Programa de Adicciones, INAD, Parc de Salut Mar de Barcelona y del Grupo de investigación de Adicciones, en el Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM). Y el Doctor Magí Farré Albaladejo, Catedrático de Farmacología del Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona, y Jefe de Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, de Badalona.

M<sup>a</sup> Rocío Rodríguez Minguela

Marta Torrens Mèlich

Magí Farré Albaladejo

Firma:

Firma:

Firma:

Mayo 2015



*A mis abuelos (Manolo, María, Vicenta y Angel),*

*A mis padres (Manolo y M<sup>a</sup> Carmen),*

*A mis hermanos (David y Kike),*



## **Agradecimientos**

Después de cursar “las psicobios” y “psicobiología de la drogadicción” a lo largo de la carrera de Psicología se me fue quedando en el cuerpo un gusanillo por este tema. Hecho, por el que me trasladé a vivir a Barcelona (animada por el Dr. Gayoso, coordinador del curso de doctorado que estaba haciendo en ese momento, gracias por tu “empujón”). Después de probar trabajar en la investigación básica en el Departamento de Neurofarmacología del IIBB-CSIC (agradezco a Lupe y a Roser por darme la oportunidad de trabajar en el área de la neurofarmacología y aprender “del mundo de la poyata y de la experimentación animal”), me dí cuenta de dos cosas: quería hacer la tesis “con personas y no cortar las cabezas a las ratas ni trabajar con ellas” y quería que fuera una tesis relacionada con las adicciones.

Contacté con Marta para hacer el trabajo de investigación del master, me gustó todo lo que me contó sobre la PRISM, el TUS, depresiones...y surgió la oportunidad de trabajar con ella. ¡Qué ilusión me hizo, todo lo que quería se estaba dando!. Y al poco de comenzar en el IMIM, me presentó a Magí y todo se fraguó, para realizar la Tesis bajo la dirección de los dos.

La tesis es un trabajo que forma parte de un proyecto que se llama NEURO-DEP. La primera vez que me hablaron de él, me enamoré de la idea y a lo largo de todo el proceso de tesis me ido enamorando y desenamorando. Han sido 5 años cargados de diferentes emociones en las que destaco la alegría y la frustración que he ido aprendiendo a manejar en relación a la captación de pacientes y su implicación o no en la realización de las dos sesiones experimentales, el placer que he vivido en el contacto con el paciente y en el contacto con los diferentes dispositivos que han ayudado a que se realice esta tesis, y el intentar estar lo más atenta posible en ser ordenada en todo lo que tuviera que ver con este trabajo y con todo el proyecto en sí. Ahora me siento satisfecha, con la sensación de que he aprendido y me he empapado cognitiva y emocionalmente estos años y esto ha sido posible gracias a muchas personas implicadas de alguna manera en esta tesis:

En primer lugar quiero agradecer a mis directores, Marta y Magí por su generosidad en transmitir y enseñarme su conocimiento, por su apoyo, la paciencia y el calor que me han dado en nuestras reuniones en estos años (muchas, las recuerdo con cariño). También, a Marta, agradecerte tu forma de motivar y a Magí agradecerte tu cercanía y tu disponibilidad en cualquier momento.

En este trabajo han colaborado dos grupos de investigación: El grupo de investigación de Adicciones (incluyo también a los profesionales del INAD; CAS La Mina, CAS Barceloneta, CAS Fórum), y el grupo de investigación de Farmacología Clínica y Humana del Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM). Gracias a todos por vuestra disponibilidad, colaboración y ponérmelo en general, fácil. ¡Ha sido un gustazo y lujazo trabajar con dos equipos así!. Quiero destacar:

- Gail, Joan, Ferri y Judit lo primero que me sale es que os quiero (iba a borrar la frase pero no, ¡la dejo!). Ha sido un privilegio trabajar con vosotros, gracias por crear un ambiente en el despacho de cooperación, cariño, apoyo, y buen hacer. Gracias por compartir momentos nocencia/ciencia, ¡y los que nos quedan!.
- Gracias a Diana, mi compi de NEURO-DEP por ayudarme a concretar ideas, a aprender a ordenar, endulzarme la búsqueda de pacientes con caramelos de sabor raro y apoyo sobretodo en los últimos años.
- Gracias a Francina, Paola, Momo, Roser y Lili por los momentos compartidos, por las risas.
- Gracias al Dr. Vallecillo por hacerme huequitos entre paciente y paciente en temas NEURO-DEP con una sonrisa.
- Gracias al equipo de enfermería del CAS por su paciencia en los cambios de horarios de los pacientes para las pruebas médicas, y las llamadas de aviso cuando los pacientes me buscaban.
- Gracias a Chus por avisarme cuando un paciente aparecía por sorpresa o desaparecía.
- Gracias a las Farmacólogas/o, “Mis médicas y médico NEURO-DEP” (como me gusta llamaros cariñosamente): Esther, Clara, Cristina y Julián por aclararme dudas farmacológicas, por vuestra ayuda, por estar presentes en NEURO-DEP/no NEURO-DEP, por vuestro cariño, risas y complicidad.
- Gracias al equipo de enfermería de Farmacología, Esther, Clara, Marta y Soraya por vuestra afabilidad, el cariño recibido (que es mutuo), la disponibilidad y la ayuda antes, durante y después de las sesiones NEURO-DEP. ¡Echo de menos, el presentarme en vuestro despacho e intentar convencer a Esther de que me dé días para las sesiones bajo vuestra mirada y sonrisa cómplice, para después reírnos todas).

También quiero agradecer a otras personas que han colaborado de alguna manera en esta tesis: Joan R, Debora, Aída, Laura, Bouso, Raúl, Toni, Jordi F, Ben, María, Dr. García-Sevilla, Claudi, equipo CAS Sants, y a aquellos que se me haya olvidado nombrar.

Gracias a todos los pacientes, incluidos y excluidos que han participado en algún momento en la selección y/o sesión experimental. Gracias por su tiempo y por compartirse.

Y como no, agradecer a mis amigos quiénes me han acompañado y apoyado durante todos estos años en mis distintas experiencias, os quiero. Quiero resaltar a los que considero mi “familia de Barna”: Anna (Mi.li), Mau y Laura (¡familia de doctores!, Mau te tiro el ramo.); Leonor, Linda y Mau (mis monis y mi dador de abrazos preferido); Gabri, Alba, Raquel, Albert, Miky, Ana, Gerard, Esteve, Carles, David, Paulo, Llanos, Paola, Ola y M<sup>a</sup> José. A mis pucelanas/os: Eva, Ana, Bego, Raquel, Andrés, Yoly y Sheila y mis modernas/os queridas/os: Eri, Auxi, Laura, Carol, Patri, Allen, Nita, Sarita, Isi y Marcos. También a superToni.

Por último, agradecer a quiénes está dedicado este trabajo, a mis abuelos, a mis padres y hermanos, por ser y estar, por vuestro amor. Os quiero.

Agradecimientos: Institut Hospital del Mar d’Investigacions Mèdiques (IMIM) donde se han realizado cada una de las sesiones experimentales de esta tesis.



<b>1</b>	<b>RESUMEN .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>ABREVIATURAS: .....</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>7</b>
3.1	TRASTORNO POR USO DE SUSTANCIAS (TUS) Y DEPRESIÓN .....	7
3.1.1	Criterios diagnósticos .....	9
3.1.2	Epidemiología del trastorno por consumo de cocaína y la comorbilidad depresiva.....	15
3.1.3	Relevancia clínica .....	19
3.2	BASES NEUROBIOLÓGICAS COMUNES ENTRE T. POR USO DE COCAÍNA Y DEPRESIÓN .....	20
3.2.1	Mecanismos de la adicción .....	20
3.2.2	Mecanismos de la depresión.....	28
3.2.2.1	Hipótesis monoaminérgica.....	28
3.2.2.2	Hipótesis glutamatérgica.....	31
3.2.2.3	Hipótesis neurotrófica.....	32
3.2.2.4	Hipótesis neuroendocrina .....	33
3.2.2.5	Hipótesis inmunológica .....	35
3.2.3	Bases neurobiológicas comunes entre Trastorno por Dependencia de cocaína y la depresión.....	37
3.3	EL ESTRÉS COMO MECANISMO COMÚN ENTRE TUS Y DEPRESIÓN .....	40
3.3.1	Definición y aspectos relevantes del estrés .....	40
3.3.2	Implicación del estrés en la adicción.....	41
3.3.3	Eje hipotalámico–hipofisario-adrenal y su implicación en el Trastorno por Dependencia de cocaína y en el T. Depresivo.....	43
3.3.4	Papel del factor liberador de corticotropina (CRF) y su implicación en el Trastorno por Dependencia de cocaína y en la depresión.....	45
3.4	INDICADORES BIOLÓGICOS RELACIONADOS CON EL EJE HHA-TUS-DEPRESIÓN .....	49
3.4.1	Cortisol .....	49
3.4.2	$\alpha$ -amilasa .....	52
3.4.3	Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) .....	53
3.5	PRUEBA DE ESTRÉS, TEST TRIER SOCIAL (TTS) .....	56
3.5.1	Antecedentes y etiología.....	56
3.5.2	TTS en pacientes consumidores de sustancias .....	58
3.5.3	TTS en pacientes diagnosticados con depresión.....	60
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>65</b>
4.1	OBJETIVO GENERAL.....	65

4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	65
<b>5</b>	<b>HIPÓTESIS .....</b>	<b>67</b>
<b>6</b>	<b>SUJETOS Y MÉTODOS .....</b>	<b>69</b>
6.1	SUJETOS.....	69
6.1.1	Criterios de inclusión.....	69
6.1.2	Criterios de exclusión .....	69
6.2	TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	70
6.3	INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN.....	70
6.3.1	Cuestionarios.....	70
6.3.2	Características clínicas.....	74
6.3.2.1	Sociodemográficas e historia trastorno depresivo/ tratamiento farmacológico .....	74
6.3.2.2	Antecedentes psiquiátricos eje I y II.....	75
6.3.2.3	Características del consumo de cocaína .....	75
6.3.2.4	Otras características.....	75
6.4	VARIABLES EN LAS SESIONES EXPERIMENTALES.....	76
6.4.1	Bioquímicas .....	76
6.4.2	Fisiológicas.....	77
6.4.3	Clínicas.....	77
6.5	DISEÑO .....	77
6.5.1	Proceso de selección .....	78
6.5.2	Revisión psiquiátrica selección.....	78
6.5.2.1	Revisión médica selección.....	79
6.5.2.2	Sesión experimental.....	79
6.6	ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	83
<b>7</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>85</b>
7.1	CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA .....	86
7.2	COMPROBACIÓN DE NO DEPLECIÓN/DEPLECIÓN (No-TDA/TDA) .....	91
7.3	ESTANDARIZACIÓN DE LA PRUEBA TTS.....	93
7.3.1	Estandarización del TTS en controles.....	93
7.4	EFFECTO DEL TEST DE ESTRÉS EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE SUJETOS DESPUES DE No-TDA/TDA.....	97
7.4.1	Efecto del estrés en el cortisol (CORT) y diferencias entre los grupos de sujetos según sesión No-TDA/TDA. ....	97
7.4.2	Efecto en otras variables bioquímicas y diferencias entre los grupos de sujetos según sesión No-TDA/TDA .....	100

7.4.3	Efecto del estrés en las variables fisiológicas y diferencias entre los grupos de sujetos según sesión No-TDA/TDA.....	107
7.4.4	Efecto del estrés en las variables clínicas y diferencias entre los grupos de sujetos según sesión No-TDA/TDA.....	125
7.5	RESULTADOS DE LA IMPLICACIÓN DE LA CONDICIÓN NO-TDA/TDA EN CADA GRUPO DE SUJETOS EN LA RESPUESTA AL ESTRÉS .....	151
7.5.1	Efecto de las condiciones No-TDA/TDA en las variable cortisol y otras variables bioquímicas (ALF y BDNF) en la respuesta al estrés.....	151
7.5.2	Efecto de las condiciones No-TDA/TDA en las variables fisiológicas en la respuesta al estrés .....	155
7.5.3	Efecto de las condiciones No-TDA/TDA en las variables clínicas en la respuesta al estrés.....	160
<b>8</b>	<b>DISCUSION .....</b>	<b>169</b>
8.1	ESTANDARIZACIÓN TTS .....	170
8.2	RESPUESTA AL ESTRÉS DE LOS DISTINTOS GRUPOS AL TTS .....	171
8.2.1	Cortisol .....	171
8.2.2	$\alpha$ -amilasa y BDNF .....	173
8.2.3	Variables fisiológicas .....	174
8.2.4	Variables clínicas: ansiedad y tristeza .....	175
8.3	IMPLICACIÓN DEL TEST DE DEPLECIÓN TRIPTÓFANO SOBRE LA RESPUESTA AL ESTRÉS AGUDO PROVOCADO POR EL TTS EN CADA GRUPO.....	176
<b>9</b>	<b>LIMITACIONES.....</b>	<b>179</b>
<b>10</b>	<b>FUTUROS ESTUDIOS .....</b>	<b>181</b>
<b>11</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>183</b>
<b>12</b>	<b>ANEXOS .....</b>	<b>185</b>
12.1	ANEXO 1. INSTRUMENTOS.....	187
12.2	ANEXO 2. DOCUMENTOS SELECCIÓN. Consentimiento informado.....	219
12.2.1	Anexo Planning captación .....	235
12.3	ANEXO 3. DIETA BAJA EN TRIPTÓFANO .....	237
12.4	ANEXO 4. PROTOCOLO PRUEBA DE ESTRÉS TEST TRIER SOCIAL (TTS).....	239
<b>13</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>243</b>



## 1 RESUMEN

Objetivo: El objetivo general es determinar si existen diferencias neurobiológicas entre la depresión mayor primaria (DMP) y la depresión mayor inducida (DI) por cocaína en pacientes con Trastorno por Dependencia de cocaína. Las posibles diferencias se estudiarán a través del estudio de la respuesta al estrés y la implicación del sistema serotoninérgico.

Diseño: estudio experimental aleatorizado, doble-ciego, con tres grupos de pacientes y un grupo de controles sanos.

Sujetos: 54 sujetos: 20 controles sanos sin diagnóstico psiquiátrico, 15 pacientes diagnosticados de Trastorno por dependencia de cocaína y depresión mayor primaria (DSM-IV-TR) (COC+DMP), 9 pacientes diagnosticados de Trastorno por Dependencia de cocaína y depresión inducida por cocaína (DSM-IV-TR) (COC+DI) y 10 pacientes diagnosticados de Trastorno por Dependencia de cocaína (DSM-IV-TR) (COC).

Instrumentos y métodos: Selección: Diagnóstico psiquiátrico mediante PRISM, HRDS (depresión), escala de acontecimientos vitales estresantes (LSC-R), escala impulsividad de Barrat (BIS-II), STAI-E-R. Durante las sesiones experimentales: test de ansiedad-estado STAI-E y escalas analógicas visuales (tristeza, ansiedad, alerta, felicidad, molestias gástricas y mareo). Test funcionales: Test de estrés Trier Social (TTS) y Test de Depleción Aguda de Triptófano (No-TDA/TDA).

Variables:

- Bioquímicas: Concentraciones de cortisol y alfa-amilasa pancreática, concentraciones plasmáticas de BDNF y concentraciones plasmáticas de triptófano (ratio de las concentraciones de triptófano y aminoácidos competidores por atravesar la barrera hematoencefálica),
- Fisiológicas: frecuencia cardíaca (FC), presión arterial diastólica y sistólica (PAD y PAS), frecuencia respiratoria (FR) y temperatura (TEM).
- Clínicas: puntuaciones estado ansiedad, y puntuaciones en las escalas analógicas (tristeza, ansiedad, alerta, felicidad, molestias gástricas y mareo).

Resultados: Los controles mostraron diferencias significativas en las variables: FC, PAS, PAD, FR ( $p < 0,001$ ), TEM ( $p = 0,001$ ), cortisol ( $p = 0,004$ ) y STAI-E ( $p < 0,001$ ) entre el tiempo basal ( $T_0 = 0'$ ) y el inmediatamente posterior al TTS No-TDA ( $T = 13'$ ). Existiendo diferencias también, en casi todas las variables en la condición TTS en TDA. Con lo que se validó el Test de estrés Trier social (TTS). Además, todos los grupos de pacientes no mostraron diferencias significativas intragrupo en la variable cortisol entre el tiempo basal ( $T_0 = 0'$ ) y el inmediatamente posterior a la prueba de estrés ( $T = 13'$ ) ni tampoco mostraron diferencias en sus AUCs ( $0' - 43'$ ), correspondientes al período de cambio más agudo en la prueba de estrés, en cada una de las variables estudiadas en cada una de las condiciones. Existiendo diferencias intergrupos entre controles y pacientes COC+DMP; y entre controles y pacientes COC, en los AUCs de la FC en las dos condiciones TTS No-TDA ( $p = 0,011$ ) y TDA ( $P = 0,014$ ). También, se observaron diferencias entre los controles y los pacientes COC+DI en el TTS en TDA en la escala analógica visual tristeza EAV-TR ( $p = 0,038$ ). En todos los grupos estudiados (controles y pacientes) la prueba diferencia de medias T de student entre los AUCs para cada una de la diferentes variables condición TTS No-TDA vs TDA no muestra diferencias significativas excepto en alguna variable psicológica (sobre todo en controles).

Conclusiones: El TTS permite estudiar la respuesta al estrés en humanos; existiendo una activación de la respuesta del estrés a través de la activación bioquímica, fisiológica y psicológica en las dos condiciones de estrés en la mayoría de las variables en los controles sanos. Los tres grupos de pacientes muestran una respuesta aplanada al cortisol tras TTS y no hay diferencias entre ellos en el resto de variables relacionadas con el estrés. Hay diferencias en los AUCs  $0' - 43'$  en las dos condiciones del TTS en la variable FC entre el grupo control y COC y entre el grupo control y COC+DMP. En cuanto a la implicación del sistema serotoninérgico: El Test de no depleción/depleción aguda de triptófano (No-TDA/TDA) no afecta a la respuesta del estrés en casi ninguna de las variables.

## 2 ABREVIATURAS:

- *A*: Subescala del ARCI, "Amphetamine".
- *ABL*: amígdala basolateral.
- *ACTH*: Hormona adrenocorticotropa.
- *AD*: Dimensión del TCI-R, autodirección.
- *ALF*:  $\alpha$ -amilasa.
- *AMPA*: Receptor AMPA, (glutamato).
- *ANOVA*: Análisis de la varianza.
- *ARCI*: Addiction Research Centre Inventory, Lamas.
- *AT*: Dimensión del TCI-R, autotrascendencia.
- *ATV*: Área tegmental ventral.
- *AUC*: Área bajo la curva.
- *Barrera hemat*: Barrera hematoencefálica.
- *BN*: Dimensión del TCI-R, búsqueda de novedad.
- *BDNF*: Factor neurotrófico derivado del cerebro.
- *BG*: Subescala del ARCI "Benzedrine Group".
- *BIS-II*: Escala de impulsividad de Barrat.
- *C*: Dimensión TCI-R, cooperación.
- *CAMP (AMPC)*: Secuencia de ADN llamada "elementos de respuesta".
- *CAS*: Centro asistencial de drogodependencias.
- *CeA*: Núcleo central de la amígdala.
- *C<sub>max</sub>*: Concentraciones/puntuaciones máximas.
- *CNE*: Cama de los terminales del núcleo estriado.
- *COC*: Trastorno por Dependencia de cocaína.
- *COC+DI*: Trastorno por Dependencia de cocaína y trastorno depresivo inducido por cocaína.
- *COC+DMP*: Trastorno por Dependencia de cocaína y trastorno depresivo mayor.
- *COMT*: Catecol-O-metiltransferasa.
- *CORT*: Cortisol.
- *CPF*: Córtex prefrontal.
- *CREB*: Factor de transcripción.
- *CRF*: Factor liberador de corticotropina.

- *DA*: Dopamina.
- *DI*: Depresión mayor inducida.
- *DM*: Depresión mayor.
- *DMP*: Depresión mayor primaria.
- *DR*: Dimensión del TCI-R, uso de la recompensa.
- *DSM-IV-TR*: Manual de diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales IV. Texto revisado.
- *EAVS*: Escalas analógicas visuales.
- *EAV-AL*: Escala analógica visual alerta.
- *EAV-AN*: Escala analógica visual ansiedad.
- *EAV-FEL*: Escala analógica visual felicidad.
- *EAV-IR*: Escala analógica visual irritabilidad.
- *EAV-MA*: Escala analógica visual mareo.
- *EAV-MG*: Escala analógica visual molestias gástricas.
- *EAV-TR*: Escala analógica visual tristeza.
- *ED*: Dimensión del TCI-R, evitación del daño.
- *EMCDDA*: Observatorio Europeo de Drogas y toxicomanías
- *FC*: Frecuencia cardíaca.
- *Fig*: Figura.
- *FR*: Frecuencia respiratoria.
- *GABA*: Ácido gamma-aminobutírico.
- *GLU*: Glutamato.
- *GPCRs*: Receptores acoplados a proteínas G.
- *HARS/HAM-A*: Test de ansiedad Hamilton.
- *HDRS/HAM-D*: Test de depresión Hamilton.
- *HHA*: Eje hipotálamo-hipofisario-adrenal.
- *IDO*: Indolamina 2 3 dioxigenasa.
- *IL*: Interleucina: IL-1, IL-1 $\beta$ , IL-4 IL-6.
- *IMIM*: Institut Hospital del Mar d'investigacions mediques.
- *IFN- $\gamma$* : *Interferon gamma*.
- *ISRS*: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.
- *LSC-R*: Escala de acontecimientos vitales estresantes de Wolfe.
- *LSD*: Subescala del ARCI, LSD.
- *M*: Media

- *MAO*: Monoamino-oxidasas.
- *MAO-A*: Receptor monoamino-oxidasa A.
- *NA*: Noradrenalina.
- *NAC*: Núcleo accumbens.
- *NESARC*: National Epidemiological Survey of Alcohol and Related Conditions.
- *NK*: Células “Natural Killer”.
- *NMDA*: N-metil-D-aspartato
- *MBG*: Subescala del ARCI llamada Morphine-Benzedrine Group.
- *mRNA*: Ácido ribunucleico.
- *P*: Dimensión del TCI-R, persistencia.
- *p*: Probabilidad.
- *Pa*: Núcleo paraventricular.
- *PAD*: Presión arterial diastólica.
- *PAS*: Presión arterial sistólica.
- *PCAG*: Subesala del ARCI “Pentobarbital-Chlorpromazine-Alcohol Group”.
- *PRISM*: Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders.
- *SD*: Desviación estándar.
- *SNC*: Sistema nervioso central.
- *SPSS*: Statistics for Windows.
- *STAI-E*: Test de ansiedad estado, Spielberger.
- *STAI-R*: Test de ansiedad rasgo, Spielberger.
- *T*: Tiempo.
- *TCI-R*: Test de personalidad de Cloninger revisado.
- No-TDA/TDA: Test de depleción aguda triptófano.
- *TDAH*: T.Déficit de atención e hiperactividad.
- *TEM*: Temperatura.
- *TNF- $\alpha$* : Factor de necrosis tumoral alfa.
- *TPH*: Triptófano hidroxilasa.
- *TPH<sub>1</sub>*: Receptor triptófano hidroxilasa 1.
- *TPH<sub>2</sub>*: Receptor triptófano hidroxilasa 2.
- *TPPg*: Núcleo tegmental pedúnculo pontino.
- *TrK B*: Receptor tirosina quinasa B.
- *TRMg*: Núcleo tegmental rostromedial mesopontino.
- *TRP*: Triptófano.

- *TTS*: Test de estrés agudo Trier Social.
- *TUS*: Trastorno por uso de sustancias.
- *Ucn*: Urocortina.
- $\Sigma$ *LNNAs*: Sumatorio de aminoácidos competidores por atravesar la barrera hematoencefálica: Leucina, fenilalanina, isoleucina, tirosina y valina.
- *5HIAA*: Ácido 5-hidroindolacético.
- *5-HT*: Serotonina o 5-hidroxitriptamina.
- *5-HT<sub>2A</sub>*: Receptor de serotonina 2A.
- *5-HTTLPR*: Transportador de serotonina ligado a una región polimórfica

### 3 INTRODUCCIÓN

#### 3.1 TRASTORNO POR USO DE SUSTANCIAS (TUS) Y DEPRESIÓN

El *Trastorno por uso de sustancias (TUS) con otra comorbilidad psiquiátrica, también denominado Patología Dual*, se define por la existencia simultánea de un trastorno adictivo y otro trastorno mental, o la intersección de ambas disfunciones. Es un término que se acerca al modelo de vulnerabilidad genética y biológica que corresponde a diferentes fenotipos psicopatológicos (Szerman, 2009).

En patología dual, la asociación entre Depresión Mayor (DM) y trastorno por uso de sustancia (TUS) es una de las más frecuentes, describiéndose prevalencias de esta asociación entre el 12-80% según si la población ha sido evaluada en población general o clínica (Levin et al, 2008; Compton et al, 2007; Conner et al, 2008; Torrens et al, 2011). Los individuos con depresión mayor (DM) tienen mayor vulnerabilidad para el desarrollo de TUS, y los pacientes con TUS, tienen mayor riesgo de presentar DM a lo largo de la vida, si se compara con muestras de población general (Brady & Sinha, 2005). La revisión de la literatura científica muestra que la concurrencia de estas dos patologías es un indicador de gravedad. Cuando la adicción y la DM se presentan conjuntamente existe un peor curso clínico, una menor respuesta al tratamiento y un peor pronóstico para ambas patologías (Hasin et al, 2002; Martin-Santos et al, 2006; Compton et al, 2007). En la práctica clínica, uno de los factores importantes para el abordaje de esta comorbilidad psiquiátrica es determinar la relación entre DM y el TUS. Averiguar si la DM es primaria (o independiente) o bien está inducida por la sustancia de abuso es fundamental tanto por sus implicaciones pronósticas como por la estrategia terapéutica a seguir (Nunes y Levin, 2004, Torrens et al, 2005, 2011).

Actualmente hay tres hipótesis principales que intentan explicar la relación de los trastornos duales (Figura 1):

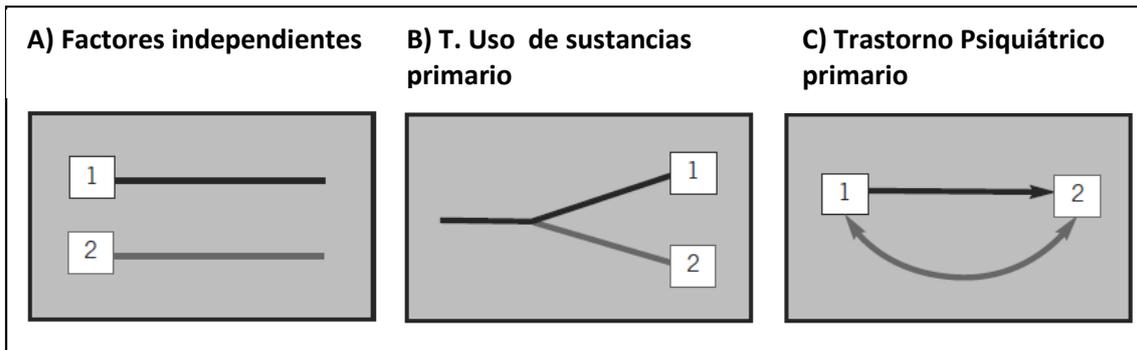


Fig. 1. Explicación de las diferentes hipótesis de los trastornos duales (Torrens et al, 2009).

- *Hipótesis de dos o más factores independientes entre sí.* De acuerdo con esta hipótesis cada uno de los trastornos, TUS y DM, tienen cursos clínicos diferentes y tratamientos independientes; y puede explicarse por:
  - Modelo de independencia biológica: ambos trastornos son independientes.
  - Modelo del factor común: ambos trastornos son consecuencia de los mismos factores predisponentes (estrés, influencias genéticas, etc).
- *Hipótesis del trastorno por uso de sustancias primario.* En esta hipótesis, el TUS influye en el desarrollo de la DM y una vez instaurada la DM, ésta se desarrolla con curso independiente. De acuerdo con esta hipótesis, la administración repetida de sustancias de abuso provoca cambios neurobiológicos mediante mecanismos neuroadaptativos, que tienen elementos comunes a las alteraciones que ocurren en la depresión.
- *Hipótesis del trastorno psiquiátrico primario.* En esta hipótesis, el TUS se desarrolla posteriormente para mitigar los problemas/síntomas que aparecen durante la DM. Si bien se pensaba que mediante la resolución de la DM, el TUS desaparecería, los estudios recientes no lo corroboran.

Finalmente, otros posibles factores de confusión son la existencia de síntomas compartidos en el TUS y la DM, lo cual puede incrementar el riesgo de un diagnóstico erróneo de depresión comórbida (Torrens et al, 2011a).

La heterogeneidad de la naturaleza de la relación entre el TUS y la DM subraya la importancia de identificar los diferentes diagnósticos para conseguir un tratamiento efectivo. En este sentido, los criterios del DSM-IV (Manual de diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, APA, 2000), DSM-IV-TR (APA, 2000) y más recientemente los del DSM-5 (APA, 2013)

han enfatizado la consideración de tres categorías de síntomas para facilitar un diagnóstico preciso en la relación entre TUS y la Depresión:

- *Efectos esperados de las sustancias:* corresponden a los síntomas considerados habituales que aparecen como consecuencia de la intoxicación o la abstinencia de una sustancia.
- *Depresión inducida por sustancias:* en este caso, los síntomas depresivos que permiten el diagnóstico de depresión, aparecen durante la intoxicación aguda o la abstinencia pero son considerados como excesivos en relación con los que suelen aparecer en los síndromes de intoxicación o abstinencia por una sustancia y duran como máximo dos semanas.
- *Depresión Mayor Primaria:* los síntomas que permiten el diagnóstico de depresión no son inducidos por sustancias ni debidos a ninguna otra enfermedad médica.

### 3.1.1 Criterios diagnósticos

A continuación se describen los trastornos relacionados El Manual de Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IVTR) establece como criterios para **los trastornos relacionados con sustancias (cocaína):**

- *Criterios para la dependencia de sustancias:* Un patrón desadaptativo de consumo de la sustancia que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativo, expresado por tres (o más) de los ítems siguientes en algún momento de un período continuado de 12 meses:
  - A. Tolerancia, definida por cualquiera de los siguientes ítems:
    - Una necesidad de cantidades marcadamente crecientes de la sustancia para conseguir la intoxicación o el efecto deseado.
    - El efecto de las mismas cantidades de sustancia disminuye claramente con su consumo continuado.
  - B. Abstinencia, definida por cualquiera de los siguientes ítems:
    - El síndrome de abstinencia característico para la sustancia (v. Criterios A y B de los criterios diagnósticos para la abstinencia de sustancias específicas).
    - Se toma la misma sustancia (o una muy parecida) para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.
      1. La sustancia es tomada con frecuencia en cantidades mayores o durante un período más largo de lo que inicialmente se pretendía.

2. Existe un deseo persistente o esfuerzos infructuosos de controlar o interrumpir el consumo de la sustancia.
3. Se emplea mucho tiempo en actividades relacionadas con la obtención de la sustancia (p. ej., visitar a varios médicos o desplazarse largas distancias), en el consumo de la sustancia (p. ej., fumar un pitillo tras otro) o en la recuperación de los efectos de la sustancia.
4. Reducción de importantes actividades sociales, laborales o recreativas debido al consumo de la sustancia.
5. Se continúa tomando la sustancia a pesar de tener conciencia de problemas psicológicos o físicos recidivantes o persistentes, que parecen causados o exacerbados por el consumo de la sustancia (p. ej., consumo de la cocaína a pesar de saber que provoca depresión, o continuada ingesta de alcohol a pesar de que empeora una úlcera).

– *Criterios para el abuso de sustancias:*

- A. Un patrón desadaptativo de consumo de sustancias que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos, expresado por uno (o más) de los ítems siguientes durante un período de 12 meses:
  1. Consumo recurrente de sustancias, que da lugar al incumplimiento de obligaciones en el trabajo, la escuela o en casa (p. ej., ausencias repetidas o rendimiento pobre relacionados con el consumo de sustancias; ausencias, suspensiones o expulsiones de la escuela relacionadas con la sustancia; descuido de los niños o de las obligaciones de la casa).
  2. Consumo recurrente de la sustancia en situaciones en las que hacerlo es físicamente peligroso (p. ej., conducir un automóvil o accionar una máquina bajo los efectos de la sustancia).
  3. Problemas legales repetidos relacionados con la sustancia (p. ej., arrestos por comportamiento escandaloso debido a la sustancia).
  4. Consumo continuado de la sustancia, a pesar de tener problemas sociales continuos o recurrentes o problemas interpersonales causados o exacerbados por los efectos de la sustancia (p. ej., discusiones con la esposa acerca de las consecuencias de la intoxicación, o violencia física).
- B. Los síntomas no han cumplido nunca los criterios para la dependencia de sustancias de esta clase de sustancia.

– Criterios para el diagnóstico de Intoxicación por cocaína:

- A. Consumo reciente de cocaína.
- B. Cambios psicológicos o comportamentales desadaptativos clínicamente significativos (p. ej., euforia o afectividad embotada; aumento de la sociabilidad; hipervigilancia; sensibilidad interpersonal; ansiedad; tensión o cólera; comportamientos estereotipados; deterioro de la capacidad de juicio, o deterioro de la actividad laboral o social) que se presentan durante, o poco tiempo después, del consumo de cocaína.
- C. Dos o más de los siguientes signos, que aparecen durante o poco tiempo después del consumo de cocaína:
  - 1. Taquicardia o bradicardia.
  - 2. Dilatación pupilar.
  - 3. Aumento o disminución de la tensión arterial.
  - 4. Sudoración o escalofríos.
  - 5. Náuseas o vómitos
  - 6. Pérdida de peso demostrable
  - 7. agitación o retraso psicomotores
  - 8. Debilidad muscular, depresión respiratoria, dolor en el pecho o arritmias cardíacas.
  - 9. Confusión, crisis comiciales, discinesias, distonías o coma
- D. Los síntomas no se deben a enfermedad médica si se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental.

– Criterios para el diagnóstico de la abstinencia de cocaína:

- A. Interrupción (o disminución) del consumo prolongado de abundantes cantidades de cocaína.
- B. Estado de ánimo disfórico y dos (o más) de los siguientes cambios fisiológicos que aparecen pocas horas o días después del Criterio A:
  - 1. Fatiga.
  - 2. Sueños vividos y desagradables
  - 3. Insomnio o hipersomnia
  - 4. Aumento del apetito
  - 5. Retraso o agitación psicomotores.

C. Los síntomas del Criterio B causan un malestar clínicamente significativo o un deterioro de la actividad laboral, social o de otras áreas importantes de la actividad del sujeto.

D. Los síntomas no son debidos a enfermedad médica ni se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental.

En cuanto al **Trastorno depresivo mayor**, el DSM-IV-TR, lo define como:

#### Episodio Depresivo mayor

A. Presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas durante un período de 2 semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe ser (1) estado de ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o de la capacidad para el placer.

Nota: No incluir los síntomas que son claramente debidos a enfermedad médica o las ideas delirantes o alucinaciones no congruentes con el estado de ánimo.

(1) Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto (p. ej., se siente triste o vacío) o la observación realizada por otros (p. ej., llanto).

Nota: En los niños y adolescentes el estado de ánimo puede ser irritable.

(2) Disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día (según refiere el propio sujeto u observan los demás).

(3) Pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso (p. ej. un cambio de más del 5 % del peso corporal en 1 mes), o pérdida o aumento del apetito casi cada día.

Nota: En niños hay que valorar el fracaso en lograr los aumentos de peso esperables.

(4) Insomnio o hipersomnia casi cada día.

(5) Agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día (observable por los demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar enlentecido).

(6) Fatiga o pérdida de energía casi cada día.

(7) Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no los simples autorreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo).

(8) Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (ya sea una atribución subjetiva o una observación ajena).

(9) Pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse.

B. Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto.

C. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

D. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) o una enfermedad médica (p. ej., hipotiroidismo).

E. Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo (p. ej., después de la pérdida de un ser querido), los síntomas persisten durante más de 2 meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.

**El trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias** definido por el DSM-IVTR:

- Criterios para el diagnóstico de trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias:
  - A. En el cuadro clínico predomina una notable y persistente alteración del estado de ánimo caracterizada por uno (o ambos) de los siguientes estados:
    - 1. Estado de ánimo depresivo o notable disminución de intereses o del placer en todas o casi todas las actividades.
    - 2. Estado de ánimo elevado, expansivo o irritable.
  - B. A partir de la historia clínica, la exploración física o los exámenes de laboratorio, hay pruebas de que 1 o 2:
    - 1. Los síntomas del Criterio A aparecen durante o en el mes siguiente a una intoxicación o abstinencia.
    - 2. El empleo de un medicamento está etiológicamente relacionado con la alteración.
  - C. La alteración no se explica mejor por la presencia de un trastorno del estado de ánimo que no sea inducido por sustancias. Las pruebas de que los síntomas no son atribuibles a un trastorno del estado de ánimo no inducido por sustancias pueden ser las siguientes: los síntomas preceden al inicio del consumo de la sustancia (o al consumo del medicamento); los síntomas persisten durante un período sustancial de tiempo (p. ej., alrededor de 1 mes) después del final de la abstinencia aguda o la intoxicación grave, o son claramente excesivos respecto a lo que sería esperable

dado el tipo o la cantidad de la sustancia utilizada o la duración de su uso; o hay otros datos que sugieren la existencia independiente de un trastorno del estado de ánimo no inducido por sustancias (p. ej., una historia de episodios depresivos mayores recidivantes).

- D. La alteración no aparece exclusivamente en el transcurso de un delirium.
- E. Los síntomas provocan malestar clínico significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

Este diagnóstico debe hacerse en lugar de un diagnóstico de intoxicación por sustancias o abstinencia de sustancias únicamente si los síntomas exceden de los normalmente asociados con el síndrome de intoxicación o abstinencia y cuando son de suficiente gravedad como para merecer una atención clínica independiente.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, se podría resumir el **Trastorno primario** como aquel que ocurre:

- Durante un período relevante de abstinencia o de consumo ocasional.
- Inicio dos semanas anteriores al inicio de un periodo de consumo excesivo de sustancias.
- Inicio durante el consumo excesivo pero continua al menos durante 4 semanas o más después que finalice el consumo.

En cuanto al **trastorno inducido**, es aquel que se presenta cuando:

- Se cumplen todos los criterios de trastorno según DSM-IV.
- El episodio se produce totalmente:
  - Durante un período de consumo de sustancias excesivo.
  - Durante las 4 semanas posteriores a la interrupción del consumo.
- Los síntomas son claramente excesivos respecto a los efectos esperados de la intoxicación/abstinencia.
- La sustancia consumida es relevante para el trastorno.

Se pueden observar las diferencias en cuanto a criterios en el caso del Trastorno depresivo mayor inducido por cocaína y en el Trastorno depresivo mayor primario/independiente en las siguientes figuras (Fig.2):

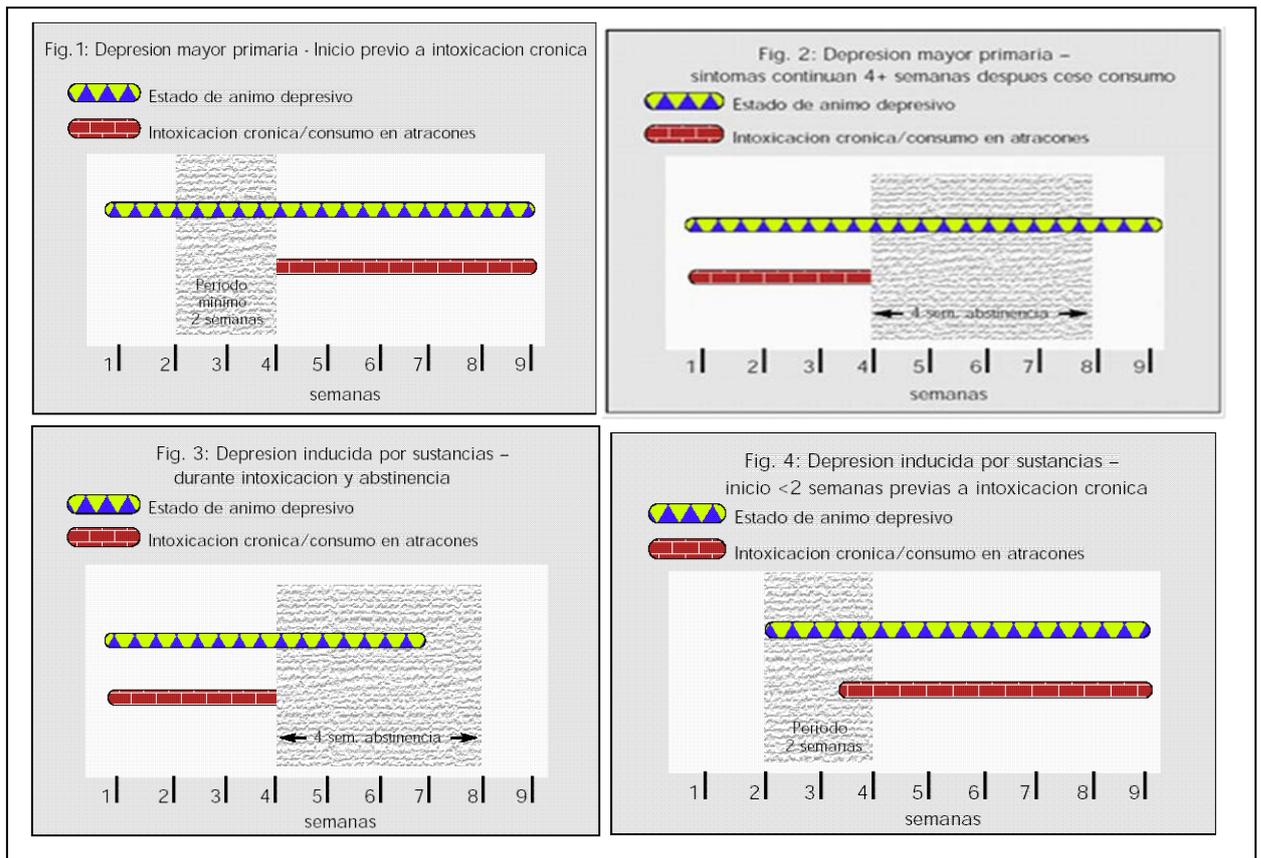
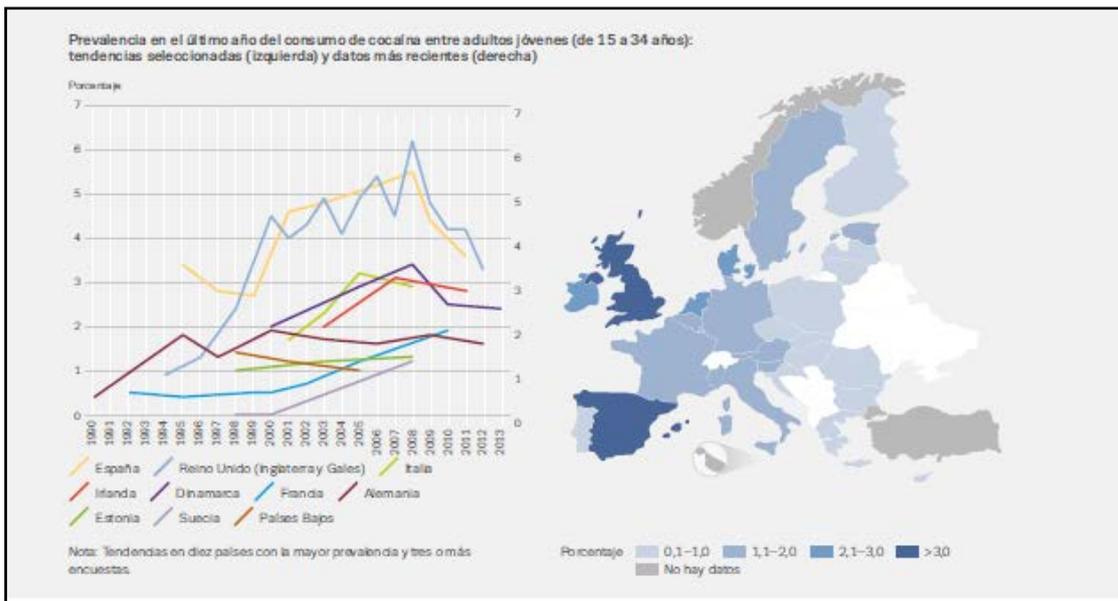


Fig. 2. Resumen de las diferencias existentes entre T. Depresivo mayor primario e inducido.

### 3.1.2 Epidemiología del trastorno por consumo de cocaína y la comorbilidad depresiva

La cocaína es la droga estimulante ilegal más consumida en Europa. El Observatorio Europeo de Drogas y toxicomanías (OEDT) (EMCDDA, 2014) estima en su informe del 2014 que en la Unión Europea 14, 1 millones de personas han consumido cocaína alguna vez en la vida (figura 3). Se estima que unos 2,2 millones de adultos jóvenes europeos de 15 a 34 años (el 1,7% de este grupo de edad) consumieron cocaína en el 2013 y así queda reflejado en la figura 3 y tabla 4.

El EMCDDA informa que en España en población general el porcentaje de personas que consumen cocaína a lo largo de la vida (15-64 años) es del 8,8% siendo junto a Reino Unido una de las prevalencias más altas (figura 3 y tabla 4).



**Fig. 3.** Prevalencia en el último año del consumo de cocaína entre adultos jóvenes (de 15 a 34 años): tendencias seleccionadas (izquierda) y datos más recientes (derecha). Fuente: Informe sobre droga, tendencia y novedades 2014 (PNSD)

Por lo que es importante poner énfasis en las diferentes fases del consumo y en la escalada hacia el desarrollo de abuso y/o dependencia. Se estima que el 5-6% de los usuarios que consumen cocaína desarrollaran una dependencia en el primer año de utilización de la sustancia. La media de edad para el desarrollo de la dependencia comprende entre los 23-25 años y la estimación del primer consumo no abusivo entre los 21 y 22 años (Wagner et al, 2006; Araos et al, 2014).

## COCAÍNA

País	Estimaciones de la prevalencia			Indicador de la demanda de tratamiento, droga principal			
	Población general		Población escolar	Consumidores de cocaína en % del total de consumidores que inician tratamiento		% de consumidores que se administran la droga por vía parenteral (vía principal de administración)	
	A lo largo de la vida, adultos (15-64)	En los últimos doce meses, adultos jóvenes (15-34)	A lo largo de la vida, escolares (15-16)	Consumidores que inician tratamiento	Consumidores que inician tratamiento por primera vez	Consumidores que inician tratamiento	Consumidores que inician tratamiento por primera vez
%	%	%	% (recuento)	% (recuento)	% (recuento)	% (recuento)	
Bélgica	–	2,0	4	15,3 (1 031)	16,3 (277)	7,4 (72)	2,2 (6)
Bulgaria	0,9	0,3	3	0,5 (9)	1 (3)	0 (0)	0 (0)
República Checa	2,3	0,5	1	0,2 (19)	0,2 (10)	0 (0)	0 (0)
Dinamarca	5,2	2,4	2	5,1 (193)	5,8 (84)	10,1 (17)	0 (0)
Alemania	3,4	1,6	3	6,1 (4 620)	6 (1 267)	–	–
Estonia	–	1,3	2	–	–	–	–
Irlanda	6,8	2,8	3	8,5 (654)	9,1 (297)	1,5 (9)	0 (0)
Grecia	0,7	0,2	1	4,1 (235)	4,2 (101)	19,4 (45)	8,9 (9)
España	8,8	3,6	3	40,4 (20 335)	42,5 (10 637)	1,9 (371)	0,9 (97)
Francia	3,7	1,9	4	6,4 (2 311)	4,1 (411)	9,9 (192)	4,1 (16)
Croacia	2,3	0,9	2	1,9 (147)	4,3 (48)	3,5 (5)	2,2 (1)
Italia	4,2	1,3	1	24,2 (7 299)	30 (4 187)	4,1 (282)	3,4 (134)
Chipre	1,3	0,6	4	12,1 (121)	6,2 (30)	2,5 (3)	0 (0)
Letonia	1,5	0,3	–	0,3 (6)	0,5 (2)	0 (0)	0 (0)
Lituania	0,9	0,3	2	–	–	–	–
Luxemburgo	–	–	–	12,6 (35)	–	39,4 (13)	–
Hungría	0,9	0,4	2	1,6 (62)	1,6 (41)	11,5 (7)	7,5 (3)
Malta	0,4	–	4	13,4 (251)	28 (74)	30,7 (75)	14,5 (10)
Países Bajos	5,2	2,4	2	26,5 (2 867)	21,7 (1 328)	0,1 (2)	0,1 (1)
Austria	2,2	1,2	–	8,3 (301)	10,2 (140)	6,5 (19)	1,5 (2)
Polonia	0,9	0,3	3	2,4 (69)	2,7 (31)	6,1 (4)	3,2 (1)
Portugal	1,2	0,4	4	10,5 (397)	14,4 (259)	3,6 (8)	1 (2)
Rumanía	0,3	0,2	2	1,2 (23)	1,9 (19)	0 (0)	0 (0)
Eslovenia	2,1	1,2	3	4,8 (25)	4,2 (8)	40 (10)	12,5 (1)
Eslovaquia	0,6	0,4	2	0,5 (11)	0,9 (9)	0 (0)	0 (0)
Finlandia	1,7	0,6	1	–	–	–	–
Suecia	3,3	1,2	1	1,8 (16)	–	0 (0)	–
Reino Unido	9,0	3,3	4	12,6 (13 787)	16,9 (6 887)	2,1 (279)	0,9 (58)
Turquía	–	–	–	1,7 (82)	2 (50)	0 (0)	0 (0)
Noruega	–	–	1	0,8 (67)	–	0 (0)	–
<b>Unión Europea</b>	<b>4,2</b>	<b>1,7</b>	<b>–</b>	<b>14,3 (54 824)</b>	<b>18,4 (26 150)</b>	<b>3 (1 413)</b>	<b>1,5 (341)</b>
UE, Turquía y Noruega	–	–	–	13,9 (54 973)	18,1 (26 200)	3 (1 413)	1,5 (341)

Figura 4. Prevalencia consumo de cocaína europeo. (EMCDDA, 2014). Fuente: Informe Europeo sobre drogas: datos y estadísticas en línea.

EL National Epidemiological Survey of Alcohol and Related Conditions (NESARC) refiere que el 60% de adultos que buscan tratamiento para el trastorno por uso de sustancias presentan trastornos del humor o ansiedad (Sacks et al, 2008).

Existe cierta variabilidad en los estudios de la prevalencia de la concurrencia de trastornos por consumo de sustancias y otras psicopatologías dependiendo de la muestra. Tomando como muestra la población general y las muestras clínicas, es elevada en torno al 15-80% en algunos

estudios (Conner et al, 2009; Torrens et al, 2011) y en otro entre un 42-63% (comunidad terapéutica y población ambulatoria) respectivamente (Araos et al, 2014). En un estudio realizado en consumidores de heroína, el 100% habían consumido cocaína y el 67,6% la habían consumido, al menos una vez a la semana (Rodríguez-Llera et al, 2006). Chen y colaboradores (2011), afirman en un estudio de prevalencia de TUS y comorbilidad que el trastorno del estado de ánimo y los trastornos de ansiedad son los trastornos más frecuentes. Torrens y colaboradores (2011b) señalan en un estudio con población consumidora de diferentes sustancias, que en el caso de consumidores de cocaína la comorbilidad con depresión primaria es mayor que la comorbilidad con depresión inducida por la cocaína (fig.5).

En España se han realizado diferentes estudios que demuestran prevalencias altas en relación a la comorbilidad entre el consumo de cocaína y los trastornos del estado de ánimo. Entre ellos, destacan:

- La Asociación Española de Patología Dual se estima que casi un tercio de los pacientes con patología dual de la comunidad de Madrid (29%) presentan criterios diagnósticos de episodio depresivo mayor, existiendo una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de riesgo de suicidio y patología dual (41 % frente al 14% no duales;  $p < 0,0001$ ) (Torrens & Martínez-Sanvisens, 2009).
- En un estudio realizado en Barcelona en 139 consumidores de cocaína que no estaban en tratamiento, el 73% tenían un trastorno por uso de cocaína y de ellos, el 17 % tenían o habían tenido algún episodio depresivo mayor y el 11% algún episodio depresivo inducido. (Herrero et al, 2008).
- En otro estudio realizado en consumidores de cocaína que solicitaban tratamiento ambulatorio, encontraron una prevalencia de comorbilidad psicopatológica a lo largo de la vida del 62%. Destacando los trastornos del estado de ánimo (35%), seguidos de los trastornos de ansiedad (23%) y los trastornos de personalidad (en torno al 20% tanto del trastorno de personalidad antisocial como del trastorno límite de personalidad). Entre los trastornos del estado de ánimo fueron más frecuentes los inducidos, mientras que en los trastornos de ansiedad, los primarios fueron los más relevantes (Araos et al, 2014).

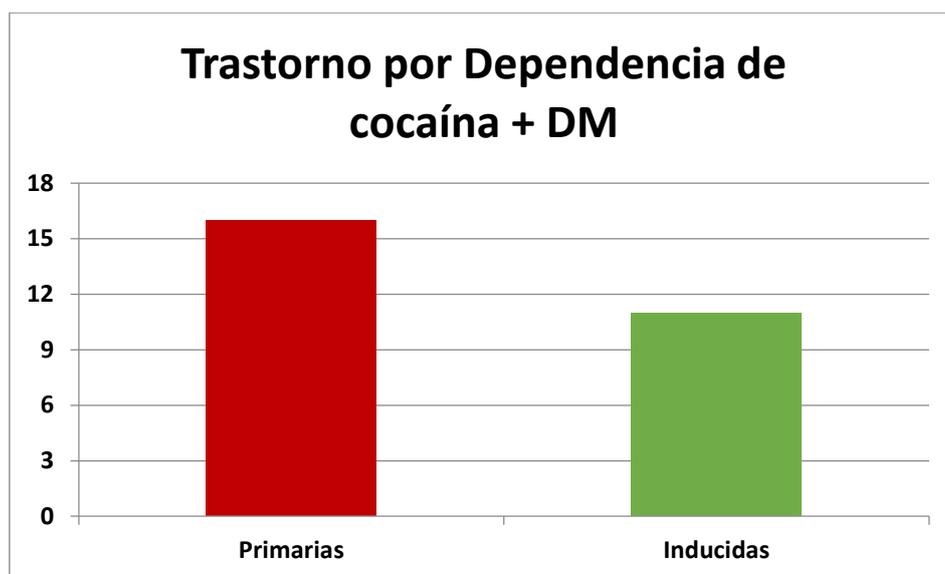


Figura 5. Estudio comorbilidad psiquiátrica en consumidores de sustancias ilícitas (Torrens et al, 2011b).

La variabilidad observada entre estas prevalencias podría atribuirse, por un lado a las variaciones en las tendencias de la población debido a la disponibilidad de la sustancia en cada momento, y por otro, a las diferencias en el proceso de muestreo. En cualquier caso, y considerando los datos de forma global se puede concluir que la prevalencia de comorbilidad entre pacientes consumidores de cocaína es muy elevada (Araos et al, 2014).

Los trastorno del estado de ánimo y ansiedad son los más frecuentes en población con TUS (Staiger et al, 2011, Chen et al, 2011, Araos et al, 2014). Se ha observado que la prevalencia del trastorno por dependencia de cocaína con trastorno del estado de ánimo comórbido es mayor en mujeres (33%) que en hombres (19%) (Chen et al, 2011).

### 3.1.3 Relevancia clínica

La disminución de la productividad y el bajo rendimiento en el trabajo, las dificultades neuropsicológicas, infección por VIH, y VHC, disfunción social, violencia, prisión, pobreza; además de menor probabilidad de recuperación, menores resultados en el tratamiento y pobre calidad de vida, son variables que están asociadas con la comorbilidad de un TUS con trastornos del eje I y del eje II (Hasin et al, 2002; Brady & Shina, 2005; Compton et al, 2007; Fiedler et al, 2012).

Esto hace que los pacientes con depresiones asociadas al consumo de sustancias sean objetivo clave de diagnóstico y tratamiento por los riesgos añadidos que conllevan (Torrens et al, 2011a). Aumentando así, el interés en la detección temprana de los trastornos

psicopatológicos asociados al consumo de cocaína, es necesario para optimizar la asistencia sanitaria y mejorar el pronóstico (Araos et al, 2014).

Existen diferentes metaanálisis que evalúan la eficacia de los antidepresivos en el tratamiento de la depresión comorbida en los TUS (Nunes y Levin 2004; Torrens et al 2005; Zhou et al, 2014). Sus resultados destacan como los antidepresivos no son igual de eficaces para tratar la depresión comórbida. Siendo necesario destacar la importancia de un buen diagnóstico a priori.

Hasta ahora diferentes investigaciones han demostrado que se ha de continuar estudiando el TUS comórbido con depresión porque:

- La depresión está asociado a un curso desfavorable del TUS (Hasin et al, 2002; Levin et al, 2008; Conner et al, 2008, Samet et al, 2013).
- TUS más depresión mayor probabilidad de intentos de suicidio (Conner et al, 2014; Aharonovich et al, 2002).
- La administración repetida de algunas sustancias de abuso causan depresión.
- La depresión es un factor de riesgo para el desarrollo del TUS:
  - La hipótesis de la automedicación: El TUS se desarrolla para mitigar la sintomatología que acompaña a la depresión.
  - Marginalización social.
  - TUS y depresión comparten factores de riesgo como acontecimientos vitales estresantes y vulnerabilidad genética.

Con lo que parece necesario no solo continuar con resaltando la importancia de buen diagnóstico primario e inducido si no continuar estudiando diferentes indicadores biológicos posibles entre estos dos trastornos.

## **3.2 BASES NEUROBIOLÓGICAS COMUNES ENTRE T. POR USO DE COCAÍNA Y DEPRESIÓN**

### **3.2.1 Mecanismos de la adicción**

La adicción a sustancias de abuso es un trastorno crónico con tendencia a la recaída en el que persisten las conductas compulsivas de búsqueda de la sustancia y de ingesta, a pesar de las consecuencias negativas que provoca (Camí & Farré, 2003). La adicción, tiene aspectos del trastorno del control de impulsos y del trastorno compulsivo. El trastorno de control de impulsos se caracteriza por un incremento en la sensación de tensión excitación/arousal antes de realizar un acto impulsivo y que una vez realizado, se vive como placentero o gratificante. El

control de impulsos está relacionado con los refuerzos positivos. El trastorno compulsivo se caracteriza por la ansiedad y el estrés que se vive antes de cometer un acto repetitivo y compulsivo, y el alivio del estrés, tras la realización del acto. Los trastornos compulsivos se asocian con refuerzos negativos (Koob & Le Moal, 2005). El colapso impulsividad-compulsividad provoca el ciclo de la adicción compuesto por tres estados: la intoxicación/atracón (“binge”), abstinencia (retirada de la sustancia)/afectos negativos asociados con la retirada y preocupación/anticipación (“craving”) (koob & Le Moal, 1997). Estas tres etapas, interactúan en el individuo consumidor de sustancias, convirtiéndose en más intensas hasta llegar al estado patológico conocido como adicción (Koob & Le Moal, 2005).

1. Intoxicación/atracón (“binge”): Existen distintas teorías en relación al inicio en el consumo de sustancias de abuso, las más frecuentes hipotetizan que son por sus propiedades hedónicas, reforzantes y otras teorías sugieren que es por conformismo social.
2. Abstinencia (retirada de la sustancia)/afectos negativos asociados con la retirada: Dependen de la cronicidad o frecuencia del abuso y de las propiedades de la sustancia. Aun así, todas las sustancias de abuso están asociadas con un síndrome de abstinencia motivacional caracterizado por disforia, irritabilidad, distrés, y dificultades para dormir que persisten, incluso después de una abstinencia prolongada. La neurobiología de la abstinencia aguda es distinta de la abstinencia prolongada o motivacional y todas ellas contribuyen a la recaída (Koob & Volkow, 2010b).
3. Preocupación/anticipación (“craving”): Provocado por el aumento de la sensibilidad a señales condicionadas a la sustancia de abuso (Koob & Zorrilla, 2010a). “El craving” es un elemento clave para la recaída al consumo de la sustancia de abuso en humanos. De tal manera que la adicción es definida como un trastorno crónico de recaídas (Koob, 2011).

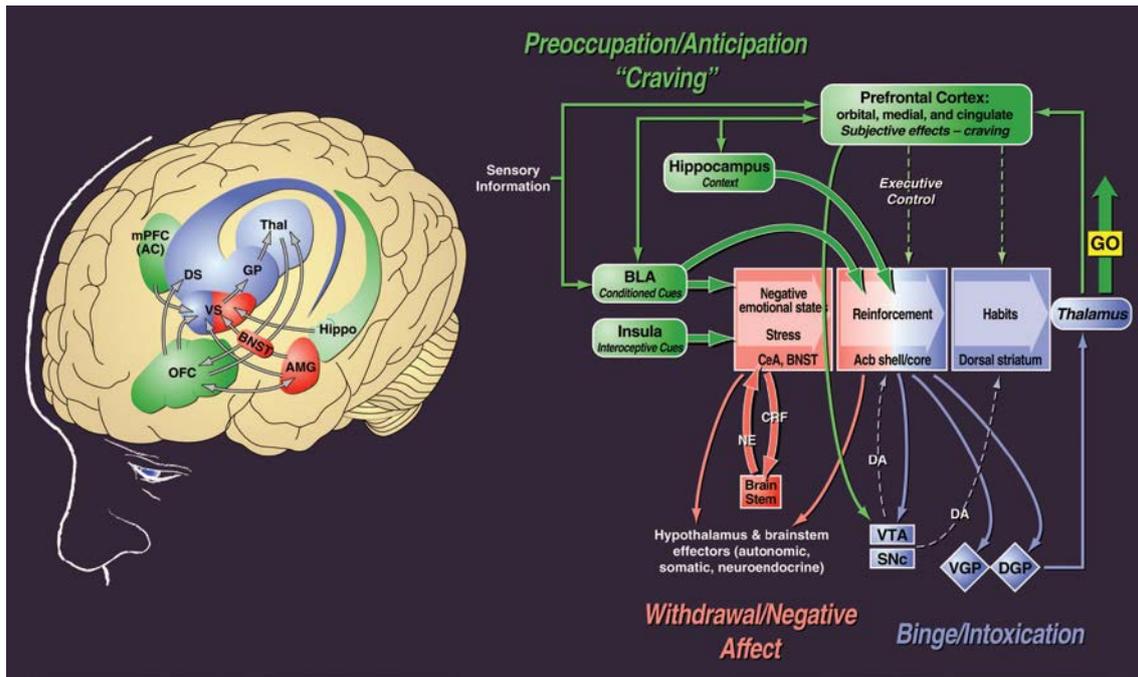


Figura 6. Etapas de la adicción y correlatos neurobiológicos (Koob, 2011).

A pesar de los diferentes mecanismos de acción y de los efectos farmacológicos, todas las sustancias de abuso tienen ciertos efectos comunes después de una exposición crónica a ellas (Nestler, 2005).

Por tanto, el ciclo neurobiológico de la adicción es el siguiente:

1. *El circuito relacionado con el estado de intoxicación/atracón ("binge")*: Los efectos del refuerzo de las sustancias de abuso, probablemente envuelven acciones con énfasis en el estriado ventral, en el sistema de recompensa de la amígdala extendida y en los inputs dopaminérgicos y opioides que proceden del área tegmental ventral (ATV) y del núcleo arqueado hipotalámico (Koob & Le Moal, 2008a). Las propiedades reforzantes de los psicoestimulantes dependen de la activación del sistema mesolímbico de la dopamina, pero la activación de este sistema no es necesariamente crítica para los efectos de refuerzo agudo de otras drogas de abuso. Todas las sustancias de abuso activan el sistema dopaminérgico mesolímbico pero la evidencia sugiere que ocurre un refuerzo independiente de la dopamina a nivel del núcleo accumbens (NAc). Sugiriendo múltiples inputs de activación para el circuito de reforzamiento en esa región de cerebro, implicando también al sistema serotoninérgico (Weisset al, 2001; Camí & Farré, 2003; Nestler et al, 2005; koob, 2011).

La cocaína y las anfetaminas activan la liberación de dopamina en el NAc y en la amígdala a través de acciones directas de los terminales dopaminérgicos (Koob et al, 2010b). El núcleo

central de la amígdala (CeA) tiene una función clave en el reforzamiento agudo de las sustancias de abuso. Un ejemplo sería el observado en las microinyecciones del receptor de dopamina D1 en CeA en ratas que bloquean la autoadministración de cocaína (Caine et al, 1995).

Los estimulantes causan a largo plazo una depresión neuronal en el NAc y reducen las respuestas postsinápticas glutamatérgicas. Así, se ha estudiado como la exposición crónica a cocaína, anfetaminas y nicotina causan un incremento de larga duración de la arborización dendrítica y de su densidad. Parece que estos cambios están mediados por  $\Delta$ FosB y sus genes diana (Nestler, 2005) y cabe destacar en el caso de la cocaína, el papel de su transportador para dicha liberación (Kalivas, 2007).

En relación a este tema, otros (Koob & Volkow, 2010b), enumeran una serie de cambios en el organismo a nivel bioquímico que se producen debido a la acción de recompensa de la sustancia:

- La liberación de dopamina en el NAc; en el caso de la cocaína, la anfetamina y la nicotina.
- La activación en el ATV (activación dopaminérgica) si los receptores son péptidos opioides y la activación NAc (independiente de la activación dopaminérgica) si son opiáceos.
- Activación del sistema GABA<sub>A</sub> en el NAc y en la amígdala cuando la sustancia es el alcohol.

Señalan también, que el núcleo accumbens está situado estratégicamente para recibir información límbica importante desde la amígdala, el córtex frontal, y el hipocampo, que podría convertirse en un mecanismo motivacional a través de estas conexiones con el sistema motor extrapiramidal. Es decir, se le ha dado un papel clave al NAc dentro de la acción de recompensa de la sustancia, siendo los papeles secundarios para el pálido ventral y el CeA.

Un estudio con microdiálisis en ratas, indica que la presentación de contingencias de un estímulo pareado con cocaína en un programa de reforzamiento de segundo orden provoca un incremento extracelular de niveles de dopamina en el estriado dorsal pero no en el NAc tras una intoxicación crónica de cocaína (Feltenstein & See, 2013). Una disociación anatómica parecida ocurre respecto al GABA, usando un agonista gabaérgico en un modelo contextual de búsqueda de la sustancia. Así, se observa una inactivación del estriado dorsolateral pero no del NAc (See et al 2007). Tras la estimulación eléctrica en el ATV, en ratas entrenadas a apretar la

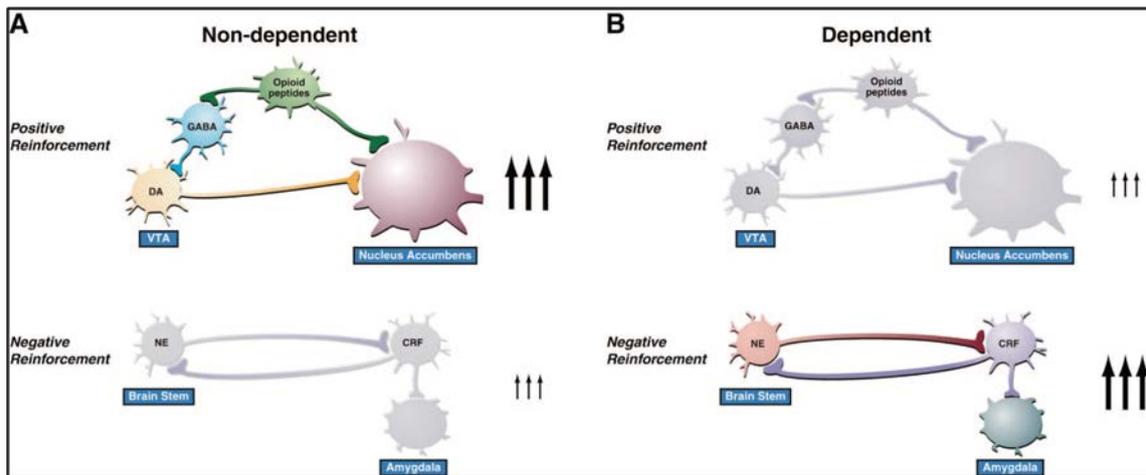
palanca para obtener cocaína intravenosa, se observa un aumento de la dopamina en el NAc (Phillips et al, 2003).

Otros elementos del circuito de recompensa de una sustancia de abuso son el pálido ventral y el estriado dorsal. El estriado dorsal parece que no juega un papel importante en los efectos de refuerzo de la sustancia de abuso (psicoestimulantes), en cambio, en el desarrollo de la conducta de búsqueda de la sustancia si es relevante (Koob, 2011). En humanos, el incremento de la DA dorsal pero no ventral en el núcleo estriado correlaciona positivamente con la inducción de craving con estímulos discriminativos asociados a la sustancia en pacientes con Trastorno por Dependencia a cocaína (Volkow et al, 2006). Estos datos sugieren que el estriado dorsal está envuelto en la mediación de conductas de búsqueda de la sustancia durante la transición de un consumo inicial voluntario a un consumo habitual y con la pérdida de control que es característica de la dependencia a una sustancia (Feltenstein & Seel, 2013).

Se hipotetiza que la conducta compulsiva de búsqueda de la sustancia, activa el circuito estriado ventral-pálido ventral-talámico-cortical que a su vez, pone en marcha al circuito dorsal-estriado-pálido-talámico-cortical (Vanderschuren & Everitt, 2005), influyendo los dos circuitos en la disminución de la función de recompensa y la activación del sistema del estrés cerebral en la amígdala extendida (Koob et al, 2010b). Lesiones en áreas corticales prefrontales debidas a un consumo prolongado, puede dar lugar a la persistencia de la conducta adictiva por producir déficits en la toma de decisiones y en control de la conducta. También, estas áreas contribuyen a la conducta de búsqueda de la sustancia debido al significado motivacional del estímulo conocido (sustancia de abuso), promoviendo la recaída en pacientes dependientes (Kalivas & Volkow, 2005; Feltenstein & See, 2013).

En estudios con animales, se observa como la exposición repetida a una sustancia de abuso, aumenta los cambios neuronales en el córtex prefrontal; incluyendo alteraciones en las neurotransmisiones dopaminérgicas, glutamatérgicas y gabaérgicas. Además de provocar cambios morfológicos en las neuronas de salida y alteraciones en las sinapsis de integración (Vanderschuren & Everitt, 2005).

Es decir, los efectos de recompensa de la sustancia de abuso sobre el contexto y las expectativas sugieren la importancia de otros neurotransmisores como el glutamato, los cuales modulan la reactividad de las células dopaminérgicas y la liberación de dopamina en el NAc (Kalivas & Volkow, 2005; Koob & Volkow, 2010b).



**Fig. 7.** Neurocircuitos asociados con los efectos reforzantes agudos de las sustancias de abuso y el refuerzo negativo de la dependencia. Cambios en la transición de no dependiente a dependiente de una sustancia de abuso. Koob, 2011.

Surgiendo nuevas regiones que actúan en el mecanismo de la recompensa de una sustancia de abuso; el núcleo tegmental rostromedial mesopontino (TRMg) (Lavezzi y Zham, 2011), y el núcleo tegmental pedúnculo pontino (TPPg) que está implicado en la autoadministración de cocaína (Corrigall et al, 2002).

2. *El circuito de abstinencia (retirada de la sustancia)/afectos negativos asociados con la retirada (disforia y aumento en el estado de ansiedad):* Su sustrato neural y sus mecanismos neurofarmacológicos quizás implican una alteración del mismo sistema neural implicado en el refuerzo positivo de los efectos de la sustancia y en el sistema de antirecompensa (Koob, 2011). Este circuito está relacionado probablemente con la disminución de la función de recompensa en el estriado ventral, y con la implicación del circuito cerebral del estrés incluyendo el factor liberador de corticotropina (CRF) y norepinefrina en la amígdala extendida (Koob & Le Moal, 2008a; Koob & Volkow, 2010b).

La activación de los sistemas del estrés cerebral a través de CRF, norepinefrina y dinorfina, junto con la desregulación del sistema del neuropéptido Y, puede representar la conexión de un sistema antirecompensa en la amígdala extendida que provoca efectos motivacionales por abstinencia de la sustancia de abuso, facilitando los mecanismos de “craving” (Koob & Le Moal, 2005).

Otros sistemas de neurotransmisores implicados en la desregulación emocional de los efectos motivacionales de la abstinencia son la norepinefrina, la sustancia P, la vasopresina, el neuropéptido Y, los endocannabinoides, la nocioceptina y la dinorfina (Koob, 2008b; Koob, 2011).

Se produce una disminución de la actividad del sistema dopaminérgico mesolímbico y de la neurotransmisión serotoninérgica en el NAc durante la abstinencia aguda en todas las sustancias de abuso en estudios con animales.

Los mecanismos neurobiológicos bajo abstinencia aguda son probablemente más específicos de la propia sustancia de abuso. Estudios de neuroimagen que evalúan marcadores de distintas funciones cerebrales, en pacientes en desintoxicación prolongada, observan: disrupción de la actividad de las regiones frontales, incluyendo regiones del prefrontal dorsolateral, giro cingulado, y córtex orbitofrontal y una disminución de los opioides endógenos. Son áreas relacionadas con dificultades en la inhibición del control de impulsos e impulsividad (implicadas en la recaída). También, se ha comprobado con este tipo de estudios una disminución de la expresión del receptor D<sub>2</sub>dopaminérgico y disminución de la liberación de dopamina, lo que puede contribuir a la anhedonia y estado amotivacional.

Estos resultados quizá contribuyan a la irritabilidad, malestar y disforia que ocurre en esta fase motivacional de abstinencia (Koob & Volkow, 2010b).

*3. El circuito preocupación/anticipación ("craving") por la sustancia:* Envuelve elementos centrales del sistema de estrés cerebral en la amígdala extendida (el estrés induce reinstauración de la conducta). También son clave las proyecciones glutamatérgicas que van a la amígdala extendida y al NAc, especialmente desde el córtex prefrontal (CPF) (la sustancia induce la reinstauración de a conducta) y la amígdala basolateral (ABL) (el estímulo discriminativo induce la reinstauración de la conducta) (Koob & Le Moal, 2008a y b; Koob et al, 2010a y b).

La ABL está conectada con el tálamo sensorial, la corteza de asociación, y con regiones temporales mediales que están relacionadas con la memoria. La investigación con modelos animales de adicción a la cocaína y recaída muestran la implicación de ABL en la consolidación y reconsolidación del estímulo discriminativo de la sustancia y de la asociación de la cocaína con el contexto que conduce a la conducta de búsqueda. El núcleo central de la amígdala (CeA) está implicado en la incubación del craving a la cocaína, recibiendo input glutamatérgicos que son mediados por procesos de síntesis de proteínas que están relacionados con el aprendizaje y la memoria. Durante la abstinencia aguda, los procesos de neuroadaptación en el CeA, incrementan los niveles extracelulares del estrés relacionados con el factor liberador de corticotropina (CRF), aumentando los niveles basales de ansiedad e incrementando la sensación de búsqueda de la sustancia. ABL y CeA están interconectadas recíprocamente con

el córtex orbitofrontal, córtex medial prefrontal, dorsolateral, y corteza anterior cingulada (Liu, et al, 2005; Feltenstein & See, 2013; McHugh et al, 2014).

Se han asociado déficits cognitivos con el craving y la implicación en él, del córtex orbitofrontal, el córtex prefrontal e hipocampo (Koob & Volkow, 2010b; Lucantonio et al, 2014).

El CRF y la actividad noradrenérgica en ABL y en el CeA, así como, las interacciones de estos sistemas con NAc (McFarland et al, 2004) y CPF pueden estar envueltos en el craving inducido por el estrés y en la recaída cuando las personas adictas son expuestas al estímulo (Feltenstein et al, 2013). El estudio en humanos del craving es limitado debido a la no disponibilidad de radiotrazadores para calcular la neurotransmisión glutamatérgica y las lagunas existentes en relación a los ligandos para CRF o receptores glucocorticoides.

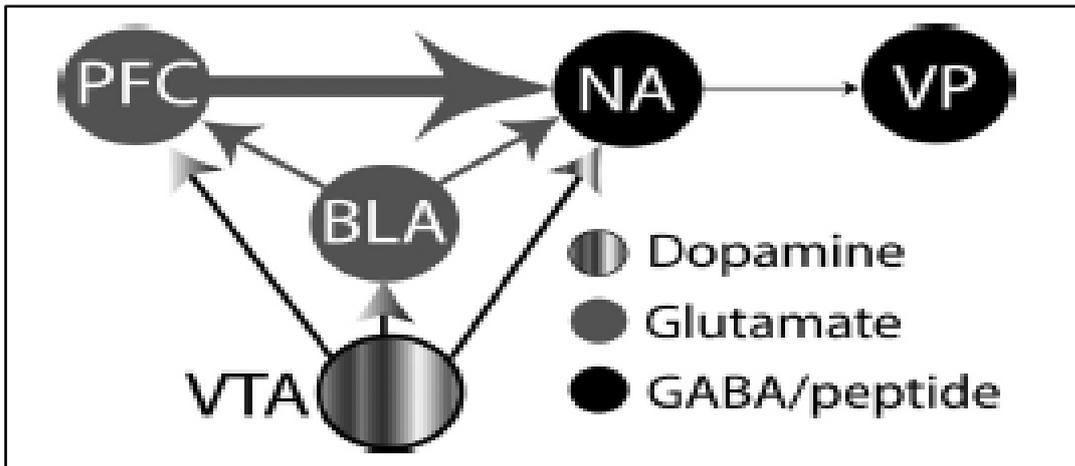
El estrés y estresores han sido asociados con recaídas y con la vulnerabilidad a la recaída (Weiss et al, 2001; Koob & Kreek, 2007; Koob & Zorrilla, 2010a). Con lo que la exposición a efectos negativos, estrés o distrés relacionado con la abstinencia incrementa el “craving” a la cocaína (Sinha et al, 2000; Koob & Zorrilla, 2010a).

Los sistemas cerebrales implicados en los que el estrés induzca reinstauración de la conducta adictiva son probablemente la noradrenalina, orexina, vasopresina y nociceptina (Lu et al, 2003a).

En relación a lo descrito, se han hipotetizado 5 circuitos que representan los estados de la adicción en procesos sucesivos:

- Sistema mesolímbico dopaminérgico.
- Estriado ventral.
- Circuito estriado ventral-estriado-dorsal-hipotálamo.
- Circuito córtex-dorsolateral-frontal-córtex-frontal inferior-hipocampo.
- Amígdala extendida.

En este trabajo se han explicado los circuitos de la adicción de una forma general y concretando en relación a la cocaína que es la sustancia de abuso implicada en este estudio. Como resumen de la neurobiología de la adicción a la cocaína véase la figura siguiente que pertenece a Kalivas, 2007.



**Fig.8.**Proyecciones dopaminérgicas cerebrales. Implicación de la neurotransmisión glutamatérgica en el PFC= CPF y las proyecciones gabaérgicas en NA= NAc tras la administración repetida de cocaína y la consiguiente liberación de dopamina. Las flechas largas indican un aumento de la transmisión glutamatérgica tras la administración crónica de cocaína. Las flechas pequeñas indican reducción de la transmisión gabaérgica por consumo crónico de cocaína. VP: pálido ventral; VTA= ATV; BLA= ABL.

### 3.2.2 Mecanismos de la depresión

En la etiopatogenia de los trastornos afectivos se han implicado tanto factores biológicos (genéticos, bioquímicos, neuroendocrinos) como psicosociales (sucesos vitales, indefensión aprendida, factores cognitivo-conductuales) (Gómez et al, 2001). En este trabajo nos hemos centrado en las hipótesis biológicas. Destacando:

#### 3.2.2.1 Hipótesis monoaminérgica

Durante los últimos 50 años la investigación sobre depresión ha girado en torno a los sistemas monoaminérgicos y sus implicaciones en la enfermedad. Esta hipótesis surge de manera accidental como consecuencia del uso de la reserpina, un alcaloide indólico, para el tratamiento de la hipertensión. Una proporción muy alta de los pacientes tratados con este fármaco experimentaban episodios depresivos. La reserpina actúa bloqueando al transportador vesicular de monoaminas, que transporta 5-HT, DA y NA desde el terminal sináptico, hasta las vesículas monoaminérgicas presinápticas provocando una depleción de las concentraciones de neurotransmisores y consecuentemente, una marcada reducción de su liberación en el espacio sináptico (Leith y Barret, 1980). De esta manera surgió la hipótesis monoaminérgica que propone que la depresión es producida por una deficiencia de serotonina, noradrenalina y dopamina, en tanto que la acción antidepresiva de los fármacos está determinada por un incremento de la neurotransmisión de las mismas moléculas (Stahl, 2013).

El aumento de la neurotransmisión puede ser el resultado de la desensibilización (o down-regulation) de ciertos receptores para el neurotransmisor. Existe una importante coincidencia,

puesto que la desensibilización que producen los fármacos antidepresivos tiene una latencia de  $\pm 2$  semanas, que es el momento en que se inicia la acción terapéutica. De este modo el énfasis en la hipótesis monoaminérgica ha evolucionado desde el neurotransmisor al receptor.

La neurona noradrenérgica es regulada por distintos receptores presinápticos y postsinápticos. Estos últimos reaccionan frente al neurotransmisor cuando es liberado desde la neurona presináptica y se activan distintos cambios moleculares en la neurona postsináptica. El receptor presináptico  $\alpha_2$  es un autorreceptor, es decir cuando reconoce el neurotransmisor noradrenalina en la sinapsis, bloquea la liberación desde la neurona presináptica hacia el espacio sináptico, o sea, actúa como un freno para prevenir la sobreestimulación.

Existen varios receptores para dopamina, el más conocido es el tipo D2, ubicado en la neurona postsináptica, el cual es estimulado por los agonistas dopaminérgicos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y bloqueado por los antagonistas neurolépticos en el tratamiento de las psicosis.

El receptor presináptico para serotonina 5-HT<sub>1A</sub> se localiza en el cuerpo de la neurona y en las dendritas y se denomina autorreceptor somatodendrítico; el receptor 5-HT<sub>1D</sub> es también un autorreceptor pero se ubica en la región terminal del axón presináptico. Ambos son estimulados por la existencia de serotonina de modo que el aumento de este neurotransmisor determina el bloqueo de su liberación y menor acción sobre el receptor postsináptico. De los numerosos receptores postsinápticos, dos tienen significación clínica. El receptor 5-HT<sub>2A</sub> al ser estimulado por el neurotransmisor serotonina provoca un impulso a través de segundos mensajeros, en tanto que la estimulación del receptor postsináptico 5-HT<sub>3</sub> abre canales de calcio. Ambos mecanismos llevan a la activación de la neurona postsináptica. Para el estudio del sistema serotoninérgico en humanos se utiliza el test de **depleción aguda del triptófano (TDA)** (Young et al, 1985):

#### ***Test de depleción aguda del triptófano***

El triptófano (TRP) es un aminoácido esencial que se distribuye en el plasma a lo largo de todo el organismo. Los niveles plasmáticos disponibles de triptófano en el SNC (sistema nervioso central) son de un 5% para ello es necesario que atraviese la barrera hematoencefálica por competición contra otros cinco aminoácidos: valina, leucina, fenilalanina, tirosina e isoleucina con los que compite por su disponibilidad en el SNC.

En el SNC, el triptófano provoca la síntesis de serotonina (5-HT) mediante su descarboxilación. La reducción de los niveles de TRP de la dieta, provoca una disminución de los niveles

plasmáticos del triptófano en un porcentaje del 15.-20%. Para alcanzar un mayor porcentaje de reducción de los niveles plasmáticos del triptófano se administra un cocktail de aminoácidos (competidores y no competidores por atravesar la barrera hematoencefálica) sin TRP, provocando:

- Estimulación de la síntesis de proteínas, que hacen que consuman el TRP del plasma.
- Competencia: Los aminoácidos compiten con el TRP por el transporte a través de la barrera hematoencefálica, restringiendo la entrada de TRP (Bell et al, 2001).

Se observa una supersensibilidad de los receptores postsinápticos secundarios a la reducción de las sinapsis disponibles de 5-HT, una reducción de los niveles plasmáticos de triptófano y de 5HIAA en un 80-90% a las 5 horas (Young et al, 1985; Murphy et al, 2002; Van der Veen et al, 2007; Evers et al, 2009) y 7 horas (Bell et al, 2001) y provocando sintomatología depresiva transitoria reflejada en test de depresión como el HAM-D (Test de depresión de Hamilton) en diferentes tipos de pacientes diagnosticados de depresión o con historia familiar de depresión (Murphy et al, 2002; Neumeister et al, 2005; Booij et al, 2005; Moreno et al, 2010). En algunos estudios no se ha observado dicha sintomatología (Bell et al 2001).

Otros indicadores biológicos serotoninérgicos estudiados son el transportador de serotonina 5-HTTLPR y el receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub>, son las estructuras moleculares del sistema serotoninérgico más estudiadas estos últimos diez años (Caspi et al, 2003; Martin-Santos et al, 2010; Breitenstein et al, 2014;). Siendo el gen codificante SCL6A4 del 5-HTTLPR, el que ha despertado mayor interés debido a su influencia en la recaptación de serotonina y por tanto, su efecto antidepressivo. Existiendo diferentes estudios en relación a la eficacia antidepressiva según el tipo de alelo (corto: S/largo: L) sin resultados concluyentes debido a la etnia. Pacientes blancos no hispánicos, con genotipo LL tienen alta tasa de remisión en comparación con otros pacientes con diferentes genotipos (Breitenstein et al, 2014).

La hipótesis monoaminérgica ha sido cuestionada por diversos motivos:

- La eficacia de los antidepressivos clásicos es inferior al 50% y además, hay un alto porcentaje de pacientes que se resisten a estos fármacos (Nestler et al, 2002).
- Es necesario un tratamiento crónico para conseguir un efecto clínico; se requiere el tratamiento durante al menos 6 semanas para conseguir una remisión verdadera de la sintomatología (Posternak & Zimmerman, 2005). En este periodo de tiempo hasta la aparición del efecto antidepressivo, se ha descrito un aumento del riesgo de suicidio (Jick et al, 2004).

- Fármacos que potencian las monoaminas (cocaína), no son antidepresivos y otros que potencian a las monoaminas como el irpindol y la mianserina, sí que lo son (Gómez et al, 2001).
- El papel del sistema serotoninérgico en la depresión comórbida con TUS es controvertido (Torrens et al, 2005; Belmarker & Agam, 2008). Dos meta-análisis han demostrado como el fármaco inhibidor de la noradrenalina, desipramina pero no los fármacos ISRS son eficaces en el tratamiento de la comorbilidad depresiva en TUS (Nunes & Levin, 2004; Torrens et al, 2005).

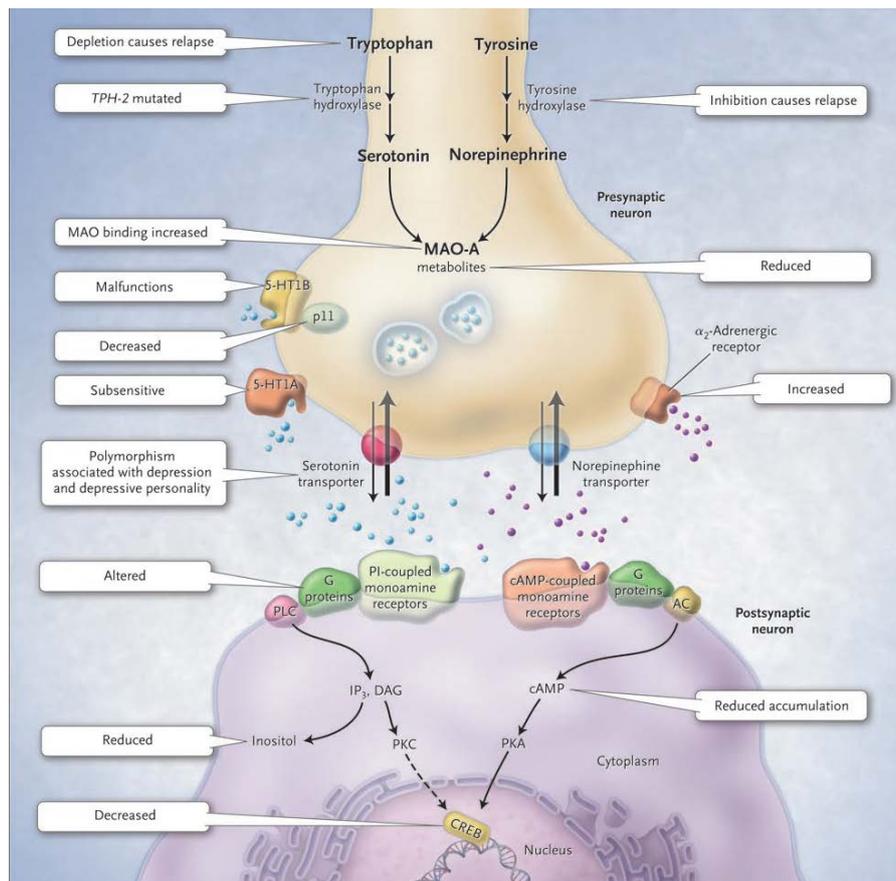


Fig. 9. Hipótesis monoaminérgica (Belmarker & Agam, 2008).

### 3.2.2.2 Hipótesis glutamatérgica

Las limitaciones de la teoría monoaminérgica llevaron a la implicación de otros sistemas de neurotransmisión para intentar explicar el origen de la depresión. Uno de los resultados más consistentes y aceptados en depresión es la reducción glial en cerebros de pacientes deprimidos (Rajkowska & Miguel-Hidalgo, 2007; Gosselin et al, 2009).

Las funciones principales de la glía son: a) regulación de la concentración sináptica de GLU (glutamato), b) metabolismo y homeostasis cerebral, c) liberación de factores tróficos en el

desarrollo, y d) mantenimiento de las redes sinápticas. Atendiendo a estas funciones, la relación Glu-glía parece crucial en la fisiopatología de la depresión.

Un estudio en pacientes deprimidos mostró concentraciones elevadas de GLU y bajas de GABA en pacientes con depresión no medicados (Sanacora et al, 2004). Además, se ha descrito una disminución de la recaptación de glutamato en corteza, estriado y córtex prefrontal (Almeida et al, 2010). Estudios con espectroscopia con resonancia magnética en pacientes con depresión, reflejan una disminución de Glx y/o de las concentraciones de glutamato en el córtex cingulado anterior y en la amígdala; siendo los encuentros no concluyentes en el hipocampo y en el córtex occipital (Sibille & Beverly, 2013).

De acuerdo a esto, las alteraciones gliales descritas en pacientes con depresión provocarían una reducción en la recaptación de GLU y por tanto, la concentración extracelular de Glu sería muy elevada. Esto provocaría daño neuronal como consecuencia del efecto neurotóxico y una reducción de la función del factor BDNF afectando al receptor antagonista NMDA (Sibille & Beverly, 2013). Surgiendo así, la hipótesis neurotrófica en depresión.

El gen receptor de glutamato GRIK4 es el más común estudiado para la predicción de un tratamiento antidepresivo dentro del sistema glutamatérgico (Breitenstein et al, 2014).

### **3.2.2.3 Hipótesis neurotrófica**

El BDNF es uno de los factores neurotróficos más estudiados por su relación directa con la depresión y por su amplia distribución en el cerebro adulto. Está implicado en plasticidad y promueve señales de supervivencia (Monteggia et al, 2004; Duman & Monteggia, 2006).

En pacientes deprimidos y en pacientes bipolares se han descrito niveles anormalmente bajos de BDNF en plasma (Karege et al, 2005; Cunha et al, 2006; Montelone et al, 2008; Piccini et al, 2008; Van Donkelaar et al, 2009). Aunque Barbosa y colaboradores (2010) observan un aumento de los niveles de BDNF en pacientes con T. Bipolar.

En situación experimental de TDA se ha comprobado un aumento de los niveles de BDNF en sujetos sanos y ningún efecto en pacientes con depresión mayor remitida (Neumeister et al, 2005; Whale et al, 2011). En ratas sin embargo, no se encontraron cambios inducidos por TDA (Cahir et al, 2008).

La administración crónica de antidepresivos produce un aumento de la concentración de BDNF y de la expresión de TrK B, su receptor (Nestler et al, 2002; Duman et al, 2006). Este aumento coincide con la evolución temporal del tratamiento antidepresivo, lo que indicaría una posible relación entre la concentración de BDNF y la respuesta antidepresiva (Russo-Neustadt & Chen,

2005). 5-HT estimula la expresión de BDNF a través de la producción de cAMP y la activación de respuestas cAMP con sus binding proteicos (en CREB) (Duman et al, 1997).

No obstante, el BDNF presenta una acción antidepresiva específica regional (Krishnan y Nestler, 2008). De modo que la administración directa de BDNF en el hipocampo de ratón produce un efecto antidepresivo (Shirayama et al, 2002). Sin embargo, la administración de BDNF en el NAc-ATV tiene un efecto prodepresivo, siendo en este caso antidepresivo el bloqueo de BDNF (Berton et al, 2006). Estas diferencias pueden explicarse por la distribución desigual de BDNF en las diferentes regiones del cerebro y también por la diferente participación de estas áreas en la fisiopatología de la enfermedad. Por otra parte, un déficit en el soporte neurotrófico puede contribuir a una alteración hipocampal durante el desarrollo de la enfermedad y los fármacos antidepresivos serían capaces de revertir esta alteración, contribuyendo a su efecto clínico (Yu & Chen, 2011).

Por otro lado, el BDNF promueve la función de crecimiento y desarrollo de neuronas serotoninérgicas (Mamounas et al 1995, 2000) e incrementa la síntesis de serotonina por un aumento de los niveles de mRNA triptófano hidroxilasa (Siuciack et al, 1998).

El polimorfismo BDNF más estudiado en relación a la depresión es la variante 66 Val/met (Breitenstein et al, 2014).

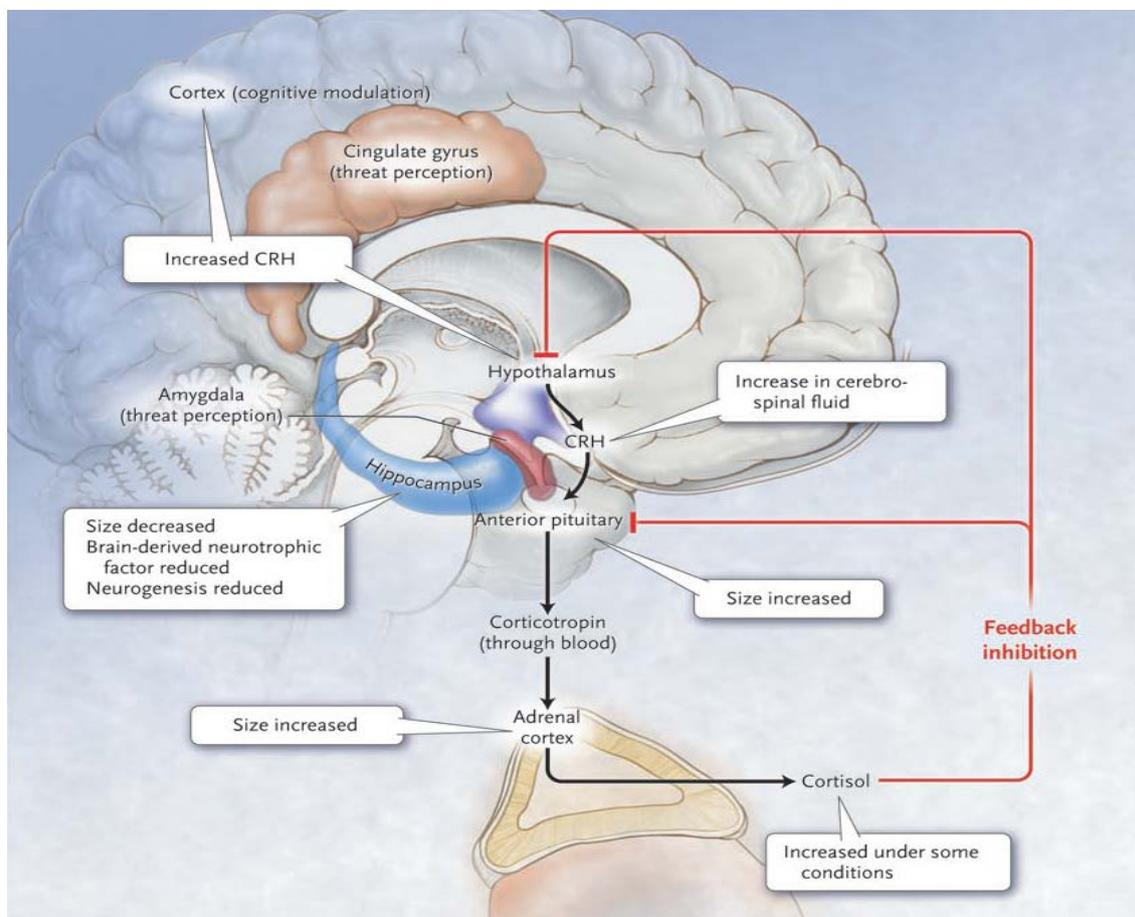
#### **3.2.2.4 Hipótesis neuroendocrina**

La desregulación del eje HHA juega un papel importante en el desarrollo y mantenimiento de la sintomatología depresiva (Holsboer, 2000; Kara et al, 2000; Hsu et al, 2009; Hammen et al, 2009). El estrés produce también un aumento en los niveles de glucocorticoides, que podría ser desencadenante de un episodio depresivo (Hammen, 2005). De hecho, el 81% de los pacientes con depresión suele experimentar un gran estrés antes del primer episodio de depresión (Parker et al, 2003). Pacientes con síndrome de Cushing (hipercortisolemia), presentan cuadros depresivos (McEwen, 2007) y una incidencia inusualmente alta de depresión (Sonino et al, 2002). Además, la administración crónica de glucocorticoides en animales de experimentación es considerado un modelo de depresión (Khrisnan & Nestler, 2008)

En pacientes con depresión mayor se ha encontrado una concentración alta de CRF (Arborelius et al, 1999) y de cortisol (Parker et al, 2003; Belmarker et al, 2008; Vreeburg et al, 2009; Villanueva et al, 2013); inhibición deteriorada de la liberación de cortisol por el test

dexametasona y una respuesta hiperactiva a estresores psicológicos (Belmarker & Agam, 2008; Villanueva, 2013).

Sin embargo, los niveles de ACTH (corticotropina) encontrados en suero son normales o incluso bajos (Posener et al, 2000). Cambios en la neurobiología del eje podrían explicar este hecho, dependiendo de si el episodio es agudo o crónico (Gold & Chrousos, 1985). En el caso de un episodio agudo, se secretará CRF y la glándula pituitaria aumentará la síntesis y liberación de ACTH. Como consecuencia, la concentración de cortisol aumentará también. Pero en el caso de un episodio crónico, los niveles de ACTH permanecen reducidos mientras que los de cortisol están aumentados. Además, en pacientes suicidas se ha descrito una baja actividad para el CRF (Nemeroff, 1996). El tratamiento antidepresivo crónico produce una normalización del eje HHA (Bjartmar et al, 2000).



**Fig. 10.** Sistema HHA de cortisol en depresión (Belmarker et al, 2008). La hipótesis HHA en depresión postula una anomalía en la respuesta del estrés en el cortisol que quizás subraya la depresión. Las líneas negras de la figura, señalan la respuesta al estrés que es percibida por el cortex y la amígdala y transmitida al hipotálamo donde el CRF es liberado, induciendo en la hipófisis (pituitaria) la secreción de corticotropina (ACTH) al torrente sanguíneo. La corticotropina estimula al córtex adrenal y éste segregará glucocorticoides (cortisol).

Las líneas rojas señalan, la vía del cortisol y su feedback negativo, inhibiendo al hipotálamo e hipófisis; suprimiendo la producción del CRF y de corticotropina respectivamente.

En pacientes deprimidos se observa: algunos con depresión severa tienen niveles elevados de cortisol, el tamaño de la hipófisis/pituitaria y del córtex adrenal aumenta. También incrementan los niveles de CRF en el líquido cefalorraquídeo y la expresión del CRF en las regiones límbicas. El tamaño del hipocampo y el número de neuronas y células glía disminuyen (posiblemente debido a la neurogénesis: elevados niveles de cortisol, reducen los niveles de BDNF).

### 3.2.2.5 Hipótesis inmunológica

Además de la alteración en la comunicación entre las células del sistema inmunológico, las citoquinas están implicadas en la señalización al cerebro que debe producir cambios en las funciones neuroquímicas, neuroinmunológicas, neuroendocrinas (figura 11).

Hay gran debate acerca si estos cambios son un epifenómeno de la depresión o bien son el resultado de éste. Mientras que el factor limitante de la producción de serotonina en el SNC es la concentración de triptófano plasmático, la actividad de la IDO (indolamina 2,3-dioxigenasa) en los macrófagos puede ser relevante tanto para la producción de serotonina reguladora de estado anímico como para la regulación de la respuesta inmunológica celular (Statsnys, 2003; Raison y Miller, 2013).

La elevación de la respuesta de citoquinas e implicación del sistema serotoninérgico es controvertida, mientras ciertos grupos refieren que si existe una elevación de citoquinas en la implicación del sistema serotoninérgico en la depresión (Himmerich et al, 2008, Asnis & De la Garza, 2005; Raison & Miller, 2011; Moieni et al, 2015) otros observan la implicación de otros sistemas neuroquímicos no monoaminérgicos, como un papel importante en la etiología y tratamiento de las depresiones (Anisman, 2002; Wichers et al, 2002). En dichos resultados, la utilización de tratamientos con antidepresivos no han clarificado los resultados.

El marcador inmunológico que más se ha estudiado en relación a la depresión es el aumento de los niveles en suero de las interleucina 6 (IL-6). Se encarga de regular el sistema hipotálamo-hipofisario-adrenal y su secreción es estimulada por fenómenos estresantes físicos o psicológicos (Miyahara et al, 2000). Existen resultados contradictorios en relación a su papel en la depresión. Un estudio ha mostrado que su inyección intraperitoneal da lugar a un aumento de los niveles cerebrales de triptófano y del metabolismo de la serotonina, y otros experimentos han indicado que existe una correlación inversa entre la producción de interleucina 6 y los niveles de triptófano en pacientes con depresión (Caruncho & Rivera-Baltanás, 2010).

Existe escasa bibliografía sobre la técnica del Test Depleción Aguda del triptófano (TDA) y que observen variaciones del sistema inmunológico. Los resultados no han sido muy esclarecedores, al no observarse diferencias en IL-1, IL-6 ni TNF- $\alpha$  en contra de las hipótesis esperadas (Ravindran et al, 1999; Harrison et al, 2002; Stastny et al, 2003). Las limitaciones de estos estudios hacen referencia a la posible no detección de la vida media de la IL y el tamaño y tipo de muestra. Existe un aumento de la IL-4 (medida a las 5h) en el test de TDA en pacientes con trastorno afectivo estacional en remisión (Stastny et al, 2003).

Los hallazgos inmunológicos más importantes en los pacientes deprimidos son:

- Un incremento en suero de linfocitos y fagocitos, receptores de IL-2, proteínas de fase aguda positivas, y citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-2, IL-6 e INF- $\gamma$  .
- Aumento de los niveles séricos de IL-1 $\beta$  que se relaciona con la edad de inicio y duración del trastorno distímico.
- Una correlación positiva entre la producción de IL-1 $\beta$  y los valores de cortisol posteriores a la administración de dexametasona, y entre el cortisol sérico basal y la concentración de IL-6.
- Las citoquinas inflamatorias TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 pueden inducir la hiperactividad del eje HHA, al alterar la retroalimentación negativa de los corticosteroides sobre dicho eje, induciendo la resistencia de los receptores glucocorticoideos a nivel de hipotálamo e hipófisis.
- El aumento del INF- $\gamma$  actúa como inductor de la enzima indolamina-2,3-dioxigenasa (IDO), que degrada el triptófano, precursor de la 5 hidroxitriptamina (5-HT), disminuyendo así sus niveles como es característico en la depresión.
- Alteraciones en la proliferación linfocítica inducida por mitógenos y citotoxicidad de las células “natural killer” (NK). Siendo la disminución de la actividad NK uno de los hallazgos más repetidos en estos pacientes (Navas & Zapata, 2009).
- Diferencias de género en los niveles de TNF- $\alpha$ , e IL-6 en pacientes con depresión. Siendo los niveles más altos en suero en las mujeres ( Moieini et al, 2015).

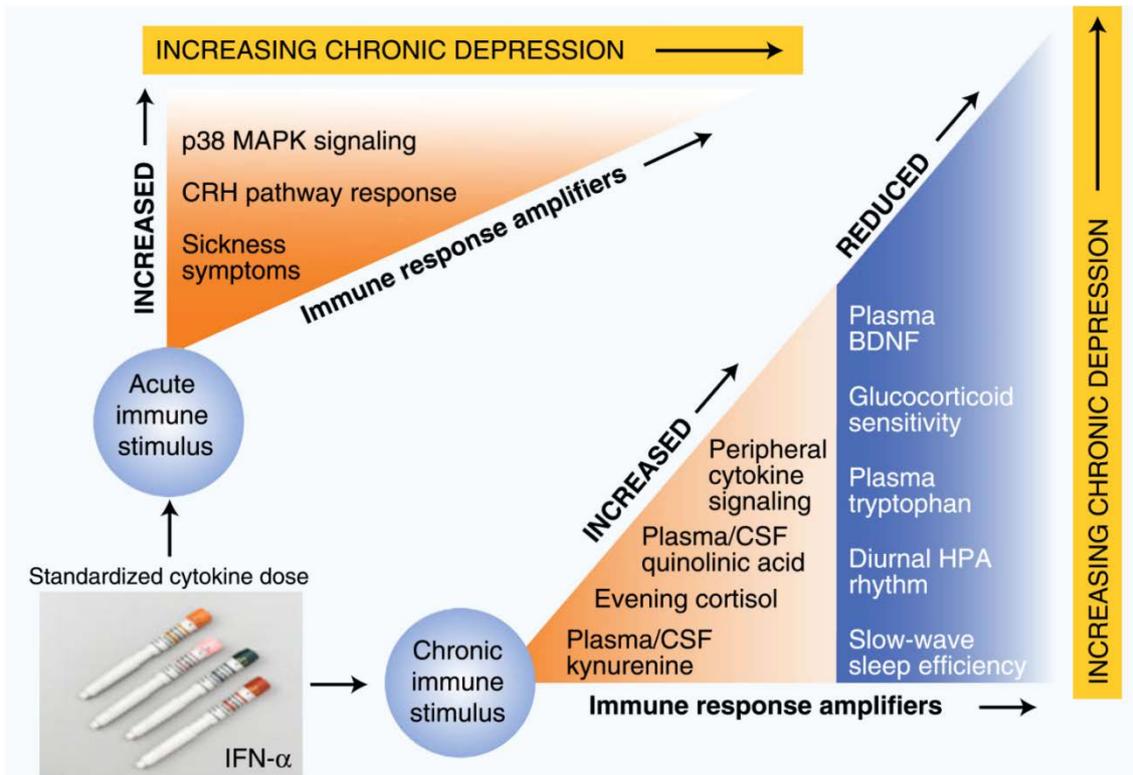


Fig. 11. Patrones de vulnerabilidad fisiológica usando el IFN- $\gamma$  como modelo de exposición crónica de citoquinas en la depresión (Raison y Miller, 2011).

### 3.2.3 Bases neurobiológicas comunes entre Trastorno por Dependencia de cocaína y la depresión

Tres hipótesis neurobiológicas explican la comorbilidad existente entre el trastorno por dependencia a una sustancia de abuso y la depresión:

- El abuso de sustancias y la depresión son expresiones sintomáticas diferentes de las mismas anomalías neurobiológicas preexistentes.
- La administración repetida de una sustancia de abuso provoca excesivas o aberrantes neuroadaptaciones que agudizan los efectos de la sustancia, provocando cambios bioquímicos que tiene algunos elementos comunes con las anomalías existentes en la depresión (las depresiones inducidas por sustancias).
- La dependencia a una sustancia y la depresión tienen diferentes e independientes mecanismos neurobiológicos.

Una extensión de las dos primeras hipótesis es que el consumo de sustancia de abuso refleja una automedicación para revertir algunas de las anomalías asociadas con la depresión. Estas anomalías, pueden haber existido antes del consumo de la sustancia o provocada por ella. La neurobiología de estos dos trastornos se ha estudiado por separado debido al interés específico de los investigadores en alguno de los dos trastornos. Por ejemplo, en el caso del

trastorno por dependencia a una sustancia, el punto de interés ha sido el mecanismo de acción de cada sustancia. En el caso de la depresión, el punto de interés ha sido estudiar los efectos neuroquímicos clínicamente significativos de los antidepresivos (Markou et al, 1998).

En la actualidad, cada vez hay más evidencia científica que muestra un amplio número de aspectos neurobiológicos comunes entre el T. Depresivo mayor y la adicción.

Así, queda reflejado en un cuadro (tabla 1) realizado por Brady & Sinha (2005) sobre los principales sistemas implicados en la depresión comórbida con el Trastorno por Uso de Sustancias (TUS):

<b>Sistemas neuroquímicos primarios</b>	<b>Efectos en regiones cerebrales primarias</b>	<b>Interacciones clave</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Factor liberador de corticotropina (CRF)</li> <li>- Sistema serotoninérgico</li> <li>- Sistema hipotalámico/ extrahipotalámico</li> <li>- Sistema glutamatérgico</li> <li>- Sistema dopaminérgico</li> <li>- Actividad Monoamino oxidasa ( MAO)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↓ actividad del circuito frontal-límbico</li> <li>- ↓ actividad en el cíngulo anterior</li> <li>- ↑ actividad en la amígdala</li> <li>- ↓ niveles de MAO-A y MAO-B en fumadores.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hallazgos similares en imágenes en Depresión Mayor y Trastorno por uso de sustancias</li> <li>- Alteraciones comunes en la respuesta al estrés en los dos trastornos</li> <li>- La inhibición de la MAO relacionada con el tabaquismo contribuye al efecto antidepresivo de fumar en la Depresión Mayor</li> </ul>

**Tabla 1.** Principales sistemas implicados en la depresión comórbida con TUS (Sinha & Brady, 2005).

Estudios neuroendocrinos y de neuroimagen indican una desregulación en el sistema frontal límbico asociado con el estrés y las vías de refuerzo tanto en depresión mayor como en el TUS (Felstenstein & See, 2013). Aunque el rol de los neurotransmisores/neuromoduladores y del sistema neural pueda variar dependiendo de la sustancia de abuso y del momento del ciclo de la adicción. La evidencia sugiere que la vía mesocorticolímbica, incluyendo el área tegmental ventral (ATV), el NAc (McFarland et al, 2004), la amígdala, la corteza prefrontal, la vía dopaminérgica, y la vía del glutamato (Hiranita et al, 2006; Rogers et al, 2008) juegan un papel importante en la adicción (Felstenstein & See, 2013). Mientras que las diferentes hipótesis en relación a la neurobiología de la depresión indican la intervención del sistema serotoninérgico, glutamatérgico, dopaminérgico y la implicación del eje HHA (hipotálamo-hipofisario-adrenal) (mencionadas en el anterior punto).

El núcleo paraventricular (Pa) está localizado en la línea media del tálamo y está estrechamente inervado por la serotonina, la norepinefrina, la dopamina, el CRF y la orexina. Se distingue por ser el único de los núcleos del tálamo que proyecta a un grupo de estructuras compuestas por la amígdala, la cama de los terminales del núcleo estriado (CNE), NAc y las regiones infralímbicas/córtex cingulado anterior subgenual que están relacionadas con el miedo, la ansiedad y las conductas de recompensa en modelos animales. También juegan un papel importante en la actividad alterada/anormal que ocurre en el trastorno por uso de sustancias, depresión mayor y ansiedad generalizada (Hammen, 2005; Hsu et al, 2009). Se ha hipotetizado que el estrés crónico exagera los efectos del estrés agudo o a la inversa, un estrés agudo puede magnificar las consecuencias depresivas de un estresor crónico (Hammen et al, 2009). Por lo que puede que una desregulación del eje HHA que frecuentemente está asociado al trastorno depresivo mayor, se deba en parte a una dificultad del núcleo paraventricular para responder al estrés agudo (Hsu et al, 2014).

La anormalidad en el CRF extrahipocampal y en el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (Nemeroff, 1996; Kara et al, 2000), la desregulación del sistema de recompensa cerebral (AVT y núcleos) (Nestler & Carlezón, 2006; Polter & Kauer, 2014), alteraciones en los sistemas de las catecolaminas, de la serotonina, del GABA y del glutamato, también están asociados con depresión (Gold & Chrousos, 2002; Sanacora et al, 2004).

Desde el punto de vista preclínico se observa que los procesos de recompensa de las sustancias estimulantes son modificados en algunos modelos experimentales de depresión y que los efectos similares a los depresivos se observan en animales bajo tratamiento con estimulantes. El modelo experimental más frecuente para estudiar dicha comorbilidad es a través de la bulbectomía olfatoria, que provoca síntomas de aspecto depresivo como anhedonia, agitación, dificultades cognitivas, alteraciones del sueño, elevadas concentraciones de corticosterona y disfunción inmune (Holmes et al, 2002; Filip et al, 2013). Se ha descrito que los síntomas de depresión (anhedonia y estado de ánimo depresivo), se pueden estudiar en modelos animales que están bajo síndrome de abstinencia de psicoestimulantes (Markou et al, 1998). La anhedonia y las alteraciones en el apetito son síntomas claves en depresión y están envueltos en alteraciones en las señales de recompensa, con lo que se sugiere que las alteraciones inducidas por el estrés en el circuito de recompensa cerebral quizás subraye algunos síntomas depresivos (Nestler y Carlezón, 2006). Se ha observado que personas adictas a cocaína tienen dificultades en el funcionamiento de tareas de atención, flexibilidad cognitiva y descuento de recompensas que están mediadas por las cortezas medial y orbital prefrontal. También, en tareas relacionadas con el hipocampo (Aharanovich et al, 2006).

Estudios neuroquímicos, neuroanatómicos, y farmacológicos han identificado regiones ricas en dopamina correspondientes a la amígdala basolateral, núcleo accumbens y cortex prefrontal que median los efectos motivacionales de la cocaína como estímulo contextual predictivo y como estímulo discriminativos para las conductas de búsqueda. Destacando el papel del receptor de dopamina D1 como sustrato importante en la motivación de los efectos de la cocaína relacionados con estímulos (Weiss et al, 2001) y del papel del receptor D2 en depresión e ingesta de estimulantes (Filip et al, 2013). En ratas, tras 12 horas de acceso ilimitado a cocaína se observa una disminución significativa en los niveles de dopamina y serotonina extracelular en el núcleo accumbens tras 6 horas de abstinencia (Weiss et al, 2001). Muchos han sido los estudios en relación al tratamiento de la dependencia a cocaína y/o a los estimulantes en los que se han utilizado antidepresivos serotoninérgicos y dopaminérgicos sin obtener un resultado eficaz claro. Algunos estudios en pacientes con dependencia a cocaína con y sin síntomas depresivos, obtienen un retraso en la recaída al consumo mayor que en placebo con el tratamiento con distintos tipos de antidepresivos (Torrens et al, 2005; Afshar et al, 2012; McDowell et al, 2005; Moeller et al, 2007; Oliveto et al, 2011). Sin embargo, también existen estudios en los que no se observa dicha eficacia (Torrens et al, 2005; Winhunsen et al, 2005; Shoptaw et al, 2006).

### **3.3 EL ESTRÉS COMO MECANISMO COMÚN ENTRE TUS Y DEPRESIÓN**

#### **3.3.1 Definición y aspectos relevantes del estrés**

La primera descripción médica del estrés fue realizada por Hans Selye en 1936. Lo definió como un conjunto de respuestas fisiológicas de carácter hormonal y bioquímico que tienen lugar por la activación del eje hipotálamo-hipófiso-córticosuprarrenal (HHA) y del simpático-médulo-suprarrenal. Este fenómeno de respuesta a estímulos inespecíficos, se denominó “síndrome de estrés biológico” o “síndrome general de adaptación”. Así, Selye entiende que el agente desencadenante del estrés es un elemento que atenta contra el equilibrio del organismo, incrementando la necesidad de reequilibrarse.

Actualmente, no existe una definición clara y precisa del estrés. En este trabajo utilizaremos el concepto de estrés como una amenaza ante la cual el organismo requiere de ajustes adaptativos que le permitan mantener la homeostasis y asegurar la supervivencia con base a su experiencia, su predisposición biológica y el estado en el que se encuentre el organismo (Day, 2005; Johnson et al, 1992; McEwen et al, 2005), dando lugar a un conjunto de procesos y respuestas fisiológicas, neuroendocrinas, inmunológicas, emocionales y conductuales (Goldstein & Kopin, 2008; Lucas et al, 2005; Trucco et al, 2002).

El estrés incontrolado es un factor que precipita la aparición de ansiedad y depresión (Agid et al, 2000; Funada & Hara, 2001; DeVries et al, 2003; Mumford et al, 2000; Rygula et al, 2005). La falta de recursos del individuo para controlar las demandas sociales y psicológicas puede dar lugar al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, depresión y otros problemas de salud, (Turner, et al, 1995; Davidson y Korin, 2010).

En la fisiopatogenia de la depresión y también de la adicción a sustancias de abuso, se ha demostrado una descompensación del sistema HHA y cambios en las respuestas cardiovasculares (Brady & Sinha, 2005; Contoreggi et al, 2003; Daughters et al, 2009; Davidson & Korin, 2010; Hamidovic et al, 2010; Sinha et al, 2001, 2006, 2009). Tanto estudios de neuroimagen como neuroendocrinos, indican una desregulación del sistema fronto-límbico asociado con estrés y el circuito biológico de la recompensa tanto en depresión mayor como en trastorno por uso de sustancias (Bergquist et al, 2010; Cotter et al, 2001; Davidson et al, 2005; Sinha et al, 2006; Volkow et al, 2004).

La alteración de respuestas neuroendocrinas debido al estrés en sujetos con trastornos por uso de sustancias es consistente con estudios que demuestran la dificultad para manejar situaciones estresantes y estados emocionales negativos tras una recaída (Sinha et al, 2003).

### **3.3.2 Implicación del estrés en la adicción**

Existen dos posiciones teóricas para explicar la persistencia de una conducta adictiva y la vulnerabilidad a su recaída, y las dos implican a la respuesta al estrés:

- La hipótesis homeostática: Afirma que el riesgo de recaída está relacionado con cambios neuroadaptativos y alteración de la homeostasis neuroendocrina que subrayan la ansiedad, desregulación del humor, y síntomas somáticos que acompañan a la abstinencia aguda y que pueden persistir durante un periodo de tiempo largo que se llama “abstinencia protratamiento”. Está relacionada con una fase de disconfort y efectos negativos que son las bases de una recaída.
- Hipótesis del condicionamiento: La recaída está asociada con la exposición a la sustancia de abuso-estímulo ambiental.

Las dos hipótesis no son mutuamente excluyentes (Weiss et al, 2001).

La administración crónica de una sustancia de abuso desregula la respuesta al estrés mediada por el CRF, incluyendo al eje HHA y al sistema de estrés extrahipotalámico. Durante la abstinencia aguda, ciertas respuestas son comunes para todas las sustancias de abuso:

- Activación de la respuesta al sistema HHA, reflejada por elevados ACTH y corticoides.
- Activación de la respuesta al estrés cerebral CRF, con un incremento de CRF a la amígdala (Koob & Zorrilla, 2010a).
- La activación del eje HHA puede ser medida tanto a través de las concentraciones de cortisol (sangre, saliva, orina) como de CRF (líquido cerebroespinal), concentraciones de ACTH (sangre) y otros indicadores de la actividad del HHA. También puede ser estudiada con la introducción de moléculas CRF y ACTH en el sistema cerebral (Miller et al, 2007) y a través de diferentes pruebas de estrés experimental (Kirschbaum et al, 1993; Dickerson & Kemeny, 2004; DeSantis et al, 2009).

El estrés igual que la adicción a una sustancia de abuso provoca un aumento de la fuerza y excitación de los inputs del cerebro medio dopaminérgico (Saal et al, 2003).

Estudios con animales sugieren una interacción entre el estrés y la conducta de búsqueda de la sustancia de abuso. Así, protocolos de estrés incrementan la administración de psicoestimulantes, opioides y alcohol y con ello, la reinstauración de la conducta tras la abstinencia (Polter & Kauer, 2014).

En el contexto de las teorías del estrés, no está claro como cada sustancia de abuso activa el eje HHA. Lo más probable es que esté relacionada la activación de su vía farmacológica cerebral con la respuesta al estresor. Un resumen del conocimiento de los efectos agudos de las sustancias de abuso en el eje HHA se observa en la siguiente tabla (tabla 2) (Armario, 2010).

Sustancia	Dentro Barrera Hemat	Lesiones Pa	Pa expresión genética CRF	Rol CRF	Rol Vasopresina
Opiáceos	Sí		?	Sí	
Etanol	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Canabinoides	Sí		Sí		
Nicotina	Sí				
<b>Cocaína</b>	<b>Sí</b>	<b>Sí</b>	<b>Sí</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>
Anfetaminas				Sí	

**Tabla 2.** Sí: evidencia positiva; No:evidencia negativa; ?: evidencia no concluyente; espacio en blanco: no se han realizado estudios. Dentro de barrera hemat: Dentro de la barrera hematoencefálica. Pa: núcleo paraventricular. CRF: factor liberador de corticotropina. La tabla corresponde a una tabla más completa publicada por Armario, 2010.

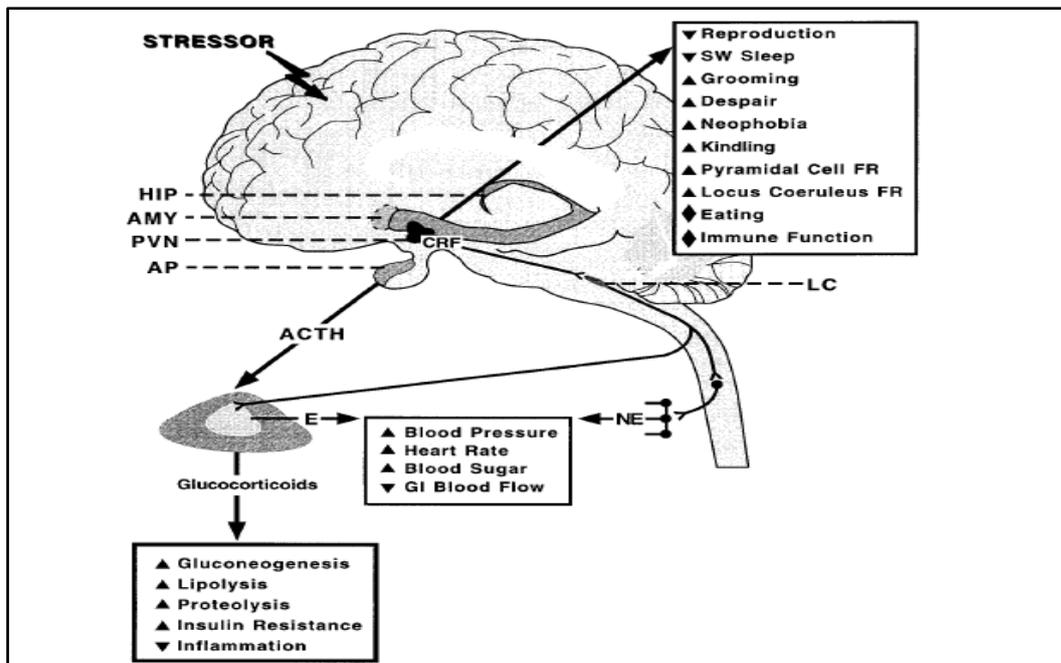
### 3.3.3 Eje hipotalámico-hipofisario-adrenal y su implicación en el Trastorno por Dependencia de cocaína y en el T. Depresivo

El eje HHA comprende una compleja interacción regulada entre el cerebro, la glándula pituitaria anterior y el córtex adrenal. El paso inicial para la activación del eje es la secreción regulada neuronalmente por el CRF en la división parvocelular del núcleo paraventricular (Pa) del hipotálamo. El CRF es liberado por el hipotálamo a la circulación adenohipofisaria para actuar sobre la hipófisis e inducir la secreción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). ACTH se difunde a través de la circulación general hasta que alcanza las glándulas adrenales. Allí, estimula la biosíntesis de adrenocorticoides, en concreto, los glucocorticoides; el cortisol (humanos) y la corticosterona (animales), debido a su secreción en el córtex adrenal.

El cortisol, juega un rol importante:

- En el sistema nervioso donde está implicado en el aprendizaje, la memoria y la emoción.
- En el sistema inmune donde regula la magnitud y duración de las respuestas inflamatorias y de maduración de los linfocitos.

Y sus efectos, se extienden al resto de sistemas del organismo (Miller et al, 2007). El sistema CRF tiene un rol de mediador en la respuesta al estrés no sólo en el sistema neuroendocrino, si no en el sistema autonómico (Arborelius et al, 1999).



**Fig. 12.** Representación esquemática de la respuesta endocrina, conductual, autonómica e inmunológica al estrés, mediada por las neuronas del CRF central. ↑: aumenta; ↓: disminuye; ◊: ambos: aumentan y disminuyen. AMY: amígdala; AP: hipófisis anterior; E: epinefrina; HIP: hipocampo; LC: locus coeruleus; NE: Norepinefrina; PVN: núcleo paraventricular; GI: gastrointestinal; FR: tasa de disparo; SW: ondas lentas. (Arborelius et al, 1999).

Tanto en el trastorno por Dependencia a cocaína como en la depresión, se postula una alteración del eje HHA (Goeders et al, 2002; Reul & Holsboerl, 2002; Brady & Sinha, 2005; Koob, 2008b) que podría indicar una neurobiología en común en alguno de los factores biológicos implicados. En el caso de la depresión, se describe como consecuencia de dicha alteración una hipercortisolemia o una hiperactividad del sistema central del CRF y se ha relacionado con una reducción de la densidad del receptor CRF en el córtex prefrontal de estos pacientes con el suicidio. También, se ha relacionado la predicción de recaídas con el test de CRF (administración de ACTH sintético) (Reul & Holsboerl, 2002; Pintor et al, 2013) y con una vulnerabilidad genética (Arborelius et al, 1999). El test de CRF en pacientes con depresión refleja un aplanamiento de la curva de respuesta del ACTH y una curva de respuesta al cortisol normal o aumentada. En algunos pacientes estas diferencias persisten tras su recuperación (Pintor et al, 2007). Cuando se utilizan el test de supresión de dexametasona (administración de un esteroide exógeno que produce una retroalimentación negativa en la hipófisis) y el test de CRF juntos, la sensibilidad para diferenciar entre estados patológicos incrementa hasta un 80%. Con lo que se sugiere que es la mejor forma de estudiar la desregulación del eje HHA en depresión (Bangasser, 2013).

El estrés, y por tanto, la implicación del eje HHA, juega un rol importante en la adquisición, en el mantenimiento y en la recaída en el consumo de cocaína en ratones (Goeders, 2002) y en humanos (McKay et al, 1995; Wallace, 1989).

Se ha investigado como la cocaína estimula la actividad del eje HHA, de forma análoga a varios estresores. Por ejemplo, la administración aguda de cocaína dosis-dependiente, incrementa las concentraciones plasmáticas de corticosterona, ACTH, y  $\beta$ -endorfinas en ratas. La cocaína también estimula la liberación de ACTH en humanos y primates (Goeders et al, 2000). La proximidad neuroanatómica del CRF y del sistema monoaminérgico proporciona evidencias sobre la interacción entre el sistema CRF y los antidepresivos (Gutman et al, 2006). Numerosos estudios muestran alteraciones en las concentraciones del CRF, con resultados controvertidos en relación a la normalización de los niveles de cortisol y del feedback negativo, debido al tratamiento antidepresivo o a una recuperación clínica del CRF y por tanto, de la depresión (Holsboer, 2001; Barden, 2004; Gutman et al, 2006; Bangasser, 2013).

Elevadas concentraciones del CRF en el fluido cerebroespinal parece ser considerado un marcador de depresión actual, y parece no estar relacionado con su vulnerabilidad (Nemeroff et al, 1991).

En un estudio con animales autorizados a autoadministrarse cocaína durante 10 horas, se observa un aplanamiento del ritmo circadiano normal de los niveles de cortisol al finalizar el primer día. En ratas, la exposición aguda a cocaína activa el eje HHA incrementando la circulación de la hormona ACTH y de la corticosterona (Tagliaferro et al, 2008).

A su vez, una disminución de la función hipocampal inhibe el control del HHA, lo que podría contribuir a la hipercortisolemia encontrada en pacientes depresivos (Ressler & Nemeroff, 2000; Gillespie et al, 2005; Müller & Holsboer, 2006). Aun así, toda la sintomatología depresiva no podría explicarse a través de estas dos regiones. El estudio de la implicación del sistema de recompensa en la adicción y sus anomalías, se pueden extender a otros dominios conductuales que se dan en otros trastornos como la depresión. Por ejemplo, muchos pacientes depresivos sufren anhedonia, pérdida de motivación y anormalidades de las funciones neurovegetativa (Nestler & Carlezon, 2006).

En pacientes con Trastorno por Dependencia de cocaína y abstinentes un mes, tras una infusión de CRF, se observa un aumento de su respuesta subjetiva al estrés y de su tasa cardíaca en relación a los controles. Sugiriendo la posibilidad de una sensibilización preferencial en la unión CRF-sistema noradrenérgico en el locus coeruleus de los sujetos dependientes de cocaína (Brady et al, 2009). Estudios en animales demuestran que la administración de benzodiazepinas en ratas reduce la autoadministración de cocaína (Keller et al, 2013).

#### **3.3.4 Papel del factor liberador de corticotropina (CRF) y su implicación en el Trastorno por Dependencia de cocaína y en la depresión**

El factor liberador de corticotropina hipotalámico (CRF) fue identificado por Wylie Vale y colaboradores en 1981, como una cadena de 41 aminoácidos. (Vale W et al, 1981). Seguidamente fueron descubiertos genes codificantes de CRF Urocortina 1 [Ucn], Ucn2, y Ucn3 así como dos GPCRs (CRF1 y CRF2) (Koob & Zorrilla, 2010a).

El CRF actúa como un neurotransmisor central (Swanson et al, 1983), expresándose en áreas mesocorticolímbicas, concretamente ATV (Rodaros et al, 2007), en la amígdala y en la capa de los terminales del núcleo estriado (Weiss et al, 2001; Rodaros et al, 2007). Es de gran importancia para el estudio del circuito de recompensa que actúa en el TUS. El 60% de las sinapsis que se realizan en el ATV son asimétricas (Tagliaferro, 2008).

Es un péptido hipotalámico que provoca en la hipófisis la liberación de la hormona adrenocorticotropina y es un mediador extrahipotalámico mediador de la conducta y

respuesta autonómica del estrés (Zorrilla & Koob, 2004; Koob & Zorrilla, 2010a) que está implicada en las acciones provocadas por la cocaína (Lu et al, 2003, Pollandt et al, 2009; Zorrilla et al, 2012). Los glucocorticoides, protagonistas en el eje HHA, pueden activar y sensibilizar el sistema CRF-CRF1 hasta la amígdala, uniendo los sistemas neuroendocrino y el CRF extrahipotalámico (Zorrilla et al, 2014). En ratones, se observa que existen diferencias de género en la expresión del CRF y en sus receptores, lo que puede contribuir a diferencias en la vulnerabilidad al estrés (Bangasser, 2013).

El CRF facilita la adicción por locomoción (Erb et al, 2003; Phillips et al, 2003), mediando la respuesta a estímulo condicionado teniendo como sustancia la cocaína (Lu et al, 2001) y facilitando la recaída en la abstinencia (Lu et al, 2003b; Zorrilla et al, 2014).

Se ha hipotetizado que la adicción a cocaína es debido a los cambios inducidos por la sustancia en la plasticidad del sistema mesocorticolímbico dopaminérgico y su interacción con el sistema glutamatérgico. Todos ellos, relacionados con los procesos de aprendizaje y memoria (Wang et al, 2005; Corominas et al, 2010; Zorrilla et al, 2012). El CRF induce un incremento en la actividad de la ATV de las neuronas dopaminérgicas, aumentando su liberación en áreas de proyección, incluyendo el cortex prefrontal, NAc, y algunos núcleos de la amígdala. Así, se consigue potenciar la conducta de búsqueda de la droga y la respuesta a los estímulos predictores de recompensa (Corominas et al, 2010; Wang et al, 2005). A su vez, se ha observado como en estudios con ratas, la autoadministración de cocaína ha alterado los niveles del CRF en la amígdala y en el rafe dorsal, en función de la disponibilidad de cocaína (Zorrilla et al, 2012). Tras la exposición a sustancias de abuso, el estrés agudo provocado en los animales (nadar) incrementa el ratio de AMPA/NMDA de las sinapsis excitatorias en las neuronas dopaminérgicas del ATV. Además el CRF puede regular funciones en el ATV y está implicado en la respuesta al estrés (Polter & Kauer, 2014).

El Trastorno por Dependencia de cocaína es un trastorno de la conducta reiterante y perdurable en el que los factores de estrés pueden reinstaurar la abstinencia. La evidencia sugiere que el comportamiento “ansioso” y el estrés asociados con la abstinencia prolongada pueden estar mediados por un aumento del factor liberador de corticotropina en el núcleo central de la amígdala (CeA), una parte de los circuitos límbicos dedicada a la codificación y a la transmisión de la asociación estímulo-recompensa (Pollandt et al, 2006). La amígdala es parte del circuito de recompensa que juega un rol importante en las conductas de búsqueda de cocaína y abstinencia en animales y craving y recaída en humanos.

Se sugiere que muchas sinapsis entre neuronas que contienen CRF y neuronas dopaminérgicas en el ATV son asimétricas y muchas glutamatérgicas, sugiriendo que el glutamato también

libera neuronas que son parte del circuito neural mediador de los efectos de CRF en las neuronas dopaminérgicas de la ATV (Tagliaferro y Morales, 2008). Así, existen evidencias sobre el efecto del estrés en la adicción, al observar como el estrés repetido como un tratamiento crónico con cocaína, puede aumentar la transmisión sináptica excitatoria en las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo (Saal et al, 2003). Evidenciando que el estrés repetido, provoca regulación al alza en los receptores glutamatérgicos de la ATV (Corominas et al, 2010, Hanhn et al, 2009).

El estrés y cinco sustancias adictivas entre las que se encuentra la cocaína (anfetamina, morfina, nicotina y etanol) sensibilizan los input de las neuronas dopaminérgicas y glutamatérgicas del ATV y esta sensibilización puede estar inducida por el propio CRF (Wang et al, 2005).

En estudio con animales se observa como en los atracones por autoadministración de cocaína (binge) el tejido de la amígdala que contiene el CRF se ve reducido (Zorrilla et al, 2001, 2012) sugestionando la degradación y depleción, después de la secreción sostenida (Zorrilla et al, 2014). El antagonista CRF1 reduce el incremento de autoadministración de cocaína tanto en ratas con limitado acceso a cocaína intravenosa como aquellas con acceso ampliado (Goeders & Guerin, 2000; Specio et al, 2008; Koob & Zorrilla, 2010a). Aunque la experiencia con cocaína provoca diferentes neuroadaptaciones en el sistema de recompensa, no suelen ser permanentes (alrededor de una semana) (Wang et al, 2005).

Weiss y colaboradores afirman lo contrario, la exposición crónica a cocaína no provoca aumento de los niveles de CRF mRNA en la amígdala. Sin embargo, una abstinencia persistente induce cambios en la síntesis del CRF en la amígdala. Tras abstinencia aguda a cocaína se produce una reducción de las uniones de del receptor CRF1, que vuelven a la normalidad tras 10 días de abstinencia. Por lo que el CRF está también implicado en el sistema de recompensa (Lu et al, 2003a).

El CRF tiene un rol bifásico. Por un lado, aumenta los efectos agudos de las drogas de abuso. Por otro lado, el incremento de los niveles de CRF a corto y largo plazo en la fase de abstinencia, potencia que la sustancia induzca neuroplasticidad, lo cual, induce la recaída. Así, el incremento de CRF inducido por tratamiento crónico de cocaína durante la abstinencia, no es transitorio en el circuito mesocorticolímbico, persiste durante la abstinencia prolongada (Corominas et al, 2010). El síndrome de abstinencia de cualquier sustancia de abuso activa la respuesta hipotalámica-hipofisaria–adrenal (HHA) de estrés.

En ratas, se observa un aumento de la respuesta del CRF durante la abstinencia prolongada de consumo de cocaína. Acompañada por un incremento de la respuestas sináptica mediada por NMDA y un incremento del ratio del receptor NMDA/AMPA. Estos resultados suponen un rol de los antagonista CRF1 como posible opción de tratamiento durante la abstinencia prolongada de cocaína y sugiere a los canales de calcio CAV2.3 bloqueadores como candidatos potenciales de la modulación del sistema CRF (Pollandt et al, 2006).

El receptor CRF1 reduce la adquisición del lugar de preferencia condicionada de la cocaína (Lu et al, 2003b), el priming-cocaína, o el estímulo discriminativo de cocaína asociados a la conducta de búsqueda (Zorrilla et al, 2012), y está envuelto en el mantenimiento de la autoadministración de cocaína (Goeders & Guerin, 2000). Al comienzo de un periodo de abstinencia a cocaína, se observa una reducción de CRF-LI (regiones cerebrales del CRF observadas mediante inmunoreactividad) en la amígdala de rata y un incremento a las 6 semanas de abstinencia (Tagliaferro y Morales, 2008). Datos preclínicos sugieren que el sistema extrahipotalámico CRF1 favorece estados emocionales negativos (Zorrilla et al, 2014). Tratamientos antagonistas CRF1 son utilizados para el tratamiento de Estrés Postraumático, Depresión Mayor, Trastornos de Ansiedad (Zorrilla & Koob 2004, Koob & Zorrilla, 2012) y en síntomas negativos que persisten después de la abstinencia en ratas (Sommer et al, 2008). Parece que la eficacia de antagonistas CRF1 en el tratamiento de la depresión es desconocida. En estudios con animales, existen mejores indicaciones terapéuticas de este antagonista para el estrés, la ansiedad y el estrés asociado a la adicción que para la depresión (koob et al, 2010a).

El sistema del CRF2 en relación a la adicción es específico a la región cerebral donde actúe. (Zorrilla et al, 2014). Los CRF2 receptores en el ATV pueden facilitar el estrés inducido por el restablecimiento de la búsqueda de la cocaína en ratas, existiendo una exposición a un estímulo eléctrico plantar que provoca la liberación de CRF de la amígdala hacia el interior del ATV. Receptores CRF2 situados fuera de la amígdala están relacionados con aspectos compulsivos de la búsqueda de la sustancia (Wang et al, 2005). Issler y colaboradores (2014) confirman como se relaciona el CRF2 como mediador de procesos en la recuperación de conductas tras un período de estrés. También demuestran como CRF2 está involucrado en el control de la función serotoninérgica en el mismo momento y las implicaciones que tiene por tanto en la neurobiología del estrés, depresión y trastorno por abuso de sustancias.

En humanos, la administración intranasal de cocaína aumenta la secreción de cortisol en voluntarios sanos sin historia de abuso de drogas. Las concentraciones de cortisol, las  $\beta$ -

endorfinas y la ACTH están elevadas en pacientes con dependencia a la cocaína en su primer día de ingreso en un centro de tratamiento (Goeders, 2002).

### **3.4 INDICADORES BIOLÓGICOS RELACIONADOS CON EL EJE HHA-TUS-DEPRESIÓN**

#### **3.4.1 Cortisol**

El cortisol es el principal glucocorticoide producido y segregado por la corteza suprarrenal. Afecta al metabolismo de proteínas, grasas e hidratos de carbono, al mantenimiento de la integridad muscular y miocárdica y a la supresión de las actividades inflamatoria y alérgica.

El cortisol tiene un ritmo diurno, más alto por la mañana y más bajo por la tarde-noche. Normalmente cuando los niveles de cortisol son elevados se produce una disminución de la secreción hipotalámica de la CRF, provocando una disminución de ACTH y de la liberación de cortisol (Miller et al, 2007). Se puede medir en la sangre, en el cabello, en la orina y en la saliva.

Las primeras investigaciones en relación al cortisol en humanos indicaron que el estrés crónico estaba asociado con una reducción de la producción diaria de cortisol (Bourne et al, 1967). Las investigaciones realizadas por Selye en relación al estrés (definido como un síndrome general de adaptación) y seguidas por otros investigadores han sido contradictorias. Selye afirmaba que el estrés provoca un incremento marcado del cortisol, y hasta hoy se sigue sosteniendo como foco la hipótesis que relaciona el estrés con hipercortisolismo, aun así, no hay una conclusión general de cómo el eje HHA está influenciado por el estrés crónico. Miller y colaboradores (2007) realizaron un metaanálisis en el que describen una asociación negativa entre el tiempo que ha pasado desde el estrés y la actividad del eje HHA. De tal manera que si el estresor está presente en la vida de la persona, existe un aumento de la producción de cortisol. Y si el estrés ocurrió en el pasado, las concentraciones de cortisol de los sujetos estarán disminuidas. También, surgieron otros resultados en el que el estrés agudo como puede ser un divorcio o una situación que requiera evaluación social provoca un aumento de la producción de cortisol en el sujeto.

Pacientes diagnosticados de depresión melancólica sin tratamiento tienen los niveles de cortisol más altos que los pacientes diagnosticados de depresión atípica sin tratamiento, cuyos niveles son iguales a los controles. Estableciéndose una hipercortisolemia en los primeros y una reducción de la actividad del eje HHA para los segundos (Gold & Chrousos, 2013).

Cuando un estresor como la cocaína se vuelve crónico, la regulación del estrés se pierde. La desregulación de la respuesta del estrés incluye tanto hiper o hipo-secreción de cortisol, un

perfil alterado de secreción diurna, y una alteración de la regulación de la secreción de cortisol (Raby et al, 2014). En la depresión, se produce un incremento de la secreción diurna de cortisol, un perfil aplanado de la secreción diurna, y no hay una respuesta de la secreción de cortisol ante el test de dexametasona. Pacientes con Trastorno por Dependencia de cocaína y depresión con secreción atípica diurna de cortisol, comparados con pacientes con los mismos criterios diagnósticos y una secreción diurna típica, presentaron una menor abstinencia (Raby et al, 2014).

Existen datos contradictorios en relación al consumo de sustancias y la respuesta al estrés. Utilizando el Test de estrés agudo Trier Social (TTS) en consumidores de metanfetaminas se observó un aumento de las concentraciones de cortisol inmediatamente después del Test, siendo los datos más significativos en mujeres (King et al, 2010). Algunos artículos no observan el efecto del estrés en los niveles de cortisol en consumidores de metanfetaminas y/o cocaína mientras otros afirman que existe una disminución de los niveles de cortisol en saliva después de pasar por la condición del TTS (Harris et al, 2005). Otros estudios relacionan la respuesta al estrés, con el craving o recaída existiendo también datos contradictorios en la implicación del estrés en dichos procesos (Sinha et al, 2003; 2006; Back et al, 2010; Hamidovich et al, 2010; Preston y Epstein, 2011).

Se han estudiado diferencias de género en relación a las respuestas al estrés y en concreto, en la aplicación del TTS (Kirschbaum et al, 1993; Kudielka et al, 2004, Uhart et al, 2006; Shalev et al, 2009; DeSantis et al, 2011), así, las respuestas del cortisol al estrés son más altas en hombres que en mujeres, también la hipertensión y otro tipo de alteraciones en relación al estrés son más altas en hombres. Estas diferencias también son observadas en pacientes que abusan o son dependientes de cocaína abstinentes, tanto a nivel basal como ante la respuesta al estrés (Fox et al, 2006b; Fox et al, 2009). En las mujeres, los niveles basales de cortisol están asociados con la fase del ciclo menstrual, existiendo mayores diferencias a comienzos de la fase luteal en mujeres sanas y con Trastorno por Dependencia de cocaína en abstinencia (Fox et al, 2008).

Moran–Santa Maria y colaboradores (2010) estudian la asociación entre haber tenido acontecimientos vitales estresantes y la respuesta al estrés en pacientes con dependencia de cocaína sin tratamiento y sanos. Observando unos niveles basales similares en los dos grupos que no han pasado por unos acontecimientos vitales estresantes; y obteniendo los niveles más bajos de cortisol, el grupo de sanos con acontecimientos vitales estresantes. En mujeres con dependencia de cocaína sin tratamiento, se observó una asociación positiva entre niveles de

cortisol en el cabello y el número de acontecimientos vitales estresantes a los 30 y 90 días pre-abstinencia (Grassi –oliveira et al, 2012). Existe la misma fiabilidad en los resultados de la concentración de cortisol en saliva y en plasma en pacientes con Trastorno por Dependencia de cocaína sin tratamiento (Fox et al, 2006a).

En diferentes estudios los pacientes con Trastorno por Dependencia de cocaína abstinentes y sin tratamiento, o en su primer día de desintoxicación, tienen niveles basales matutinos más altos que el grupo control (Goeders, 2002; Gerra et al, 2008).

En roedores, el origen del estrés inducido que activa la segregación de ACTH depende del tipo de estresor. La activación del eje HHA es lícitada por estrés físico y es causada por el cortisol, mientras que estresores como la novedad, el miedo, el aislamiento social y la contención son causados por la secreción de vasopresina en animales (Romero & Sapolsky, 1996).

Por otro lado, en diferentes estudios se ha observado como los pacientes depresivos comparados con los controles sin historia de depresión, tienen una elevada respuesta de cortisol ante una condición de alto estrés, sin existir diferencias bajo una condición de bajo estrés. Existiendo otro estudio en el que no se observan dichas diferencias ni en relación al grupo ni en relación al tipo de estrés (Morris et al, 2012). Los índices de la respuesta del cortisol tras la prueba de estrés TTS realizada en pacientes durante su estado depresivo y ya recuperado, se correlacionan altamente y podrían señalar un marcador de riesgo de depresión. Así, altas puntuaciones en sintomatología depresiva durante el trastorno predecían una gran respuesta del cortisol en el TTS tras su recuperación (Morris & Rao, 2014). Las concentraciones de cortisol quizás interactúen con episodios previos de depresión mayor (Chopra et al, 2008) y la respuesta al estrés agudo sirva para predecir la recurrencia (Rao et al, 2010; Morris et al, 2012). Bagley y colaboradores (2011) observaron que en mujeres con depresión mayor actual había una menor reactividad del cortisol al estrés (prueba TTS).

El metaanálisis realizado por Burke y colaboradores (2005a) refleja como existen diferencias en la respuesta del estrés en pacientes con depresión en función de si se realiza el TTS por la mañana (menos reactividad en relación a las concentraciones de cortisol) o por la tarde (mayor reactividad) en comparación con controles. También, observan que el embotamiento que tienen en su reactividad al estrés podría estar relacionado con la edad y la severidad de la depresión, aunque no confirman los datos. En relación con la recuperación pobre al estrés en pacientes deprimidos ocurre en pacientes hospitalizados o con depresión severa. En relación a la variable edad, existe otro metaanálisis que relata lo contrario (Otte et al, 2005).

### 3.4.2 $\alpha$ -amilasa

La  $\alpha$ -amilasa (1,4- $\alpha$ -D-glucanohidrolasa, EC 3.2.1.1), es una enzima presente en el suero bajo diferentes formas moleculares, que parecen ser verdaderas isoenzimas codificadas cada una por un gen distinto y que pueden separarse por electroforesis sobre la base de su diferente carga superficial. Las isoenzimas de la  $\alpha$ -amilasa se clasifican en dos grupos principales: las isoenzimas tipo-P (P2, P3, P4, P5, P6), específicas del páncreas que representan el 35-45% de la actividad plasmática total de la  $\alpha$ -amilasa y las isoenzimas tipo S (S2, S3, S4, S5 y S6), de origen extrapancreático, producidas principalmente por las glándulas salivales pero también por otros tejidos como los ovarios, pulmones, próstata, hígado, intestino delgado, riñón, etc.

Las isoenzimas salivales son la forma sérica predominante, la que condiciona que una parte importante de las hiperamilasemias tengan un origen no pancreático y sean debidas a procesos patológicos que afecten los órganos productores de las isoenzimas de la  $\alpha$ -amilasa tipo S (Sánchez Navarro et al, 2003).

Las isoenzimas tipo S se utiliza como marcador de la actividad autonómica. Se considera que la estimulación simpática (vía noradrenérgica) induce altos niveles de concentraciones de proteínas como la  $\alpha$ -amilasa, donde una alta proporción tiene su salida como respuesta a una estimulación parasimpática colinérgica. El uso de marcadores salivales ha ido incrementándose en las últimas décadas en la investigación biomédica y psicológica (Nater et al, 2005). En cuanto a su utilización como marcador de la respuesta al estrés, utilizando el TTS existen resultados contradictorios. Observando en algunos una variación de las concentraciones pero sin ser significativas (Nater et al, 2005) y en otro existiendo diferencias significativas (Thoma et al, 2012; Nater et al, 2014). No existen diferencias de género en relación a la reactividad de la alfa-amilasa al TTS (Bagley et al, 2011).

Existe evidencia que la  $\alpha$ -amilasa salivar podría ser un indicador de la actividad de otro eje del estrés, el simpático-adrenal-medular, ya que se han encontrado correlaciones entre concentraciones de alfa-amilasa y catecolaminas (Chatterton et al, 1996; Nater et al, 2005) y de la actividad simpática (Rohleder et al, 2006).

Las concentraciones de  $\alpha$ -amilasa en sangre son normalmente bajas y bastante constantes. Se encuentran aumentadas en enfermedades como la pancreatitis aguda, bulimia nerviosa purgativa, periodontitis y la inflamación de las glándulas salivales. Además, la inhibición de la actividad de la  $\alpha$ -amilasa puede reducir la ocurrencia de la diabetes tipo 2 (Wolfe et al, 2011; Zhang et al, 2014).

La pancreatitis se produce generalmente por consumo abundante de alcohol y por trastornos del tracto biliar. Se ha observado que en la pancreatitis aparecen aumentadas en suero algunas citoquinas como IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$  que están implicadas también en la depresión y en el estrés (Pace et al, 2007; Wirtz et al, 2007; Miller et al, 2009; Åsberg et al, 2009). Se ha observado en un estudio con animales, como el pretratamiento con diazepam antes de la inducción de pancreatitis aguda disminuye la susceptibilidad a la enfermedad y sus lesiones histológicas (Abed et al, 2013). En pacientes con pancreatitis, provocada o no por consumo de alcohol, existen altas tasas clínicamente significativas de depresión y ansiedad (Balliet et al, 2012).

En la periodontitis, al estrés psicológico se le considera un importante factor de riesgo aunque sus mecanismos biológicos no están claros (Breivik et al, 1996). Los modelos psiconeuroinmunológicos intentan unir el estrés y la periodontitis mediante alteraciones a la respuesta inmunológica. Asumiendo que la periodontitis es una influencia negativa por ser una conducta de afrontamiento inapropiada al estrés, lo cual provoca el inicio de la mediación inmunosupresora (Wimmer et al, 2002). En un estudio en el que se comparan la alfa-amilasa en suero y saliva de pacientes con periodontitis aguda, crónica y controles, descartan la implicación de la alfa-amilasa en suero en dicha enfermedad (Haririan et al, 2012).

En la bulimia nerviosa hay una implicación del sistema serotoninérgico (Bruce et al, 2004). La bulimia nerviosa también está relacionada con pancreatitis (Wesson et al, 2008).

Estos trastornos relacionados con la alfa-amilasa en suero parecen que están implicados de alguna forma con ciertos aspectos neurobiológicos de la depresión (Wesson et al, 2008).

### **3.4.3 Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)**

Los factores neurotróficos son una familia proteica implicada en la supervivencia neuronal. El BDNF está presente tanto en el sistema nervioso central como en el sistema periférico, siendo muy abundante en el hipocampo y en el córtex cerebral (Fig. 13). Se ha comprobado que el BDNF en suero humano y de mono se conserva en las plaquetas, desde donde se libera al plasma a través de procesos de activación o coagulación (Karege et al, 2005).

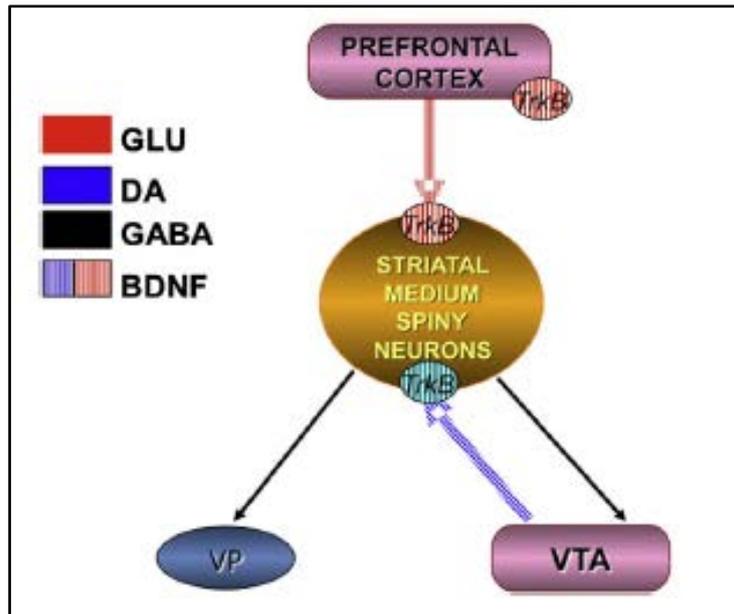


Fig. 13. Expresión del BDNF en el sistema mesocorticolímbico. VTA: ATV; GLU: glutamato, DA: dopamina (McGinty et al, 2010)

Extensas investigaciones en los últimos años, han observado como las proteínas neurotróficas influyen sobre el desarrollo, la supervivencia, la regulación de funciones, y la plasticidad de diversas poblaciones neuronales que se encuentran tanto en el sistema nervioso central como en el sistema periférico. El BDNF forma parte de una familia de neurotrofinas que no responde a neuronas simpáticas y si responden a neuronas dopaminérgicas mesencefálicas, a neuronas colinérgicas del tronco encefálico y a 5-hidroxitriptamina (Mamounas et al, 1995; Gratacós et al, 2007).

Algunos estudios sugieren que el BDNF es la conexión entre el estrés, la neurogénesis y la atrofia hipocampal en la depresión. Una mutación (que produce un cambio de una valina por una metionina) en la posición 66 del gen que codifica para la proteína de BDNF reduce la secreción de ésta, lo que se ha relacionado con una mayor susceptibilidad a sufrir enfermedades neuropsiquiátricas (Chen et al, 2004; Monteggia et al, 2007). Duman y Monteggia (2006) realizan una revisión en relación a la regulación del BDNF en el estrés, en la depresión y en el tratamiento antidepresivo, observando una disminución de la expresión de BDNF en el hipocampo en modelos de estrés en animales, postmortem de pacientes depresivos, y en suero de pacientes depresivos sin ingesta de tratamiento antidepresivo. Señalan que existe un aumento de BDNF en suero en pacientes deprimidos con tratamiento antidepresivo, excepto en diferentes estudios con fluoxetina, trancilpromina, desipramina, maprotilina, mianserina y tianeptina, donde no se han encontrado efectos.

La infusión de BDNF en el hipocampo de dos modelos de depresión en ratas produce un efecto antidepresivo (Shyryama et al, 2002).

En relación al TDA, Whale y colaboradores (2011) afirman que no pueden confirmar que haya cambios en el suero a las 4 horas post-depleción en mujeres sanas, aunque se observa un aumento del BDNF en suero que son datos indicados por Neumeister y colaboradores en un estudio anterior (Neumeister et al, 2005). En él, se observa un aumento de BDNF en suero en sanos y un decremento en pacientes con depresión remitida sin tratamiento, en el pico de máxima depleción (5 horas). En animales, en situación de TDA y con estrés por inmovilización se observa una disminución de la expresión de los niveles de BDNF mRNA en el hipocampo de rata (Smith et al, 1995; Ueyama et al, 1997). Otro estudio refleja que el TDA no afecta directamente a los niveles periféricos ni centrales aunque existe una correlación positiva entre las concentraciones de TRP y BDNF post-4 horas depleción tanto en el hipocampo como en el cortex prefrontal (Van Donkelaar et al, 2009). Existiendo datos contrarios en el estudio de Cahir y colaboradores (2008), en el que afirman que el TDA no altera significativamente los niveles de BDNF centrales en rata.

El BDNF quizás puede regular las neuroadaptaciones inducidas por las sustancias de abuso a largo plazo que abarcan alteraciones en los componentes moleculares en la sinapsis, cambios en la expresión génica y modificaciones del comportamiento. Los efectos del BDNF son específicos de la región cerebral en consumidores de cocaína en situación de búsqueda (McGinty et al, 2010). Evidencia preclínica sugiere que el BDNF tiene un rol potencial como péptido endógeno en la mediación de los efectos conductuales relacionados con la administración de la sustancia de abuso, y neuroadaptaciones inducidas por la sustancia. En el caso de mujeres con abstinencia temprana de cocaína, se observa que tienen niveles más altos de BDNF que sus controles (Viola et al, 2013, D'Sa et al, 2011). Niveles altos de BDNF en pacientes abstinentes de cocaína se relacionan con la predicción de recaída y a su vez, con tener el cortisol basal elevado (Sinha et al, 2003; Back et al, 2010; D'Sa et al, 2011). También, en este tipo de pacientes, se relaciona el incremento del BDNF tras la abstinencia con una menor severidad de consumo (Sorbi et al, 2014).

Las mujeres con genotipo de BDNF Val66met y hombres con genotipo Val66Val son más vulnerables al estrés social mediado por la actividad del eje HHA (Shalev et al, 2009). La interacción de estrés psicosocial, género y genes contribuye al riesgo de depresión (Noble et al, 2005).

### 3.5 PRUEBA DE ESTRÉS, TEST TRIER SOCIAL (TTS)

#### 3.5.1 Antecedentes y etiología

Desde mediados del siglo pasado, cientos de estudios se han focalizado en los efectos de los estresores psicológicos en la activación del cortisol. A pesar de la magnitud de estas investigaciones solo se ha se han dibujado dos extensas conclusiones desde la literatura:

- Los estresores físicos (electroshock, ejercicio físico, etc) y psicológicos (“Public speaking”, discurso bajo la mirada de una audiencia”; “public speaking más tarea aritmética, etc) pueden activar el eje HHA. Los efectos de los estresores psicológicos en un sistema fisiológico son altamente variables.
- La heterogeneidad de resultados encontrados en la literatura sugieren que no todas las situaciones negativas provocan cambios del cortisol y que pueden existir estresores específicos que provoquen la respuesta del cortisol.

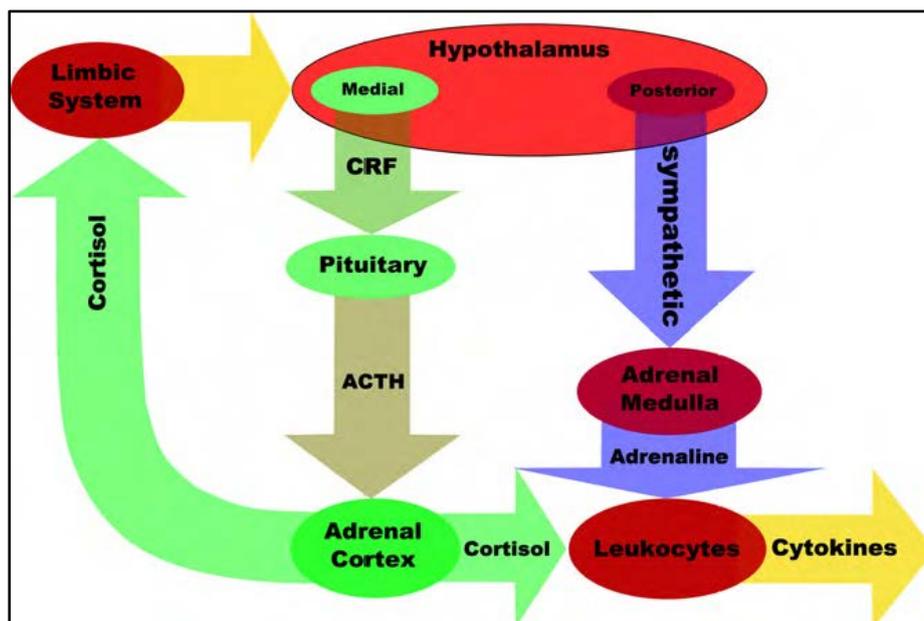


Fig. 14. Respuesta endocrina al estrés psicossocial (Foley & Kirschbaum, 2010).

Dickerson y Kemeny (2004) además de resumir las conclusiones anteriores, realizaron un metaanálisis con 208 estudios sobre la respuesta del cortisol en sanos ante estresores psicológicos agudos en un laboratorio experimental. Encontrando que las tareas cognitivas (aritmética, stroop, etc), y las tareas de interacción verbal (“public speaking”, entrevistas, etc) combinadas provocaban respuestas del cortisol significativas. Siendo claves para aumentar la respuesta; la incontrolabilidad por parte del sujeto de la prueba, la novedad y que se dé la evaluación social (el sujeto se ha de sentir evaluado por otros mientras realiza su prueba).

Siendo el **Test de estrés Trier Social** (Kirschbaum et al, 1993a), uno de los test del metaanálisis que cumplen dichas características. Más adelante, Het y colaboradores (2009) realizaron una estandarización del TTS placebo en el que existían las mismas pruebas que en el TTS de Kirschbaum, sin la inducción de evaluación social (sin la presencia de los evaluadores y sin ser grabados en video).

En un artículo posterior, se resalta la importancia de que la evaluación social sea vivida negativa, no la mera presencia como factor para que se dé un aumento de la respuesta del cortisol ante un paradigma de estrés (Dickerson et al, 2008).

El grupo de Kirschbaum y colaboradores relatan en sus escritos de comienzos de los años 90 hasta donde se había llegado en relación a la respuesta del cortisol y el estudio del eje HHA: Las variaciones interindividuales del cortisol tanto basal como estimulado habían sido frecuentemente observadas y aun así, la fuente responsable de estas variaciones permanecía desconocida. Se había observado que las variables ambientales juegan un rol importante y que las influencias genéticas afectan a la regulación de las concentraciones de cortisol. (Kirschbaum et al, 1992c). Aun así, relatan que este desconocimiento se debe a que no existe un paradigma experimental que estimule suficientemente el eje, y a partir de ahí, desarrollan la prueba de estrés experimental **TTS** (Kirschbaum et al, 1993a), en el que observan una activación del eje HHA en la mayoría de los sujetos testados, a través de medir: ACTH, hormona del crecimiento, prolactina, suero total y saliva libre del cortisol, y respuesta cardíaca.

La prueba de estrés experimental **TTS** diseñada por Kirschbaum consistía en:

Los sujetos experimentales permanecen en una habitación A durante 30 minutos después de que se les inserte una vía intravenosa o 10 minutos si no se les coloca la vía. En el tiempo 0 son invitados a entrar en una habitación B en la que hay una mesa y alrededor tres personas y una cámara de video. Se invita al sujeto experimental a que se siente enfrente de los evaluadores y el investigador le dice que la prueba consiste en meterse en el papel de una persona que busca empleo y esté ante la evaluación para un puesto vacante por el comité seleccionador (los evaluadores) que son expertos en comunicación no verbal. Tendrá un tiempo de preparación (10 minutos en el que permanecerá en la sala A) y luego podrá realizar su discurso libre de 5 minutos sobre el tema, y se le avisa que será grabado y que se evaluará su comunicación no verbal. A continuación, comienza la tarea aritmética en el que investigador le da la pauta al sujeto experimental de ir restando serialmente de 13 en 13 desde 1022 y cada vez que se equivoque ha de comenzar de nuevo. Tendrá 5 minutos. Cuando se acaba el tiempo, el sujeto

es llevado a la habitación B donde continua entre 30-70 minutos para la extracción de muestras (Kirschbaum et al, 1993a).

En sus comienzos, algunos de los hallazgos de este grupo con este paradigma fueron:

- La respuesta al cortisol es similar para ambos sexos, en el test de la inyección de CRF o tras una prueba de ejercicio físico y en cambio, tras la prueba de estrés TTS, se observan diferencias de género. Los hombres presentan respuestas de cortisol al TTS más altas que las mujeres (Kirschbaum et al, 1992a).
- Observan que los fumadores tienen una respuesta más baja del cortisol que los no fumadores (Kirschbaum et al, 1992b).
- Existe una variabilidad genética de la respuesta del cortisol a este test, en la que existen semejanzas en el perfil de la respuesta en gemelos monocigóticos más que en dicigóticos (Kirschbaum et al, 1992c, 1993b).

A partir de este paradigma su grupo y otros grupos de investigación han utilizado la prueba de estrés modificando el protocolo: el tema del discurso y los números utilizados en la prueba aritmética, los tiempos de ejecución de la misma, el número de evaluadores, etc (Söderpalm et al, 2003; Kudielka et al, 2000, 2004; Young et al, 2000; Kuhlmann et al, 2005; Childs et al, 2006; Rohleder et al, 2006; Uhart et al, 2006; Ahrens et al, 2008; Back et al, 2010; Zhao et al, 2010; DeSantis et al, 2011; Bagley et al, 2011; Kemeny et al, 2011; Britton et al, 2012; De Brouwer et al, 2012; Thoma et al, 2012; Cerit et al, 2013; Arch et al, 2014; Nescic & Duka, 2014).

En este estudio también hemos modificado el TTS de Kirschbaum en relación al tiempo de preparación y discurso y al tema del public speaking. En una revisión realizada por Foley y Kirschbaum (2010) sobre los test de estrés psicosocial agudo, relatan que las modificaciones pueden ocasionar cambios en la respuesta del estrés.

Solamente existen 4 artículos publicados en Pubmed en relación al TDA y el TTS y 3 de ellos, se desarrollan dentro de la misma sesión experimental (Newhouse et al, 2008, 2010; Cerit et al, 2013; Nescic & Duka, 2014).

### **3.5.2 TTS en pacientes consumidores de sustancias**

La búsqueda en Pubmed del término Trier social stress Test (otros términos buscados: Test Trier social stress o TSST) y TUS, cuyos límites han sido clinical trial, english and human, permite resaltar (sin realizar una limpieza sistemática de los artículos):

- Aunque existen numerosos estudios en los que se ha aplicado el TTS: Desde 92 estudios con la búsqueda del término TSST hasta 137 estudios con el término, Test Trier social. Existen como máximo un tercio en el que se estudian sustancias de abuso y por tanto pacientes con dicha patología. Siendo la búsqueda más reducida la referida a los términos Trier Social Stress test and substances abuse con un estudio encontrado y la búsqueda con más publicaciones; Trier Social Stress test and drug/ Test Trier Social and drug con 44-45 estudios encontrados (Wolf et al, 1998; Kudielka et al, 1999; Brody et al, 2002; González-Bono et al, 2002; De Wit et al, 2003, 2007; Heinrichs et al, 2003; Söderpalm et al, 2002, 2003; Rohleder et al, 2003; Hellhammer et al, 2004; Oswald et al, 2004; Harris et al, 2005; Fries et al, 2006; Spiegel et al, 2006; DeRijk et al, 2006; Alexander et al, 2007; De Wit, 2007; Het et al, 2007; Ising et al, 2007; Von Känel et al, 2007; Kudielka et al, 2007; Wand et al, 2007; Bohringer et al, 2008; Newhouse et al, 2008; Wirz et al, 2008; Rimmele et al, 2009; Räikkönen et al, 2010; Karemaker et al, 2010; Zhao et al, 2009,2010; Childs et al, 2011; Cornelisse et al, 2011; Simeon et al, 2011; Shalev et al, 2011; Schubert et al, 2011; Zhang et al, 2011; Dumas et al, 2012; Hellhammer et al, 2012; Andrews et al, 2013; Barbadoro et al, 2013; Cerit et al, 2013; Hellhammer y Schubert, 2013; McRae-Clark et al,2013; Merrill et al, 2013; Hellhammer et al, 2014)
- Solo hay un estudio con la palabra cocaína: *Trier social stress Test and cocaine* (Harris et al, 2005)/*Test Trier social and cocaine* (Harris et al, 2005)/TSST and cocaine (Harris et al, 2005). Existiendo 4 artículos como máximo que cumplan los límites en relación a las anfetaminas: *Trier social stress Test and and amphetamine* (Söderpalm et al, 2003; Harris et al, 2005; Wand et al, 2007; de Wit et al, 2007) /*Test Trier social and amphetamine* (Söderpalm et al, 2003; Harris et al, 2005 Wand et al, 2007; de Wit et al, 2007) / TSST and amphetamine (3 estudios: Söderpalm et al, 2003; Harris et al, 2005; Wand et al, 2007).
- El número de publicaciones sin límites incluyen desde 452 estudios al escribir Trier social stress test y hasta 1141 con el término TSST.

Existe información publicada sobre el TTS y el trastorno por uso de sustancias, sin límites en la búsqueda de pubmed pueden llegar a 300 estudios (Trier social stress Test and drug (65 estudios)/Test Trier Social and drug (68 estudios)/TSST and drug (311 estudios)).

Los estudios que implican el trastorno por dependencia de cocaína/estimulantes con lo que existe poca evidencia científica en relación a su uso en este tipo de población. Los estudios están descritos a lo largo de este punto.

Como se ha descrito anteriormente, la investigación clínica ha demostrado que el estrés contribuye a conductas de búsqueda e y/o predice la recaída pero no está claro los mecanismos que intervienen (Sinha et al, 2000, 2003, 2006; Brady et al, 2009; DeSantis et al, 2009; Back et al, 2010, Moran-Santa María et al, 2010).

En un estudio en el que se compara en pacientes con Trastorno por Dependencia de cocaína su reactividad ante el TTS modificado y un test de estrés personalizado imaginario, se encuentra que tienen los mismos efectos subjetivos psicológicos y fisiológicos pero en cambio, es el test de estrés imaginario el que es más efectivo induciendo craving (Sinha et al, 2000). Waldrop (2010) observó que el test de estímulos discriminativos relacionados con la cocaína provocaba más craving que el TTS. Con lo que es posible que diferentes tipos de ambientes quizás activen diferentes sistemas neurobiológicos que reaccionen provocando craving en consumidores de sustancias. Mientras que la exposición a estímulos discriminativos de cocaína produce un craving relacionado al refuerzo positivo que son propiedades de la propia sustancia. El craving provocado por el estrés psicológico puede estar relacionado con el refuerzo negativo y la automedicación, que son propiedades de la conducta compulsiva del consumo de cocaína. (Sinha et al, 2000). Existen diferencias de género en este tipo de población, así son los hombres, los que tienen mayor sensación de craving tras pasar por el TTS las mujeres tiene una respuesta del cortisol más embotada que éstos y que sujetos sanos de ambos sexos (Waldrop et al, 2010).

Se ha observado que adolescentes con exposición prenatal a cocaína reaccionan ante el TTS con una mayor activación del eje, tanto antes como después del test (Chaplin et al, 2010).

### **3.5.3 TTS en pacientes diagnosticados con depresión**

La revisión de la literatura sobre TTS y depresión, se realizó con los límites clinical trial/english/human; y combinando los términos de depresión: Trier social stress test; test trier social; con los términos depression/ depressive disorder/antidepressant. A continuación se describen los estudios descritos:

- *Trier social stress Test and depression* (21 estudios: Kudielka, 2000; Young & Nolen-Hoeksema, 2001; Brody, 2002; Heinrichs et al, 2003; Gold et al, 2004; Young et al, 2004; Young et al, 2005; Ising et al, 2007; Harknes et al, 2010; Petrowsky et al, 2010;

de Brower et al, 2011; Jones et al, 2011; Britton et al, 2012; Hero et al, 2012; Kemeny et al, 2012; Laufer et al, 2012; Morris et al, 2012; Rose et al, 2013; Keenan et al, 2014; Oei et al, 2014)

- *Test Trier Social and depression* (22 estudios: Kudielka, 2000; Young and Nolen-Hoeksema, 2001; Brody, 2002; Heinrichs et al, 2003; Gold et al, 2004; Young et al, 2004; Young et al, 2005; Ising et al, 2007; Meinlschmidt & Heim et al, 2007; Harknes et al, 2010; Petrowsky et al, 2010; de Brower et al, 2011; Jones et al, 2011; Kemeny et al, 2011; Britton et al, 2012; Hero et al, 2012; Laufer et al, 2012; Morris et al, 2012; Rose et al, 2013; Keenan et al, 2014; Oei et al, 2014)/ *TSST and depression* (15 estudios: Kudielka, 2000; Young & Nolen-Hoeksema, 2001; Brody, 2002; Young et al, 2005; Ising et al, 2007; Petrowsky et al, 2010; de Brower et al, 2011; Jones et al, 2011; Kemeny et al, 2011; Aschbacher et al, 2012; Britton et al, 2012; Laufer et al, 2012; Morris et al, 2012; Rose et al, 2013; Oei et al, 2014).
- *Trier social stress Test and depressive disorder* (6 estudios: Gold et al, 2004; Young et al, 2004; Young et al, 2005; Britton et al, 2012; Hero et al, 2012; Morris et al, 2012)/*Test Trier Social and depressive disorder* (6 estudios: Gold et al, 2004; Young et al, 2004; Young et al, 2005; Britton et al, 2012; Hero et al, 2012; Morris et al, 2012))
- *TSST and depressive disorder* (4 estudios: Young et al, 2004; Young et al, 2005; Britton et al, 2012; Morris et al, 2012).
- *Trier social stress Test and antidepressants* (3 estudios: Newhouse et al, 2010; Cerit et al, 2013; Nesic & Duka, 2014)
- *Test Trier Social and antidepressants* (3 estudios: Newhouse et al, 2010; Cerit et al, 2013; Nesic & Duka, 2014)/*TSST and antidepressants* (1 estudio: Newhouse et al, 2010).

Los hallazgos obtenidos hasta la fecha sugieren:

- La disfunción del sistema de respuesta al estrés es más que simplemente un subproducto de la depresión (Burke et al, 2005a).
- Los pacientes depresivos tienen alterado el CRF, la normalización de su eje HHA tras la ingesta de antidepresivos y su asociación con una recuperación clínica o los distintos estudios realizados en esta población con dexametasona y su relación con las recaídas (Holsboer, 2000, Ahrens et al, 2008; Raby et al, 2014).

- La existencia de una asociación entre la gravedad de la depresión y la actividad del eje HHA (Burke et al, 2005a).

Además en relación al estrés y la depresión y en relación a la respuesta de hiper o hipo actividad del eje HHA en dichos pacientes, cabe destacar:

- *La implicación de las diferencias individuales en la respuesta al estrés:* Mujeres con depresión en remisión, no sólo observan baja actividad en el cortisol diurno si no que muestran una hiposecreción del cortisol tras pasar por la prueba de estrés TTS, en comparación con los hombres (Ahrens et al, 2008; Bagley et al, 2011).
- *La comorbilidad con otros trastornos:* Pacientes con depresión mayor actual (HAM-D=17, tratados y no tratados con antidepresivos) con comorbilidad con Trastorno por. Ansiedad presentan una mayor reactividad al estrés que pacientes con depresión pura que tuvieron una respuesta normal (Young et al, 2000, 2004). También, existen diferencias en la reactividad al estrés en función si ha habido maltrato o no en adolescentes con depresión (Harkness et al, 2011).
- *Pacientes con tratamiento farmacológico:* Morris y colaboradores (2012) observan como en un grupo de pacientes con depresión mayor en remisión, con y sin tratamiento puede existir hiper o hipocortisolemia tras el TTS independientemente de estar en tratamiento con antidepresivos o no. También, observaron que una reactividad alta en un test de estrés bajo, podrían predecir recaídas mientras que respuestas altas en el TTS, no eran indicativas para predecir recaídas.
- *La importancia del grado de severidad de la depresión y su reacción al TTS:* en adolescentes con depresión mayor leve o moderada se observó un incremento a la prueba de estrés. Mientras que en los adolescentes con depresión severa se observó una hipoactividad del eje (Harkness et al, 2011).
- Sujetos sin historia de depresión pero portadores del transportador de serotonina S'/S' en situación experimental de no depleción (relacionado con depresión) fueron los que tuvieron una reactividad menor tras el TTS (Cerit et al, 2013).

Así pues, el sistema de estrés está alterado tanto en la dependencia de cocaína (Moran-Santa Maria et al, 2010) como en la DMP (Davidson et al, 2005).

Por otra parte, estudios recientes han observado que los pacientes con depresión inducida por cocaína tienen 5.3 veces más posibilidades de recaer en el consumo, mientras que en los sujetos con dependencia de cocaína y DMP el riesgo es de 2.7 veces más (Samet, et al, 2013). Por lo tanto, es necesario profundizar en el estudio de la respuesta al estrés en sujetos

dependientes de cocaína con depresión mayor inducida o depresión mayor primaria para poder abordar mejor el tratamiento y mejorar el pronóstico de estos pacientes duales.



## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GENERAL

El objetivo general es determinar si existen diferencias neurobiológicas entre la depresión mayor primaria (DMP) y la depresión mayor inducida (DI) por cocaína en pacientes con Trastorno por Dependencia de cocaína. Las posibles diferencias se estudiarán a través del estudio de la respuesta al estrés y la implicación del sistema serotoninérgico.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Normalizar en población española la respuesta al estrés mediante **el Test Trier Social (TTS)**, tras aplicar el Test de Depleción Aguda de Triptófano (No-TDA/TDA). La respuesta se medirá con los siguientes parámetros:
  - Concentraciones de cortisol en plasma.
  - Concentraciones de BDNF en plasma.
  - Concentraciones de  $\alpha$ -amilasa pancreática en plasma.
  - Cambios en la activación del sistema vegetativo antes, durante y después del TTS utilizando los valores de las constantes vitales en todos los grupos de sujetos.
  - Cambios en las puntuaciones en escalas de ansiedad (subjctiva y objetiva).
- Evaluar la respuesta al estrés mediante el **Test Trier Social (TTS)**, tras aplicar el Test de Depleción Aguda de Triptófano (No-TDA/TDA) en pacientes con depresión mayor primaria (DMP) o depresión mayor inducida (DI) por cocaína en pacientes con Trastorno por Dependencia de cocaína. Se compararán con un grupo control de sujetos sanos sin antecedentes de depresión mayor ni trastorno por uso de sustancias y con un grupo de pacientes con Trastorno por Dependencia de cocaína sin ningún trastorno psiquiátrico.



## 5 HIPÓTESIS

Las hipótesis de este trabajo son:

- Es posible provocar la respuesta al estrés mediante el Test Trier Social (TTS), tras aplicar el Test de Depleción Aguda de Triptófano (TDA/nTDA), en nuestro medio.
- Los pacientes con Trastorno por Dependencia de cocaína y Trastorno Depresivo inducido por cocaína (DSM-IV-TR) (COC+DI) tienen una mayor respuesta al estrés que los pacientes con Trastorno por Dependencia de cocaína y Trastorno Depresivo Mayor en remisión (DSM-IV-TR) (COC+DMP).



## 6 SUJETOS Y MÉTODOS

### 6.1 SUJETOS

La muestra de este estudio está compuesta por cuatro grupos de sujetos: un grupo de controles sanos; un grupo de pacientes diagnosticados de Trastorno por Dependencia de cocaína y Trastorno Depresivo Mayor (DSM-IV-TR) (COC+DMP); un grupo de pacientes con Trastorno por Dependencia de cocaína y Trastorno Depresivo inducido por cocaína (DSM-IV-TR) (COC+DI) y un grupo de pacientes con Trastorno por Dependencia de cocaína, sin depresión (DSM-IV-TR) (COC).

#### 6.1.1 Criterios de inclusión

- Hombre y mujeres  $\geq 18$  años y de origen caucásico.
- Índice de masa corporal (peso/talla<sup>2</sup>) comprendido entre 19 y 29 Kg/m<sup>2</sup>, y peso entre 50 y 100 kg.
- En los casos con depresión (inducida o primaria), el episodio depresivo más reciente debe estar en remisión, con una puntuación inferior a 8 en la escala de depresión de Hamilton (HDRS).
- En los casos con Trastorno por Dependencia de cocaína el paciente debe estar abstinerente en el consumo de cocaína por lo menos las últimas 2 semanas (evaluado mediante determinaciones seriadas de metabolitos de cocaína en orina).
- Comprender y aceptar los procedimientos del estudio y firmar un consentimiento informado.

#### 6.1.2 Criterios de exclusión

- Dificultad idiomática o nivel intelectual que limite la comprensión de las evaluaciones.
- Estar embarazada o en período de lactancia.
- Seguir tratamiento actual con antiinflamatorios.
- Antecedentes o evidencia clínica de trastornos gastrointestinales, hepáticos, renales o de otro tipo que puedan suponer una alteración de la absorción, distribución, metabolismo o excreción del fármaco, o que sean sugestivos de irritación gastrointestinal por fármacos.
- Haber padecido alguna enfermedad orgánica o cirugía mayor en los seis meses previos al inicio del estudio.

- Antecedentes o evidencia clínica de patología cardiovascular, respiratoria, renal, hepática, endocrina, gastrointestinal, hematológica, neurológica u otras enfermedades agudas o crónicas que, a juicio del Investigador Principal o los colaboradores designados por éste, puedan suponer un riesgo para los sujetos o interferir en los objetivos del estudio.
- Electrocardiograma y/o analítica general en sangre y orina fuera de los límites de la normalidad, aunque se admitirán variaciones menores o puntuales de los límites de normalidad siempre que, a juicio del Investigador Principal o los colaboradores designados por éste, no tengan trascendencia clínica, no supongan riesgo para los sujetos y no interfieran en los objetivos del estudio.

Además hay criterios de exclusión específicos para cada grupo:

- Controles sanos:
  - Cualquier tipo de patología psiquiátrica del eje I.
  - Hª familiar de Trastorno Depresivo.
- Pacientes diagnosticados de Trastorno por Dependencia de cocaína y/o Depresión
  - Cumplir criterios de dependencia de alcohol u otras sustancias actual, con excepción de la nicotina.
  - Otras patologías psiquiátricas en el eje I excepto la depresión (en los casos con depresión y dependencia de cocaína).

## 6.2 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se calculó para los cambios en las concentraciones de cortisol en sangre: Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.20 en un contraste bilateral, se precisan 20 sujetos con Trastorno por Dependencia de cocaína y Trastorno depresivo mayor inducido por cocaína y 20 sujetos con Trastorno por Dependencia de cocaína y depresión mayor primaria, para detectar una diferencia igual o superior a 5 mcg/dl en las concentraciones de cortisol en sangre. Se asume que la desviación estandar común es de 5 mcg/dl. Se ha estimado una tasa de pérdidas del 20%. Los cálculos se realizaron basándose en trabajos previos publicados en controles y pacientes depresivos (Kirschbaum et al, 1992).

## 6.3 INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN

### 6.3.1 Cuestionarios

1. Cuestionario de características sociodemográficas y de tratamiento farmacológico:

Es un cuestionario en el que se recogen los datos sociodemográficos, la historia de consumo personal y familiar, la historia personal y familiar psicopatológica, y el tratamiento farmacológico actual (anexo 1.1, pag 187).

2. Escala Hamilton para la depresión *HDRS/HAM-D* (Hamilton, 1960).

Evalúa la gravedad del cuadro depresivo. Proporciona una puntuación global de gravedad del cuadro y una puntuación en 4 factores, 3 de ellos descritos por Bech, melancolía, sueño y ansiedad (Bech, 1996). El cuarto factor es vitalidad-enlentecimiento (Tollefson et al, 1993). Para el estudio se utilizó la versión de 17 ítems. Su administración es heteroaplicada. El criterio de inclusión de pacientes (síntomatología depresiva en remisión) es una puntuación total de HDRS  $\leq$  7. Se ha utilizado la validación española (Bobes et al, 2003b) (anexo 1.1, pag.195).

3. Escala Hamilton de Ansiedad *HARS/HAM-A* (Hamilton, 1959):

Valora la intensidad de la ansiedad, evaluando, los aspectos psíquicos, físicos y conductuales de ésta. Consta de 14 ítems y uno de ellos, evalúa estado deprimido. Su administración es heteroaplicada. Una puntuación  $>$  6 indica ansiedad leve y puntuación  $\geq$  15, ansiedad moderada/grave. Se ha utilizado la validación española (Lobo et al, 2002) (anexo 1.1, pag. 197).

4. Inventario de Ansiedad Estado *STAI-E* (Spielberger, 1986):

Evalúa el estado de ansiedad como condición emocional transitoria. Consta de 20 ítems y su administración es autoaplicada. No existen puntos de corte propuestos, sino que las puntuaciones directas que se obtienen, se transforman en centiles en función del sexo y la edad (anexo 1.1, pag. 199).

5. Inventario de Ansiedad Rasgo *STAI-R* (Spielberger, 1986):

Evalúa el rasgo de ansiedad que es relativamente estable como rasgo de la personalidad. Consta de 20 ítems y su administración es autoaplicada. No existen puntos de corte propuestos, sino que las puntuaciones directas que se obtienen se transforman en centiles en función del sexo y la edad (anexo 1.1, pag. 201).

6. Escala de Impulsividad de Barrat *BIS-11* (Patton et al, 1995):

Evalúa impulsividad. Consta de 30 ítems y su administración es autoaplicada. No existe un punto de corte propuesto. Se sugiere utilizar la mediana de la distribución (Oquendo et al, 2001). Se ha utilizado la validación española Oquendo et al, 2001) (anexo 1.1, pag. 203).

7. Escala de acontecimientos vitales estresantes *LSC-R* (Wolfe et al, 1997):

Evalúa el número de acontecimientos vitales estresantes traumáticos y de eventos negativos que ocurren durante la vida del sujeto, la edad en la que ocurren, la duración y la intensidad del impacto que le ha provocado en su vida dicho acontecimiento. Consta de 30 ítems y su administración es autoaplicada. Está diseñada tomando como referencia criterios DSM-IV. La puntuación total especifica la intensidad del impacto que le ha provocado en su vida dicho acontecimiento vital estresante. Fue traducida al castellano para este estudio (anexo 1.1, pag. 205).

8. Addiction Research Centre Inventory 49 item-short form *ARCI* (Lamas et al, 1994):

Evalúa efectos subjetivos de las sustancias a través de 5 subescalas: La escala MBG o “Morphine-Benzedrine Group”, es sobre todo una escala de euforia; la escala PCAG o “Pentobarbital-Chlorpromazine-Alcohol Group” que mide sedación; La escala LSD que evalúa efectos disfóricos y psicomiméticos; la escala BG o “Benzedrine Group” que mide eficiencia intelectual y la escala A o “Amphetamine” que evalúa efectos de tipo anfetamínicos. Las dos últimas escalas son sensibles a los efectos de los estimulantes. Esta versión reducida consta de 49 ítems y es una escala autoaplicada. En la selección los sujetos respondieron recordando los efectos de cuando consumieron. En las sesiones experimentales, los sujetos responden según su estado durante la sesión (anexo 1.1, pag. 215).

9. Test de Personalidad de Cloninger *TCI-R* (Cloninger et al, 1999):

El TCI-R evalúa la estructura de la personalidad teniendo en cuenta las bases biológicas y culturales de la personalidad. Consta de dos escalas principales: el Temperamento y el Carácter. Las dimensiones principales de Temperamento son: Evitación del daño (ED), Uso de la Recompensa (DR), Búsqueda de novedad (BN) y Persistencia (P). Las dimensiones principales del Carácter son Autodirección (AD), Cooperación (C) y Auto-Trascendencia (AT)

10. Versión española de la Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM)

La PRISM-IV es una entrevista estructurada basada en los criterios diagnósticos DSM-IV y diseñada específicamente para diferenciar los trastornos mentales primarios de: los trastornos inducidos por sustancias, los efectos esperados de la intoxicación y la abstinencia en sujetos con consumo elevado de alcohol y otras sustancias. Las características más importantes que hacen que la PRISM sea un instrumento específico para el estudio de la comorbilidad en sujetos drogodependientes son: 1) añade pautas específicas de evaluación/clasificación a lo

largo de la entrevista tales como, la estipulación de frecuencia y duración de los síntomas, los criterios explícitos de exclusión y las guías de resolución en caso de dudas; 2) sitúa las secciones sobre el alcohol y las otras drogas casi al principio de la entrevista, previamente a las secciones de trastornos mentales y 3) mediante una anamnesis más estructurada sobre el alcohol y las otras drogas, proporciona un contexto más adecuado para el seguimiento de la comorbilidad psiquiátrica.

- La PRISM-IV evalúa 20 Trastornos del Eje I y 2 Trastornos del Eje II según el DSM-IV. Estos son: Trastorno por Uso de Sustancias incluyendo el abuso y la dependencia para cada una de las sustancias (alcohol, cannabis, alucinógenos, opiáceos y estimulantes); Trastorno afectivo primario (Depresión mayor, Episodio Maníaco, Trastorno Bipolar I, Trastorno Afectivo con síntomas Psicóticos, Episodio Hipomaniaco, Trastorno Bipolar II, Distimia y Trastorno Ciclotímico); Trastorno de Ansiedad primario (Trastorno de Pánico, Fobia Simple, Fobia Social, Agorafobia, Trastorno Obsesivo Compulsivo, Trastorno de Ansiedad Generalizada y Trastorno por Estrés Post Traumático); Trastorno Psicótico primario (Esquizofrenia, Trastorno Esquizofreniforme, Trastorno Esquizoafectivo, Trastorno Delirante, Trastorno Psicótico breve, Trastorno Psicótico no especificado); Trastornos de la Alimentación (Anorexia, Bulimia y Trastorno por atracones); Trastornos de la Personalidad (Trastorno Antisocial y Límite de la Personalidad) y Trastornos Inducidos por Sustancias (Depresión mayor, Manía, Distimia, Psicosis, Trastorno de Pánico y Trastorno de Ansiedad Generalizada). Con el objetivo de facilitar la recogida de información, la entrevista está estructurada en distintos apartados. En primer lugar, se recoge información general sobre los tratamientos psiquiátricos recibidos durante toda la vida, la historia del consumo de sustancias y alcohol, así como, los períodos de consumo intenso y de abstinencia de sustancias a lo largo de la vida, recogidos mediante una Tabla temporal. En segundo lugar, se evalúan los diferentes apartados diagnósticos del Eje I y Eje II donde se valora la presencia de síntomas y trastornos psiquiátricos actuales (durante los últimos 12 meses) y previos. La entrevista proporciona pautas que permiten diferenciar entre síntomas inducidos por la sustancia y síntomas primarios. Al mismo tiempo, ayuda a determinar la relación temporal entre los síntomas psiquiátricos y el consumo de sustancias para finalmente realizar los diagnósticos. Para aumentar la fiabilidad de los diagnósticos obtenidos a lo largo de toda la entrevista, se ofrecen pautas específicas para puntuar, incluyendo requisitos de frecuencia, duración y exclusión, así como reglas de decisión. Aparecen también preguntas estandarizadas para explorar las respuestas del sujeto. La PRISM se utiliza en estudios clínicos y de respuesta terapéutica, a la vez que se puede

emplear para hacer el seguimiento de los sujetos en estudios longitudinales. Una vez que el entrevistador se ha familiarizado con la entrevista, se necesitan aproximadamente dos horas para administrarla, aunque el tiempo requerido depende de la complejidad del consumo de sustancias y de la historia psiquiátrica del sujeto. En un estudio de su fiabilidad, realizado con una población de 285 pacientes con Trastorno por Uso de Sustancias, se confirmó la fiabilidad test-retest de la PRISM para la mayoría de los diagnósticos de Trastorno por Dependencia de sustancias (incluidos alcohol, cocaína, heroína, cannabis y sedantes), para el Trastorno Depresivo Mayor primario e inducido actual y previo, para algunos de los Trastornos primarios de Ansiedad actuales y previos, para el Trastorno Psicótico primario y para los inducidos por sustancias aparecidos en los últimos 12 meses, así como para los Trastornos Antisocial y Límite de la personalidad y los Trastornos de la Alimentación. Para el resto de diagnósticos que evalúa la PRISM (Trastorno por abuso de sustancias, Distimia, parte de los Trastornos de Ansiedad primarios e inducidos), se obtuvo una fiabilidad test-retest pobre (Hasin et al., 2006). El estudio de validación de los diagnósticos obtenidos se realizó considerando como “patrón oro” los diagnósticos obtenidos a través del método LEAD (Torrens et la, 2004). Se observó una buena correlación (mediante los índices estadísticos kappa) entre los diagnósticos obtenidos mediante la PRISM-IV y el sistema LEAD en Depresión Mayor Primaria, Psicosis Inducida, Trastornos de Pánico con y sin Agorafobia, y Trastornos de Personalidad Antisocial y Límite.

### **6.3.2 Características clínicas**

#### **6.3.2.1 Sociodemográficas e historia trastorno depresivo/ tratamiento farmacológico**

- Sexo.
- Edad.
- Edad último DMP/DI.
- Nº de episodios DMP/DI.
- Meses remisión último episodio.
- Tratamiento farmacológico: Sin tratamiento antidepresivo, tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-ISRS, tratamiento con heterocíclicos, tratamiento con benzodiazepinas y otros tratamientos (naltrexona, cianamida y disulfiram).

### 6.3.2.2 Antecedentes psiquiátricos eje I y II

- Trastorno por Abuso de cocaína actual/y o pasado.
- Trastorno por Dependencia de cocaína actual/ y o pasada.
- Trastorno por Abuso de alcohol actual/y o pasado.
- Trastorno por Dependencia de alcohol pasado.
- Trastorno por Abuso de cannabis actual/y o pasado.
- Trastorno Límite de la personalidad.
- Trastorno Antisocial.
- Trastorno por Déficit de atención y /o hiperactividad.

### 6.3.2.3 Características del consumo de cocaína

- Edad de consumo no problemático cocaína.
- Edad inicio del Trastorno por Dependencia de cocaína.
- Via inicio consumo.
- Via actual consumo.
- Período de abstinencia máxima.
- Antecedentes familiares de Trastorno por Dependencia de cocaína.

### 6.3.2.4 Otras características

- Sintomatología depresiva.
- Intensidad de la ansiedad (estado).
- Rasgo de ansiedad.
- Acontecimientos vitales estresantes.
- Grado de impulsividad.
- Percepción subjetiva de la cocaína (imaginando estar bajo consumo).
- Dimensiones de personalidad en relación a Temperamento son: Evitación del daño (ED), Uso de la Recompensa (DR), Búsqueda de novedad (BN) y Persistencia (P). Las dimensiones principales del Carácter son Autodirección (AD), Cooperación (C) y Auto-Trascendencia (AT). (No fueron analizadas en este trabajo).

## 6.4 VARIABLES EN LAS SESIONES EXPERIMENTALES

La variable principal la concentración de cortisol como respuesta al estrés tras el TTS y es medida a través de sus concentraciones plasmáticas extraídas en diferentes tiempos (antes, inmediatamente después de la prueba y a los 30', 60' y 90'). Forma parte de las variables bioquímicas estudiadas en este trabajo.

### 6.4.1 Bioquímicas

- Cortisol (CORT): Se obtienen 250 microlitros de suero tras centrifugar la muestra lo más rápidamente posible a 4000 rpm durante 10 minutos. Si la centrifugación no es posible inmediatamente, es necesario mantener las muestras refrigeradas (2-8°C) hasta el momento de la centrifugación. El suero obtenido es congelado a -20°C hasta su análisis mediante Electroquimioluminiscencia, utilizando un analizador Immulite-2000 XPi, de Siemens.
- Alfa-amilasa (ALF): 250 microlitros de suero obtenido tras centrifugar la muestra lo más rápidamente posible a 4000 rpm durante 10 minutos. Si la centrifugación no es posible inmediatamente, es necesario mantener las muestras refrigeradas (2-8°C) hasta el momento de la centrifugación. Se conserva en frío y para su determinación permanece estable un mes. La muestra se determina mediante cinética enzimática en COBAS 8000 con el módulo701 de Roche.
- BDNF: 500 microlitros de suero obtenido tras centrifugar la muestra lo más rápidamente posible a 4000 rpm durante 10 minutos. Si la centrifugación no es posible inmediatamente, se mantienen las muestras refrigeradas (2-8°C) hasta el momento de la centrifugación. El suero obtenido es congelado a -20°C hasta su análisis. La técnica usada para su determinación es ELISA se hace con el kit: Human BDNF Quantikine ELISA Kit de R&D-Vitro SA con anticuerpos policlonales.
- Concentraciones de triptófano libre en sangre y de sus aminoácidos competidores por atravesar la barrera hematoencefálica: tirosina, fenilalanina, leucina, isoleucina, y valina). Muestra recogida en EDTA, centrifugar inmediatamente a 2500 rpm a temperatura ambiente, separar el plasma a otro tubo y congelarlo inmediatamente a -20°C. La técnica utilizada para su determinación es cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), usando columnas de fase inversa (Pico-Tag, WatersCorporation).

#### 6.4.2 Fisiológicas

- Frecuencia cardíaca (FC), presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), frecuencia respiratoria (FR) y temperatura (T<sup>a</sup>). Las constantes vitales son medidas con un monitor Dash 3000 (GE, Wisconsin, USA).

#### 6.4.3 Clínicas

- Ansiedad: Se evalúa el estado de ansiedad como condición emocional transitoria a través de la puntuación obtenida en la escala STAI-E (mencionada anteriormente).
- Sensación subjetiva de tristeza (EAV-TR), irritabilidad (EAV-IR), ansiedad (EAV-AN), felicidad (EAV-FEL), molestias gástricas (EAV-MG), mareos (EAV-MA) y alerta (EAV-AL). Evaluadas a través de escalas analógicas visuales EAVs (líneas que miden de 0 a 100 mm) (anexo 1, pág 217).

### 6.5 DISEÑO

Es un estudio de cohortes en el que participan un grupo de controles y tres grupos de pacientes (las características ya son mencionadas anteriormente). Cada uno de estos grupos participó en las sesiones experimentales de estrés (No-TDA/TDA) que fueron aleatorizadas, doble ciego, cruzadas, controladas con placebo.

En este estudio se realizó una validación y estandarización del Test de estrés Trier Social (TTS) en controles, modificado en cuanto al tema elegido por el autor (Kirschbaum et al, 1993). La evaluación experimental se desarrolló antes, durante, inmediatamente después, a los 30, 60 y 90 minutos del Test (correspondiendo en minutos a 0' 8' y/o 13', 43', 73' y 10' respectivamente). En cada una de las evaluaciones experimentales se tomaron las constantes vitales, se realizaron test psicológicos y se extrajo sangre.

Una vez validado, se aplicó el Test (TTS) en todos los sujetos, precedido tras el pico máximo de depleción de triptófano o placebo (es decir, post-Test de Depleción Aguda de Triptófano).

EL estudio estuvo compuesto por dos sesiones experimentales separadas por una semana.

En caso de pacientes o controles mujeres se controló su ciclo menstrual (siempre que fue necesario), realizando la primera sesión en su fase folicular para controlar posibles diferencias en los resultados debido a la implicación del sistema serotoninérgico y la variabilidad hormonal.

### 6.5.1 Proceso de selección

#### *Controles sanos:*

Formaban parte de la base de datos de voluntarios de Ensayos Clínicos, de la Unidad de Farmacología Humana y Neurociencias del IMIM-Parc de Salut Mar. Tras la primera selección, (comprobar que cumplen criterios de inclusión y ninguno de exclusión) y explicación del estudio vía telefónica, se les citó en la Unidad para la explicación detallada del estudio, firma del consentimiento informado (anexo 2.1 A y B, pág 219), revisión médica y psiquiátrica

#### *Pacientes:*

Se realizaron reuniones regulares con el equipo de Adicciones del IMIM-Parc de Salut Mar y del CAS Sants y Sarriá para informarles del estudio y de los criterios de inclusión/exclusión de los pacientes. Se realizó un listado de los posibles pacientes con Trastorno por Dependencia de cocaína y un planning de captación (anexo 2.2, pág 235). El psiquiatra/psicólogo de referencia del paciente facilitó el contacto entre el paciente y el investigador. Una vez contactado el paciente, y tras revisar sus antecedentes médicos, se le citó para la explicación completa del estudio, para que firmara el consentimiento informado, e hiciera la revisión médica y psiquiátrica.

### 6.5.2 Revisión psiquiátrica selección

- 1) Los diagnósticos psiquiátricos se realizaron de acuerdo con criterios diagnósticos DSM-IV mediante el uso de Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM). Se rellenó un protocolo de datos socio-demográficos e historia toxicológica personal y familiar. Se aplicaron: test de acontecimientos vitales estresantes, test de intensidad de depresión y ansiedad, test de personalidad y test rasgo de ansiedad. En el caso de los pacientes, también rellenaron una escala de percepción subjetiva de la cocaína.
- 2) Se les explicó una dieta baja en triptófano (anexo 2.3, pág 237) que tenían que realizar el día anterior a las sesiones experimentales, si eran incluidos en el estudio (formaba parte del Test de Depleción Aguda del triptófano).
- 3) A los pacientes se les explicó el lugar donde está situado el edificio PRBB que es donde se encuentra la Unidad de Farmacología Humana. Rellenaron una plantilla que incluía el día de la revisión médica y los días de las sesiones experimentales.

La PRISM y los resultados de los test fueron archivados en el despacho del Grupo de Investigación de Adicciones con la misma identificación que la de la historia clínica que se utilizó durante la revisión médica. En la historia clínica se incluyeron los datos de las sesiones experimentales y toda la información relevante del sujeto.

#### **6.5.2.1 Revisión médica selección**

Las pruebas médicas de la selección de sujetos fueron:

- Extracción de sangre (bioquímica, hematología y prueba de embarazo mujeres), análisis orina, detección tóxicos en orina y serologías.
- Electrocardiograma de 12 derivaciones.
- Constantes vitales (bipedestación y sedestación).
- Medida talla y peso.
- Exploración física e historia médica.

Todos los datos obtenidos se recogieron en la historia clínica de cada sujeto, diseñada para el estudio. Dicha historia, recogió la información relevante de las revisiones médica y psiquiátrica, así como, los datos de las sesiones del estudio.

La historia fue archivada en la Unidad de ensayos clínicos junto al consentimiento informado y copia de las pruebas médicas.

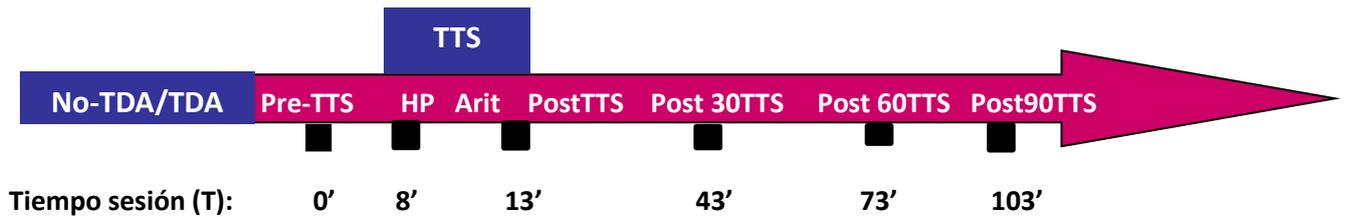
Un vez comprobado que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Se les llamó por teléfono para citarles los días de las sesiones experimentales.

#### **6.5.2.2 Sesión experimental**

Una vez seleccionados, los sujetos fueron contactados vía telefónica el día anterior a la sesión experimental, y se les recordó la necesidad de cumplir con la dieta baja en triptófano y la hora de la sesión experimental. Si los pacientes estaban en tratamiento, se les sugirió que no tomaran el tratamiento el mismo día antes de la sesión. Es decir que su última administración fuese la noche anterior a la sesión experimental. Al finalizar la sesión experimental, se procedió a la ingesta del tratamiento correspondiente.

A los sujetos fumadores se les colocó un parche de nicotina (con dosis en función del número de cigarrillos que habitualmente consumían por día) en cada sesión experimental (número de cigarrillos  $\leq 20$  =parche Nicotinell 21mg/número de cigarrillos  $\geq 20$  0 parche Nicotinell 14 mg). Se retiraron al finalizar cada una de las sesiones.

Durante la sesión experimental el sujeto experimental permaneció sentado en una camilla (se permitió: levantarse para ir al baño o sentarse en una silla). Y en el tiempo que hay entre una evaluación experimental y otra se le invitó a estar en actitud relajada leyendo un libro, usando el móvil y no se le permitió dormir. Las sesiones experimentales se realizaron sobre las 13:45-14:00 en todos los grupos de sujetos. Los sujetos experimentales comieron a los 30 minutos después de la realización del Test Trier Social.



Las dos sesiones experimentales se realizaron separadas por una semana. Se realizó un análisis de orina para detectar consumo de sustancias al inicio de cada sesión experimental y en mujeres, una prueba de embarazo.

#### **Test de Depleción Aguda de Triptófano:**

Los sujetos acudieron al centro de investigación, a las 8 horas, en ayunas y habiendo realizado una dieta baja en triptófano el día anterior. Se les extrajo una muestra de sangre, se les tomaron las constantes vitales y realizaron los test psicológicos antes de la depleción de triptófano/placebo (ingestión de la bebida y cápsulas de aminoácidos con y sin triptófano), después de 3 y 5 horas (pico máximo de depleción) de la ingesta. Los sujetos permanecieron en reposo.

Seguidamente realizaron la prueba de estrés Test Trier Social.

#### **Prueba de estrés, Test Trier Social (TTS):**

Es una prueba de estrés agudo que constaba de dos tareas:

- Hablar en público: Vacaciones/libro o película preferida (presentados aleatoriamente en cada sesión experimental).
- Tarea Aritmética: Restar de 17 en 17 desde 3164 o de 2043, una u otra cifra de forma aleatoria en cada sesión.

El Test se iniciaba al recibir el sujeto experimental las instrucciones (por parte de la “figura del investigador”) sobre que debía de hablar delante de un “panel de personas que eran expertas en comunicación no verbal” sobre un tema concreto (sus vacaciones o libro/película favorita) y tenía para ello 5 minutos de preparación. Después seguían 3 minutos de la tarea Hablar en público (delante del panel) e inmediatamente después se iniciaban los 5 minutos de la tarea aritmética (sustracción serial de un número de dos cifras sobre otro de cuatro cifras). Las dos pruebas fueron grabadas en video.

Para la realización de esta prueba de estrés experimental (TTS), era necesario que el sujeto experimental se encontrase en posición sentada en la camilla y con el manguito de las constantes vitales puesto. El investigador le comunicaba las instrucciones siempre colocado en el mismo lugar y las personas que hacen de evaluadores-expertos en comunicación no verbal se colocaban siempre en el mismo lugar alrededor de la camilla. La cámara era colocada enfrente del sujeto experimental entre “el investigador” y el evaluador más próximo a la cámara que es el que se encargaba de colocarla, y mirar de vez en cuando por ella.

A los evaluadores con anterioridad se les había dado instrucciones sobre que no pueden interactuar con el sujeto y que debían permanecer con cara hierática. Durante la prueba de hablar en público rellenaban un formulario con ítems de comunicación no verbal sobre el sujeto experimental. Los evaluadores eran diferentes en cada sesión experimental y se intentaba que hubiese siempre personas de ambos sexos. “El investigador” durante la tarea aritmética apuntaba el número de fallos del sujeto experimental.

Durante la prueba de estrés había un médico que se encargaba de tomar las constantes vitales antes, durante (entre la prueba de hablar en público y la tarea aritmética) y después de la prueba aritmética). Se colocaba detrás del monitor durante la sesión experimental.

Tras las dos sesiones experimentales, se comunicaba al sujeto que los evaluadores no son expertos en comunicación no verbal, que era una parte de la prueba “el engaño”.

El portocolo de la prueba de estrés está en el anexo 4 de este trabajo (pág.239).

Un ejemplo de la sesión experimental simulada se observa en la imagen siguiente:



A continuación, se expone un cuadro resumen de la sesión experimental:

Tiempo sesión	Ext. Sang	PAS	PAD	FC	FR	Tª	STAI-E	EAVS
Pre-TTS= 0'								
TTS	<b>Test Trier social (TTS):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Preparación charla (5')</b> hora inicio: ____:____ hora final: ____:____</li> <li>• <b>Hablar en Público (3') (HP)</b> hora inicio: ____:____ hora final: ____:____</li> </ul>							
*TTS= 8'								
TTS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>P. Aritmética: Sustracción (5')</b> hora inicio: ____:____ hora final: ____:____</li> </ul>							
Post-TTS=13'								
30' post-TTS=43'								
	<b>Comida</b>							
60' post-TTS= 73'								
90' post-TTS=103'								

\*Entre la prueba HP y la P. Aritmética: Se toman las constantes vitales.

En relación a las variables que fueron medidas durante la prueba de estrés TTS:

- Concentraciones de alfa-amilasa, concentraciones de cortisol, puntuaciones de STAI-E y las diferentes EAVS fueron medidas en los tiempos Pre-TTS (T=0'), Post-TTS (T=13'), 30' post-TTS (T=43'), 60' post-TTS (T=73') y 90' post-TTS (T=103').
- BDNF fue medido al comenzar la sesión experimental (denominado como T=0), Post-TTS (T=13') y 90' post-TTS (denominado T=103').
- Las constantes vitales fueron medidas T=0', 8', 13', 30', 73' y 103'.
- Las concentraciones de triptófano y la razón con sus aa competidores, fueron medidos 5 horas y 15 minutos antes del TTS y aproximadamente 10-15 minutos antes del pre-TTS.

## 6.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables relacionadas con las características de la muestra. Englobando a las variables sociodemográficas, a las variables clínicas de selección, a las variables relacionadas con el diagnóstico y la comorbilidad y con el tratamiento farmacológico. Estas variables son presentadas en diferentes tablas (3, 4, 5, 6, 7) a lo largo del apartado 7 de este trabajo

*Triptófano y Test de no depleció/depleción:*

- Se confirmó que las condiciones de no depleción/depleción (No-TDA/TDA) anteriores a la sesiones experimentales de la prueba de estrés TTS produjeran el resultado esperado. Para ello, se realizó un análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas de las concentraciones de triptófano libre en sangre y la razón del TRP entre la suma de sus competidores por atravesar la barrera hematoencefálica (concentraciones plasmáticas de TRP/ $\sum$ LNNAs LNNAS: isoleucina, Leucina, Fenilalanina, Tirosina, Valina) en cada condición.

*Prueba de estrés agudo TTS:*

- Análisis intragrupo: Se realizó un análisis de la varianza (ANOVA) de medidas repetidas con el factor tiempo de las variables bioquímicas, fisiológicas y clínicas, y en función de si los sujetos habían recibido No-TDA/TDA y para los cuatro grupos por separado. Cuando en el ANOVA se encontraron diferencias estadísticamente significativas, se

hicieron comparaciones múltiples post hoc dos a dos ajustadas mediante el test de Bonferroni.

- Análisis intergrupos dentro de la misma condición (No-TDA/TDA): Se hizo una transformación de los datos en el que se calcularon las diferencias de valores de cada tiempo con respecto a la basal de cada una de las variables. Se calculó la concentración máxima ( $C_{\max}$ ) y el área bajo la curva (AUC) de 0' a 43' (desde comienzo TTS hasta media hora después de la prueba TTS, considerando que es el periodo de máximo cambio agudo), de 43'a 103' (desde los 30 minutos hasta los 90 minutos post TTS, correspondiendo al período de recuperación) y de 0' a 103' (engloba todo el tiempo de la sesión experimental TTS). La AUC se calculó mediante la regla de los trapezoides para cada una de estas variables. En el caso del BDNF, ALF, las EAV, y STAI-E consideramos como T=0' (basal) su valor inicial nada más llegar a la sesión. Se comparó el AUC de cada periodo de tiempo y la  $C_{\max}$  de estas variables entre los cuatro grupos mediante un análisis de la varianza (ANOVA). Si se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los periodos se hicieron comparaciones múltiples posthoc dos a dos ajustadas mediante el test de Bonferroni (p.e. controles AUC frecuencia cardiaca 0'-43' en TDA vs COC AUC frecuencia cardiaca 0'-43' en TDA).
- También, se realizaron pruebas T de Student de diferencia de medias del AUC por periodos y  $C_{\max}$  de las variables, en las condiciones TTS después de No-TDA/TDA en cada grupo de sujetos (p.e. controles TDA versus No-TDA)

Los análisis se realizaron mediante SPSS Statistics for Windows (version 18.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Se consideró estadísticamente significativa un valor de  $p < 0,05$ .

En el apartado de resultados, se presentan los datos de los resultados de las pruebas post hoc referidas a todas las interacciones significativas pero sólo se explican o dan relevancia a las que corresponden con las letras a, b y e que son las diferencias entre el T=0' con el tiempo inmediatamente después de la prueba T=13' y T=0' con el tiempo T=43' y las diferencias entre el T=13' y T=43' (comienzo de recuperación).

En relación a las AUC, las que corresponden al rango 0'-103' no se comentan porque nuestro interés es observar no sólo la sesión temporal completa si no lo que pasa en cada rango. La suma de los dos rangos de AUC: 0'-43' y 43'- 103' dan como resultado el AUC 0'-103', con lo que no se pierde información.

## 7 RESULTADOS

En primer lugar, se describen las características de la muestra y a continuación se muestran los resultados que confirman la no depleción de triptófano/depleción (anexo 3, pág. 235).

Después, se presentan los resultados en relación al TTS:

1. Estandarización del TTS en controles se presentan:

- Representación gráfica del curso temporal del efecto del estrés en cada variable estudiada (TTS No-TDA).
- Exposición de los resultados más relevantes del ANOVA de cada variable a lo largo del tiempo en situación de no depleción (TTS No-TDA).

2. Resultados del efecto del TTS en cada condición y variable:

- Representación gráfica del curso temporal de cada variable estudiada (TTS No-TDA/TDA) de cada grupo.
- Tabla de los descriptivos y ANOVA de cada variable a lo largo del tiempo en No-TDA/TDA de cada grupo. Exposición de los resultados más relevantes, es decir, solo se describen los resultados en el período de 0'-43' que es el período que consideramos de efecto más agudo del estrés en las pruebas post hoc (P. Bonferroni) aunque para el análisis se hayan tenido en cuenta todos los tiempos.
- Tabla de los descriptivos ANOVA intergrupo de los AUCs y  $C_{\max}$  correspondientes a las diferencias entre grupos de cada variable en función de si es TTS No-TDA/TDA. Explicación de los resultados más relevantes de la ANOVA y descriptivos.
- En el último apartado de resultados, se presentan los descriptivos de cada grupo en cada condición (No-TDA/TDA) por variable de forma gráfica y se realiza una comparación de medias T de Student intragrupo entre las medias AUC y  $C_{\max}$  de las variables en los rangos señalados en este trabajo

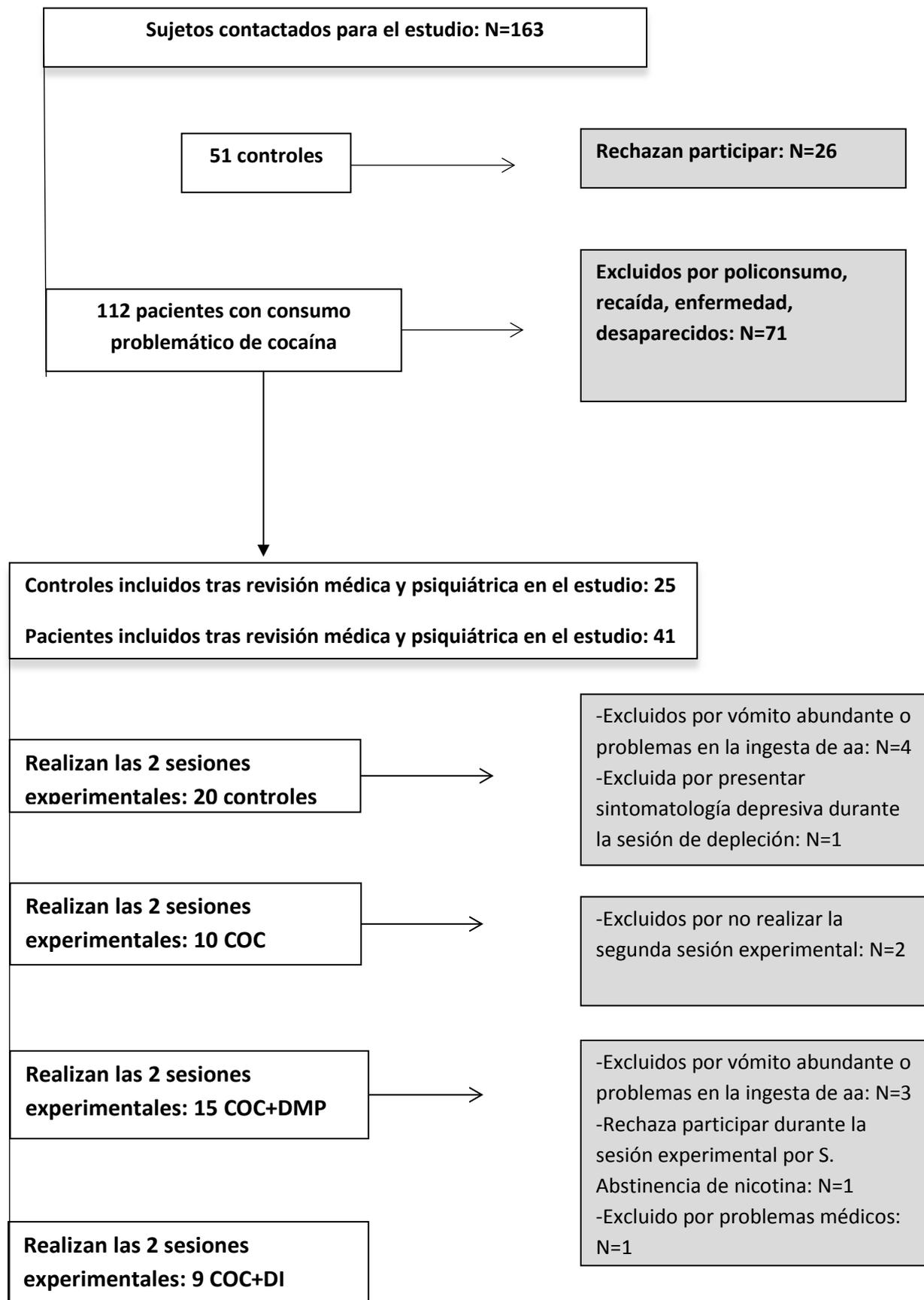
Cada figura representada corresponde a la media y error estándar de cada variable estudiada.

## 7.1 CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Se contactó con un total de 163 sujetos, de los cuales 51 pertenecían al grupo de controles sanos, 112 pertenecían al grupo de pacientes con Trastorno por Dependencia de cocaína.

De los 51 sujetos del grupo de controles sanos, 25 aceptaron participar y cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Finalmente fueron 20 los sujetos del grupo control que realizaron las dos sesiones experimentales.

En cuanto a los pacientes con Trastorno por Dependencia de cocaína, de los 112 contactados, 41 fueron incluidos en el estudio, y de ellos realizaron las dos sesiones experimentales 10 pacientes diagnosticados de Trastorno por Dependencia de cocaína (COC); 15 pacientes diagnosticados de Trastorno por Dependencia de cocaína y Trastorno Depresivo en remisión (COC+DMP) y 9 pacientes diagnosticados de Trastorno por Dependencia de cocaína y Trastorno Depresivo Mayor Inducido por cocaína (COC+DI) (veáse la tabla de decisiones siguiente):



En la tabla 3 se describen las principales características sociodemográficas y clínicas; y el tratamiento farmacológico actual de los sujetos incluidos en el estudio, según el grupo.

	Controles (N=20)	COC (N=10)	COC+DMP (N=15)	COC+DI (N=9)
<b>Sexo (hombre/mujer)</b>	14/6	7/3	12/3	7/22
<b>Edad</b>	32,40±4,89	38±9,66	44,93±8,05	37,67±11,42
<b>Edad ultimo T. DMP/DI</b>	-	-	41,53±8,77	29,50±6,36
<b>Número de episodios DMP/DI</b>	-	-	2,21±1,31	6,22±7,85
<b>Meses remisión último episodio</b>	-	-	24,40±41,14	26,80±34,75
<b>Sin tratamiento antidepresivo (%)</b>	-	-	33,33%	43,44%
<b>Tratamiento antidepresivo con ISRS (%)</b>	-	-	53,33%	22,22%
<b>Tratamiento antidepresivo con heterocíclicos (%)</b>	-	-	13,33%	33,33%
<b>Tratamiento con benzodicepinas (%)</b>	-	40%	20%	33,33%
<b>*Otros tratamientos (naltrexona, cianamida, disulfiram)</b>	-	10%	20%	11,1%

**Tabla 3.** Características sociodemográficas y clínicas y tratamiento farmacológico.\*No descritos los tratamientos para hipertensión, impulsividad (topiramato), colesterol y VIH. COC: Pacientes diagnosticados de Trastorno por Dependencia de cocaína (actual y /o pasada) (DSM-IV-TR), COC +DMP: Pacientes diagnosticados de Trastorno por Dependencia de cocaína (actual y /o pasada) y T. Depresivo mayor en remisión. COC+DI: Pacientes diagnosticados de Trastorno por Dependencia de cocaína (actual y /o pasada) y T. Depresivo mayor inducido por cocaína. Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (D.T) o como porcentajes.

Los antecedentes psiquiátricos eje I referidos a sustancias y eje II de los sujetos incluidos en el estudio se describen en la tabla 4.

	<b>COC</b> <b>(N=10) (%)</b>	<b>COC+DMP</b> <b>(N =15) (%)</b>	<b>COC+DI</b> <b>(N=9) (%)</b>
<b>Trastorno por Abuso de cocaína actual</b>	60%	20%	44,4%
<b>Trastorno por Abuso de cocaína pasado</b>	100%	100%	100%
<b>Trastorno por Dependencia cocaína actual</b>	60%	13,3%	44,4%
<b>Trastorno por Dependencia cocaína pasado</b>	100%	100%	100%
<b>Trastorno por Abuso de alcohol actual</b>	-	87%	22,2%
<b>Trastorno por Abuso alcohol pasado</b>	50%	80%	55,6%
<b>Trastorno por Dependencia alcohol pasado</b>	10%	67%	33,3%
<b>Trastorno por Abuso cannabis Actual</b>	10%	6,7%	-
<b>Trastorno por Abuso de cannabis Pasado</b>	-	13,3%	11,1%
<b>Trastorno Límite de la personalidad</b>	-	-	22,2%
<b>Trastorno Antisocial de la personalidad</b>	-	6,7%	-
<b>T. Deficit de atención y /o hiperactividad (TDAH)</b>	10%	-	-

**Tabla 4.** Diagnósticos PRISM (DSM-IV-TR).

Las variables relacionadas con el diagnóstico de DMP o DI en pacientes diagnosticados de Trastorno por Dependencia de cocaína actual y / o pasada, está representada en la tabla 5.

**	COC+DMP	COC+DI
Nº episodios T. Depresivos a lo largo de la vida	2,21±1,31	6,22±7,86
Edad 1 <sup>er</sup> T. Depresivo mayor	35,67±10,92	33,33±11,83
Nº meses en remisión último episodio	25,64±42,40	29,56±35,64
Tentativa de suicidio durante episodio	13,13%	0%
Gesto suicida	13,13%	0%
Plan suicida específico	13,13%	0%
Ideación suicida recurrente	26,7%	0%
Pensamientos recurrentes de muerte	53,3 %	22,22%
Antecedentes familiares de Depresión Mayor Primaria	66,7%	54,40%
Nº familiares de Depresión Mayor Primaria	0,87±0,74	-

**Tabla 5.** Variables relacionadas con el diagnóstico de DMP o DI en pacientes diagnosticados de Trastorno por Dependencia de cocaína actual y / o pasada. \*\*Cada variable hace referencia en COC+DMP a Trastorno Depresivo mayor independiente de cocaína y en COC+DI hace referencia a Trastorno Depresivo mayor inducido por cocaína. Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas o como porcentajes

En la tabla 6 se describen las características del consumo de cocaína en los tres grupos de pacientes con trastorno por dependencia de cocaína.

	COC	COC+DMP	COC+DI
Edad consumo no problemático cocaína	20,80±5,90	23,67±1,85	22,56±7,45
Edad inicio Trastorno por Dependencia de cocaína	27,50±7,38	29,00±6,68	26,44±8,99
<b>Vía inicio:</b>			
- Esnifada	90%	100%	88,9%
- Fumada	10%	-	11,1%
<b>Vía actual consumo:</b>			
- Esnifada	10%	85,7%	55,6%
- Fumada	90%	14,3%	
Periodo de abstinencia máxima (meses)	17,20±21,43	44,4±57,33	19,33±17,23
Antecedentes familiares de T. por uso de cocaína	0%	47%	0%

**Tabla 6.** Características del consumo de cocaína. Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas o como porcentajes.

En la siguiente tabla (tabla 7, los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas), están descritas las puntuaciones de las variables en el momento de la selección:

	Controles	COC	COC+DMP	COC+DI
<b>Puntuación HDRS Total selección</b>	0,60±1,18	0,50±0,97	1,93±2,05	0,44±0,88
<b>Melancolía</b>	0,15±0,49	0,20±0,42	1,33±1,71	0,11±0,33
<b>Ansiedad</b>	0,05±0,22	0,10±0,316	0,40±0,82	0,00±0,00
<b>Sueño</b>	0,35±0,81	0,30±0,67	0,40±0,82	0,33±0,71
<b>Vitalidad</b>	0,10±0,45	0,00±0,00	0,53±0,83	0,00±0,00
<b>Puntuación HARS selección</b>	5,25±3,78	1,90±1,29	6,33±4,76	4,88±5,08
<b>Puntuación Test impulsividad de Barrat</b>	42,90±11,37	53,80±12,24	47,33±15,00	56,38±20,42
<b>Puntuación Test de Ac. Vitales estresantes (LSC-R)</b>	3,05±2,60	6,30±4,00	7,47±3,31	5,56±2,70
<b>Puntuación STAI-E</b>	9,80±5,52	15,70±10,33	22,00±12,91	15,25±9,98
<b>Puntuación STAI-R</b>	11,80±7,39	20,90±9,46	27,27±11,82	22,25±11,16
<b>Puntuación ARCI PCAG (consumidores)</b>	-	5,90±3,72	5,67±4,67	9,78±3,77
<b>Puntuación ARCI MBG</b>	-	5,80±3,52	10,13±3,38	7,33±4,95
<b>Puntuación ARCI LSD</b>	-	7,20±3,36	7,87±2,47	9,56±5,43
<b>Puntuación ARCI BG</b>	-	5,90±3,18	6,80±2,65	4,44±2,60
<b>Puntuación ARCI A</b>	-	5,00±2,49	6,07±2,05	5,22±1,99

Tabla 7. Puntuaciones de las variables selección.

## 7.2 COMPROBACIÓN DE NO DEPLECIÓN/DEPLECIÓN (No-TDA/TDA)

Se realiza un ANOVA de medidas repetidas con las medias de las concentraciones  $\mu\text{mol/L}$  de TRP libre y de la razón con sus competidores ( $\text{TRP}/\Sigma\text{LNNA}$ s) con una parte de la muestra incluida en el estudio (para el resto de variables se utiliza toda la muestra de sujetos):

- Controles: n=16
- COC+DMP: n=15
- COC+DI: n= 9
- COC: n=4 (no se realiza ANOVA).

La siguiente tabla (tabla 8) representa los datos obtenidos, su representación gráfica se puede encontrar en el anexo 3 (pág 235).

	Basal	3 horas	5 horas	ANOVA f x tiempo	
	Media±DT	Media±DT	Media±DT	P	* P.Bonferroni
TRP TDA Controles	35,07±18,47	14,10±4,94	9,67±5,50	0,001	a , b, c
TRP No-TDA controles	36,36±19,52	98,39±660,03	69,90±45,40	0,001	a , b, c
TRP TDA COC+ DMP	40,61±20,18	25,93±51,43	9,53±5,79	<0,001	<b>b</b>
TRP No-TDA COC+DMP	41,84±22,08	105,25±60,03	67,30±37,45	0,001	a , b, c
TRP TDA COC+ DI	39,40±20,81	10,60±5,72	8,13±3,50	0,005	a , <b>b</b>
TRP No-TDA COC+DI	42,79±19,21	102,78±56,13	66,64±36,07	0,010	a ,b, c
TRP TDA COC	67,25±12,28	15,00±4,00	7,75±2,22		
TRP No-TDA COC	62,50±16,70	145,25±40,19	15,02±30,04		
TRP/ΣLNNA <sub>s</sub> TDA controles	0,083±0,044	0,006±0,003	0,006±0,003	<0,001	a , <b>b</b>
TRP/ΣLNNA <sub>s</sub> No-TDA controles	0,089±0,040	0,054±0,032	0,048±0,027	<0,001	a , <b>b</b>
TRP/ΣLNNA <sub>s</sub> TDA COC+ DMP	0,082±0,036	0,012±0,021	0,008±0,010	<0,001	a , <b>b</b>
TRP/ΣLNNA <sub>s</sub> No-TDA COC+DMP	0,084±0,010	0,058±0,035	0,049±0,027	<0,001	a , <b>b</b>
TRP/ΣLNNA <sub>s</sub> TDA COC+DI	0,082±0,038	0,004±0,003	0,006±0,004	0,003	a , <b>b</b>
TRP/ΣLNNA <sub>s</sub> No-TDA COC+DI	0,089±0,038	0,049±0,021	0,046±0,025	0,001	a , <b>b</b>
TRP/ΣLNNA <sub>s</sub> TDA COC	0,118±0,021	0,009±0,004	0,005±0,002		
TRP/ΣLNNA <sub>s</sub> No-TDA COC	0,109±0,017	0,064±0,015	0,058±0,017		

**Tabla 8.**\*P. Bonferroni: a: Diferencias estadísticamente significativas entre tiempo basal y Tiempo 3 horas; **b**: Diferencias estadísticamente significativas entre basal y 5 horas; c: Diferencias estadísticamente significativas entre tiempo 3horas y Tiempo 5 horas .Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT).

Los resultados indican:

- Las concentraciones basales de TRP son iguales en cada grupo en las dos condiciones No-TDA/TDA.
- Existe un aumento significativo de las concentraciones del triptófano y su razón con sus aa competidores a las 3 y 5 horas (pico máxima depleción) en todos los grupos de sujetos en condición de No-TDA. Con lo que se confirma que no hay depleción.
- Existe una disminución significativa de las concentraciones de triptófano y su razón con sus aa competidores a las 3 y 5 horas (pico máxima depleción) en todos los grupos de sujetos en condición de TDA. Con lo que se confirma que hay depleción.

### 7.3 ESTANDARIZACION DE LA PRUEBA TTS

#### 7.3.1 Estandarización del TTS en controles

Se midieron las constantes vitales (FC, PAS, PAD, FR), y la temperatura (TEM) antes ( $T=0'$ ), durante (8', en el caso de la TEM, no se mide), inmediatamente después (13') y cada media hora hasta los 90' (43', 73' y 103'), después de finalizar la prueba de estrés TTS en los controles ( $n=20$ ).

Se muestran los datos obtenidos en el TTS después de la condición de no depleción y en el siguiente apartado 7.3.2 se reflejarán los datos en las dos condiciones (No-TDA/TDA).

Se observó un aumento de la presión arterial sistólica y diastólica, de la frecuencia cardíaca y de la frecuencia respiratoria. En el ANOVA de medidas repetidas, existen diferencias significativas en la FC, PAS, PAD, FR ( $p<0,001$ ), y TEM ( $p=0,001$ ) (figuras: 15, 16, 17, 18 y 19, tablas 25, 27, 29, 31, 33). Las pruebas post hoc indican diferencias entre los valores basales y los inmediatamente después de la prueba de estrés ( $T=0'$  y  $T=13'$ ) en tres de las variables (FC, PAS, PAD). Observándose una recuperación significativa a los 43' de la basal (30' post TTS). Los resultados indican una activación fisiológica tras la prueba de estrés.

Figura 15. Cambios en los valores de FC en la prueba de estrés TTS (No-TDA). Se representa la media y el error estándar.

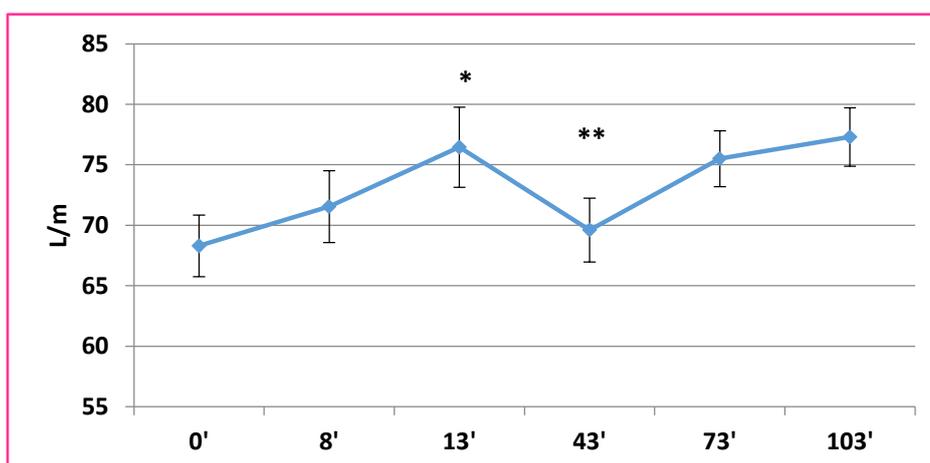


Figura 16. Cambios en los valores de la PAS en la prueba de estrés TTS (No-TDA). Se representa la media y el error estándar.

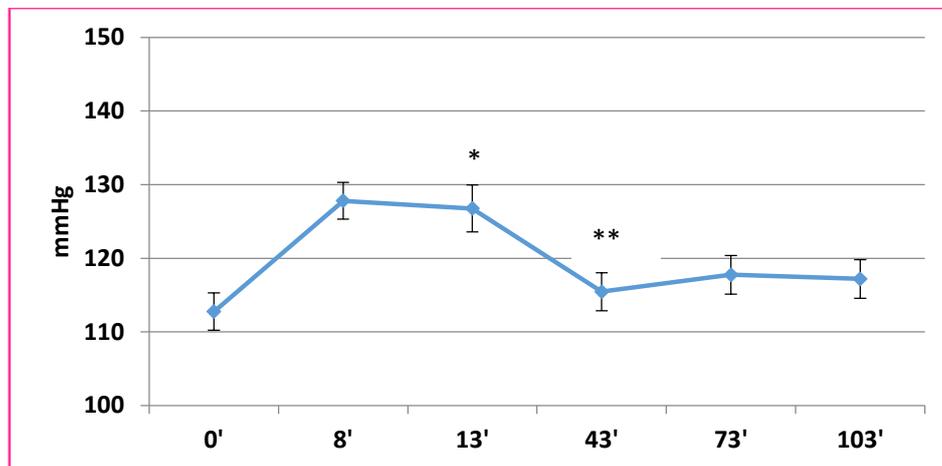


Figura 17. Cambios en los valores de la PAD en la prueba de estrés TTS (No-TDA). Se representa la media y el error estándar.

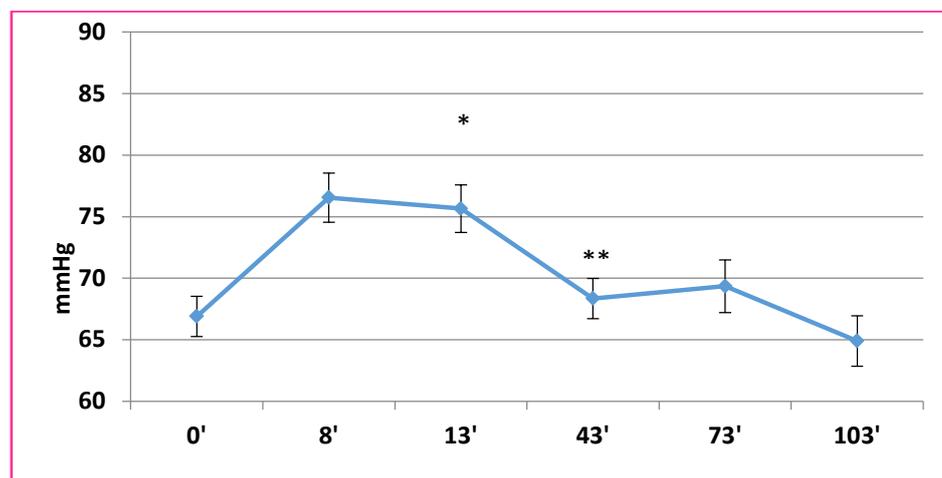


Figura 18. Cambios en los valores de FR en la prueba de estrés TTS (No-TDA). Se representa la media y el error estándar.

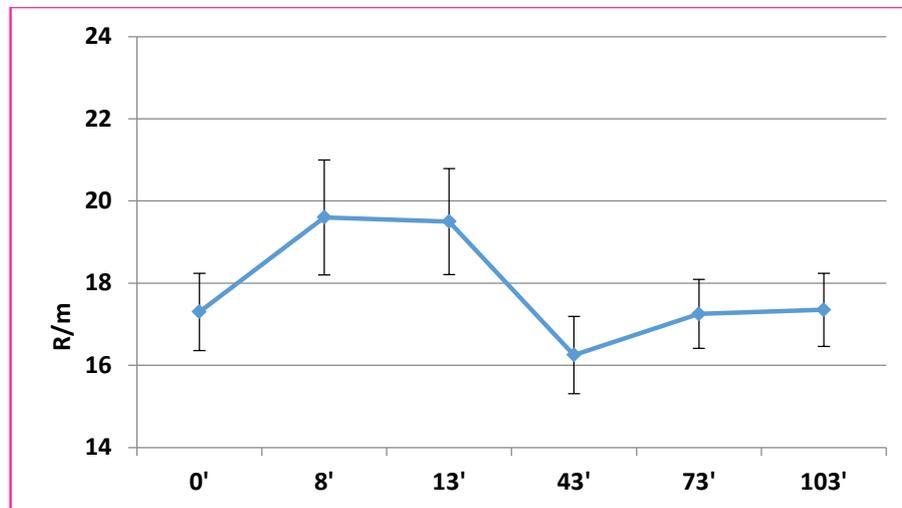
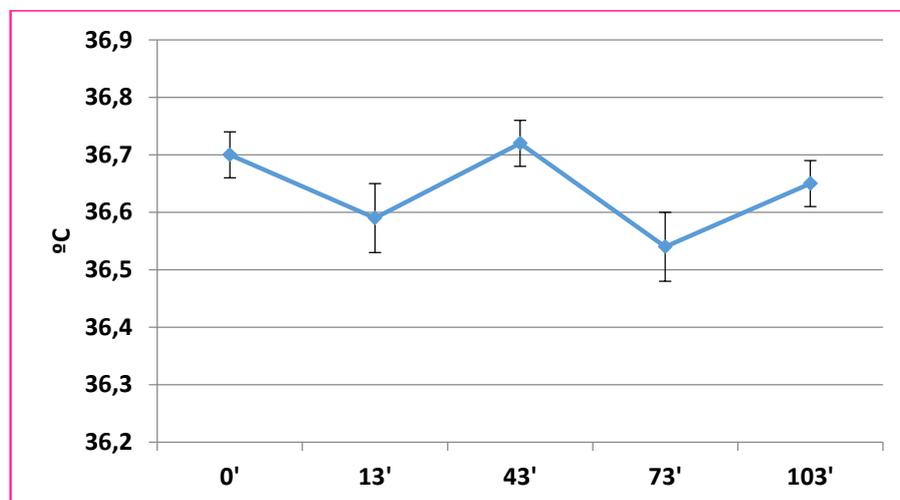
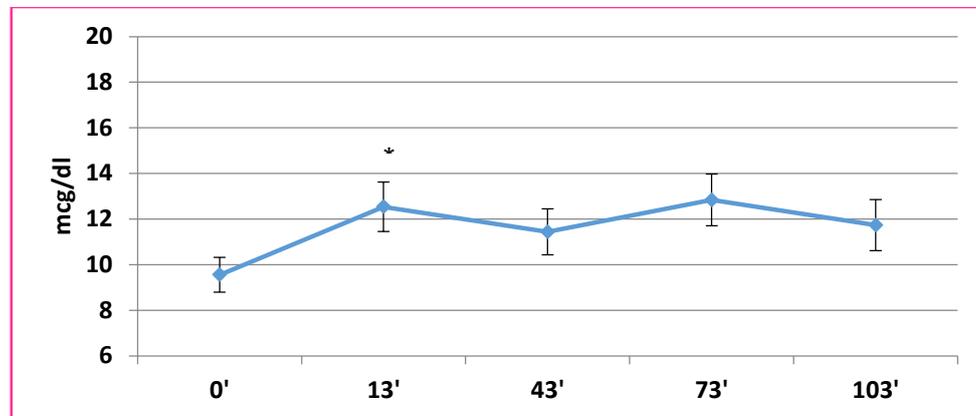


Figura 19. Cambios en los valores de TEM en la prueba de estrés TTS (No-TDA). Se representa la media y el error estándar.



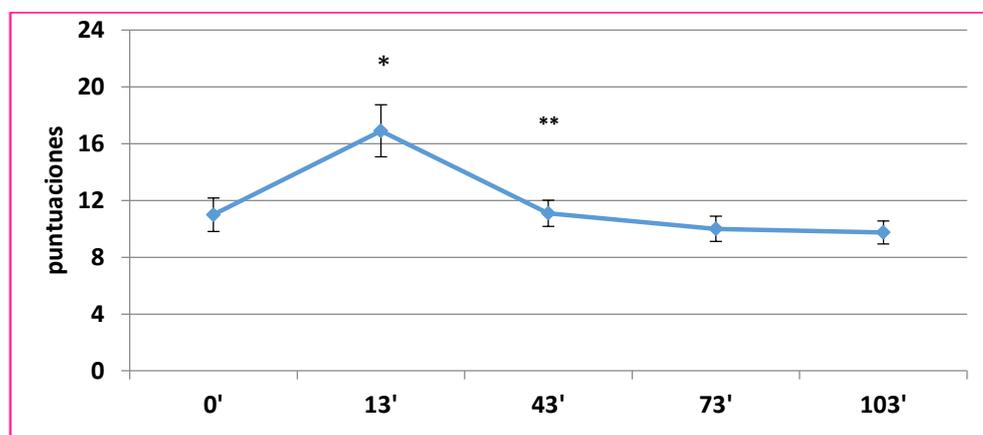
Existe una activación del eje HHA a través del aumento significativo de las concentraciones de cortisol (fig.20) que se refleja en el ANOVA (tabla 19). Observándose en las pruebas post hoc (P. Bonferroni) un incremento significativo de las concentraciones de cortisol en sangre inmediatamente después de la prueba de estrés y no siendo significativas la disminución de las concentraciones a los 43 minutos de la basal.

Figura 20. Cambios en las concentraciones de cortisol en la prueba de estrés TTS (No-TDA). Se representa la media y el error estándar.



El ANOVA de las puntuaciones de ansiedad STA-E en el TTS No-TDA (tabla 35) muestra diferencias significativas en las puntuaciones durante la prueba de estrés. Siendo significativo el aumento de las puntuaciones tras la prueba de estrés y a los 30 minutos de la prueba (T=43') (fig.21.)

Figura 21. Cambios en las puntuaciones STAI-E en la prueba de estrés TTS (No-TDA). Se representa la media y el error estándar.



Con lo que se observa una reactividad fisiológica, bioquímica y psicológica ante la prueba de estrés agudo TTS (No-TDA) en controles que confirman la activación del eje HHA y su utilidad para provocar una respuesta al estrés.

## 7.4 EFECTO DEL TEST DE ESTRÉS EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE SUJETOS DESPUÉS DE No-TDA/TDA.

### 7.4.1 Efecto del estrés en el cortisol (CORT) y diferencias entre los grupos de sujetos según sesión No-TDA/TDA.

Las figuras 32 y 33 muestran las medias y errores estándar de cortisol (mcg/dl) medidos a lo largo de la prueba TTS en las dos condiciones No-TDA/TDA respectivamente. Se realiza un ANOVA de medidas repetidas factor tiempo (tabla 19). Se observa un incremento de cortisol.

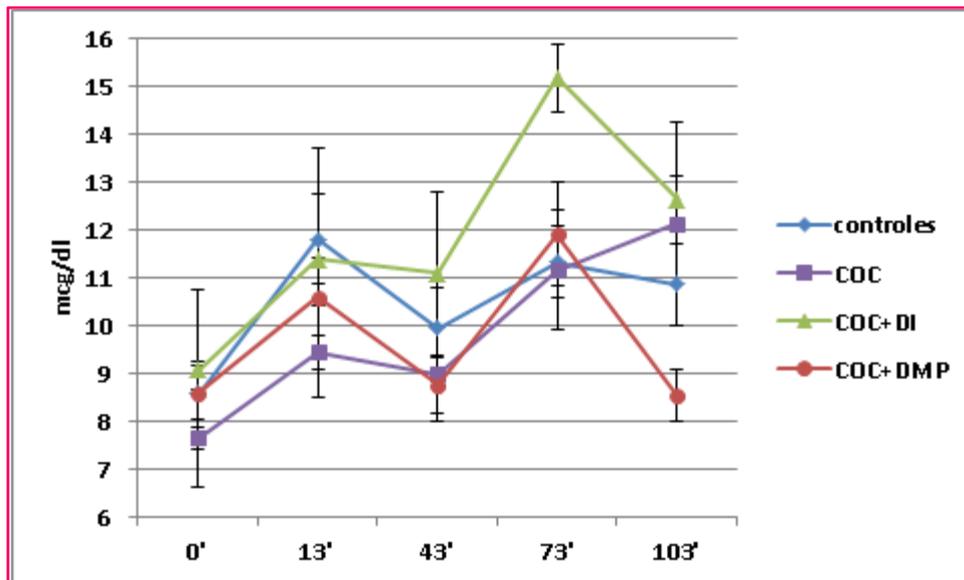


Figura 32. Representación gráfica concentraciones mcg/dl del CORT a lo largo del tiempo en TTS (No-TDA).

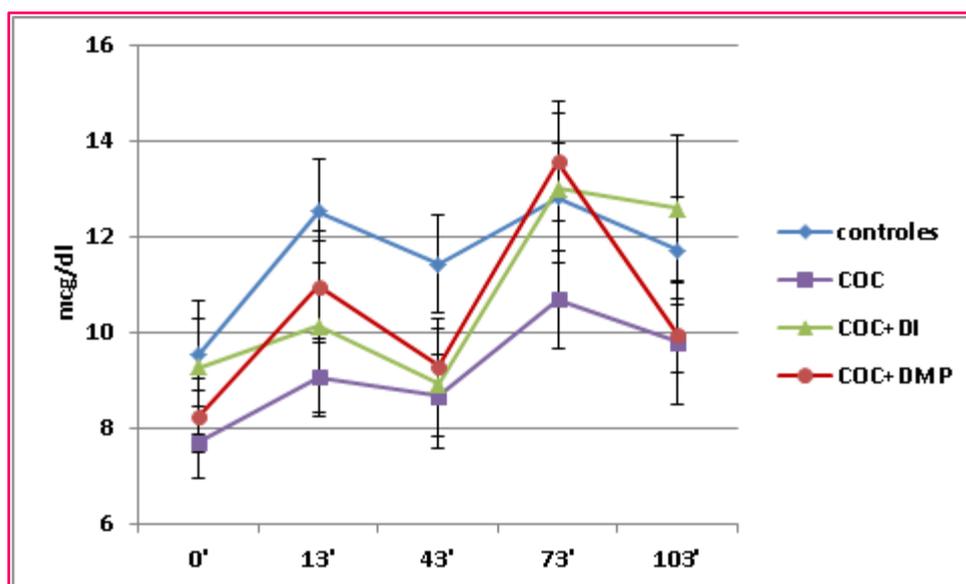


Fig. 33. Representación gráfica concentraciones mcg/dl del CORT a lo largo del tiempo en el TTS (TDA).

Tabla 19. ANOVA intragrupo No-TDA/TDA cortisol.

No-TDA	T=0'	T=13'	T=43'	T=73'	T=103'	ANOVA	
						Factor x tiempo	
	Media±D.T	Media±D.T	Media±D.T	Media±D.T	Media±D.T	P	*Bonf.
<b>Controles</b>	8,58±3,04	11,82±4,19	9,95±3,77	11,33±3,41	10,87±3,82	0,004	a, c
<b>COC+DMP</b>	8,61±2,25	10,61±3,15	8,77±2,29	11,92±4,23	8,54±2,10	0,002	c, h, j
<b>COC+DI</b>	9,09±5,00	11,4±6,95	11,1±5,15	15,18±2,17	12,64±1,54	0,009	c
<b>COC</b>	7,66±3,20	9,45±3,04	9,00±3,17	11,17±3,96	12,14±6,74	0,036	d
<b>TDA</b>							
<b>Controles</b>	9,56±3,40	12,54±4,85	11,44±4,54	12,84±5,06	11,73±4,99	0,032	a
<b>COC+DMP</b>	8,27±2,95	10,98±4,52	9,31±3,10	13,59±4,86	8,95±2,93	<0,001	c, h, j
<b>COC+DI</b>	9,29±4,18	10,14±5,35	8,94±4,08	13,02±4,70	12,61±4,61	0,025	
<b>COC</b>	7,73±2,36	9,08±2,59	8,69±2,73	10,70±3,20	9,81±4,13	0,050	c

**Tabla 19.** Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT). \*P. Bonferroni: a= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=13'; b= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=43'; c= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=73'; d= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=103'; e= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=43'; f= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=73'; g= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=103'; h= Diferencias estadísticamente significativas entre T=43' y T=73'; i=Diferencias estadísticamente significativas entre T=43' y T=103'; j= Diferencias estadísticamente significativas entre T=73' y T=103'; r= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=8' s= Diferencias estadísticamente significativas entre T=8' y T=13'; t= Diferencias estadísticamente significativas entre T=8' y T=43'.

Obteniéndose los siguientes resultados:

- Las concentraciones del cortisol basal del grupo de pacientes COC son las más bajas en las dos condiciones experimentales.
- Los pacientes COC parece que tras 30' de la prueba de estrés (T=43') en las dos condiciones, no hay recuperación parecida a la basal. Esto mismo, le ocurre al grupo de pacientes COC+DI solamente en la condición No-TDA.
- A los 60' (T=73') de la prueba de estrés en las dos condiciones se observa un aumento de las concentraciones de cortisol en todos los grupos.

ANOVA intragrupos:

- Diferencias estadísticamente significativas intragrupo en todos los grupos en No-TDA y TDA.
- Tras la prueba post hoc:
  - Diferencias estadísticamente significativas en los controles tras la prueba de estrés (T=13') después de No-TDA/TDA.

Además, en el ANOVA intergrupos de sus AUCs y  $C_{max}$  en diferentes períodos (tabla 20 a y b) que muestra:

- Todos los AUC Y  $C_{max}$  calculados para la variable cortisol no resultaron estadísticamente significativos.

Tablas 20 a y b ANOVA intergrupo AUC y  $C_{max}$  (valor p), CORT.

No-TDA CORT	AUC (0'-43') Media±D.T	AUC (43'-103') Media±D.T	AUC (0'-103') Media±D.T	Cmax (0'-43') Media±D.T	Cmax (43'-103') Media±D.T	Cmax (0-103') Media±D.T
Controles	90,03±103,93	137,23±177,69	227,25±235,17	2,73±3,60	4,84±4,12	5,13±4,24
COC+DMP	45,38±119,34	100,466±183,97	145,83±263,44	1,19±4,41	2,67±5,41	3,45±5,21
COC+ DI	79,86±159,87	266,17±258,99	346,02±370,71	3,22±4,94	6,26±4,74	6,31±5,71
COC	58,58±78,17	192,60±170,65	251,18±184,37	2,30±4,00	5,81±5,16	6,12±5,14
ANOVA f x grupo	(p)	(p)	(p)	(p)	(p)	(p)
	0,695	0,210	0,347	0,614	0,255	0,458

Tabla 20a. ANOVA AUC y  $C_{max}$  CORT en el TTS No-TDA Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT).

TDA CORT	AUC (0'-43') Media±D.T	AUC (43'-103') Media±D.T	AUC (0'-103') Media±D.T	Cmax (0'-43') Media±D.T	Cmax (43'-103') Media±D.T	Cmax (0-103') Media±D.T
Controles	92,19±116,28	105,45±146,74	197,64±239,19	3,02±4,16	5,24±15,55	4,67±5,64
COC+DMP	73,79±124,19	111,00±122,05	184,79±227,96	2,35±4,55	1,79 ±7,77	3,85±7,49
COC+ DI	13,22±69,60	45,67±91,30	58,89±127,56	0,77±2,92	-0,12±6,18	0,92±6,81
COC	43,42±69,48	73,35±90,37	116,77±143,87	1,57±2,54	1,36±4,34	3,35±3,17
ANOVA f x grupo	(p)	(p)	(p)	(p)	(p)	(p)
	0,271	0,557	0,337	0,492	0,586	0,499

Tabla 20b. ANOVA AUC y  $C_{max}$  CORT en el TTS TDA. Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT).

Los controles son los que tienen la media del AUC más alta en el TTS en las dos condiciones (No-TDA/TDA) en el rango 0'-43'. En cuanto al  $C_{max}$ , su media es la más alta en TDA en los dos rangos respectivamente. Los pacientes COC+DMP en la condición TDA en el rango 43'-103' son los que tiene la media de AUC más alta. Los pacientes COC+DI en la condición No-TDA en el rango 48'-103' son los que tiene la media de AUC y  $C_{max}$  más alta. También, se describe la media más alta en  $C_{max}$  en dichos pacientes en el rango 0'-43.

#### 7.4.2 Efecto en otras variables bioquímicas y diferencias entre los grupos de sujetos según sesión No-TDA/TDA

- $\alpha$ -amilasa (ALF)

Las figuras 34 y 35 muestran las medias y errores estándar UL/L de las concentraciones de ALF medidas a lo largo de la prueba TTS en las dos condiciones No-TDA/TDA respectivamente. Se realiza un ANOVA de medidas repetidas factor tiempo (tabla 21).

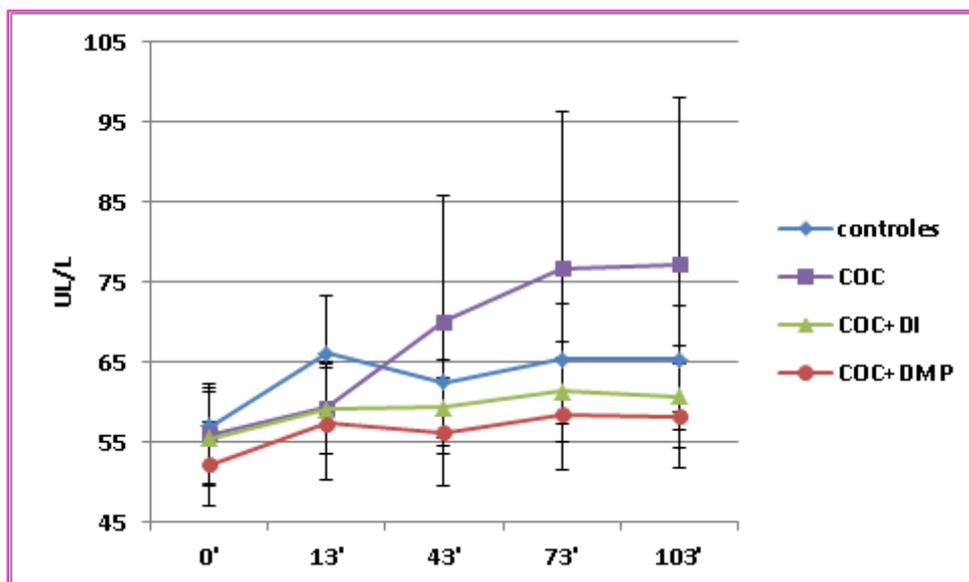


Fig. 34. Representación gráfica de las UL/L en la ALF a lo largo del tiempo en el TTS (No-TDA).

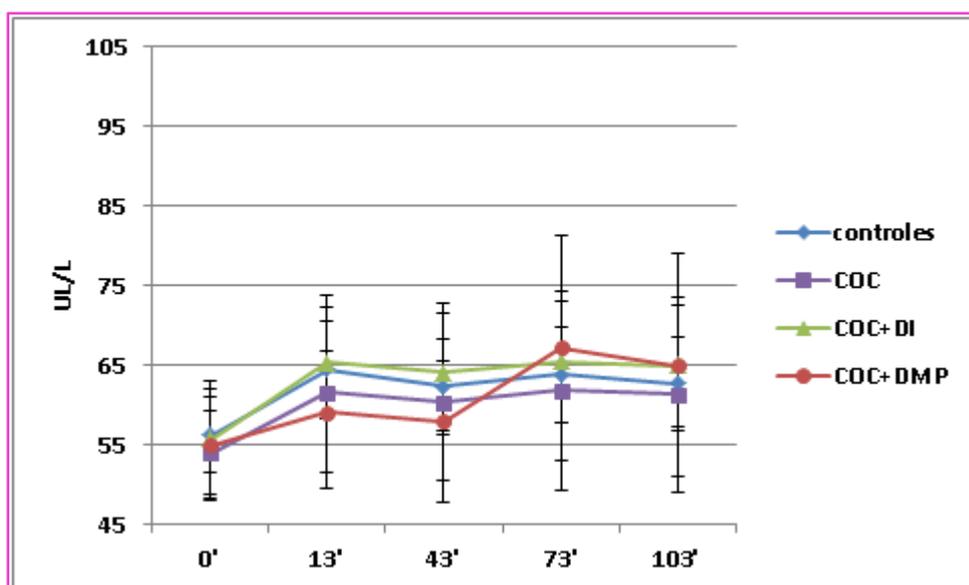


Fig. 35. Representación gráfica de las UL/L en la ALF a lo largo del tiempo en el TTS (TDA).

Tabla 21. ANOVA intragrupo de los valores de ALF en el TTS TDA/No-TDA.

No-TDA	T=0' Media±D.T	T=13' Media±D.T	T=43' Media±D.T	T=73' Media±D.T	T=103' Media±D.T	ANOVA	
						Factor x tiempo	
						P	Bonferroni
<b>Controles</b>	57,00±21,84	65,15±32,38	62,50±31,30	65,40±30,97	65,30±29,67	0,008	a, c, d
<b>COC+DMP</b>	52,27±20,17	57,33±26,97	56,27±26,12	58,53±26,80	58,27±25,18	0,071	
<b>COC+DI</b>	55,44±17,93	59,11±17,00	59,33±17,54	61,33±18,71	60,67±19,27	0,158	
<b>COC</b>	56,00±19,97	59,30±17,93	70,10±49,32	76,70±61,78	77,30±65,57	0,240	
<b>TDA</b>							
<b>Controles</b>	56,20±21,25	64,45±27,62	62,35±27,12	63,85±26,98	62,70±26,39	0,004	a, c
<b>COC+DMP</b>	55,00±27,39	59,13±29,91	58,00±29,15	67,2±54,50	65,00±53,99	0,554	
<b>COC+DI</b>	55,66±21,93	65,33±21,25	64,11±22,32	65,44±23,21	65,00±22,80	0,211	
<b>COC</b>	54,00±16,44	61,60±38,25	60,30±39,85	61,80±39,49	61,30±38,48	0,529	

**Tabla 21.** Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT). P. Bonferroni: a= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=13'; b= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=43'; c= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=73'; d= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=103'; e= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=43'; f= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=73'; g= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=103'; h= Diferencias estadísticamente significativas entre T=43' y T=73'; i= Diferencias estadísticamente significativas entre T=43' y T=103'; j= Diferencias estadísticamente significativas entre T=73' y T=103'; r= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=8' s= Diferencias estadísticamente significativas entre T=8' y T=13'; t= Diferencias estadísticamente significativas entre T=8' y T=43'.

Los principales resultados son:

- Las concentraciones basales de todos los grupos son muy parecidas en la sesión experimental TDA.
- Las concentraciones basales de todos los grupos excepto de los pacientes de COC+DMP son muy parecidas en la sesión experimental No-TDA.

ANOVA intragrupo:

- Existe una cierta tendencia a aumentar las concentraciones tras la prueba de estrés (T=13') en las dos condiciones. Siendo distinto el comportamiento entre los 13'-103' en cada condición: TTS (TDA) las concentraciones de todos los grupos, excepto grupo COC+DMP (aumentan) se mantienen a lo largo de la sesión y en TTS (No-TDA), existe cierta tendencia a comportarse de forma distinta cada grupo.
- Existen diferencias significativas entre las medias de las concentraciones de ALF en el grupo control. Las pruebas post hoc reflejan:
  - Diferencias significativas entre las medias de las concentraciones entre el tiempo basal y el T=13' de UL/L de ALF en el grupo control.

- No existen diferencias significativas entre las medias de las concentraciones de ALF en los diferentes tiempos en ninguno de los grupos de pacientes en todas las condiciones de TTS.

El ANOVA intergrupos de sus AUCs y  $C_{max}$  en diferentes períodos (tabla 22 a y b) muestra:

- No se observan diferencias estadísticamente significativas en las medias del AUC y  $C_{max}$  correspondiente al periodo de cambio más agudo (0'-43') ni en el rango 43'-103' en No-TDA/TDA.

Tablas 22 a y b ANOVA AUC y  $C_{max}$  (valor p), ALF.

No-TDA ALF	AUC (0'-43') Media±D.T	AUC (43'-103') Media±D.T	AUC (0'-103') Media±D.T	Cmax (0'-43') Media±D.T	Cmax (43'-103') Media±D.T	Cmax (0'-103') Media±D.T
Controles	257,72±655,61	459,00±977,58	716,72±1617,92	7,80±18,79	9,15±18,42	11,00±19,59
COC+DMP	168,93±508,11	338,00±775,24	506,93±1279,89	5,00±14,50	6,80±14,61	7,00±15,03
COC+ DI	137,17±297,34	313,33±679,96	450,50±975,14	4,44±10,90	5,67±11,78	5,67±11,78
COC	282,45±708,83	1152,00±2750,14	1434,45±3361,53	14,30±35,99	20,50±52,12	20,70±52,03
<b>ANOVA f x grupo</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>
	0,920	0,479	0,627	0,698	0,565	0,577

Tabla 22a. ANOVA AUC y  $C_{max}$  ALF en el TTS en No-TDA. Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT).

TDA ALF	AUC (0'-43') Media±D.T	AUC (43'-103') Media±D.T	AUC (0'-103') Media±D.T	Cmax (0'-43') Media±D.T	Cmax (43'-103') Media±D.T	Cmax (0'-103') Media±D.T
Controles	269,62±556,87	419,25±899,59	688,87±1449,08	7,85±16,59	8,00±16,26	9,10±116,56
COC+DMP	133,87±851,33	561,00±2685,27	694,87±3526,77	4,00±23,66	10,40±52,75	10,73±52,44
COC+ DI	334,50±803,22	560,00±1346,93	894,50±2148,59	8,56±24,11	9,44±24,41	9,11±24,02
COC	257,90±934,81	438,00±1563,49	695,90±2497,57	8,70±25,82	6,60±26,83	6,70±26,82
<b>ANOVA f x grupo</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>
	0,926	0,994	0,997	0,935	0,993	0,993

Tabla 22b. ANOVA AUC y  $C_{max}$  ALF en el TTS TDA. Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT).

Se observan los valores más altos de AUC en los pacientes de COC+DI en el rango 0'-43'. Su  $C_{max}$  junto con el  $C_{max}$  de los pacientes COC son los valores más altos en la condición TTS después de TDA en este rango. En el rango AUC de 43'-103' de la condición TTS (TDA) los valores AUC más altos son los compartidos por los pacientes de COC+DMP y pacientes COC+DI. El  $C_{max}$  con los valores más altos corresponden a los pacientes COC+ DMP. En la condición TTS (No-TDA), en los dos rangos, 0'-43' y 43'-103' tanto en AUC como  $C_{max}$  son los pacientes COC los que tienen lasvalores más altos.

- BDNF:

Las figuras 36 y 37 muestran la medias y errores estándar de las valores de las concentracionesng/ml deBDNF, medidos a lo largo de la prueba TTS en las dos condiciones No-TDA/TDA respectivamente. Se realiza un ANOVA de medidas repetidas factor tiempo (tabla 23). Siendo los principales resultados:

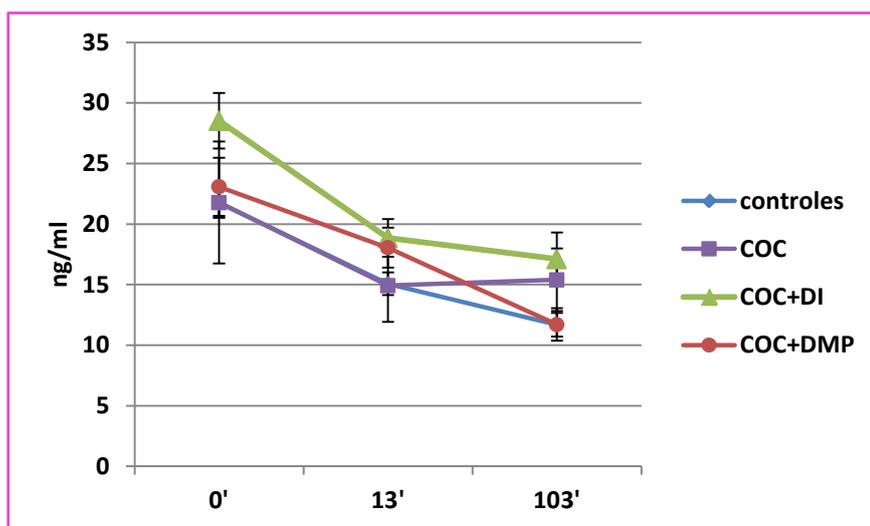


Fig. 36. Representación gráfica de los ng/ml BDNF a lo largo del tiempo en el TTS (No TDA).

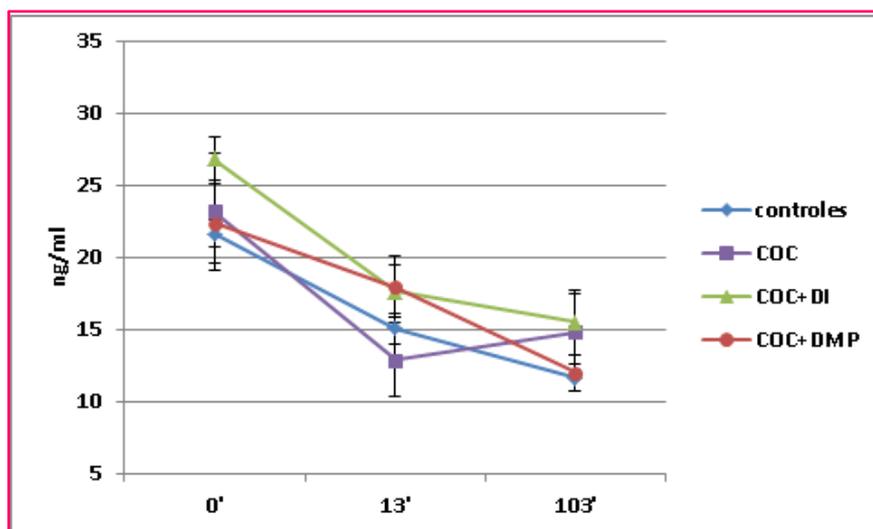


Fig. 37. Representación gráfica de los ng/ml BDNF a lo largo del tiempo en el TTS (TDA).

Tabla 23. ANOVA intragrupo de los valores de BDNF en el TTS en No-TDA/TDA.

No-TDA	T=0' Media±D.T	T=13' Media±D.T	T=103' Media±D.T	ANOVA factorxtiempo	
				P	Bonferroni
Controles	21,75±5,40	15,06±4,08	11,69±4,29	<0,001	a, d
COC+DMP	23,08±8,99	18,05±6,15	11,71±5,04	<0,001	d, g
COC+DI	28,52±6,87	18,85±4,66	17,14±6,58	<0,001	a, d
COC	21,78±11,27	14,92±5,76	15,40±5,76	0,121	
TDA					
Controles	21,75±5,40	15,06±4,08	11,69±4,29	<0,001	a, d
COC+DMP	22,41±10,18	18,02±7,73	12,01±4,61	<0,001	d, g
COC+DI	26,90±4,53	17,73±5,54	15,53±6,64	<0,001	a, d
COC	23,24±9,18	12,94±5,72	14,89±5,81	0,016	a, d

Tabla 23. Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT). \* a= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=13'; b= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=43'; c= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=73'; d= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=103'; g=Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=103.

Se observa:

- Las valores basales más altas de las concentraciones de BDNF en las dos condiciones corresponden a los pacientes COC+DI.

- Las valores basales del resto de grupos de la muestra son parecidas en las dos condiciones, TTS después de No-TDA/TDA.

ANOVA intragrupo:

- Existe una tendencia a disminuir los valores de las concentraciones a lo T=13' en todos los grupos y en el T=103', en este caso excepto en los pacientes COC, en los que hay una tendencia a mantener las concentraciones en las dos condiciones.
- Existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias ng/ml en los diferentes tiempos en todos los grupos en el TTS después de No-TDA y TDA, con excepción del grupo COC en el TTS No-TDA.
- Las pruebas post hoc muestran:
  - Diferencias significativas entre las medias de las concentraciones ng/ml entre el tiempo basal y el T=13' en los grupos control y pacientes COC+DI en las dos condiciones en el TTS.

El ANOVA intergrupos de sus AUCs y  $C_{max}$  en diferentes períodos (tablas 24 a y b) muestra:

- No se observan diferencias estadísticamente significativas en las medias del AUC y  $C_{max}$  del BDNF correspondiente al periodo 0'-103' en No-TDA/TDA.

Tablas 24 a y b, ANOVA AUC y  $C_{max}$  (valor p), BDNF.

No-TDA	BDNF	BDNF
	AUC(0-103')	Cmax (0-103')
	Media±D.T	Media±D.T
Controles	-752,44±399,486	-10,36±4,87
COC+DMP	-737,68±8,34,05	-10,47±11,65
COC+ DI	-946,81±303,43	-11,44±3,59
COC	-596,30±558,46	-7,98 ±6,43
<b>ANOVA f x grupo</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>
	0,444	0,640

**Tabla 24a.** ANOVA AUC y  $C_{max}$  BDNF en el TTS No-TDA. Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT).

TDA	BDNF AUC(0-103') Media±D.T	BDNF C <sub>max</sub> (0-103') Media±D.T
Controles	-753,65±491,79	-16,20±32,00
COC+DMP	-693,40±595,29	-10,47±8,98
COC+ DI	-983,35±340,65	-11,59±4,06
COC	-904,577±427,87	-10,28±4,26
<b>ANOVA f x grupo</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>
	0,802	0,879

**Tabla 24b.** ANOVA AUC y C<sub>max</sub> BDNF en el TTS TDA. Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT).

Se observan los valores más altos de AUC en los pacientes COC+DI en las dos condiciones en el TTS. Los valores C<sub>max</sub> más altos son los del grupo control en la condición TTS después de TDA y en la condición después de No-TDA, son los pacientes COC+DI los que tiene los valores C<sub>max</sub> más altos.

#### 7.4.3 Efecto del estrés en las variables fisiológicas y diferencias entre los grupos de sujetos según sesión No-TDA/TDA.

- Frecuencia cardíaca (FC):

Las figuras 38 y 39 muestran la medias y errores estándar de los valores de FC (l/m) medidos a lo largo de la prueba TTS en las dos condiciones No-TDA/TDA respectivamente. Se realiza un ANOVA de medidas repetidas factor tiempo (tabla 25). Siendo los principales resultados:

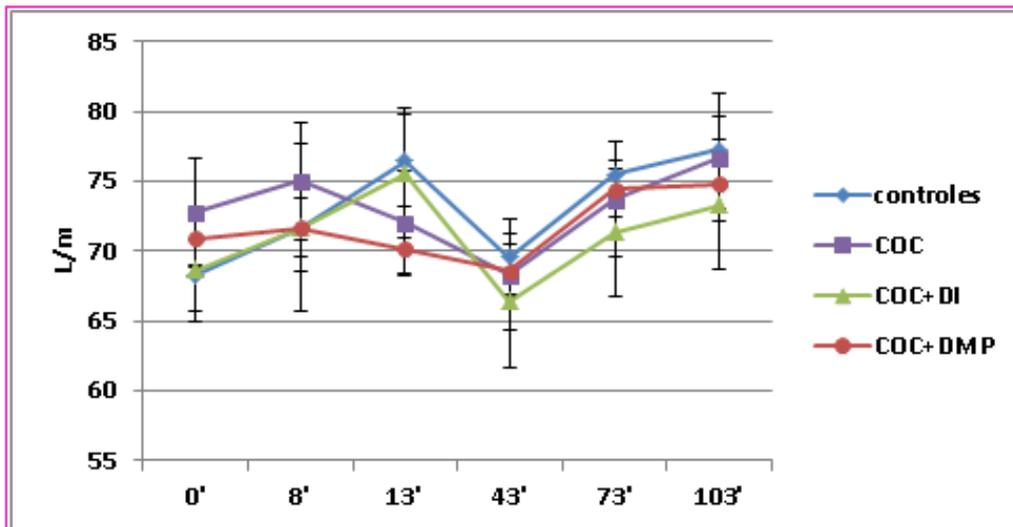


Fig. 38. Representación gráfica l/m de la FC a lo largo del tiempo en el TTS (No-TDA).

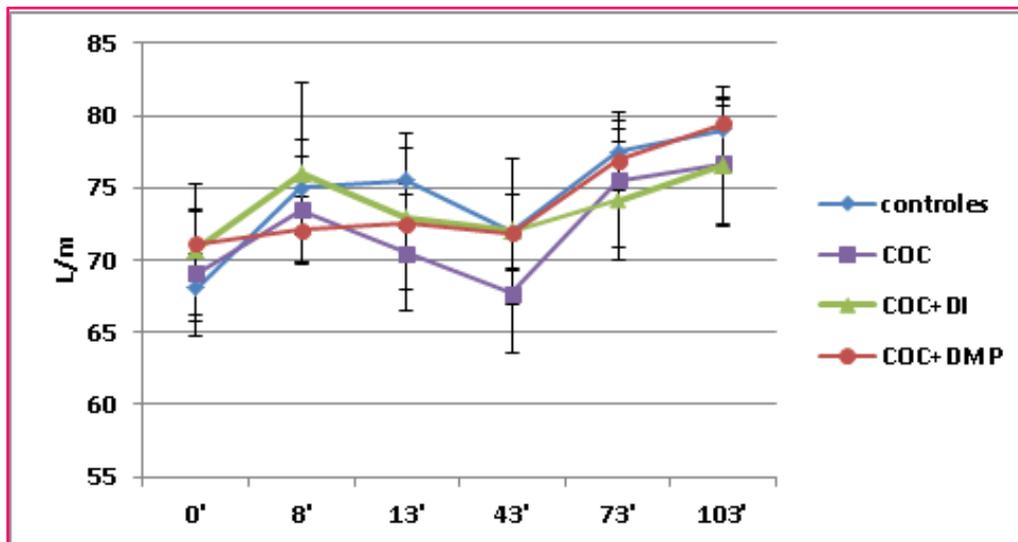


Fig. 39. Representación gráfica l/m de la FC a lo largo del tiempo en el TTS (TDA).

Tabla 25. ANOVA intragrupo de los valores de la FC en el TTS en No-TDA/TDA.

No-TDA	T=0' Media±D.T	T=8' Media±D.T	T=13' Media±D.T	T=43' Media±D.T	T=73' Media±D.T	T=103' Media±D.T	ANOVA	
							Factor xtiempo P	* Bonferroni
<b>Controles</b>	68,30±11,43	71,55±13,30	76,45±14,79	75,50±10,29	69,60±11,81	77,30±10,81	<0,001	a,c,d,e,h,l,r
<b>COC+DMP</b>	70,93±7,62	71,67±8,12	70,13±6,88	68,60±7,24	74,47±8,00	74,80±6,76	<0,001	d, f, g, h,i
<b>COC+DI</b>	68,67±10,97	71,67±17,89	72,89±14,67	75,55±13,40	66,44±14,35	71,33±13,89	0,220	
<b>COC</b>	72,80±12,38	75,00±13,46	72,00±11,97	68,30±12,42	73,70±12,94	76,70±14,31	0,020	h
<b>TDA</b>								
<b>Controles</b>	68,10±10,49	75,00±14,64	75,50±14,56	71,95±11,31	77,50±9,33	79,05±9,87	<0,001	a, c, d
<b>COC+DMP</b>	71,13±9,43	72,07±8,81	72,53±10,58	71,87±10,09	76,93±8,45	79,47±9,63	<0,001	c, d, f
<b>COC+DI</b>	70,78±13,64	76,00±18,97	72,89±14,67	72,00±15,23	74,11±12,27	76,56±12,15	0,299	
<b>COC</b>	69,10±13,65	73,50±11,36	70,50±12,54	67,70±13,09	75,50±14,80	76,70±13,70	<0,001	c, d

**Tabla 25.** Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT). \*a= **Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=13'**; b= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=43'; c= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=73'; d= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=103'; e= **Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=43'**; f= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=73'; g= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=103'; h= Diferencias estadísticamente significativas entre T=43' y T=73'; i= Diferencias estadísticamente significativas entre T=43' y T=103'; j= Diferencias estadísticamente significativas entre T=73' y T=103'; r= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=8' s= Diferencias estadísticamente significativas entre T=8' y T=13'; t= Diferencias estadísticamente significativas entre T=8' y T=43'; u= Diferencias estadísticamente significativas entre T=8' y T=73'; v= Diferencias estadísticamente significativas entre T=8' y T=103'.

Se observa:

- Los valores basales de los sujetos en cada una de las condiciones TTS (TDA) y TTS (No-TDA) son parecidas. Siendo en la condición de TTS (TDA) más altas en los pacientes con depresión y en TTS (No-TDA) los pacientes COC.

ANOVA intragrupo:

- Se observa una tendencia a una mayor respuesta al estrés en los grupos de pacientes COC y COC+DI a la mitad de la prueba (T=8') que inmediatamente después del TTS (=13') en las dos condiciones.
- Existe cierta tendencia a aumentar la activación de la FC en el grupo COC+DMP en el TTS en TDA en el (T=13') y a disminuir en TTS (No-TDA).
- Se puede observar en las dos condiciones que tras el periodo de recuperación de la prueba de estrés hay una tendencia en todos los grupos a aumentar los valores que puede estar relacionado en el T=73' con la ingesta de comida y en T=103' con la finalización de la sesión experimental.

Todos los grupos tienen diferencias estadísticamente significativas de la FC a lo largo del tiempo e las dos condiciones. Excepto los pacientes COC+DI, que no tienen diferencias estadísticamente significativas en la condición TTS (No-TDA). Las pruebas post hoc determinan:

- Diferencias estadísticamente significativas en las medias de los tiempos de los controles, T=0' y tras la prueba de estrés (T=13') después de No-TDA/TDA.
- Diferencias estadísticamente significativas en los controles en las medias de los tiempos tras la prueba de estrés (T=13') y a los 30 minutos después de la prueba (T=43') después de No-TDA.

Además, la ANOVA intergrupos de sus AUCs y  $C_{max}$  en diferentes períodos (tablas 26 a y b) muestra:

- Se encuentran diferencias en los valores de AUC a los diferentes periodos entre algunos de los cuatros grupos. Todos los AUC calculados para la FC son estadísticamente significativos tanto en TDA como en No-TDA.

Tablas 26 a y b. ANOVA AUC y  $C_{max}$  (valor p), FC.

No-TDA FC	AUC (0'-43')	AUC (43'-103')	AUC (0'-103')	Cmax (0'-43')	Cmax (43'-103')	Cmax (0'-103')
	Media±D.T	Media±D.T	Media±D.T	Media±D.T	Media±D.T	Media±D.T
Controles	183,25±256,51	370,50±231,52	553,75±419,63	8,25±10,96	8,50±6,49	11,90±9,47
COC+DMP	-44,23±178,77	129,00±232,85	84,77±388,94	-0,33±7,53	3,13±8,08	2,27±8,46
COC+ DI	106,72±266,94	116,67±211,97	223,39±347,75	8,56±15,70	1,78±8,41	11,33±14,64
COC	-67,20±204,70	18,00±288,43	-49,20±394,13	-0,20±9,35	-0,50±10,25	1,50±11,04
<b>ANOVA f x grupo</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>
	0,011	0,001	0,001	0,046	0,024	0,014
<b>*Bonferroni</b>	a, c	a, c	a,c		c	

**Tabla 26a.** ANOVA AUC y  $C_{max}$  FC en el TTS No-TDA. Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT). \*Diferencias significativas entre grupos para los valores de AUC y  $C_{max}$  FC: **a= Diferencias estadísticamente significativas entre controles y COC+DMP**; **b= Diferencias estadísticamente significativas entre controles y COC+DI**; **c= Diferencias estadísticamente significativas entre controles y COC**; **d=Diferencias estadísticamente significativas entre COC+DMP y COC+DI**; **e= Diferencias estadísticamente significativas entre COC+DMP y COC**; **f= Diferencias estadísticamente significativas entre COC+DI y COC**.

TDA FC	AUC (0'-43') Media±D.T	AUC (43'-103') Media±D.T	AUC (0'-103') Media±D.T	Cmax (0'-43') Media±D.T	Cmax (43'-103') Media±D.T	Cmax (0'-103') Media±D.T
Controles	233,60±277,22	268,50±287,46	502,10±517,68	9,60±11,31	6,50±10,44	11,05±12,81
COC+DMP	50,90±116,39	103,00±96,36	153,90±206,56	1,40±6,10	0,60±7,52	0,53±8,20
COC+ DI	89,22±103,14	86,67±255,31	175,89±301,75	7,33±6,89	3,44±7,49	8,44±6,56
COC	26,90±87,90	39,00±141,63	65,90±195,93	3,70±5,66	0,50±8,73	3,20±9,43
<b>ANOVA f x grupo</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>
	0,014	0,028	0,008	0,041	0,192	0,023
<b>*Bonferroni</b>	a, c		a, c	a		a

**Tabla 26b.** ANOVA AUC y C<sub>max</sub> FC en el TTS TDA. Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT). \*Diferencias significativas entre grupos para los valores de AUC y C<sub>max</sub> FC: **a= Diferencias estadísticamente significativas entre controles y COC+DMP**; **b= Diferencias estadísticamente significativas entre controles y COC+DI**; **c= Diferencias estadísticamente significativas entre controles y COC**; **d=Diferencias estadísticamente significativas entre COC+DMP y COC+DI**; **e= Diferencias estadísticamente significativas entre COC+DMP y COC**; **f= Diferencias estadísticamente significativas entre COC+DI y COC**.

ANOVA intergrupos:

- Se observan diferencias en el AUC correspondiente al periodo de máximo cambio agudo (0'-43') entre los controles y los pacientes de COC+DMP y entre los controles y los pacientes COC independientemente de si ha habido antes No-TDA/TDA. Existiendo diferencias también en ese rango en las C<sub>max</sub> entre controles y COC+DMP en TDA.
- En la condición No-TDA, también existen diferencias en los dos grupos de sujetos mencionados anteriormente en AUC (43'-103'). Destacando tras las pruebas post hoc las diferencias en la C<sub>max</sub> entre los controles y COC.
- Presión arterial

#### Presión Arterial Sistólica:

Las figuras 40 y 41 muestran la medias y errores estándar de los valores mmHg medidos a lo largo de la prueba TTS en las dos condiciones No-TDA/TDA respectivamente. Se realiza un ANOVA de medidas repetidas factor tiempo (tabla 27). Se observa globalmente un incremento de la PAS.

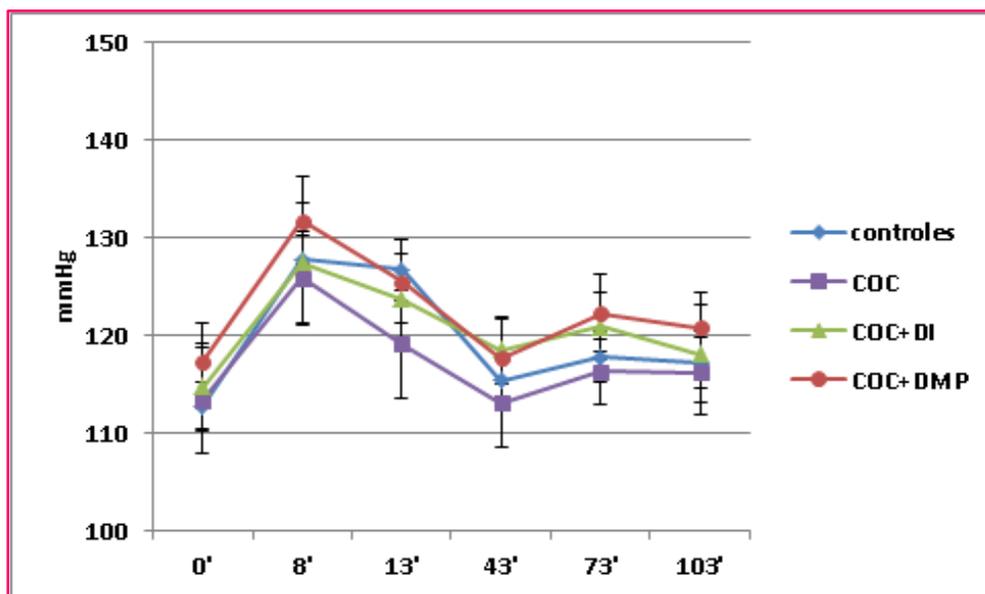


Fig. 40. Representación gráfica mmHg de la PAS a lo largo del tiempo en el TTS (No-TDA).

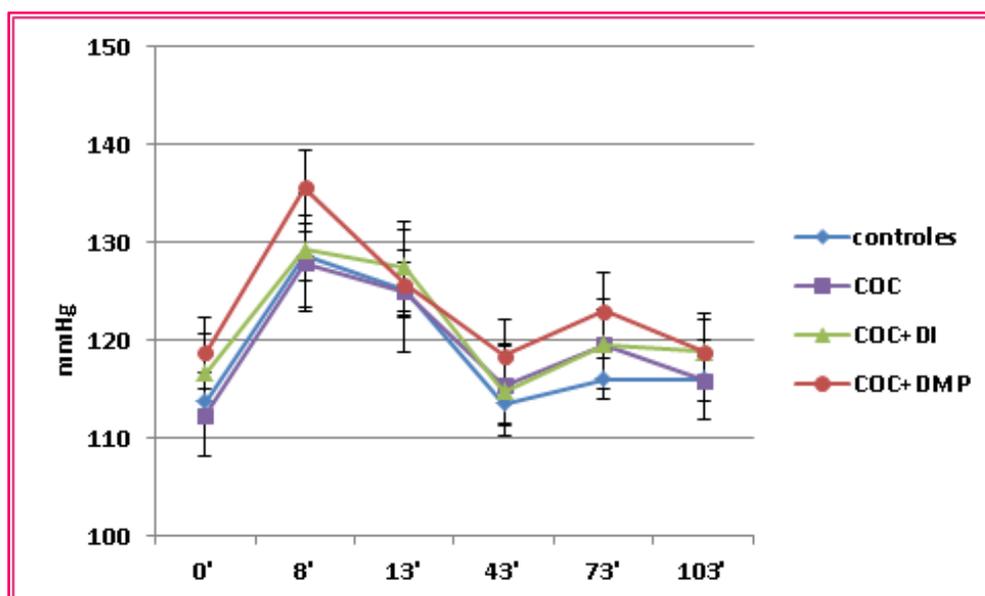


Fig. 41. Representación gráfica mmHg de la PAS a lo largo del tiempo en el TTS (TDA).

Tabla 27. ANOVA intragrupo de los valores de PAS en el TTS No-TDA/TDA.

No-TDA	T=0'	T=8'	T=13'	T=43'	T=73'	T=103'	ANOVA	
	Media±D.T	Media±D.T	Media±D.T	Media±D.T	Media±D.T	Media±D.T	p	Bonferroni
<b>Controles</b>	112,75±12,30	127,80±11,20	126,75±14,27	115,45±11,56	117,75±11,70	117,20±11,73	<0,001	a,e,f,g,r,t,u,v
<b>COC+DMP</b>	117,40±14,75	131,80±17,05	125,53±16,59	117,73±15,53	122,33±15,17	120,80±14,32	<0,001	a,e,r,s,t,u,v
<b>COC+DI</b>	114,78±13,16	127,44±18,40	123,78±13,83	118,56±10,34	120,89±10,31	118,11±15,15	0,032	r
<b>COC</b>	113,40±17,93	125,90±15,02	119,10±17,17	113,10±14,16	116,30±10,55	116,20±13,48	0,001	r, t, u,v
<b>TDA</b>								
<b>Controles</b>	113,70±9,98	128,60±11,57	125,20±12,29	113,50±8,85	116,05±9,34	116,05±10,33	<0,001	a, e, f, r, u, v
<b>COC+DMP</b>	113,70±9,98	128,60±11,57	125,20±12,29	113,50±8,85	116,05±9,34	116,05±10,33	<0,001	a, e, g, r, s, t, u, v
<b>COC+DI</b>	116,67±11,71	129,22±17,58	125,00±13,84	115,44±13,70	119,55±13,76	118,89±11,45	0,001	e, r, t, u, v
<b>COC</b>	112,40±13,37	127,90±15,39	125,90±19,72	114,80±13,30	117,10±11,24	115,90±12,85	<0,001	a,e,g,r, t, u, v,

**Tabla 27.** Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT). \*a= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=13'; b= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=43'; c= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=73'; d= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=103'; e= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=43'; f= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=73'; g= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=103'; h= Diferencias estadísticamente significativas entre T=43' y T=73'; i= Diferencias estadísticamente significativas entre T=43' y T=103'; j= Diferencias estadísticamente significativas entre T=73' y T=103'; r= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=8' s= Diferencias estadísticamente significativas entre T=8' y T=13'; t= Diferencias estadísticamente significativas entre T=8' y T=43'; u= Diferencias estadísticamente significativas entre T=8' y T=73'; v= Diferencias estadísticamente significativas entre T=8' y T=103'.

Se observa:

- Los valores basales más altas en las dos condiciones corresponden a los pacientes de COC +DMP. El resto de grupos tienen los valores más parecidos.

ANOVA intragrupo:

- Diferencias estadísticamente significativas intra-grupo en todos los grupos de sujetos en No-TDA y TDA.
- Los principales resultados tras la prueba post hoc:
  - Diferencias estadísticamente significativas en los controles y en los pacientes de COC+DMP tras prueba de estrés (T=13') y en su recuperación (T=43') después de No-TDA/TDA.
  - Diferencias estadísticamente significativas en los pacientes de COC tras prueba de estrés (T=13') y en su recuperación (T=43') después de TDA.

EL ANOVA intergrupos de sus AUCs y Cmax en diferentes períodos (tablas 28 a y b), muestra:

- No se encontraron diferencias en los valores de AUC y  $C_{max}$  de la PAS en ninguna de las dos condiciones en los diferentes periodos.

Tablas 28 a y b. ANOVA AUC y  $C_{max}$  (valor p), PAS.

No-TDA PAS	AUC (0'-43') Media±D.T	AUC (43'-103') Media±D.T	AUC (0'-103') Media±D.T	Cmax (0'-43') Media±D.T	Cmax (43'-103') Media±D.T	Cmax (0'-103') Media±D.T
Controles	383,32±365,365	257,25±501,34	640,57±808,90	16,25±13,45	4,65±11,55	17,40±12,43
COC+DMP	240,93±292,91	204,00±452,09	444,93±677,64	14,73±9,29	4,13±11,58	16,06±8,96
COC+ DI	296,50±237,38	290,00±425,19	586,50±584,09	15,22±15,93	5,78±9,74	16,00±16,67
COC	176,50±272,13	124,50±545,57	301,00±772,29	13,10±11,49	1,10±12,23	13,30±11,60
<b>ANOVA f x grupo</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>
	0,332	0,871	0,649	0,932	0,818	0,858

Tabla 28a. ANOVA AUC y Cmax PAS en el TTS No-TDA. Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT).

TDA PAS	AUC (0'-43') Media±D.T	AUC (43'-103') Media±D.T	AUC (0'-103') Media±D.T	Cmax (0'-43') Media±D.T	Cmax (43'-103') Media±D.T	Cmax (0'-103') Media±D.T
Controles	295,10±283,56	102,75±436,92	397,85±671	16,00±9,19	3,00±10,03	10,05±7,56
COC+DMP	227,57±268,94	125,00±318,38	352,57±541,31	16,40±11,33	2,67±9,77	8,13±6,27
COC+ DI	209,11±176,26	101,67±497,08	310,78±623,61	12,89±9,02	1,22±11,83	8,44±9,45
COC	373,00±357,89	229,50±429,89	602,50±697,61	18,50±9,83	4,70±11,14	12,80±8,07
<b>ANOVA f x grupo</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>
	0,529	0,873	0,737	0,678	0,911	0,475

Tabla 28b. ANOVA AUC y  $C_{max}$  PAS en el TTS TDA. Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT).

La media de AUC y  $C_{max}$  más alta se registra en la condición de estrés TTS después de TDA tanto en el rango 0'-43' como 43'-103' corresponde al grupo de COC. Siendo más altas los valores en el rango 0'-43'. La media de AUC más alta en la condición de estrés TTS después de No-TDA se registra en los controles tanto en el rango 0'-43' como 43'-103'. Siendo más altas los valores en el rango 0'-43'. En relación al  $C_{max}$  en el rango 0'-43', las medias de los valores más altos corresponden a los controles en el rango 43'-103' a los pacientes de COC+DI.

#### Presión Arterial Diastólica:

Las figuras 42 y 43 muestran la medias y errores estándar de los valores mmHg medidos a lo largo de la prueba TTS en las dos condiciones No-TDA/TDA respectivamente. Se realiza un

ANOVA de medidas repetidas factor tiempo de cada condición (tabla 29). Se observa globalmente un incremento de PAD.

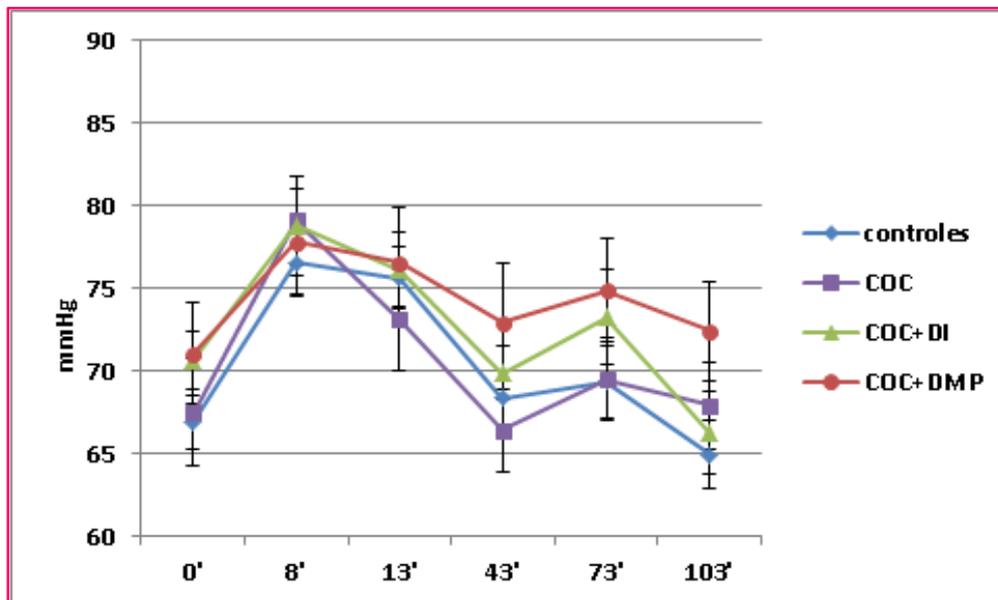


Fig. 42. Representación gráfica mmHg en la PAD a lo largo del tiempo en el TTS (No-TDA).

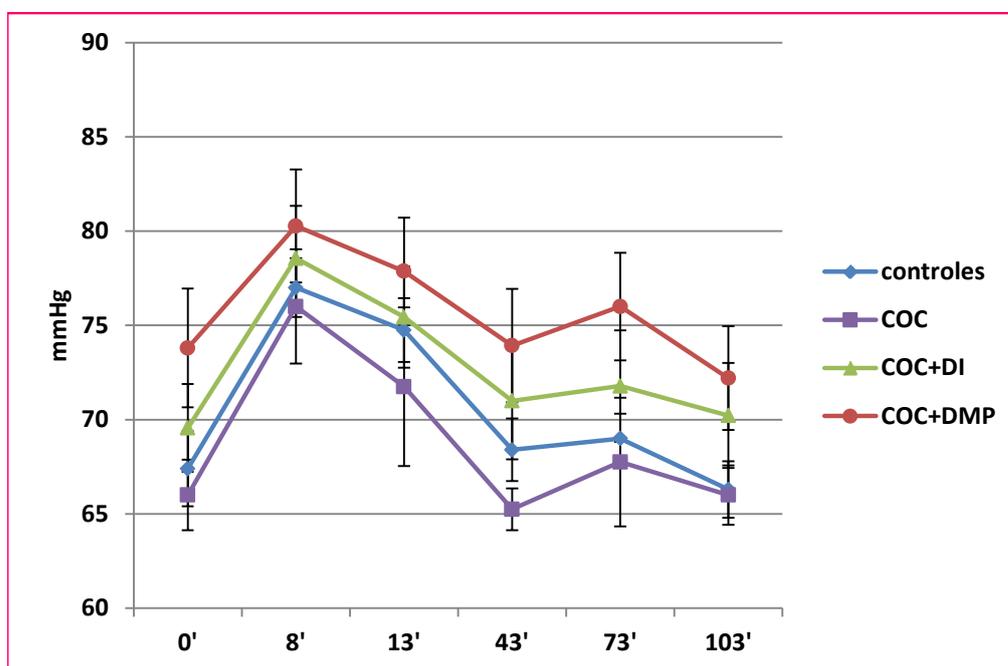


Fig. 43. Representación gráfica mmHg en la PAD a lo largo del tiempo en TTS (TDA).

Tabla 29. ANOVA intragrupo de los valores de la PAD en el TTS No-TDA/TDA.

No-TDA	T=0'	T=8'	T=13'	T=43'	T=73'	T=103'	ANOVA	
	Media±D.T	Media±D.T	Media±D.T	Media±D.T	Media±D.T	Media±D.T	P	* Bonferroni
<b>Controles</b>	66,90±7,33	76,55±8,95	75,65±8,60	68,35±7,28	69,35±9,60	64,90±9,21	<0,001	a,e,f,g,r,t,u,v
<b>COC+DMP</b>	71,07±11,91	77,80±12,32	76,53±13,18	72,93±13,70	74,87±11,99	72,40±11,55	<0,001	a,r,s,v
<b>COC+DI</b>	70,66±5,29	78,78±9,04	76,11±6,72	69,89±4,81	73,22±8,63	62,22±7,48	<0,001	g,r,t,v
<b>COC</b>	67,50±10,23	79,10±8,57	73,10±9,57	66,40±7,76	69,50±8,01	67,90±8,30	<0,001	r,t,u,v
<b>TDA</b>								
<b>Controles</b>	67,40±8,96	77,00±6,97	74,65±7,62	68,40±7,41	69,00±5,90	66,30±6,73	<0,001	a,e,f,g,r,t,u,v
<b>COC+DMP</b>	73,80±12,22	80,27±11,62	77,87±10,99	73,93±11,63	76,00±11,06	72,20±10,64	<0,001	g,r,t,u,v
<b>COC+DI</b>	69,56±7,00	78,56±8,35	75,44±8,03	71,00±9,34	71,78±8,88	70,22±8,36	0,002	r,t,v
<b>COC</b>	67,10±7,60	74,30±5,58	77,30±9,10	68,00±10,14	68,90±8,93	65,70±8,18	<0,001	a,e,f,g,r,v

**Tabla 29.** Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT). \*a= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=13'; b= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=43'; c= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=73'; d= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=103'; e= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=43'; f= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=73'; g= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=103'; h= Diferencias estadísticamente significativas entre T=43' y T=73'; i= Diferencias estadísticamente significativas entre T=43' y T=103'; j= Diferencias estadísticamente significativas entre T=73' y T=103'; r= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=8'; s= Diferencias estadísticamente significativas entre T=8' y T=13'; t= Diferencias estadísticamente significativas entre T=8' y T=43'; u= Diferencias estadísticamente significativas entre T=8' y T=73'; v= Diferencias estadísticamente significativas entre T=8' y T=103'.

Los resultados muestran:

- Los valores basales en las dos condiciones son parecidas entre los dos grupos con depresión (COC+DMP y COC+DI) siendo más altas que en el grupo control y COC (cuyas medias también tienen cierta tendencia a parecerse).

ANOVA intragrupo:

- Diferencias estadísticamente significativas en las medias PAD a lo largo de la sesión experimental en todos los grupos en el TTS TDA y No-TDA. Tras la prueba post hoc:
  - Diferencias estadísticamente significativas en los controles entre la media del T=0' y tras prueba de estrés (T=13') y éste y el comienzo de su recuperación (T=43') después de No-TDA/TDA.
  - Diferencias estadísticamente significativas en los pacientes de COC+DMP entre el T=0' y T=13' después de No-TDA.

- Diferencias estadísticamente significativas en los pacientes de COC entre la media del T=0' y la obtenida tras la prueba de estrés (T=13') y entre éste y el comienzo de su recuperación (T=43') después de TDA.

EL ANOVA intergrupos de sus AUCs y  $C_{max}$  en diferentes períodos (tablas 30 a y b) muestra:

- No se encontraron diferencias en los valores de AUC y  $C_{max}$  de la PAD en ninguna de las dos condiciones en los diferentes periodos.

Tablas 30 a y b. ANOVA AUC y  $C_{max}$  (valor p), PAD.

No-TDA PAD	AUC (0'-43') Media±D.T	AUC (43'-103') Media±D.T	AUC (0'-103') Media±D.T	Cmax (0'-43') Media±D.T	Cmax (43'-103') Media±D.T	Cmax (0'-103') Media±D.T
Controles	278,10±220,45	62,25±389,79	302,85±575,57	10,05±7,56	1,75±10,02	8,35±10,28
COC+DMP	167,433±153,18	162,00±233,15	329,43±344,18	8,13±6,27	3,27±6,46	7,87±7,19
COC+ DI	136,33±233,49	-1,67±349,01	134,67±546,28	8,44±9,45	-1,11±10,30	6,11±11,79
COC	156,90±226,78	49,50±404,66	206,40±581,65	12,80±8,06	-0,40±10,47	13,70±8,22
ANOVA f x grupo	(p)	(p)	(p)	(p)	(p)	(p)
	0,227	0,700	0,792	0,463	0,649	0,317

Tabla 30a. ANOVA AUC y  $C_{max}$  PAD en el TTS No-TDA. Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT).

TDA PAD	AUC (0'-43') Media±D.T	AUC (43'-103') Media±D.T	AUC (0'-103') Media±D.T	Cmax (0'-43') Media±D.T	Cmax (43'-103') Media±D.T	Cmax (0'-103') Media±D.T
Controles	204,27±233,07	46,50±356,63	250,77±576,66	9,05±10,43	1,10±8,67	7,60±12,19
COC+DMP	115,20±140,05	44,00±299,86	159,20±406,61	6,53±6,83	0,67±7,73	5,93±9,21
COC+ DI	183,22±174,75	98,33±406,53	281,56±537,57	8,44±6,86	2,11±9,09	7,78±9,65
COC	238,80±171,45	46,50±254,01	285,30±356,54	11,70±1,15	0,90±7,12	11,78±8,90
ANOVA f x grupo	(p)	(p)	(p)	(p)	(p)	(p)
	0,400	0,979	0,905	0,525	0,980	0,623

Tabla 30b. ANOVA AUC y  $C_{max}$  PAD en el TTS TDA. Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT).

Los pacientes COC son los que tienen la media del AUC y  $C_{max}$  más alta en la condición TTS (TDA) en el rango 0'-43' y los pacientes COC+DI tienen la media del AUC y  $C_{max}$  más alta en el rango 43'-103'. La media de AUC más alta en la condición de estrés TTS después de No-TDA se

registra en los controles en el rango 0'-43' y en el rango 43'-103 son los pacientes de COC+DMP los que tiene la media más alta en AUC y  $C_{max}$ . En cuanto al  $C_{max}$ , en el rango 0'-43', las medias de los valores más altos corresponden a los pacientes COC.

- Frecuencia respiratoria (FR):

Las figuras 44 y 45 muestran las medias y errores estándar de los valores  $r/m$  medidos a lo largo de la prueba TTS en las dos condiciones No-TDA/TDA respectivamente. Se realiza un ANOVA de medidas repetidas factor tiempo (tabla 31).

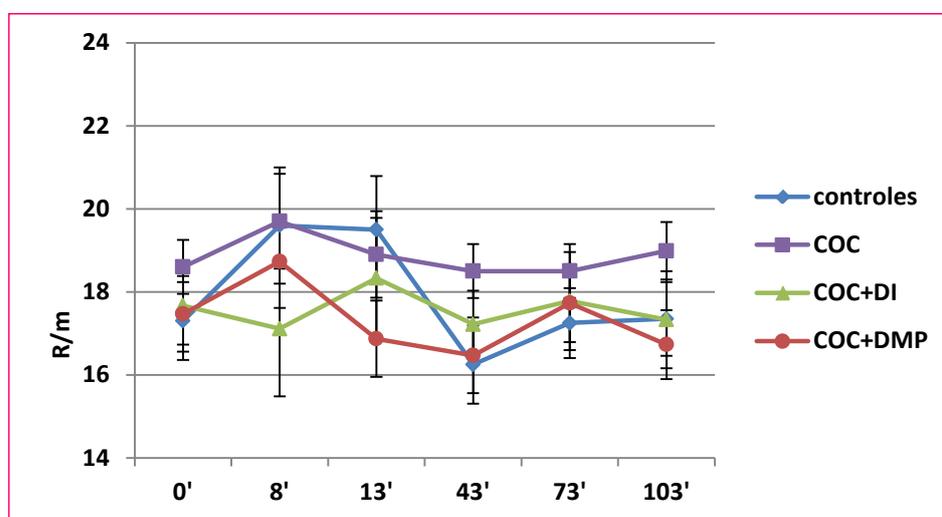


Fig. 44. Representación gráfica  $r/m$  de la FR a lo largo del tiempo en el TTS (No-TDA).

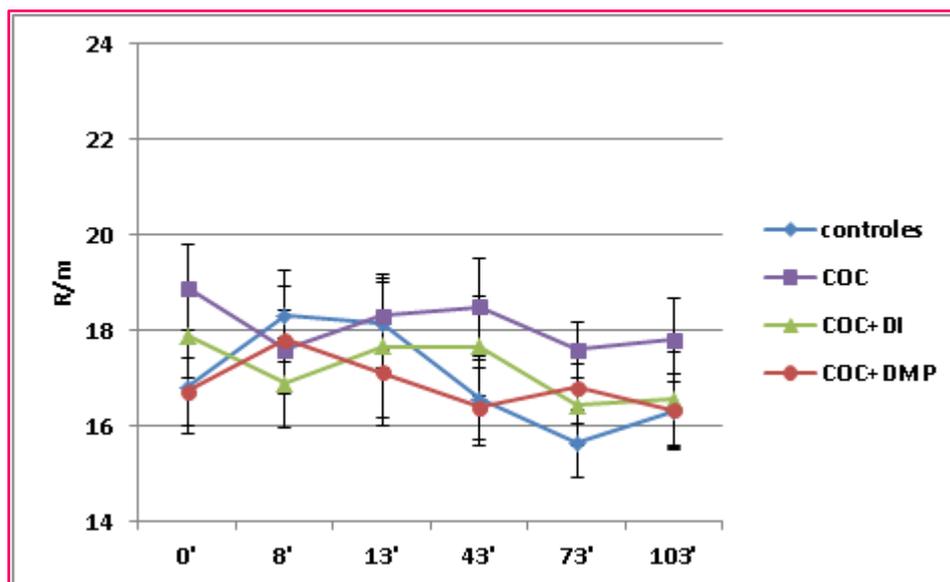


Fig. 45. Representación gráfica r/m de la FR a lo largo del tiempo en el TTS (TDA).

Tabla 31. ANOVA intragrupo de los valores de la FR en el TTS No-TDA/TDA.

No-TDA	T=0'	T=8'	T=13'	T=43'	T=73'	T=103'	ANOVA	
	Media±D.T	Media±D.T	Media±D.T	Media±D.T	Media±D.T	Media±D.T	P	* Bonferroni
Controles	17,30±4,19	19,60±6,24	19,50±5,77	16,25±4,20	17,25±3,74	17,35±3,99	<0,001	f, g, u, v
COC+DMP	17,47±3,54	18,73±4,33	16,87±3,58	16,47±3,52	17,73±3,64	16,73±3,21	0,035	t
COC+DI	17,67±2,83	17,11±4,89	18,33±4,36	17,22±2,44	17,78±3,53	17,33±3,50	0,885	
COC	18,60±2,06	19,70±3,59	18,90±3,28	18,50±2,07	18,50±2,07	18,90±2,18	0,580	
TDA								
Controles	16,80±4,36	18,30±4,22	18,15±4,22	16,55±3,75	15,65±3,18	16,30±3,61	0,001	a,e,f,r,t,u,v
COC+DMP	16,73±2,76	17,80±4,28	17,13±4,436	16,40±3,20	16,80±2,93	16,33±2,94	0,307	
COC+DI	17,89±2,67	16,89±4,59	17,67±4,36	17,67±3,08	16,44±2,60	16,56±3,50	0,529	
COC	18,90±2,85	17,60±2,63	18,30±2,21	18,50±3,24	17,60±1,84	17,80±2,74	0,471	

Tabla 31. Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT). \*a= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=13'; b= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=43'; c= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=73'; d= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=103'; e= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=43'; f= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=73'; g= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=103'; h= Diferencias estadísticamente significativas entre T=43' y T=73'; i= Diferencias estadísticamente significativas entre T=43' y T=103'; j= Diferencias estadísticamente significativas entre T=73' y T=103'; r= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=8' s= Diferencias estadísticamente significativas entre T=8' y T=13'; t= Diferencias estadísticamente significativas entre T=8' y T=43'; u= Diferencias estadísticamente significativas entre T=8' y T=73'; v= Diferencias estadísticamente significativas entre T=8' y T=103'.

Los principales resultados son:

- Los valores basales en las dos condiciones son más altos en el grupo de pacientes COC. Habiendo ciertas diferencias en el valor basal del grupo COC+DI en la condición TTS después de TDA que es más alto que en la otra condición (No-TDA).

ANOVA intragrupo:

- Diferencias estadísticamente significativas entre las medias de FR del grupo control a largo de la sesión en el TTS No-TDA y TDA.
- Diferencias estadísticamente significativas entre las medias de FR de los pacientes COC+DMP a largo de la sesión en el TTS después de No-TDA.
- No existen diferencias estadísticamente significativas en los grupos de pacientes COC+DI ni en los pacientes COC en ninguna de las condiciones.
- Los principales resultados tras la prueba post hoc:
  - Diferencias estadísticamente significativas en los controles en las medias de FR T=0' y tras la prueba de estrés (T=13') y entre éste, y el comienzo de su recuperación (T=43') después del TTS (TDA).

EL ANOVA intergrupos de sus AUCs y  $C_{max}$  en diferentes períodos (tablas 32 a y b) muestra:

- No se encontraron diferencias en los valores de AUC y  $C_{max}$  de la FR en ninguna de las dos condiciones en los diferentes periodos.

Tablas 32 a y b. ANOVA AUC y  $C_{max}$  (valor p), FR.

No-TDA FR	AUC (0'-43') Media±D.T	AUC (43'-103') Media±D.T	AUC (0'-103') Media±D.T	Cmax (0'-43') Media±D.T	Cmax (43'-103') Media±D.T	Cmax (0'-103') Media±D.T
Controles	37,70±109,24	-16,50±124,45	21,20±212,46	2,70±4,86	-0,80±3,24	1,85±4,60
COC+DMP	-17,27±88,11	-18,00±134,90	-35,27±207,68	-0,27±4,16	-0,53±3,44	-0,47±4,27
COC+ DI	1,39±91,86	-8,33±144,09	-6,94±214,26	-0,11±4,20	0,33±3,54	-0,44±4,67
COC	10,90±45,81	0,00±62,05	10,90±86,04	0,60±3,13	-0,40±1,84	0,50±3,17
<b>ANOVA f x grupo</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>
	0,371	0,983	0,856	0,176	0,845	0,378

Tabla 32a. ANOVA AUC y  $C_{max}$  FR en el TTS No-TDA. Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT).

TDA FR	AUC (0'-43') Media±D.T	AUC (43'-103') Media±D.T	AUC (0'-103') Media±D.T	Cmax (0'-43') Media±D.T	Cmax (43'-103') Media±D.T	Cmax (0'-103') Media±D.T
Controles	19,22±96,99	-45,75±154,47	-26,52±238,66	0,80±7,03	-0,50±3,52	0,60±7,29
COC+DMP	-1,47±61,15	-11,00±83,60	-10,47±127,44	-0,20±4,62	-0,47 ±2,70	-0,67±4,62
COC+ DI	-2,89±96,91	-66,67±145,45	-69,56±228,26	-1,33±6,71	-0,78±3,77	-1,56±6,77
COC	-17,80±62,56	-61,50±128,15	-79,30±180,80	-1,80±4,66	-1,40±3,10	-2,80±4,34
<b>ANOVA f x grupo</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>
	0,685	0,685	0,804	0,667	0,893	0,520

Tabla 32b. ANOVA AUC y C<sub>max</sub> FR en el TTS TDA. Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT).

Los controles son los que tienen la media del AUC más alta en el TTS en las dos condiciones (No-TDA/TDA) en el rango 0'-43'. Los pacientes COC+DI tienen la media del AUC y C<sub>max</sub> más alta en el rango 43'-103' y a su vez el C<sub>max</sub> más alto en el rango 0'-43.

En cuanto al C<sub>max</sub> en el rango 0'-43' en el TTS después de No-TDA, las medias de los valores más altas corresponden a los controles.

- Temperatura (TEM):

Las figuras 46 y 47 muestran las medias y errores estándar de los valores °C medidos a lo largo de la prueba TTS en las dos condiciones No-TDA/TDA respectivamente. Se realiza un ANOVA de medidas repetidas factor tiempo (tabla 33). Se observa una tendencia global de aumento de la TEM a lo largo de las sesiones.

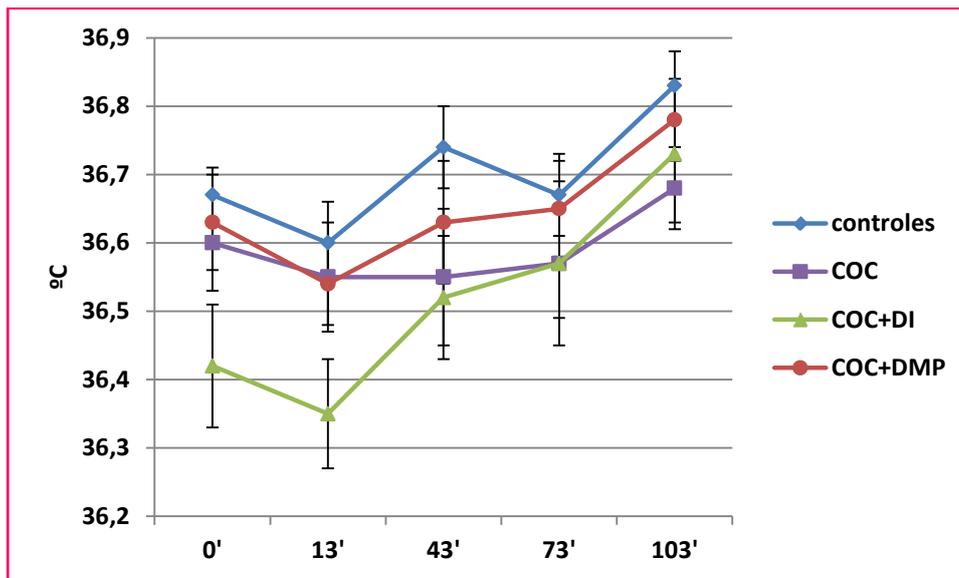


Fig. 46. Representación gráficas °C TEM a lo largo del tiempo en el TTS (No-TDA).

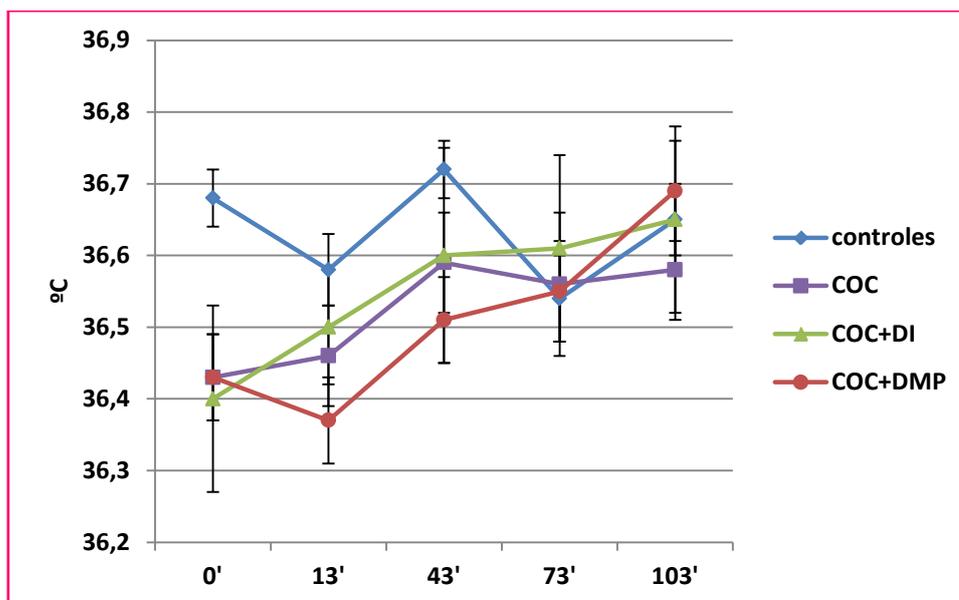


Fig. 47. Representación gráfica °C de la TEM a lo largo del tiempo en el TTS (TDA).

Tabla 33. ANOVA intragrupo de los valores TEM en el TTS No-TDA/TDA.

No-TDA	T=0' Media±D.T	T=13' Media±D.T	T=43' Media±D.T	T=73' Media±D.T	T=103' Media±D.T	ANOVA	
						Factor x tiempo	
						P	*Bonferroni
<b>Controles</b>	36,67±0,17	36,60±0,25	36,74±0,25	36,67±0,28	36,83±0,22	0,001	g
<b>COC+DMP</b>	36,63±0,26	36,54±0,25	36,63±0,34	36,65±0,28	36,78±0,24	0,005	g
<b>COC+DI</b>	36,42±0,26	36,35±0,26	36,52±0,28	36,57±0,35	36,73±0,30	0,008	d, g
<b>COC</b>	36,60±0,23	36,55±0,26	36,55±0,33	36,57±0,25	36,68±0,18	0,428	
<b>TDA</b>							
<b>Controles</b>	36,68±0,18	36,58±0,24	36,72±0,18	36,54±0,28	36,65±0,17	0,004	h
<b>COC+DMP</b>	36,43±0,23	36,37±0,26	36,51±0,23	36,55±0,26	36,69±0,27	<0,001	d, f, g
<b>COC+DI</b>	36,40±0,40	36,50±0,43	36,60±0,46	36,61±0,38	36,65±0,39	0,139	
<b>COC</b>	36,43±0,18	36,46±0,12	36,59±0,21	36,56±0,32	36,58±0,23	0,289	

**Tabla 33.** Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT). \*a= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=13'; b= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=43'; c= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=73'; d= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=103'; e= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=43'; f= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=73'; g= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=103'; h= Diferencias estadísticamente significativas entre T=43' y T=73'; i= Diferencias estadísticamente significativas entre T=43' y T=103'; j= Diferencias estadísticamente significativas entre T=73' y T=103'. r= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=8' s= Diferencias estadísticamente

Los resultados principales son:

- El valor basal más alto se encuentra en el grupo control en las dos condiciones TTS.
- Existe una tendencia a la disminución de los °C de la temperatura en las dos condiciones en todos los grupos tras la prueba TTS (T=13'), excepto en el grupo COC+DI después de TDA.

ANOVA intragrupo:

- Diferencias estadísticamente significativas en las medias de los valores TEM en el grupo control y en los pacientes COC+ DMP en TDA y No-TDA.
- Diferencias estadísticamente significativas en las medias de los valores TEM los pacientes COC+DI en No-TDA.
- No existen diferencias estadísticamente significativas en las medias de los pacientes COC en ninguna de las condiciones.

EL ANOVA intergrupos de sus AUCs y  $C_{max}$  en diferentes períodos (tablas 34 a y b) muestra:

- Existen diferencias estadísticamente significativas en el AUC y  $C_{max}$  de la TEM entre los grupos en el rango 43'-103' en el TTS después de TDA, y también en la condición No-TDA,  $C_{max}$  0'-43'.

Tablas 34 a y b. ANOVA AUC y  $C_{max}$  (valor p), TEM.

No-TDA TEM	AUC (0'-43') Media±D.T	AUC (43'-103') Media±D.T	AUC (0'-103') Media±D.T	Cmax (0'-43') Media±D.T	Cmax (43'-103') Media±D.T	Cmax (0'-103') Media±D.T
Controles	-2,59±5,00	1,35±7,44	-1,24±9,65	-0,13±0,24	-0,03±0,30	-0,09±0,32
COC+DMP	-2,01±4,72	2,80±8,65	0,79±10,48	-0,11±0,19	-0,11±0,19	0,00±0,34
COC+ DI	-2,93±4,85	7,50±11,47	4,57±14,05	0,08±0,40	0,11±0,38	0,24±0,46
COC	-0,32±69,48	1,50±9,03	1,18±10,57	0,11±0,24	0,11±0,24	0,17±0,29
ANOVA f x grupo	(p)	(p)	(p)	(p)	(p)	(p)
	0,580	0,356	0,619	0,047	0,159	0,074

Tabla 34a. ANOVA AUC y  $C_{max}$  TEM en el TTS No-TDA. Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT).

TDA TEM	AUC (0'-43') Media±D.T	AUC (43'-103') Media±D.T	AUC (0'-103') Media±D.T	Cmax (0'-43') Media±D.T	Cmax (43'-103') Media±D.T	Cmax (0'-103') Media±D.T
Controles	-1,92±6,29	-4,87±9,53	-6,80±14,22	-0,08±0,25	-0,15±0,28	-0,20±0,29
COC+DMP	-0,09±8,02	8,60±12,05	8,51±18,50	0,05±0,32	0,21 ±0,31	-0,17±0,34
COC+ DI	5,15±11,65	13,17±14,48	18,32±23,51	0,19±0,48	0,31±0,33	11,79±34,21
COC	3,04±8,63	8,55±16,00	11,59±23,28	0,17±0,31	0,17±0,42	10,41±32,54
ANOVA f x grupo	(p)	(p)	(p)	(p)	(p)	(p)
	0,148	0,001	0,006	0,116	0,774	0,454

\*Bonferroni

b

Tabla 34b. ANOVA AUC y  $C_{max}$  TEM en el TTS TDA. Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT).  
 \*Diferencias significativas entre grupos para los valores de AUC y  $C_{max}$  FC: a= Diferencias estadísticamente significativas entre controles y COC+DMP; b= Diferencias estadísticamente significativas entre controles y COC+DI; c= Diferencias estadísticamente significativas entre controles y COC; d=Diferencias estadísticamente significativas entre COC+DMP y COC+DI; e= Diferencias estadísticamente significativas entre COC+DMP y COC; f= Diferencias estadísticamente significativas entre COC+DI y COC.

Los pacientes COC+DI son los que tienen la media del AUC más alta en el TTS en las dos condiciones (No-TDA/TDA) en el rango 0'-43') y en el rango 48-103'. La media de su  $C_{max}$  en la condición TDA también es la más alta en el rango 0'-43'.

#### 7.4.4 Efecto del estrés en las variables clínicas y diferencias entre los grupos de sujetos según sesión No-TDA/TDA.

- STAI-E:

Las figuras 48 y 49 muestran las medias y errores estándar de las puntuaciones medidas a lo largo de la prueba TTS en las dos condiciones No-TDA/TDA respectivamente. Se realiza un ANOVA de medidas repetidas factor tiempo (tabla 35). Globalmente aumentan las puntuaciones de STAI-E.

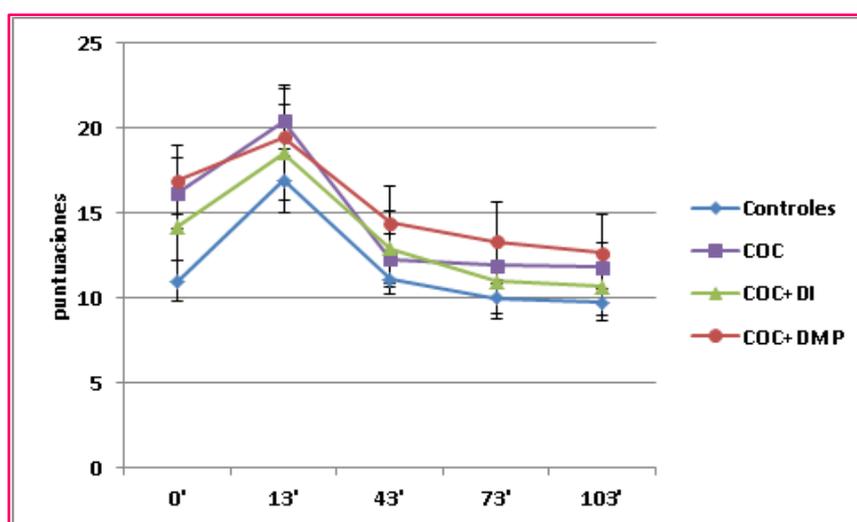


Fig. 48. Representación gráfica de las puntuaciones STAI-E a lo largo del tiempo en el TTS (No-TDA).

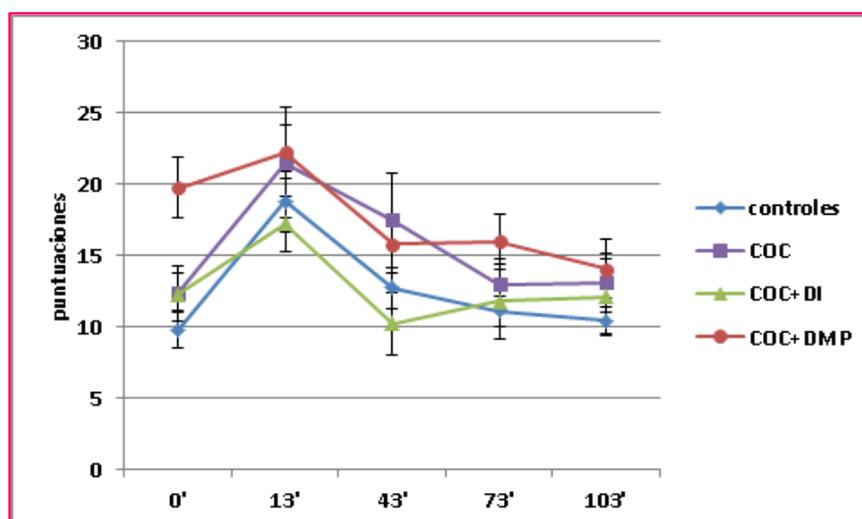


Fig. 49. Representación gráfica de las puntuaciones STAI-E a lo largo del tiempo en el TTS (TDA).

Tabla 35. ANOVA de las puntuaciones STAI-E en el TTS No-TDA/TDA.

No-TDA	T=0' Media±D.T	T=13' Media±D.T	T=43' Media±D.T	T=73' Media±D.T	T=103' Media±D.T	ANOVA	
						Factor x tiempo	
						P	* Bonferroni
<b>Controles</b>	11,00±5,27	16,90±8,17	11,10±4,10	10,00±4,00	9,75±3,64	<0,001	a, e, f, g
<b>COC+DMP</b>	16,93±7,90	19,46±10,84	14,40±8,38	13,33±8,94	12,67±8,88	0,001	
<b>COC+DI</b>	14,22±5,91	18,56±6,54	12,89±6,60	11,00±6,73	10,67±5,92	0,004	f, g
<b>COC</b>	16,20±6,56	20,40±6,59	12,30±4,52	11,90±4,17	11,80±4,49	0,001	e, f, g
<b>TDA</b>							
<b>Controles</b>	9,80±5,95	18,80±9,56	12,75±6,55	11,10±4,78	10,45±4,04	<0,001	a, e, f, g
<b>COC+DMP</b>	19,73±8,28	22,27±7,39	15,80±7,85	16,00±7,47	14,07±8,02	<0,001	d, e, f, g
<b>COC+DI</b>	12,33±5,87	17,22±5,85	10,22±6,69	11,78±7,89	12,11±8,15	0,006	e, f
<b>COC</b>	12,40±4,43	21,50±12,35	17,50±10,52	13,00±6,73	13,10±6,52	0,002	a, f, g

**Tabla 35.** Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT). \* **a= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=13'**; b= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=43'; c= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=73'; d= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=103'; **e= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=43'**; f= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=73'; g= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=103'; h= Diferencias estadísticamente significativas entre T=43' y T=73'; i= Diferencias estadísticamente significativas entre T=43' y T=103'; j= Diferencias estadísticamente significativas entre T=73' y T=103'.

Los resultados principales son:

- Las puntuaciones de ansiedad-estado basales más altas son las del grupo COC+DMP y las más bajas, las del grupo control, en las dos condiciones.
- Existe una tendencia en las dos condiciones y en todos los grupos a aumentar las puntuaciones ansiedad-estado tras la prueba de estrés (T=13') y bajar a partir de dicho valor.

ANOVA intragrupo

- Diferencias estadísticamente significativas entre todos los grupos en TDA y No-TDA.
- Los principales resultados tras la prueba post hoc:
  - Diferencias estadísticamente significativas en los controles entre las medias de las puntuaciones basales y tras la prueba de estrés (T=13'); y entre estas puntuaciones y su recuperación (T=43') después de No-TDA/TDA.
  - Diferencias significativas entre las medias de las puntuaciones basales de los pacientes de COC y las obtenidas tras la prueba de estrés (T=13') después de TDA.

- Diferencias significativas entre las medias de las puntuaciones en el T=13' de los pacientes de COC+DMP y COC+DI y las obtenidas tras media hora de la prueba T=43' de estrés (TDA).
- No existen diferencias significativas en los distintos grupos de pacientes entre las medias de las puntuaciones basales y tras la prueba de estrés (T=13'); y entre estas puntuaciones y su recuperación (T=43') después de No-TDA. Excepto en los pacientes COC que muestran diferencias entre las puntuaciones obtenidas después de la prueba de estrés y media hora después.

El ANOVA intergrupos de sus AUCs y  $C_{max}$  en diferentes períodos (tablas 36 a y b) muestra:

- Existen diferencias estadísticamente significativas en el AUC y  $C_{max}$  entre los grupos en los rangos 0'-43 y 43'-103' en el TTS después de TDA y no se observan en la condición No-TDA.

Tablas 36 a y b. ANOVA AUC y  $C_{max}$  (valor p), STAI-E.

No-TDA STAI-E	AUC (0'-43') Media±D.T	AUC (43'-103') Media±D.T	AUC (0'-103') Media±D.T	Cmax (0'-43') Media±D.T	Cmax (43'-103') Media±D.T	Cmax (0'-103') Media±D.T
Controles	128,35±230,84	-47,255±195,35	81,10±388,88	5,75±8,49	-0,50±5,02	5,65±8,66
COC+DMP	16,47±224,68	-210,00±409,18	-193,53±590,66	0,87±8,68	-4,60±7,38	0,73±9,51
COC+ DI	73,17±227,16	-170,00±234,67	-96,83±402,35	4,22±8,56	-3,11±5,46	4,22±8,56
COC	31,80±279,35	-253,50±453,29	-221,70±714,34	2,10±12,08	-5,40±8,72	1,70±12,61
<b>ANOVA f x grupo</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>
	0,533	0,331	0,350	0,463	0,179	0,469

Tabla 36a. ANOVA AUC y  $C_{max}$  STAI-E en el TTS No-TDA. Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT).

TDA STAI-E	AUC (0'-43') Media±D.T	AUC (43'-103') Media±D.T	AUC (0'-103') Media±D.T	Cmax (0'-43') Media±D.T	Cmax (43'-103') Media±D.T	Cmax (0'-103') Media±D.T
Controles	237,75±294,41	93,00±261,42	330,75±521,72	9,30±9,11	2,95±7,83	9,30±9,30
COC+DMP	-4,53±194,39	-256,00±231,65	-260,53±365,18	1,33±8,80	-6,00±3,74	0,33±9,45
COC+ DI	73,44±185,08	-51,67±310,15	21,78±467,76	1,33±8,38	-1,89±7,08	0,56±8,53
COC	272,15±300,87	105,00±304,71	377,15±552,84	8,50±10,23	4,60±8,91	8,50±10,23
<b>ANOVA f x grupo</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>
	0,019	0,002	0,002	0,32	0,001	0,017
<b>*Bonferroni</b>	a	a, e	a, e		a, e	a

**Tabla 36b.** ANOVA AUC y  $C_{max}$  TEM en el TTS TDA. Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT). \*Diferencias significativas entre grupos para los valores de AUC y  $C_{max}$  FC: **a= Diferencias estadísticamente significativas entre controles y COC+DMP**; b= Diferencias estadísticamente significativas entre controles y COC+DI; c= Diferencias estadísticamente significativas entre controles y COC; d=Diferencias estadísticamente significativas entre COC+DMP y COC+DI; **e= Diferencias estadísticamente significativas entre COC+DMP y COC**; f= Diferencias estadísticamente significativas entre COC+DI y

Se observan las puntuaciones más altas de AUC y  $C_{max}$  en los pacientes de COC y controles en el rango 0'-43' (TDA) y en los controles en No-TDA. Las puntuaciones más bajas en las medias de AUC y  $C_{max}$  se observan en los pacientes de COC+DMP en las dos condiciones.

ANOVA intergrupo:

- Las diferencias en la condición TTS en TDA corresponden tanto al periodo de estrés más agudo (0'-43') como en las medias de AUC en los tiempos de recuperación (43'-103) entre los controles y los pacientes de COC+DMP en TDA. También, se muestran diferencias entre los controles y las pacientes COC en el rango 43'-103' en AUC y  $C_{max}$ . Y diferencias significativas entre los controles y los pacientes de COC+DMP en las medias de  $C_{max}$ .
- EAV:

Se presentan los resultados de 7 escalas analógicas visuales:

- EAV Tristeza (EAV-TR):

Las figuras 50 y 51 representan las medias y errores estándar de los mm medidos a lo largo de la prueba TTS en las dos condiciones No-TDA/TDA respectivamente. Se realiza un ANOVA de medidas repetidas factor tiempo (tabla 37).

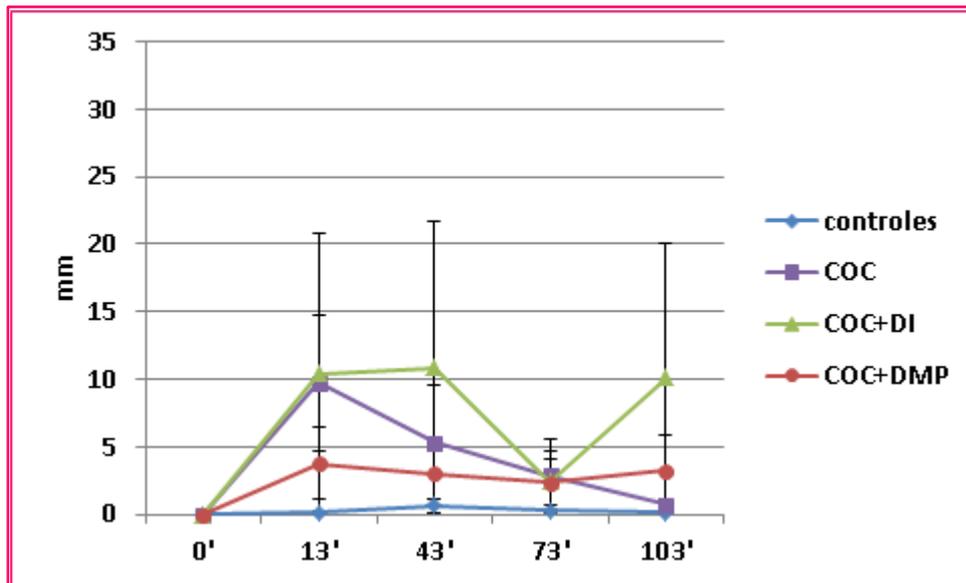


Fig. 50. Representación gráfica de los mm en la EAV tristeza a lo largo del tiempo en el TTS (No-TDA)

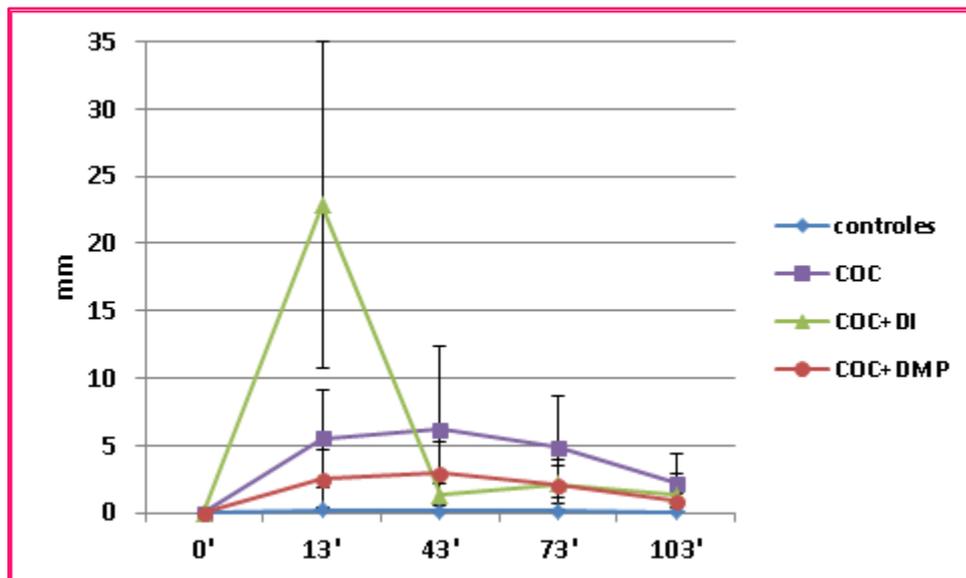


Fig. 51. Representación gráfica de los mm en la EAV tristeza lo largo del tiempo en el TTS (TDA)

Tabla 37. ANOVA intragrupo de las puntuaciones EAV-TR en el TTS No-TDA/TDA.

No-TDA	T=0' Media±D.T	T=13' Media±D.T	T=43' Media±D.T	T=73' Media±D.T	T=103' Media±D.T	ANOVA	
						Factor x tiempo	
						P	*Bonferroni
<b>Controles</b>	0,00±0,00	0,13±0,32	0,65±2,35	0,25±0,92	0,14±0,65	0,416	
<b>COC+DMP</b>	0,00±0,00	3,37±10,17	3,00±9,22	2,37±6,68	3,23±10,00	0,153	
<b>COC+DI</b>	0,00±0,00	10,44±31,15	10,89±32,48	2,39±6,98	10,11±29,96	0,416	
<b>COC</b>	0,00±0,00	9,75±15,94	5,30±13,31	2,85±8,49	0,75±1,27	0,057	
<b>TDA</b>							
<b>Controles</b>	0,00±0,00	0,20±0,89	0,13±0,56	0,15±0,67	0,05±0,22	0,582	
<b>COC+DMP</b>	0,00±0,00	2,50±8,32	2,97±8,75	2,07±5,22	0,87±2,06	0,256	a, g
<b>COC+DI</b>	0,00±0,00	22,83±36,37	1,33±2,44	2,11±5,60	1,33±3,47	0,025	
<b>COC</b>	0,00±0,00	5,50±11,65	6,20±19,60	4,90±11,85	2,20±6,90	0,307	

**Tabla 37.** Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT). \* **a= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=13'**; b= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=43'; c= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=73'; d= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=103'; e= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=43'; f= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=73'; g= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=103'; h= Diferencias estadísticamente significativas entre T=43' y T=73'; i= Diferencias estadísticamente significativas entre T=43' y T=103'; j= Diferencias estadísticamente significativas entre T=73' y T=103'.

Los resultados principales son:

ANOVA intragrupos:

- Hay una tendencia en los valores en mm de la sensación subjetiva de tristeza en los pacientes COC+DI, a aumentar tras la prueba de estrés (T=13'). Disminuyendo, en la condición de TDA a los 30 minutos de la prueba (T=43') y manteniéndose en ese mismo período en la condición TTS (No-TDA).
- No existe efecto subjetivo de tristeza en el grupo de control en ninguna de las dos condiciones TTS (después de No-TDA/TDA).
- El grupo COC+ DMP se comporta de la misma manera en las dos condiciones.
- No existen diferencias estadísticamente significativas en los diferentes tiempos en los grupos de sujetos en TDA y No-TDA, excepto en la condición TTS (TDA) en el grupo COC+DI.

El ANOVA intergrupos de sus AUCs y  $C_{max}$  en diferentes períodos (tablas 38 a y b) muestra:

- Existen diferencias significativas en el AUC y  $C_{max}$  entre algunos de los grupos en el rango 0'-43' en el TTS después de TDA. No se observan diferencias significativas en las medias AUC y  $C_{max}$  en el TTS No-TDA.

Tablas 38 a y b. ANOVA AUC y  $C_{max}$  (valor p), EAV tristeza.

No-TDA EAV-TR	AUC (0'-43') Media±D.T	AUC (43'-103') Media±D.T	AUC (0'-103') Media±D.T	Cmax (0'-43') Media±D.T	Cmax (43'-103') Media±D.T	Cmax (0'-103') Media±D.T
Controles	12,43±35,39	19,42±53,89	31,87±86,26	0,75±2,34	0,79±2,40	0,65±2,35
COC+DMP	125,98±356,02	164,50±488,47	290,48±843,33	3,80±10,17	3,80±10,17	4,00±10,54
COC+ DI	387,89±1156,83	386,67±1146,00	774,56±2302,83	10,89±32,48	10,89±32,48	10,94±32,46
COC	289,12±160,38	176,25±471,34	465,375±945,15	10,15±16,53	7,15±16,53	9,85±15,88
<b>ANOVA f x grupo</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>
	0,311	0,450	0,400	0,290	0,410	0,287

Tabla 38a. ANOVA AUC y  $C_{max}$  EAV-TR en el TTS No-TDA. Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT).

TDA EAV-TR	AUC (0'-43') Media±D.T	AUC (43'-103') Media±D.T	AUC (0'-103') Media±D.T	Cmax (0'-43') Media±D.T	Cmax (43'-103') Media±D.T	Cmax (0'-103') Media±D.T
Controles	6,17±27,61	7,12±28,53	13,30±56,05	0,20±0,89	0,21±0,71	0,25±0,91
COC+DMP	98,25±308,54	119,50±307,82	217,75±612,85	3,13±8,70	3,63±8,75	3,61±9,07
COC+ DI	510,92±801,71	103,33±214,99	614,25±871,22	22,83±36,38	3,33±5,63	23,22±36,12
COC	211,25±541,86	273,00±750,53	484,25±1289,19	7,90±19,15	7,30±19,36	7,30±19,36
<b>ANOVA f x grupo</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>
	0,038	0,330	0,216	0,016	0,307	0,017
<b>*Bonferroni</b>	b			b		b

Tabla 38b. ANOVA AUC y  $C_{max}$  EAV-TR en el TTS TDA. Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT). \*Diferencias significativas entre grupos para los valores de AUC y  $C_{max}$  FC: a= Diferencias estadísticamente significativas entre controles y COC+DMP; b= Diferencias estadísticamente significativas entre controles y COC+DI; c= Diferencias estadísticamente significativas entre controles y COC; d=Diferencias estadísticamente significativas entre COC+DMP y COC+DI; e= Diferencias estadísticamente significativas entre COC+DMP y COC; f= Diferencias estadísticamente significativas entre COC+DI y COC.

Se observan los valores más altos de AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  en los pacientes de COC+DI y COC en los rangos 0'-43' y 43'-103' en No-TDA/TDA. Los valores más bajos en las medias de AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  se observan en los controles en las dos condiciones.

ANOVA intergrupos:

- Las diferencias significativas se encuentran entre controles y COC+DI en el rango 0'-43'

- EAV irritabilidad (EAV-IR):

Las figuras 52 y 53 muestran las medias y errores estándar de los valores mm medidos a lo largo de la prueba TTS en las dos condiciones No-TDA/TDA respectivamente. Se realiza un ANOVA de medidas repetidas factor tiempo (tabla 39).

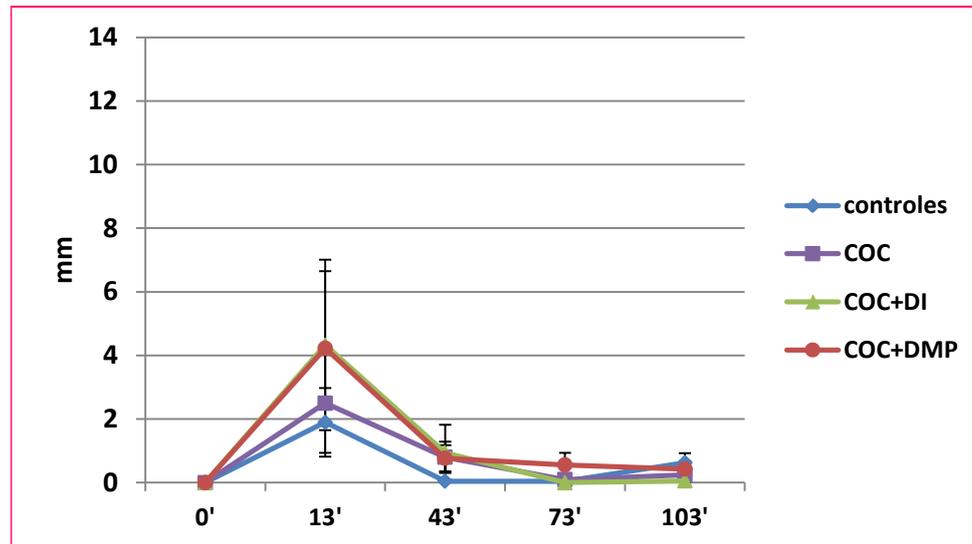


Fig. 52. Representación gráfica de los mm en la EAV irritabilidad a lo largo del tiempo en el TTS (No-TDA).

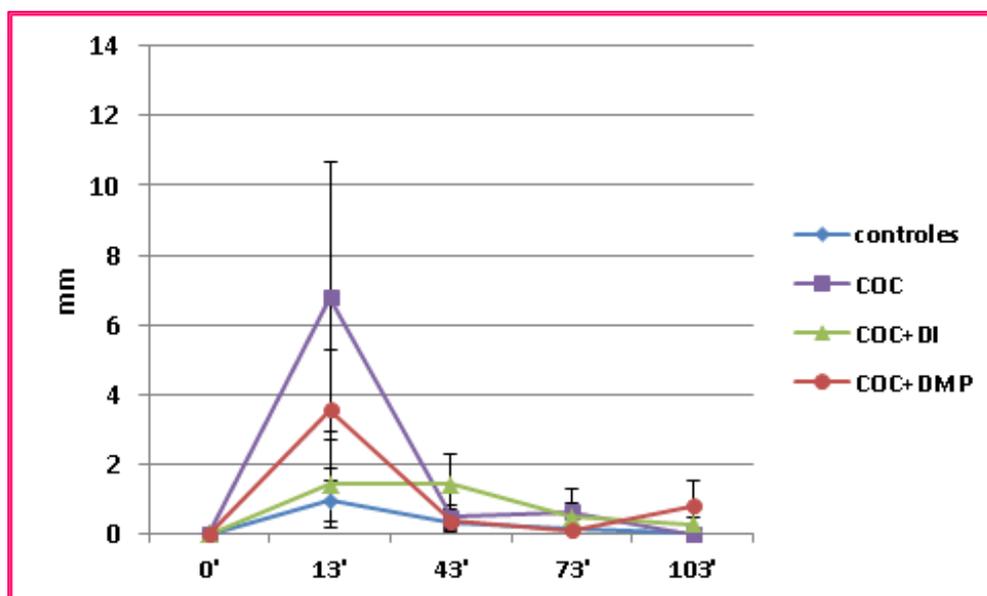


Fig. 53. Representación gráfica de los mm en la EAV irritabilidad a lo largo del tiempo en el TTS (TDA).

Tabla 39. ANOVA intragrupo de las puntuaciones EAV-IR en el TTS No-TDA/TDA.

No-TDA	T=0' Media±D.T	T=13' Media±D.T	T=43' Media±D.T	T=73' Media±D.T	T=103' Media±D.T	ANOVA	
						Factor x tiempo	P *Bonferroni
<b>Controles</b>	0,00±0,00	1,90±4,82	0,05±0,22	0,05±0,22	0,05±0,22	0,025	
<b>COC+DMP</b>	0,00±0,00	4,23±9,37	0,77±1,58	0,57±1,47	0,63±1,68	0,032	<b>a</b>
<b>COC+DI</b>	0,00±0,00	4,33±8,06	0,94±2,65	0,06±0,17	0,06±0,17	0,063	
<b>COC</b>	0,00±0,00	2,50±4,93	0,80±1,55	0,10±0,32	0,25±0,54	0,116	
<b>TDA</b>							
<b>Controles</b>	0,00±0,00	0,95±2,67	0,33±0,95	0,15±0,49	0,05±0,22	0,022	<b>a</b>
<b>COC+DMP</b>	0,00±0,00	3,56±6,63	0,37±1,29	0,10±0,28	0,80±2,83	0,011	
<b>COC+DI</b>	0,00±0,00	1,44±3,79	1,44±2,61	0,50±1,17	0,28±0,56	0,426	
<b>COC</b>	0,00±0,00	6,80±12,25	0,50±1,08	0,65±2,05	0,00±0,00	0,042	

**Tabla 39.** Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT). \* **a= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=13'**; b= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=43'; c= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=73'; d= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=103'; e= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=43'; f= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=73'; g= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=103'; h= Diferencias estadísticamente significativas entre T=43' y T=73'; i= Diferencias estadísticamente significativas entre T=43' y T=103'; j= Diferencias estadísticamente significativas entre T=73' y T=103'.

Los resultados principales son:

- Los valores más altos en la sensación subjetiva de irritabilidad tras la prueba de estrés (T=13') corresponden a grupos distintos según la condición experimental:
  - Los pacientes COC tienen los valores más altos tras la prueba de estrés en el TTS después de TDA.
  - Los pacientes COC+DMP y COC+DI tienen los valores más altos tras la prueba de estrés en el TTS después de No-TDA.
- Los valores más bajos en relación a la sensación subjetiva de irritabilidad a lo largo de las dos sesiones experimentales corresponden a los controles.

ANOVA intragrupo:

- Existen diferencias estadísticamente significativas en las medias de mm EAV-IR entre los tiempos en el grupo control y pacientes COC+DMP en el TTS después de No-TDA/TDA.
- Hay una tendencia a la significación de las medias mm EAV-IR a lo largo del tiempo en los pacientes COC+DI en el TTS después de No-TDA.

- Las prueba post hoc muestran:
  - Existen diferencias estadísticamente significativas entre la media de mm EAV-IR tiempo basal (T=0') y la del tiempo inmediatamente después del TTS (T=13') en el grupo control y pacientes COC+DMP en la condición TTS después de No-TDA.

El ANOVA intergrupos de sus AUCs y  $C_{max}$  en diferentes períodos (tablas 40 a y b) muestra:

- No se observan diferencias estadísticamente significativas en las medias del AUC y  $C_{max}$  correspondiente al periodo de cambio más agudo (0'-43') o al rango 43'-103' en No-TDA/TDA.

Tablas 40 a y b. ANOVA AUC y  $C_{max}$  (valor p), EAV irritabilidad.

No-TDA EAV-IR	AUC (0'-43') Media±D.T	AUC (43'-103') Media±D.T	AUC (0'-103') Media±D.T	Cmax (0'-43') Media±D.T	Cmax (43'-103') Media±D.T	Cmax (0'-103') Media±D.T
Controles	53,97±110,94	15,75±41,36	69,72±130,36	2,70±5,24	0,95±2,72	2,77±5,21
COC+DMP	116,52±226,28	50,50±77,86	167,02±289,66	4,73±9,48	2,53 ±3,76	5,20±9,38
COC+ DI	130,67±188,21	40,00±66,45	170,67±222,22	5,83±8,10	2,56±4,48	5,89±8,05
COC	83,75±117,58	36,75±73,44	120,50±162,46	4,15±6,39	2,25±4,91	3,90±6,44
<b>ANOVA f x grupo</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>
	0,596	0,438	0,483	0,718	0,569	0,671

Tabla 40a. ANOVA AUC y  $C_{max}$  EAV-IR en el TTS No-TDA. Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT).

No-TDA EAV-IR	AUC (0'-43') Media±D.T	AUC (43'-103') Media±D.T	AUC (0'-103') Media±D.T	Cmax (0'-43') Media±D.T	Cmax (43'-103') Media±D.T	Cmax (0'-103') Media±D.T
Controles	16,87±55,18	5,25±14,82	22,62±67,94	0,75±2,57	0,20±0,52	0,85±2,56
COC+DMP	88,18±160,66	26,50±46,65	114,68±178,32	3,57±6,63	1,53±3,04	4,43±6,74
COC+ DI	45,22±85,21	33,33±62,31	78,56±113,93	1,44±3,79	1,44±2,71	2,78±4,20
COC	158,20±262,46	31,50±66,88	189,70±274,99	6,80±12,25	1,35±2,38	6,95±12,18
<b>ANOVA f x grupo</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>
	0,100	0,305	0,062	0,121	0,264	0,119

Tabla 40b. ANOVA AUC y  $C_{max}$  EAV-TIR en el TTS TDA. Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT).

Se observan los valores más altos de AUC y  $C_{max}$  en los pacientes de COC en el rango 0'-43' en TDA. En esta misma condición, en el rango 43'-103' las medias de las AUC y  $C_{max}$ , los valores son parecidas ente los tres grupos de pacientes. En la condición No-TDA, se observan los valores

más altos de AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  en los pacientes de COC +DI en el rango 0'-43'y en los pacientes de COC +DMP. Las  $C_{m\acute{a}x}$  en este último rango son similares en los tres grupos de pacientes.

- EAV ansiedad (EV-AN):

Las figuras 54 y 55 muestran la medias y errores estándar de las valores sensación subjetiva de ansiedad en mm medidos a lo largo de la prueba TTS en las dos condiciones No-TDA/TDA respectivamente. Se realiza un ANOVA de medidas repetidas factor tiempo (tabla 41).

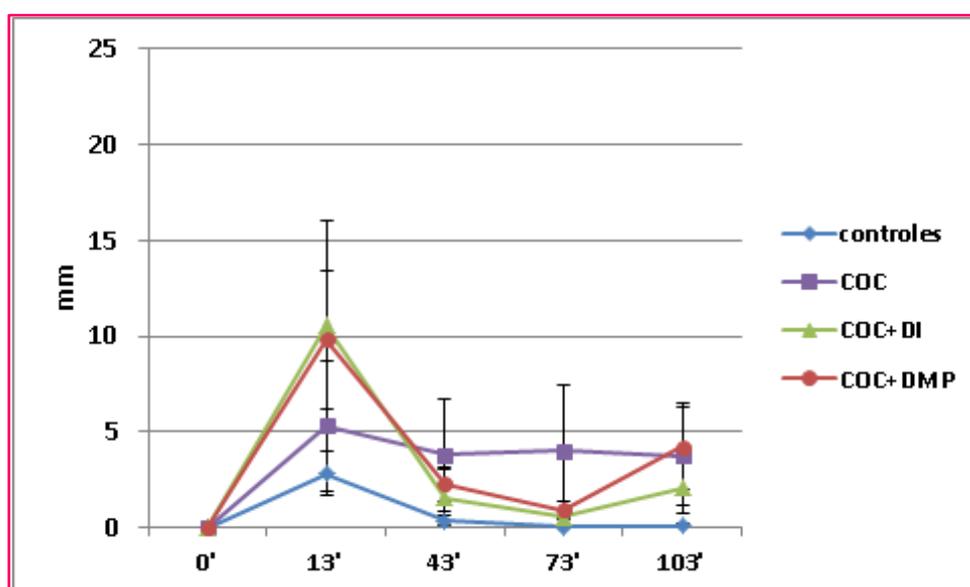


Fig.54. Representación gráfica de los mm de la EAV ansiedad a lo largo del tiempo en el TTS (No-TDA).

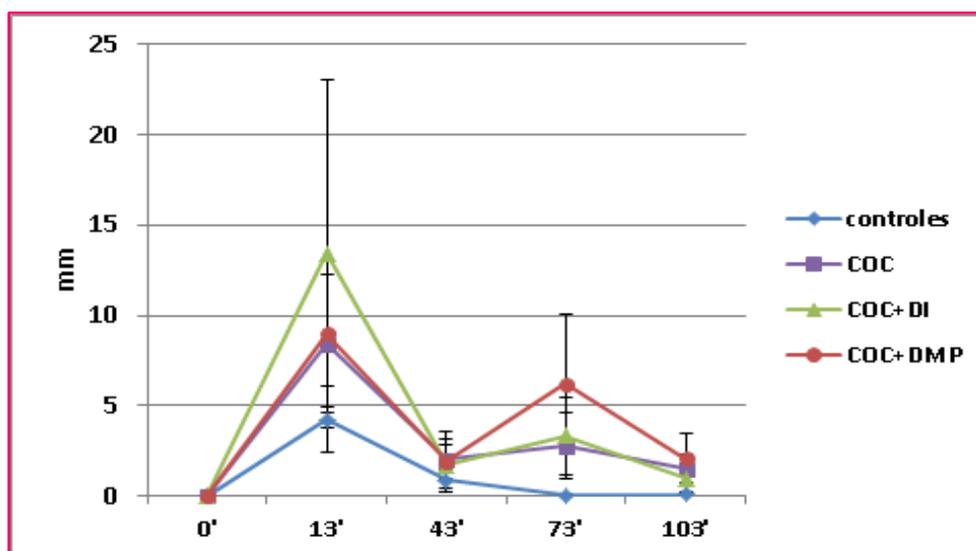


Fig. 55. Representación gráfica de los mm de la EAV ansiedad a lo largo del tiempo en el TTS (TDA).

Tabla 41. ANOVA intragrupo de las puntuaciones EAV-AN en el TTS No-TDA/TDA.

No-TDA	T=0' Media±D.T	T=13' Media±D.T	T=43' Media±D.T	T=73' Media±D.T	T=103' Media±D.T	ANOVA	
						Factor x tiempo	
						P	*Bonderroni
Controles	0,00±0,00	2,82±5,21	0,33±1,24	0,05±0,22	0,10±0,45	<0,001	a, e, f, g
COC+DMP	0,00±0,00	9,80±14,03	2,27±3,71	0,90±1,63	4,23±8,69	0,002	a, e, g
COC+DI	0,00±0,00	10,56±16,28	1,57±4,66	0,56±1,53	2,06±4,01	0,031	
COC	0,00±0,00	5,30±10,71	3,80±9,33	4,00±10,97	3,75±8,07	0,157	
<b>TDA</b>							
Controles	0,00±0,00	4,20±8,17	0,87±2,72	0,05±0,22	0,10±0,45	0,001	a, e, f, g
COC+DMP	0,00±0,00	9,00±15,70	1,70±3,58	6,23±14,75	2,10±5,37	<0,031	
COC+DI	0,00±0,00	13,44±28,06	2,50±4,51	3,33±6,35	1,00±2,49	0,214	
COC	0,00±0,00	8,40±12,03	2,00±4,99	2,75±5,83	1,50±2,49	0,008	a, g

**Tabla 41.** Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT). \* **a= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=13'**; b= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=43'; c= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=73'; d= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=103'; **e= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=43'**; f= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=73'; g= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=103'; h= Diferencias estadísticamente significativas entre T=43' y T=73'; i= Diferencias estadísticamente significativas entre T=43' y T=103'; j= Diferencias estadísticamente significativas entre T=73' y T=103'.

Los resultados principales son:

- Una tendencia aumentar los valores en mm de la sensación subjetiva de ansiedad tras la prueba de estrés (T=13') en todos los grupos y condiciones experimentales. Siendo

el aumento mayor en los dos grupos de depresión y menor el grupo control. Existe una recuperación a los 30 minutos del test (T=43') en todos los grupos y condiciones (comportamiento menor grupo COC en el TTS No-TDA).

ANOVA intragrupo:

- Existen diferencias significativas en las medias de los mm EAV-AN entre los tiempos en el grupo control y en el de pacientes COC+DMP en el TTS después de No-TDA/TDA.
- Existen diferencias significativas en la media de mm EAV-AN entre los tiempos en el grupo control y pacientes COC+DI en el TTS después de No-TDA.
- Existen diferencias significativas en la media de mm EAV-AN entre los tiempos en los pacientes COC en el TTS después de TDA.
- Las prueba post hoc muestran:
- Existen diferencias significativas entre la media de mm EAV-AN basal y la del tiempo inmediatamente después del TTS (T=13') y entre este tiempo y el tiempo T=43' en el grupo control en la condición después de No-TDA/TDA.
  - Existen diferencias significativas entre la media de mm EAV-AN basal y la del tiempo inmediatamente después del TTS (T=13') y entre este tiempo y el tiempo T=43' en el grupo pacientes COC+DMP en la condición después de No-TDA.
  - Existen diferencias significativas entre la media de mm EAV-AN basal y la del tiempo inmediatamente después del TTS (T=13') en los pacientes COC en la condición después de TDA.

El ANOVA intergrupos de sus AUCs y  $C_{\max}$  en diferentes períodos (tablas 42 a y b) muestra:

- No se observan diferencias estadísticamente significativas en las medias del AUC y  $C_{\max}$  correspondiente al periodo de cambio más agudo (0'-43') ni al rango 43'-103' en No-TDA/TDA.

Tablas 42 a y b. ANOVA AUC y  $C_{max}$  (valor p), EAV ansiedad.

No-TDA EAV-AN	AUC (0'-43') Media±D.T	AUC (43'-103') Media±D.T	AUC (0'-103') Media±D.T	Cmax (0'-43') Media±D.T	Cmax (43'-103') Media±D.T	Cmax (0'-103') Media±D.T
Controles	65,61±111,28	7,87±24,27	73,48±114,27	3,10±5,21	0,37±1,29	3,10±5,21
COC+DMP	244,70±318,13	124,50±202,89	369,20±445,25	10,23±13,99	4,87 ±8,53	11,33±14,70
COC+ DI	250,44±409,02	71,00±99,44	321,44±465,11	10,56±16,28	3,67±5,51	11,44±15,81
COC	170,95±367,07	235,25±585,53	404,20±949,46	5,60±10,64	4,85±10,88	6,00±10,61
<b>ANOVA f x grupo</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>
	0,247	0,200	0,241	0,215	0,198	0,133

Tabla 4a. ANOVA AUC y  $C_{max}$  EAV-AN en el TTS No-TDA. Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT).

No-TDA EAV-AN	AUC (0'-43') Media±D.T	AUC (43'-103') Media±D.T	AUC (0'-103') Media±D.T	Cmax (0'-43') Media±D.T	Cmax (43'-103') Media±D.T	Cmax (0'-103') Media±D.T
Controles	103,42±184,38	16,12±43,14	119,55±200,57	4,50±8,35	0,92±2,73	4,55±8,33
COC+DMP	219,00±335,80	244,00±533,36	463,00±807,44	9,87±15,45	6,70 ±14,66	11,23±17,13
COC+ DI	326,56±675,46	152,50±206,28	479,06±748,90	13,78±28,77	5,61±6,67	14,17±28,75
COC	210,60±317,27	135,00±260,98	345,60±573,32	8,40±12,03	3,55±5,89	8,60±10,61
<b>ANOVA f x grupo</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>
	0,488	0,217	0,287	0,506	0,245	0,454

Tabla 42b. ANOVA AUC y  $C_{max}$  EAV-AN en el TTS TDA. Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT).

Se observan los valores más altos de AUC y  $C_{max}$  en los pacientes de COC+DI en el rango 0'-43' en TTS después de No-TDA/TDA. En el rango 43'-103' se observan los valores más altos de AUC y  $C_{max}$  en los pacientes de COC +DMP en las dos condiciones.

- EAV alerta (EAV-AL):

Las figuras 56 y 57 muestran las medias y errores estándar de los valores en mm de la sensación subjetiva de alerta medidas a lo largo de la prueba TTS en las dos condiciones No-TDA/TDA respectivamente. Se realiza un ANOVA de medidas repetidas factor tiempo (tabla 43).

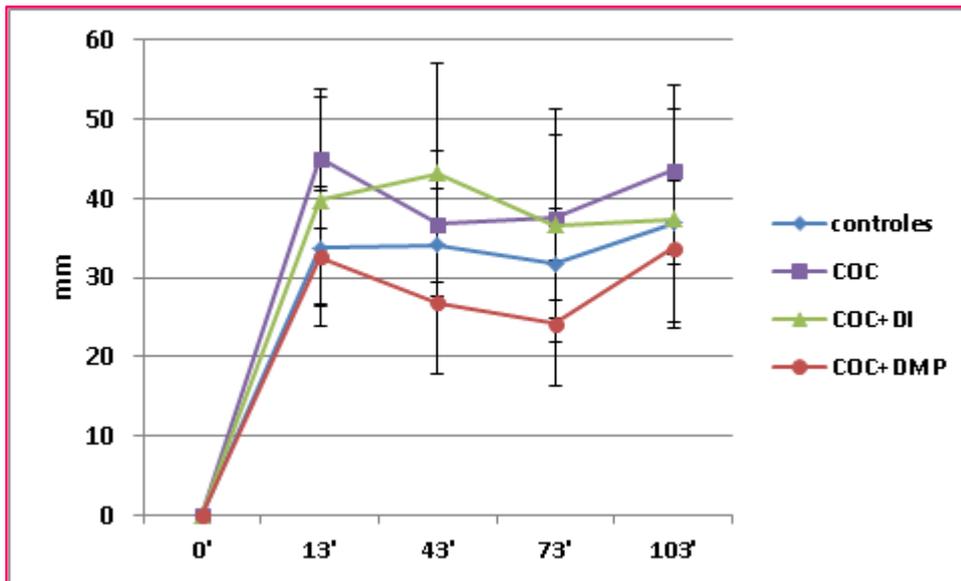


Fig. 56. Representación gráfica de los mm en la EAV alerta a lo largo del tiempo en el TTS (No-TDA).

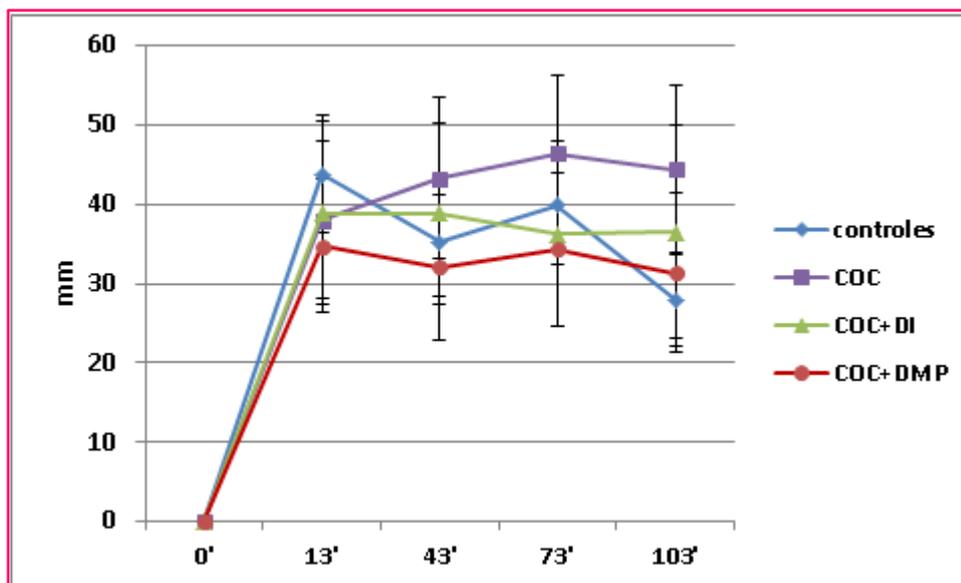


Fig. 57. Representación gráfica de los mm en la EAV alerta a lo largo del tiempo en el TTS (TDA).

Tabla 43. ANOVA intragrupo de las puntuaciones EAV-AL en el TTS No-TDA/TDA.

No-TDA	T=0' Media±D.T	T=13' Media±D.T	T=43' Media±D.T	T=73' Media±D.T	T=103' Media±D.T	ANOVA	
						Factor x tiempo	
						P	* Bonferroni
<b>Controles</b>	0,00±0,00	43,80±33,23	34,60±31,25	39,82±33,21	38,72±35,50	<0,001	a, b, c, d
<b>COC+DMP</b>	0,00±0,00	34,77±32,90	38,90±35,04	31,37±33,21	36,29±37,69	<0,001	
<b>COC+DI</b>	0,00±0,00	38,89±34,69	35,28±34,30	32,17±35,17	36,50±40,41	<0,001	a, b, c, d
<b>COC</b>	0,00±0,00	37,95±31,39	43,30±32,38	46,40±31,52	44,40±33,76	<0,001	a, b, c, d
<b>TDA</b>							
<b>Controles</b>	0,00±0,00	33,67±32,72	32,45±31,85	31,75±31,07	28,00±29,17	<0,001	a, b, c, d
<b>COC+DMP</b>	0,00±0,00	32,59±32,87	26,77±34,07	24,22±30,35	36,90±36,28	<0,001	a, ,c, d
<b>COC+DI</b>	0,00±0,00	39,72±38,89	34,05±41,36	36,55±43,90	37,39±41,44	0,006	a, b, c, d
<b>COC</b>	0,00±0,00	45,00±27,94	36,82±28,61	37,55±32,94	43,55±33,62	<0,001	a, b, c, d

**Tabla 43.** Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (D.T). **a= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=13'**; b= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=43'; c= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=73'; d= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=103'; e= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=43'; f= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=73'; g= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=103'; h= Diferencias estadísticamente significativas entre T=43' y T=73'; i=Diferencias estadísticamente significativas entre T=43' y T=103'; j= Diferencias estadísticamente significativas entre T=73' y T=103'

Los resultados principales son:

- Una tendencia a aumentar la sensación de alerta en todos los grupos en todas las condiciones tras el test TTS (T=13'). Siendo el grupo de COC+DMP en las dos condiciones los que tienen una reactividad más baja que el resto de grupos.
- Existen diferencias significativas en las medias de mm EAV-AL entre los tiempos en todos los grupos en el TTS después de No-TDA/TDA. Las prueba post hoc muestran:
  - Existen diferencias significativas entre las medias de mm EAV-AL tiempo basal y la del tiempo inmediatamente después del TTS (T=13') en todos los grupos en todas las condiciones del TTS. Excepto en el grupo COC+DI en el que no existen diferencias estadísticamente significativas en la condición No-TDA.

El ANOVA intergrupos de sus AUCs y  $C_{max}$  en diferentes períodos (tablas 44 a y b) muestra:

- No se observan diferencias estadísticamente significativas en las medias del AUC y  $C_{max}$  correspondiente al periodo de cambio más agudo (0'-43') ni al rango 43'-103' en el TTS No-TDA/TDA.

Tablas 44 a y b. ANOVA AUC y  $C_{\max}$  (valor p), EAV alerta.

No-TDA EAV-AL	AUC (0'-43') Media±D.T	AUC (43'-103') Media±D.T	AUC (0'-103') Media±D.T	Cmax (0'-43') Media±D.T	Cmax (43'-103') Media±D.T	Cmax (0'-103') Media±D.T
Controles	1460,70±1109,29	2294,62±1925,38	3755,32±2938,83	45,35±33,30	45,30±35,83	50,85±33,61
COC+DMP	1330,98±1128,20	2142,60±2094,64	3473,58±3136,97	44,50±33,96	44,72±39,86	47,77±36,52
COC+ DI	1365,28±1222,27	2041,67±2143,57	3406,94±3330,50	42,78±36,74	40,72±39,70	45,61±40,11
COC	1465,42±1101,24	2707,50±1832,95	4172,92±2911,79	47,05±30,91	51,80±32,55	49,85±34,16
<b>ANOVA f x grupo</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>
	0,985	0,882	0,937	0,994	0,930	0,983

Tabla 44a. ANOVA AUC y  $C_{\max}$  EAV-AL en el TTS No-TDA. Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT).

TDA EAV-AL	AUC (0'-43') Media±D.T	AUC (43'-103') Media±D.T	AUC (0'-103') Media±D.T	Cmax (0'-43') Media±D.T	Cmax (43'-103') Media±D.T	Cmax (0'-103') Media±D.T
Controles	1210,76±1136,30	1859,25±1806,79	3070,01±2896,28	38,55±34,11	35,40±32,35	40,20±35,07
COC+DMP	1102,11±1190,67	1681,60±1785,56	2783,71±2921,60	34,43±34,39	37,47±36,51	37,85±36,71
COC+ DI	1364,86±1369,44	2168,33±2329,19	3533,19±3629,50	43,50±41,87	46,28±44,70	46,44±44,79
COC	1519,95±1006,99	2332,20±1826,95	3852,15±2803,82	45,90±27,81	47,83±30,92	48,53±30,08
<b>ANOVA f x grupo</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>
	0,832	0,685	0,825	0,849	0,759	0,873

Tabla 44b. ANOVA AUC y  $C_{\max}$  EAV-AL en el TTS TDA. Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT).

Se observan los valores más altos de AUC y  $C_{\max}$  en los pacientes de COC en el rango 0'-43' y en el rango de 43'-103' en el TTS después de No-TDA/TDA. En los dos rangos anteriores se observan valores parecidos en los  $C_{\max}$  de los pacientes COC y COC+DI.

- EAV Felicidad (EAV-FEL):

Las figuras 58 y 59 muestran las medias y errores estándar de los valores en mm de la sensación subjetiva de felicidad medidas a lo largo de la prueba TTS en las dos condiciones No-TDA/TDA respectivamente. Se realiza un ANOVA de medidas repetidas factor tiempo (tabla 45).

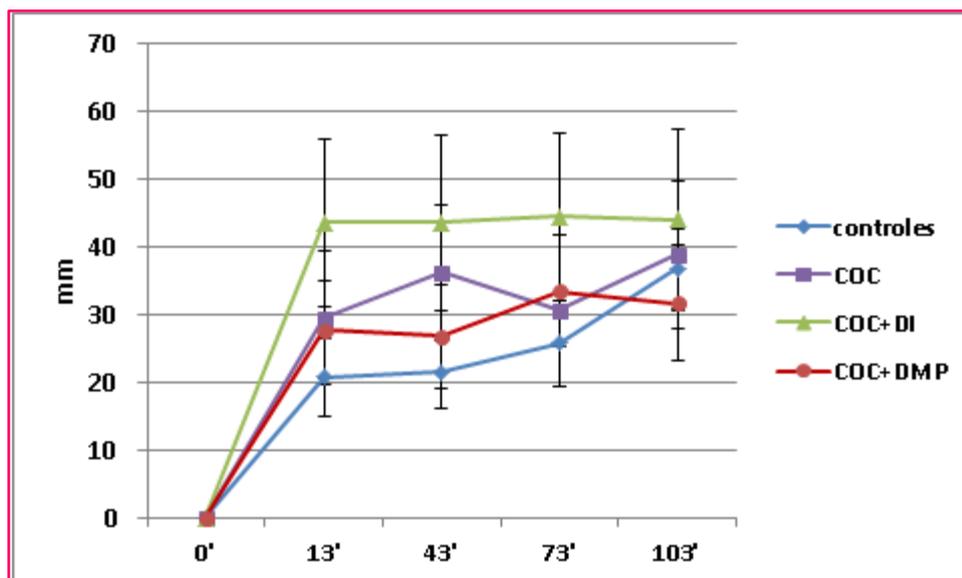


Fig. 58. Representación gráfica de los mm en la EAV felicitad a lo largo del tiempo en el TTS (No-TDA).

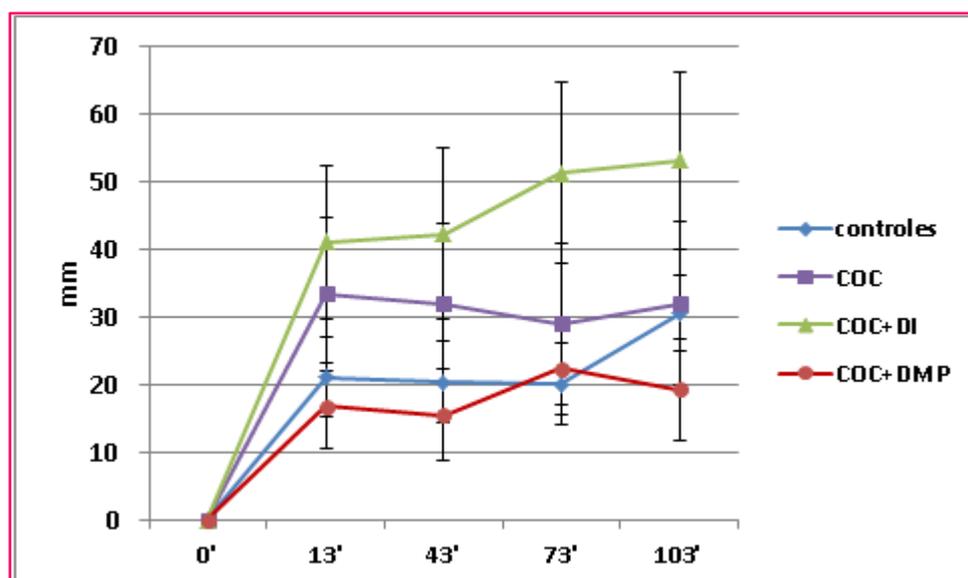


Fig. 59. Representación gráfica de los mm en la EAV-FEL a lo largo del tiempo en el TTS (TDA).

Tabla 45. ANOVA intragrupo de las puntuaciones en la EAV felicidad en el TTS No-TDA/TDA.

No-TDA	T=0' Media±D.T	T=13' Media±D.T	T=43' Media±D.T	T=73' Media±D.T	T=103' Media±D.T	ANOVA	
						Factor x tiempo	
						P	*Bonferroni
<b>Controles</b>	0,00±0,00	20,77±25,58	21,53±23,42	25,75±28,79	25,57±26,76	<0,001	a, b, c, d
<b>COC+DMP</b>	0,00±0,00	27,70±27,98	31,73±28,59	33,53±31,58	36,77±33,52	<0,001	a, b, c, d
<b>COC+DI</b>	0,00±0,00	43,56±36,93	43,56±38,99	44,50±37,22	44,00±40,29	<0,001	a, b, c, d
<b>COC</b>	0,00±0,00	29,50±31,15	36,25±31,56	30,60±35,63	38,93±34,93	<0,001	a, b, c, d
<b>TDA</b>							
<b>Controles</b>	0,00±0,00	21,15±26,04	20,40±26,54	20,20±27,02	20,03±24,97	<0,001	b, c, d
<b>COC+DMP</b>	0,00±0,00	16,80±24,62	19,33±25,38	26,40±26,22	30,47±29,25	<0,001	a, b, c, d
<b>COC+DI</b>	0,00±0,00	41,06±34,33	42,28±38,09	51,28±40,12	53,17±39,39	<0,001	a, b, c, d
<b>COC</b>	0,00±0,00	33,40±35,96	32,05±36,84	29,00±37,78	32,00±38,15	0,001	

**Tabla 45.** Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT). \* **a= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=13'**; b= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=43'; c= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=73'; d= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=103'; e= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=43'; f= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=73'; g= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=103'; h= Diferencias estadísticamente significativas entre T=43' y T=73'; i= Diferencias estadísticamente significativas entre T=43' y T=103'; j= Diferencias estadísticamente significativas entre T=73' y T=103'.

Los resultados principales son:

- Una tendencia a aumentar la sensación de felicidad en todos los grupos en todas las condiciones tras el test TTS (T=13') y permanecer o incluso aumentar a lo largo de las sesiones experimentales.
- El grupo con el valor más alto en mm de la sensación subjetiva de felicidad en las dos condiciones corresponde al grupo COC+DI.

ANOVA intragrupo:

- Existen diferencias estadísticamente significativas en las medias de mm EAV-FEL entre los tiempos en todos los grupos en todas las condiciones.
- Las prueba post hoc muestran:
  - Existen diferencias estadísticamente significativas entre la media de mm EAV-FEL tiempo basal y la del tiempo inmediatamente después del TTS (T=13') en todos los grupos en todas las condiciones de TTS. Excepto en los grupos COC y controles (en el que no existen diferencias estadísticamente significativas en esos tiempos en la condición No-TDA).

El ANOVA intergrupos de sus AUCs y  $C_{max}$  en diferentes períodos (tablas 46 a y b) muestra:

- No se observan diferencias estadísticamente significativas en las medias del AUC y  $C_{\max}$  correspondiente al periodo de cambio más agudo (0'-43') ni al rango 43'-103' en el TTS No-TDA/TDA.

Tablas 46 a y b. ANOVA AUC y  $C_{\max}$  (valor p), EAV felicidad.

No-TDA EAV-FEL	AUC (0'-43') Media±D.T	AUC (43'-103') Media±D.T	AUC (0'-103') Media±D.T	C <sub>max</sub> (0'-43') Media±D.T	C <sub>max</sub> (43'-103') Media±D.T	C <sub>max</sub> (0'-103') Media±D.T
Controles	769,54±878,52	1479,00±1591,79	2248,54±2429,68	24,32±25,95	28,27±29,57	29,42±30,45
COC+DMP	1071,55±952,32	2033,50±1836,20	3105,05±2713,90	36,70±27,99	40,23±33,28	41,40±32,56
COC+ DI	1589,78±1348,11	2648,33±2289,08	4238,11±3617,10	48,72±39,99	47,78±39,99	50,33±40,59
COC	1178,00±1128,10	2045,25±1959,91	3223,25±3060,07	28,10±28,50	41,45±34,54	46,78±34,09
<b>ANOVA f x grupo</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>
	0,266	0,326	0,376	0,208	0,461	0,368

Tabla 46a. ANOVA AUC y  $C_{\max}$  EAV-FEL en el TTS No-TDA. Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT).

TDA EAV-FEL	AUC (0'-43') Media±D.T	AUC (43'-103') Media±D.T	AUC (0'-103') Media±D.T	C <sub>max</sub> (0'-43') Media±D.T	C <sub>max</sub> (43'-103') Media±D.T	C <sub>max</sub> (0'-103') Media±D.T
Controles	760,72±947,28	1212,37±1455,16	1973,10±2360,51	22,97±27,94	26,60±27,82	26,80±28,16
COC+DMP	651,20±886,76	1419,00±1509,81	2070,20±2323,99	21,60±26,89	32,57±29,84	33,43±30,38
COC+ DI	1516,86±1173,91	2970,00±2260,92	4486,86±3350,07	49,78±33,39	56,50±38,25	48,22±37,86
COC	1198,85±1272,28	1830,75±2245,46	3029,60±2834,95	37,95±36,08	34,40±37,08	44,33±35,57
<b>ANOVA f x grupo</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>
	0,173	0,104	0,124	0,092	0,152	0,380

Tabla 46b. ANOVA AUC y  $C_{\max}$  EAV-FEL en el TTS TDA. Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT).

Se observan los valores más altos de AUC y  $C_{\max}$  en los pacientes de COC+DI en el rango 0'-43' y en el de 43'-103' en el TTS después de No-TDA/TDA.

- EAV Mareo (EAV-MA):

Las figuras 60 y 61 muestran la medias y errores estándar de las valores en mm de la sensación subjetiva de mareo medidos a lo largo de la prueba TTS en las dos condiciones No-TDA/TDA respectivamente. Se realiza un ANOVA de medidas repetidas factor tiempo (tabla 47).

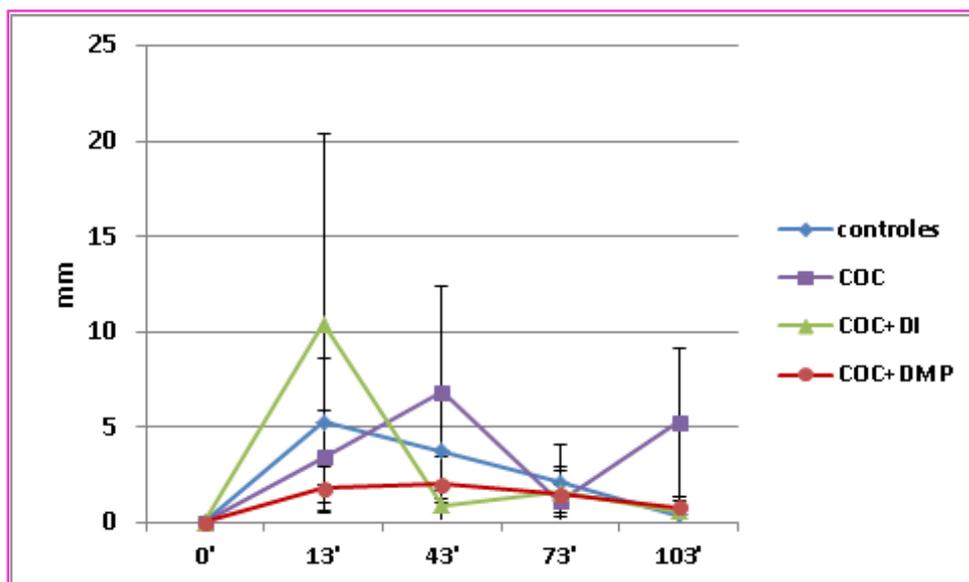


Fig. 60. Representación gráfica de los mm en la EAV marea a lo largo del tiempo en el TTS (No-TDA).

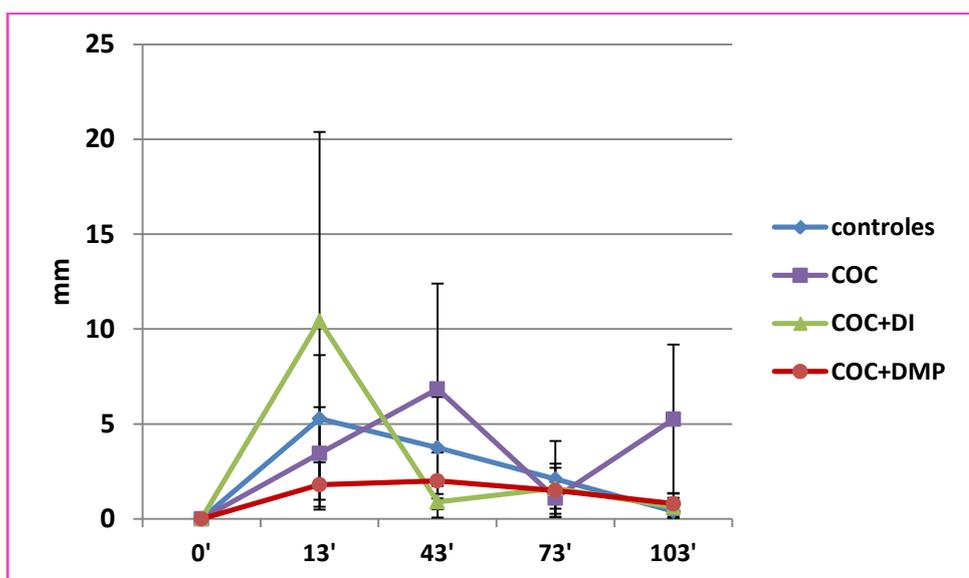


Fig. 61. Representación gráfica de los mm en la EAV marea a lo largo del tiempo en el TTS (TDA).

Tabla 47. ANOVA intragrupo de las puntuaciones en la EAV mareo en el TTS No-TDA/TDA.

No-TDA	T=0' Media±D.T	T=13' Media±D.T	T=43' Media±D.T	T=73' Media±D.T	T=103' Media±D.T	ANOVA Factor x tiempo
<b>Controles</b>	0,00±0,00	5,28±14,93	3,75±11,92	2,10±8,93	0,40±1,56	0,069
<b>COC+DMP</b>	0,00±0,00	1,80±4,54	2,00±5,82	1,50±5,40	0,80±2,14	0,205
<b>COC+DI</b>	0,00±0,00	10,44±29,85	0,89±2,48	1,61±3,20	0,61±1,49	0,458
<b>COC</b>	0,00±0,00	3,45±7,73	6,85±17,54	1,10±2,65	5,25±12,43	0,372
<b>TDA</b>						
<b>Controles</b>	0,00±0,00	4,70±13,91	5,20±13,99	1,02±3,81	1,95±7,20	0,095
<b>COC+DMP</b>	0,00±0,00	5,37±10,85	3,87±10,45	0,57±1,13	1,43±10,83	0,071
<b>COC+DI</b>	0,00±0,00	0,83±1,69	1,22±2,99	0,22±0,36	0,28±0,66	0,445
<b>COC</b>	0,00±0,00	8,70±14,96	9,90±20,99	3,90±9,02	9,00±19,22	0,233

Tabla 47. ANOVA AUC y  $C_{\max}$  EAV-MA. Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT).

Los resultados principales:

- Una ligera tendencia a aumentar los valores en el momento de pasar por el periodo de estrés agudo (T=13') en todos los grupos. Existiendo diferencias en el comportamiento según las condiciones TTS (No-TDA/TDA) en el grupo COC+DI.
- No existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias de mm EAV-MA en ninguno de los grupos en todas las condiciones de TTS

El ANOVA intergrupos de sus AUCs y  $C_{\max}$  en diferentes períodos (tablas 48 a y b) muestra:

- No se observan diferencias estadísticamente significativas en las medias del AUC y  $C_{\max}$  correspondiente al periodo de cambio más agudo (0'-43') en el rango 43'-103' en No-TDA/TDA.

Tablas 48 a y b. ANOVA AUC y  $C_{max}$  (valor p), EAV mareo.

No-TDA EAV-MA	AUC (0'-43') Media±D.T	AUC (43'-103') Media±D.T	AUC (0'-103') Media±D.T	Cmax (0'-43') Media±D.T	Cmax (43'-103') Media±D.T	Cmax (0'-103') Media±D.T
Controles	169,66±498,62	125,25±464,61	294,91±958,83	5,27±14,94	3,85±11,90	6,30±15,07
COC+DMP	68,7±184,58	87,00±277,66	155,70±459,95	2,16±0,256	2,23 ±5,78	2,37±5,75
COC+ DI	237,89±638,17	70,83±145,00	308,72±638,76	11,17±29,67	1,67±3,31	11,17±29,67
COC	176,92±343,78	214,50±476,81	391,42±813,00	8,55±18,37	7,05±17,59	8,55±18,37
<b>ANOVA f x grupo</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>
	0,811	0,834	0,891	0,492	0,682	0,647

Tabla 48a. ANOVA AUC y  $C_{max}$  EAV-MA en el TTS No-TDA. Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT).

TDA EAV-MA	AUC (0'-43') Media±D.T	AUC (43'-103') Media±D.T	AUC (0'-103') Media±D.T	Cmax (0'-43') Media±D.T	Cmax (43'-103') Media±D.T	Cmax (0'-103') Media±D.T
Controles	179,05±495,56	138,00±374,73	317,05±862,31	6,25±16,44	5,45±13,96	5,45±13,81
COC+DMP	173,38±379,07	96,50±180,31	269,88±556,02	5,67±11,22	4,17±10,39	5,60±11,25
COC+ DI	36,25±57,34	29,17±49,24	65,42±102,78	1,78±3,19	1,56±2,92	1,89±3,14
COC	335,55±560,51	400,50±802,022	736,05±1336,42	13,70±21,65	10,85±21,13	14,55±21,67
<b>ANOVA f x grupo</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>	<b>(p)</b>
	0,528	0,227	0,349	0,365	0,493	0,226

Tabla 48b. ANOVA AUC y  $C_{max}$  EAV-MA en el TTS TDA. Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT).

En la condición TTS después de No-TDA, se reflejan los valores más altos de AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  en los pacientes de COC+DI en el rango 0'-43' y en los pacientes COC en el rango 43'-103. Se observan los valores más altos de AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  en los pacientes de COC+DI en el rango 0'-43' y en el de 43'-103' en el TTS después de TDA

- EAV Molestias gástricas (EAV-MG):

Las figuras 62 y 63 muestran las medias y errores estándar de los valores en mm de la sensación subjetiva de mareo medidos a lo largo de la prueba TTS en las dos condiciones No-TDA/TDA respectivamente. Se realiza un ANOVA de medidas repetidas factor tiempo (tabla 49).

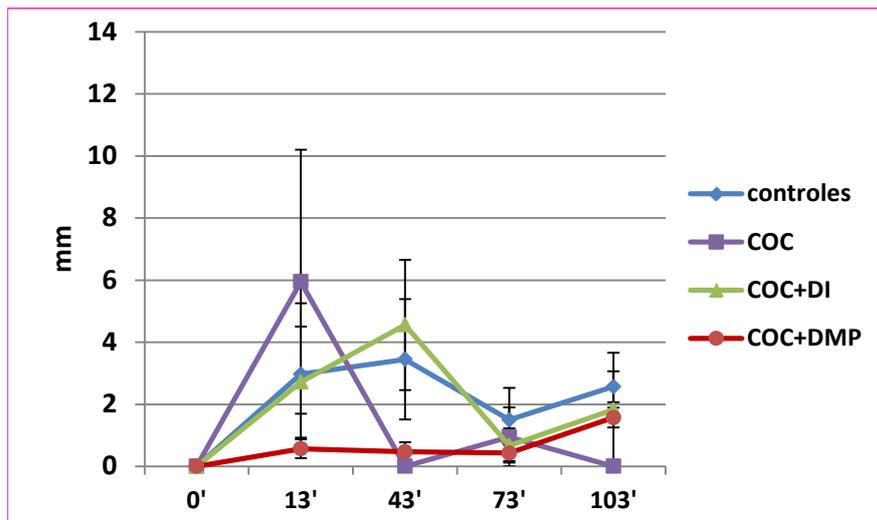


Fig. 62. Representación gráfica de los mm en la EAV M. Gástricas a lo largo del tiempo en el TTS (No-TDA).

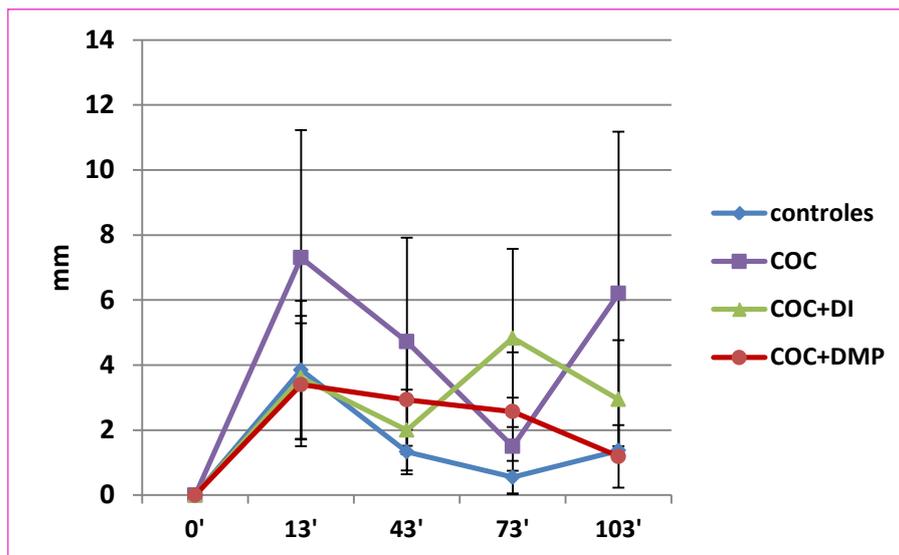


Fig.63 .Representación gráfica de los mm en la EAV M. Gastricas a lo largo del tiempo en el TTS (TDA).

Tabla 49. ANOVA intragrupo de las puntuaciones en la EAV M. Gástricas en el TTS No-TDA/TDA.

No-TDA	T=0' Media±D.T	T=13' Media±D.T	T=43' Media±D.T	T=73' Media±D.T	T=103' Media±D.T	ANOVA Factor x tiempo	
						P	*Bonferroni
<b>Controles</b>	0,00±0,00	3,85±9,47	1,33±3,11	0,55±2,23	0,20±0,62	0,030	a
<b>COC+DMP</b>	0,00±0,00	3,40±7,23	2,93±6,45	2,57±7,07	1,37±6,42	0,043	
<b>COC+DI</b>	0,00±0,00	3,61±5,62	2,00±3,61	4,83±8,21	2,95±5,49	0,116	
<b>COC</b>	0,00±0,00	7,30±12,37	4,62±9,61	1,50±4,74	6,20±15,78	0,361	
<b>TDA</b>							
<b>Controles</b>	0,00±0,00	2,98±10,26	3,46±8,68	1,50±4,59	2,58±9,89	0,140	
<b>COC+DMP</b>	0,00±0,00	0,57±1,16	0,47±1,19	0,43±1,06	0,50±1,24	0,099	
<b>COC+DI</b>	0,00±0,00	2,72±5,37	4,56±6,31	0,67±1,66	1,83±5,50	0,092	
<b>COC</b>	0,00±0,00	5,95±13,45	0,00±0,00	0,95±3,00	0,00±0,00	0,122	

**Tabla 49.** Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT). \*a= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=13'; b= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=43'; c= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=73'; d= Diferencias estadísticamente significativas entre T=0' y T=103'; e= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=43'; f= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=73'; g= Diferencias estadísticamente significativas entre T=13' y T=103'; h= Diferencias estadísticamente significativas entre T=43' y T=73'; i= Diferencias estadísticamente significativas entre T=43' y T=103'; j= Diferencias estadísticamente significativas entre T=73' y T=103'.

Los resultados principales son:

- El grupo con el valor más alto en mm en las dos condiciones en ese tiempo corresponde al grupo COC.

ANOVA intragrupo:

- Una tendencia a aumentar las medias de mm de molestia gástricas en todos los grupos en todas las condiciones tras el test TTS (T=13').
- Existen diferencias significativas en las medias de mm EAV-MG entre los tiempos en el grupo control y pacientes COC+DMP en el TTS después de No-TDA.
- No existen diferencias significativas en las medias de mm EAV-MG entre los tiempos en todos los grupos en el TTS después de TDA.
- No existen diferencias significativas en las medias de mm EAV-MG entre los tiempos en los grupos de pacientes COC+DI y COC en el TTS después de No-TDA.
- Las prueba post hoc reflejan:
  - Existen diferencias significativas entre la media de mm EAV-MG tiempo basal y la del tiempo inmediatamente después del TTS (T=13') en el grupo control condición TTS después de No-TDA.

El ANOVA intergrupos de sus AUCs y  $C_{max}$  en diferentes períodos (tablas 50 a y b) muestra:

- No se observan diferencias estadísticamente significativas en las medias del AUC y  $C_{max}$  correspondiente al periodo de cambio más agudo (0'-43') ni al rango 43'-103' en No-TDA/TDA.

Tablas 50a y b. ANOVA AUC y  $C_{max}$  (valor p), EAV molestias gástricas.

No-TDA EAV-MG	AUC (0'-43') Media±D.T	AUC (43'-103') Media±D.T	AUC (0'-103') Media±D.T	Cmax (0'-43') Media±D.T	Cmax (43'-103') Media±D.T	Cmax (0'-103') Media±D.T
Controles	102,65±230,81	39,37±90,49	142,02±358,56	3,92±9,46	1,72±3,65	3,95±9,44
COC+DMP	117,10±250,92	141,50±362,11	258,60±608,24	3,80±7,56	3,20±7,11	3,87±7,53
COC+ DI	107,64±170,21	219,17±364,42	326,80±516,08	3,94±5,56	5,50±8,72	6,50±8,53
COC	220,70±393,65	201,75±375,66	422,45±702,88	7,35±12,34	9,20±16,97	10,40±17,23
ANOVA f x grupo	(p)	(p)	(p)	(p)	(p)	(p)
	0,689	0,352	0,551	0,756	0,198	0,436

Tabla 50a. ANOVA AUC y  $C_{max}$  EAV-MG en el TTS No-TDA. Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT).

TDA EAV-MG	AUC (0'-43') Media±D.T	AUC (43'-103') Media±D.T	AUC (0'-103') Media±D.T	Cmax (0'-43') Media±D.T	Cmax (43'-103') Media±D.T	Cmax (0'-103') Media±D.T
Controles	115,78±346,06	135,45±406,65	251,24±750,31	4,00±10,69	3,90±10,27	4,05±10,67
COC+DMP	19,18±40,43	27,50±64,25	46,68±104,52	0,70±1,42	0,70 ±1,47	0,67±1,42
COC+ DI	126,86±198,37	115,83±185,35	242,69±365,12	4,89±6,76	4,56±6,31	4,89±6,76
COC	127,92±289,18	28,50±90,12	156,42±374,37	5,95±13,45	0,95±3,00	5,95±13,45
ANOVA f x grupo	(p)	(p)	(p)	(p)	(p)	(p)
	0,639	0,580	0,673	0,503	0,390	0,494

Tabla 50b. ANOVA AUC y  $C_{max}$  EAV-MG en el TTS TDA. Los resultados se presentan como medias y desviaciones típicas (DT).

Se observan los valores más altos de AUC y  $C_{max}$  en los pacientes de COC en el rango 0'-43' en el TTS en las dos condiciones. En la condición TDA en el rango 0'-43', los pacientes COC+DI tienen valores en AUC muy parecidos a los de los pacientes COC. En el rango 43'-103' son los controles los que tienen los valores más altos en el AUC en la condición TTS (TDA) y los pacientes COC+DI los que los tienen en el TTS después No-TDA.

## 7.5 RESULTADOS DE LA IMPLICACIÓN DE LA CONDICIÓN NO-TDA/TDA EN CADA GRUPO DE SUJETOS EN LA RESPUESTA AL ESTRÉS

Se realiza una comparación de medias T de Student entre las medias AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  de las variables en los rangos señalados en este trabajo. Para no repetir las tablas del apartado anterior, sólo se muestran las figuras y una tabla de resultados comparando No-TDA con TDA para cada grupo y variable.

### 7.5.1 Efecto de las condiciones No-TDA/TDA en las variable cortisol y otras variables bioquímicas (ALF y BDNF) en la respuesta al estrés

#### - *Cortisol*

La representación gráfica de los descriptivos ng/ml de CORT (tabla 19) en las dos condiciones TTS después de (No-TDA/TDA) es la siguiente:

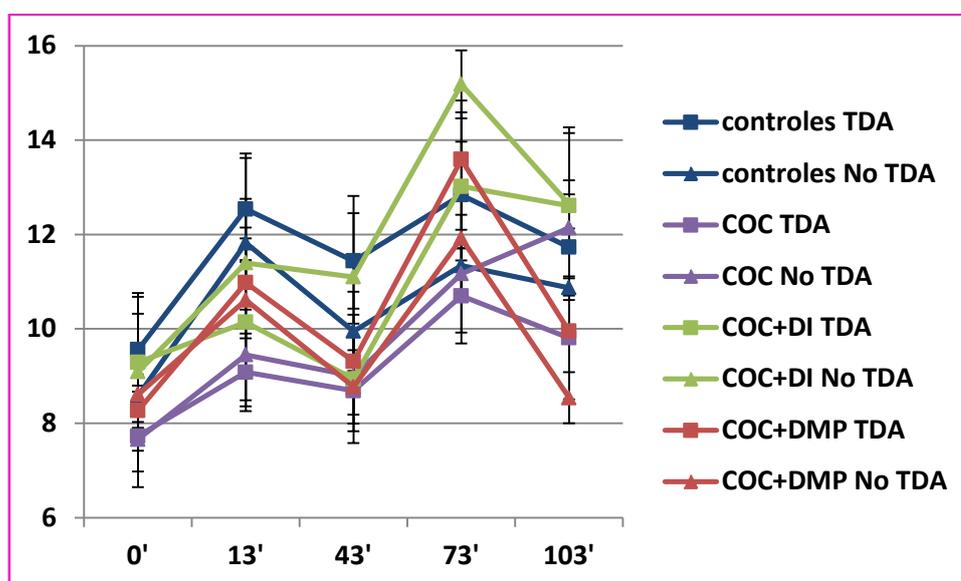


Fig. 64. Representación gráfica de las concentraciones de CORT a lo largo del tiempo en las condiciones TTS (No-TDA/TDA).

Se muestra la tabla 51 con los resultados de la T de Student entre las dos condiciones TTS después de No-TDA/TDA:

	AUC (0'-43') T student p	AUC (43'-103') T student p	AUC (0'-103') T student p	Cmax (0'-43') T student p	Cmax (43'-103') T student p	Cmax (0'-103') T student p
<b>Controles</b>	0,939	0,530	0,685	0,779	0,911	0,681
<b>COC+DMP</b>	0,327	0,839	0,606	0,287	0,744	0,873
<b>COC+DI</b>	0,161	<b>0,066</b>	<b>0,066</b>	0,112	<b>0,005</b>	0,148
<b>COC</b>	0,648	0,159	0,204	0,551	0,135	0,281

Tabla 51. T Student AUC y C<sub>max</sub> CORT.

La diferencia de medias T de student, muestra:

- No existen diferencias significativas entre las medias del AUC cortisol en las condiciones No-TDA/TDA en los distintos grupos y rangos. Aunque en los pacientes de COC+DI en el rango 43'-103' se observa una cierta tendencia a la significación estadística.
- No existen diferencias significativas entre las medias del C<sub>max</sub> cortisol en las condiciones No-TDA/TDA en los grupos control, pacientes COC+DMP, y pacientes COC.
- Existen diferencias significativas entre las medias del C<sub>max</sub> cortisol en las condiciones No-TDA/TDA en los pacientes COC+DI.

-  $\alpha$ -amilasa:

La representación gráfica de los descriptivos de las concentraciones de  $\alpha$ -amilasa (tabla 21) en las dos condiciones TTS después de (No-TDA/TDA) es la siguiente:

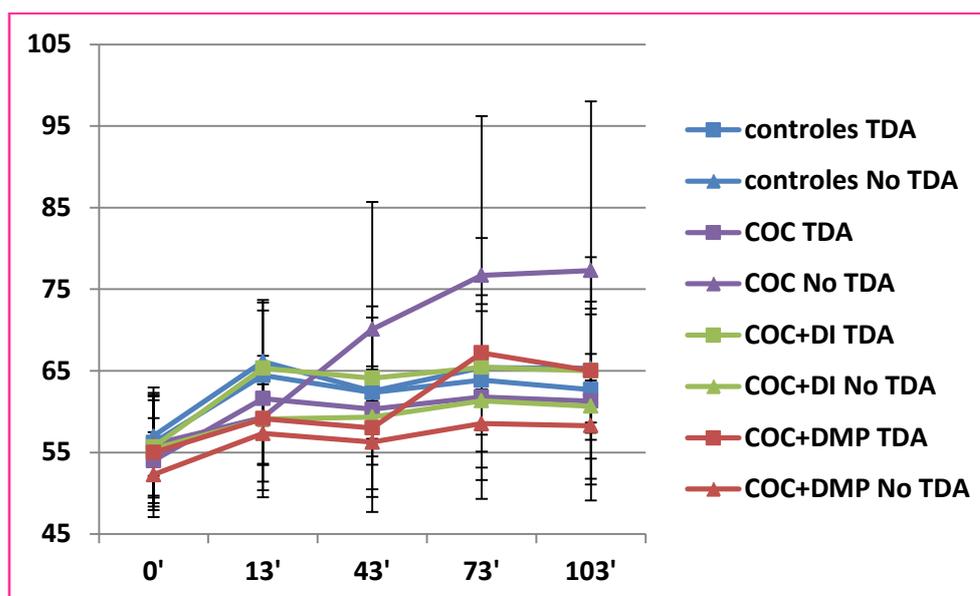


Fig. 65. Representación gráfica de las UL/L de la  $\alpha$ -amilasa a lo largo del tiempo en las condiciones TTS (No-TDA/TDA).

La tabla 52 presenta los resultados de la T de Student entre las dos condiciones TTS después de No-TDA/TDA:

	AUC (0'-43') T student p	AUC (43'-103') T student p	AUC (0'-103') T student p	Cmax (0'-43') T student p	Cmax (43'-103') T student p	Cmax (0'-103') T student p
<b>Controles</b>	0,944	0,861	0,944	0,992	0,767	0,660
<b>COC+DMP</b>	0,769	0,672	0,766	0,766	0,738	0,724
<b>COC+DI</b>	0,294	0,356	0,329	0,413	0,468	0,489
<b>COC</b>	0,927	0,161	0,223	0,410	0,176	0,173

Tabla 52. T student AUC y C<sub>max</sub> ALF.

La diferencia de medias T de student, muestra:

- No existen diferencias significativas entre las medias del AUC y C<sub>max</sub> ALF en las condiciones No-TDA/TDA en cada grupo y rango.
- BDNF:

La representación gráfica de los descriptivos de las concentraciones de BDNF (tabla 23) en las dos condiciones TTS después de (No-TDA/TDA) es la siguiente:

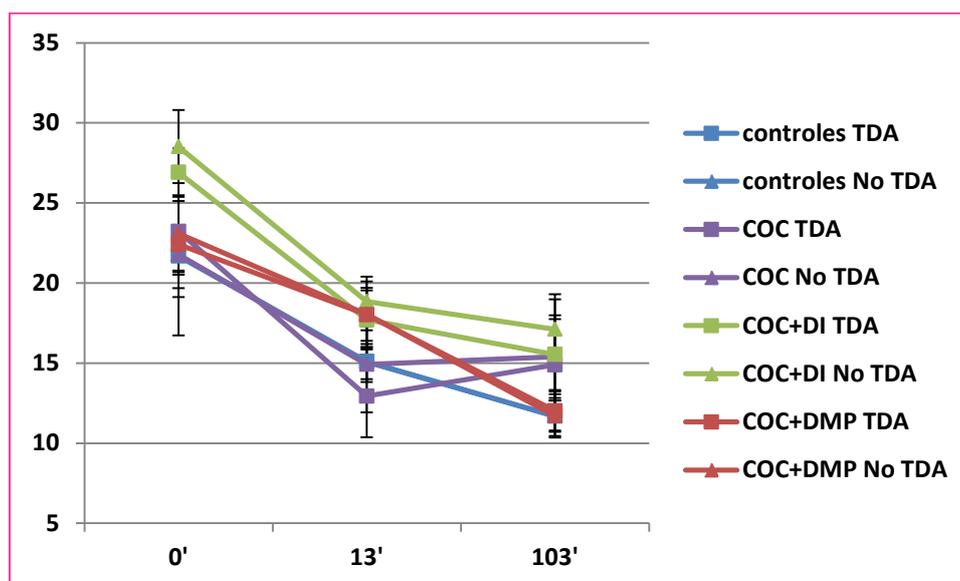


Fig. 66. Representación gráfica de los ng/ml del BDNF a lo largo del tiempo en las condiciones TTS (No-TDA/TDA).

La tabla 53 presenta los resultados de la T de Student entre las dos condiciones TTS después de No-TDA/TDA:

	AUC (0'-103')	C <sub>max</sub> (0'-103')
	T student p	T student p
<b>Controles</b>	0,997	0,660
<b>COC+DMP</b>	0,811	0,724
<b>COC+DI</b>	0,855	0,489
<b>COC</b>	0,223	0,173

Tabla 53. T student AUC y C<sub>max</sub> BDNF.

La diferencia de medias T de student, muestra:

- No existen diferencias significativas entre las medias del AUC y C<sub>max</sub> BDNF en las condiciones No-TDA/TDA en cada grupo.

### 7.5.2 Efecto de las condiciones No-TDA/TDA en las variables fisiológicas en la respuesta al estrés

- Frecuencia cardíaca:

La representación gráfica de los descriptivos l/m de la FC (tabla 25) en las dos condiciones TTS

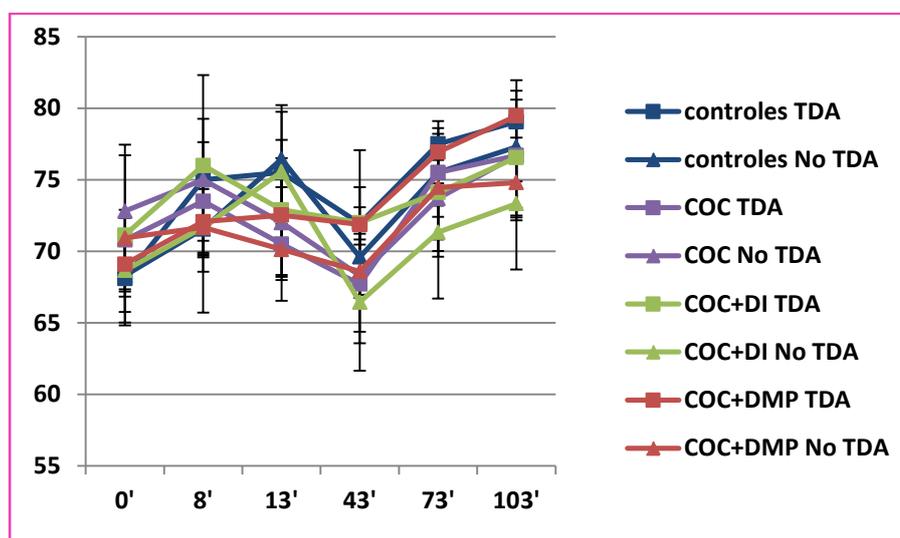


Fig. 67. Representación gráfica de los l/m de la FC a lo largo del tiempo en las condiciones TTS (No-TDA/TDA).

después de (No-TDA/TDA) es la siguiente:

La tabla 54 resume los resultados de la T de Student entre las dos condiciones TTS después de No-TDA/TDA:

	AUC (0'-43') T student p	AUC (43'-103') T student p	AUC (0'-103') T student p	Cmax (0'-43') T student p	Cmax (43'-103') T student p	Cmax (0'-103') T student p
Controles	0,336	0,201	0,677	0,591	0,472	0,416
COC+DMP	<b>0,059</b>	0,653	0,475	0,265	0,386	0,871
COC+DI	0,823	0,712	0,735	0,740	0,621	0,679
COC	0,870	0,844	0,453	0,270	0,820	0,634

Tabla 54. T student AUC y C<sub>max</sub> FC.

La diferencia de medias T de student, muestra:

- No existen diferencias significativas entre las medias del AUC y C<sub>máx</sub> de la FC bajo las condiciones TTS después de No-TDA/TDA en los rangos mostrados (tabla 42). Aun así,

entre las medias AUC FC en las dos condiciones hay una cierta tendencia a la significación estadística en el grupo COC+DMP en el rango 0'-43'.

- 
- Presión arterial (PAS y PAD):

No existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias del AUC y  $C_{\max}$  de las presiones arteriales bajo las condiciones No-TDA/TDA anteriores a la prueba de estrés en los rangos presentados (tablas 55 y 56).

- PAS:

La representación gráfica de sus descriptivos (tabla 27) en las dos condiciones TTS después de (No-TDA/TDA) es la siguiente:

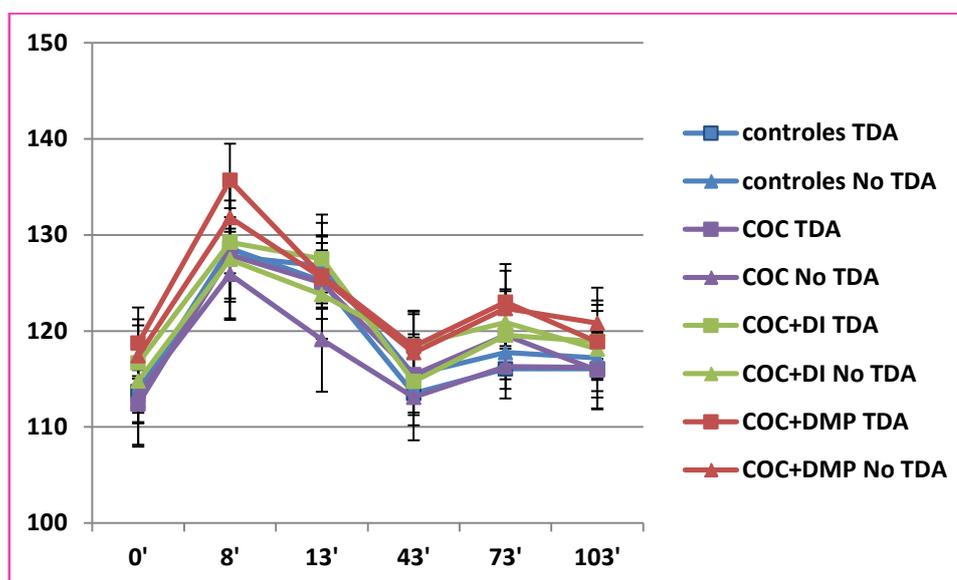


Fig. 67. Representación gráfica de los mmHg de la PAS a lo largo del tiempo en las condiciones TTS (No-TDA/TDA).

La tabla 55 resume los resultados de la T de Student entre las dos condiciones TTS después de No-TDA/TDA:

	AUC (0'-43') T student p	AUC (43'-103') T student p	AUC (0'-103') T student p	Cmax (0'-43') T student p	Cmax (43'-103') T student p	Cmax (0'-103') T student p
Controles	0,344	0,244	0,275	0,922	0,564	0,395
COC+DMP	0,908	0,607	0,716	0,684	0,716	0,536
COC+DI	0,412	0,238	0,280	0,552	0,266	0,740
COC	0,161	0,522	0,302	0,205	0,376	0,509

Tabla 55. T student AUC y  $C_{\max}$  PAS.

- PAD:

La representación gráfica de sus descriptivos (tabla 29) en las dos condiciones TTS después de (No-TDA/TDA) es la siguiente:

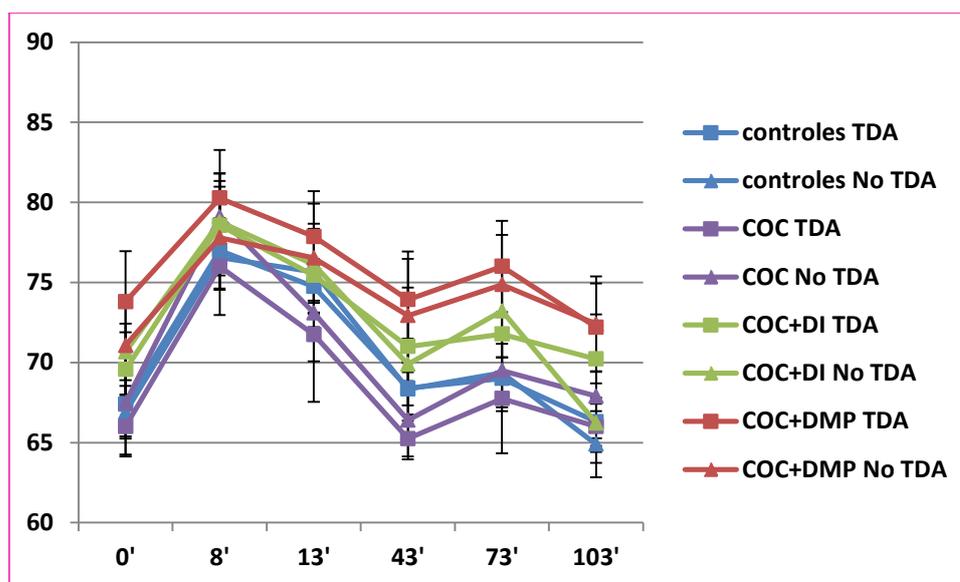


Fig. 68. Representación gráfica de los mmHg de la PAD a lo largo del tiempo en las condiciones TTS (No-TDA/TDA).

Se muestra la tabla 56 con los resultados de la diferencia de medias T de Student entre las dos condiciones TTS después de No-TDA/TDA:

	AUC (0'-43')	AUC (43'-103')	AUC (0'-103')	Cmax (0'-43')	Cmax (43'-103')	Cmax (0'-103')
	T student p	T student p	T student p	T student p	T student p	T student p
Controles	0,332	0,873	0,774	0,725	0,830	0,827
COC+DMP	0,343	0,192	0,229	0,499	0,284	0,536
COC+DI	0,504	0,475	0,465	0,996	0,421	0,750
COC	0,350	0,981	0,699	0,669	0,734	0,467

Tabla 56. T student AUC y C<sub>max</sub> PAD.

- FR:

La representación gráfica de los descriptivos r/m de la FR (tabla 29) en las dos condiciones TTS

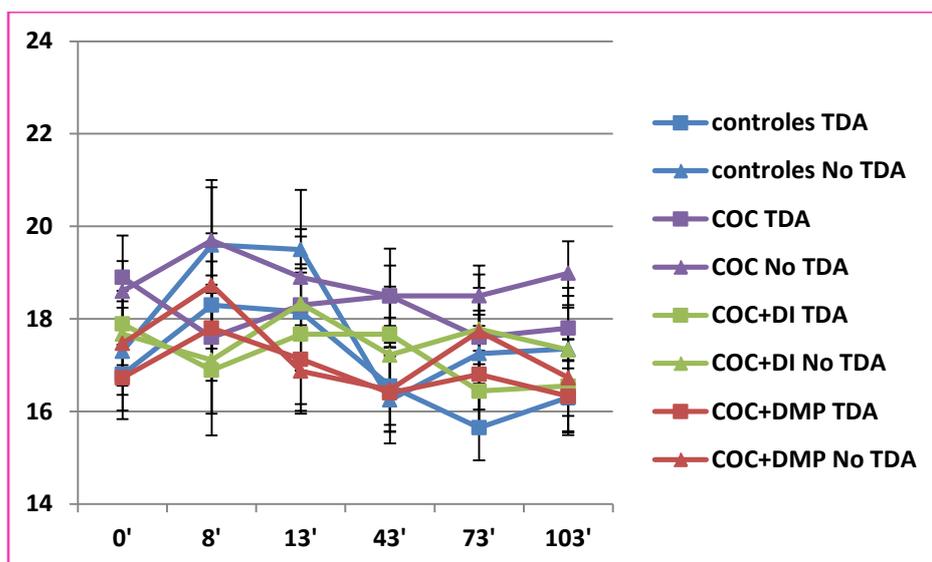


Fig. 69. Representación gráfica r/m de la FR a lo largo del tiempo en las condiciones TTS (No-TDA/TDA).

después de (No-TDA/TDA) es la siguiente:

Se muestra la tabla 57 con los resultados de la T de Student entre las dos condiciones TTS después de No-TDA/TDA:

	AUC (0'-43') T student p	AUC (43'-103') T student p	AUC (0'-103') T student p	Cmax (0'-43') T student p	Cmax (43'-103') T student p	Cmax (0'-103') T student p
Controles	0,549	0,425	0,436	0,388	0,757	0,539
COC+DMP	0,602	0,858	0,731	0,971	0,962	0,910
COC+DI	0,918	0,478	0,602	0,585	0,570	0,671
COC	0,195	0,275	0,231	0,174	0,423	<b>0,023</b>

Tabla 57. T student AUC y C<sub>max</sub> FR.

La diferencia de medias T de student, muestra:

- No existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias del AUC y  $C_{\max}$  de la FR en las condiciones No-TDA/TDA en los distintos rangos (excepto en el rango 0'-103' en los pacientes COC ( $p=0,023$ )).

- Temperatura:

La representación gráfica de los descriptivos  $^{\circ}\text{C}$  de la TEM (tabla 31) en las dos condiciones TTS después de (No-TDA/TDA) es la siguiente:

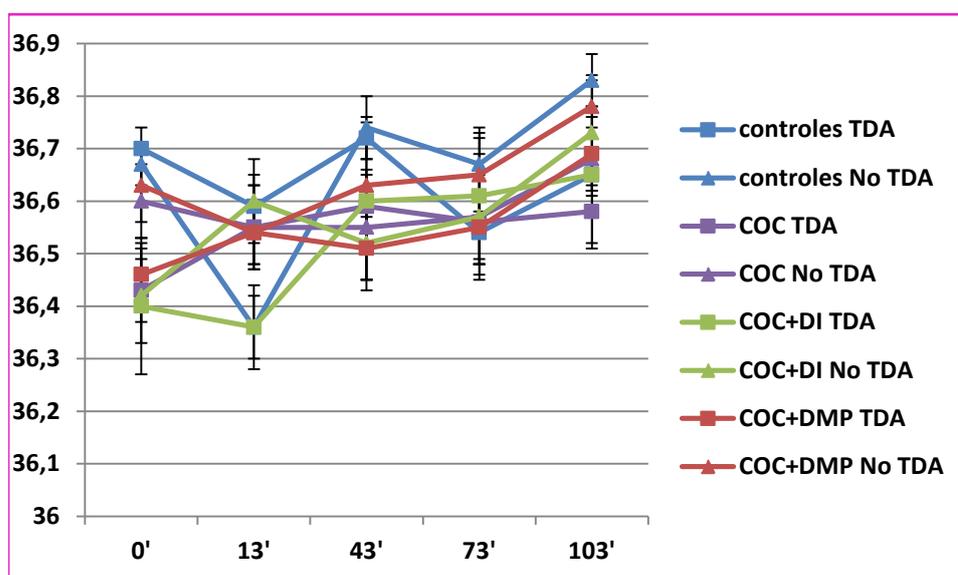


Fig. 70. Representación gráfica de los  $^{\circ}\text{C}$  de TEM a lo largo del tiempo en las condiciones TTS (No-TDA/TDA).

La tabla 59 muestra los resultados de la T de Student entre las dos condiciones TTS después de No-TDA/TDA:

	AUC (0'-43') T student p	AUC (43'-103') T student p	AUC (0'-103') T student p	Cmax (0'-43') T student p	Cmax (43'-103') T student p	Cmax (0'-103') T student p
Controles	0,699	<b>0,011</b>	0,107	0,550	0,223	0,251
COC+DMP	0,440	0,092	0,149	0,138	<b>0,007</b>	0,273
COC+DI	<b>0,050</b>	0,407	0,164	0,470	0,290	0,761
COC	0,331	0,227	0,246	0,687	0,740	0,788

Tabla 59. T student AUC y  $C_{\max}$  TEM

La diferencia de medias T de student, muestra:

- Existen diferencias significativas entre las medias de AUC en las condiciones No-TDA/TDA en los pacientes COC+DI en el rango 0'-43'.
- No existen diferencias significativas entre las medias de AUC en las condiciones No-TDA/TDA en los grupos, control, pacientes COC+DMP, COC en el rango 0'-43'.
- Existen diferencias significativas entre las medias de AUC en las condiciones No-TDA/TDA en el grupo control, en el rango 43'-103'.
- No existen diferencias significativas entre las medias de AUC en las condiciones No-TDA/TDA en los pacientes COC+DMP, COC+DI, COC en el rango 43'-103'.
- No existen diferencias significativas entre las medias de  $C_{max}$  en las condiciones No-TDA/TDA en los rangos 0'-43' y 43'-103' en cada uno de los grupos. Excepto en el rango 43'-103' que existen diferencias en los pacientes COC+DMP.

### 7.5.3 Efecto de las condiciones No-TDA/TDA en las variables clínicas en la respuesta al estrés

#### – STAI-E:

La representación gráfica de los descriptivos de las puntuaciones STAI-E (tabla 33) en las dos condiciones TTS después de (No-TDA/TDA) es la siguiente:

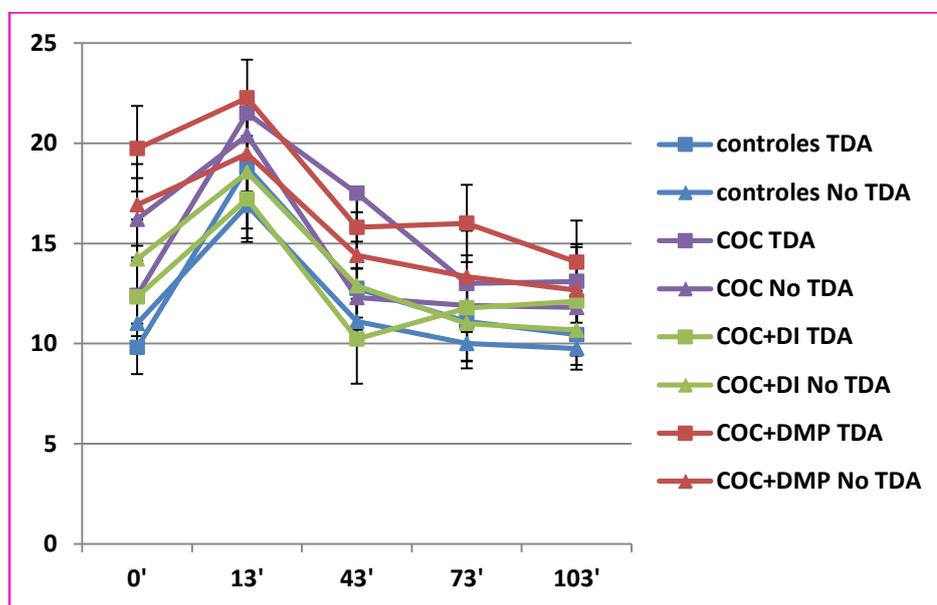


Fig. 72. Representación gráfica de las puntuaciones STAI-E a lo largo del tiempo en las condiciones TTS (No-TDA/TDA).

Se muestra la tabla 60 con los resultados de la T de Student entre las dos condiciones TTS después de No-TDA/TDA:

	AUC (0'-43')	AUC (43'-103')	AUC (0'-103')	Cmax (0'-43')	Cmax (43'-103')	Cmax (0'-103')
	T student p	T student p	T student p	T student p	T student p	T student p
<b>Controles</b>	<b>0,010</b>	<b>0,008</b>	<b>0,003</b>	<b>0,017</b>	<b>0,006</b>	<b>0,010</b>
<b>COC+DMP</b>	0,824	0,679	0,729	0,904	0,466	0,924
<b>COC+DI</b>	0,998	0,410	0,638	0,535	0,715	0,438
<b>COC</b>	<b>0,063</b>	<b>0,051</b>	<b>0,048</b>	0,182	<b>0,026</b>	0,167

Tabla 60. T student AUC y  $C_{max}$  STAI-E

La diferencia de medias T de student, muestra:

- Existen diferencias significativas entre las medias de AUC y  $C_{max}$  STAI-E en las condiciones No-TDA/TDA en el grupo control en todos los rangos.
- No existen diferencias significativas entre las medias de AUC y  $C_{max}$  STAI-E en las condiciones No-TDA/TDA en los grupos de pacientes COC+DMP y COC+DI en los distintos rangos.
- Hay una tendencia hacia la significación estadística entre las medias de AUC STAI-E en las condiciones No-TDA/TDA en los pacientes COC en los rangos descritos. Siendo significativas las diferencias de las medias  $C_{max}$  en el rango 43'-103'.

- Escala analógica visual tristeza EAV-TR:

La representación gráfica de los descriptivos de los mm de EAV tristeza (tabla 35) en las dos condiciones TTS después de (TDA/No -TDA) es la siguiente:

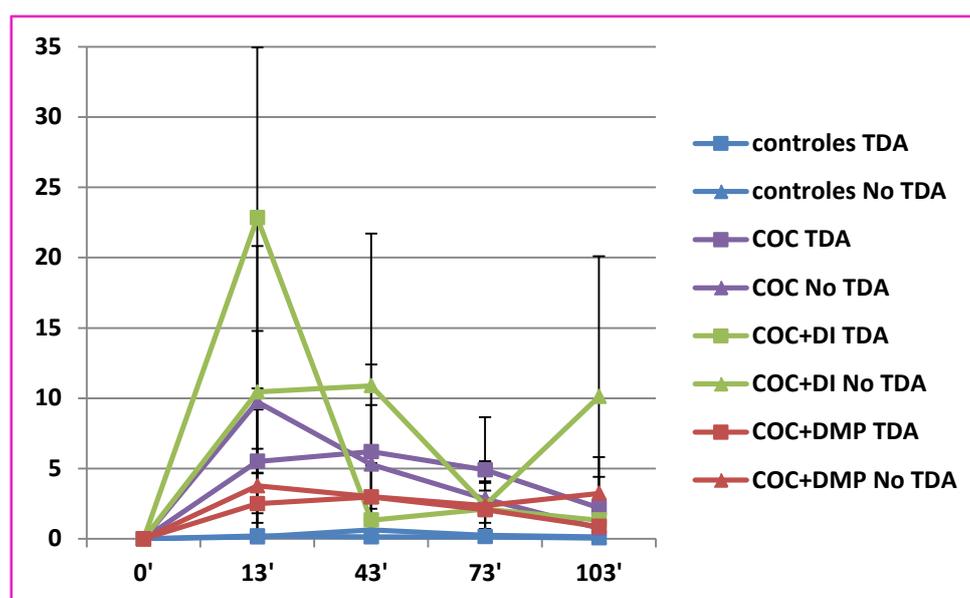


Fig. 72. Representación gráfica de los mm de la EAV tristeza a lo largo del tiempo en las condiciones TTS (No-TDA/TDA).

Se observa:

- No existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias del AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  EAV-TR en las condiciones No-TDA/TDA en cada grupo (tabla 49).

Se muestra la tabla 61 con los resultados de la T de Student entre las dos condiciones TTS después de No-TDA/TDA:

	AUC (0'-43')	AUC (43'-103')	AUC (0'-103')	Cmax (0'-43')	Cmax (43'-103')	Cmax (0'-103')
	T student p	T student p	T student p	T student p	T student p	T student p
<b>Controles</b>	0,527	0,237	0,334	0,327	0,317	0,473
<b>COC+DMP</b>	0,069	0,400	0,276	0,211	0,834	0,635
<b>COC+DI</b>	0,725	0,500	0,823	0,313	0,526	0,299
<b>COC</b>	0,442	0,316	0,909	0,635	0,554	0,608

Tabla. 61. T student AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  EAV-TR

La diferencia de medias T de student, muestra:

- No existen diferencias significativas entre las medias del AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  EAV-TR en las condiciones No-TDA/TDA en cada grupo.
- EAV-IR:

La representación gráfica de los descriptivos de los mm de EAV irritabilidad (tabla 37) en las dos condiciones TTS después de (No-TDA/TDA) es la siguiente:

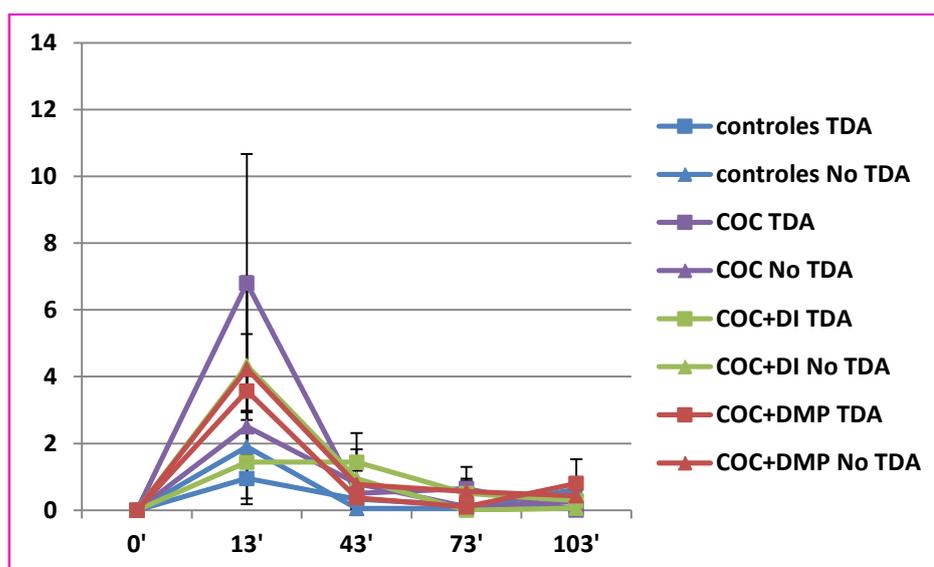


Fig. 73. Representación gráfica de los mm de la EAV irritabilidad a lo largo del tiempo en las condiciones TTS (No-TDA/TDA).

La tabla 62 presenta los resultados de la T de Student entre las dos condiciones TTS después de No-TDA/TDA:

	AUC (0'-43')	AUC (43'-103')	AUC (0'-103')	Cmax (0'-43')	Cmax (43'-103')	Cmax (0'-103')
	T student p	T student p	T student p	T student p	T student p	T student p
<b>Controles</b>	<b>0,030</b>	0,212	<b>0,029</b>	<b>0,026</b>	0,200	<b>0,023</b>
<b>COC+DMP</b>	0,576	0,181	0,412	0,570	0,267	0,711
<b>COC+DI</b>	0,171	0,851	0,160	0,135	0,584	0,170
<b>COC</b>	0,346	0,881	0,312	0,416	0,633	0,362

Tabla. 62. T student AUC y C<sub>max</sub> EAV-IR.

La diferencia de medias T de student, muestra:

- Existen diferencias significativas entre las medias del AUC y C<sub>max</sub> EAV-IR en las condiciones No-TDA/TDA en el grupo control en el rango 0'-43' (también en el rango 0'-103').
- No existen diferencias significativas entre las medias del AUC y C<sub>max</sub> EAV-IR en las condiciones No-TDA/TDA en el grupo control en el rango 43'-103'.
- No existen diferencias significativas entre las medias del AUC y C<sub>max</sub> EAV-IR en las condiciones No-TDA/TDA en los pacientes COC+DMP. COC+DI y COC en ninguno de los rangos.

- Escala analógica visual ansiedad (EAV-AN):

La representación gráfica de los descriptivos de los mm de EAV ansiedad (tabla 39) en las dos condiciones TTS después de (No-TDA/TDA) es la siguiente:

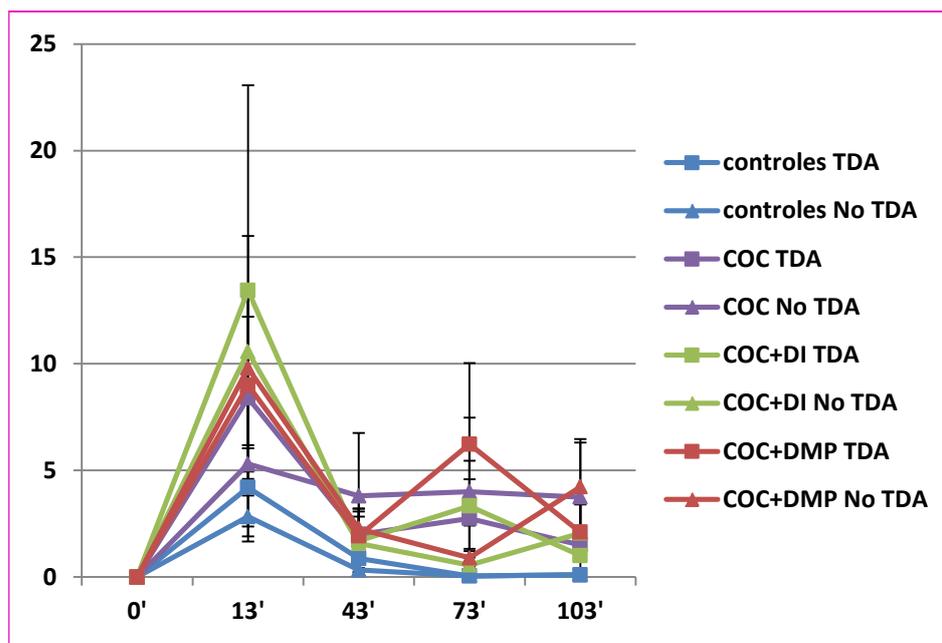


Fig. 74. Representación gráfica de los mm de la EAV ansiedad a lo largo del tiempo en las condiciones TTS (No-TDA/TDA).

La tabla 63 presenta los resultados de la T de Student entre las dos condiciones TTS después de No-TDA/TDA

	AUC (0'-43')	AUC (43'-103')	AUC (0'-103')	Cmax (0'-43')	Cmax (43'-103')	Cmax (0'-103')
	T student p	T student p	T student p	T student p	T student p	T student p
<b>Controles</b>	0,306	0,514	0,272	0,412	0,433	0,395
<b>COC+DMP</b>	0,780	0,309	0,553	0,924	0,455	0,980
<b>COC+DI</b>	0,744	0,078	0,479	0,735	0,076	0,780
<b>COC</b>	0,738	0,570	0,836	0,416	0,665	0,453

Tabla 63. T student AUC y  $C_{max}$  EAV-AN.

La diferencia de medias T de student, muestra:

- No existen diferencias significativas entre las medias del AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  EAV-AN en las condiciones No-TDA/TDA en cada grupo.
- Escala analógica visual alerta (EAV-AL):

La representación gráfica de los descriptivos de los mm de EAV alerta (tabla 41) en las dos condiciones TTS después de (No-TDA/TDA) es la siguiente:

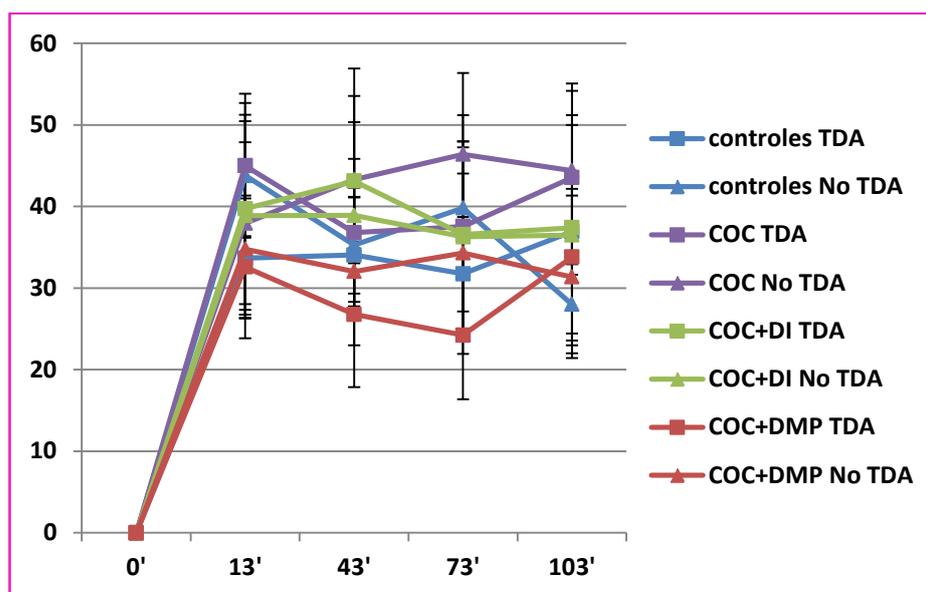


Fig. 75. Representación gráfica de los mm de la EAV alerta a lo largo del tiempo en las condiciones TTS (No-TDA/TDA).

La tabla 64 presenta los resultados de la T de Student entre las dos condiciones TTS después de No-TDA/TDA:

	AUC (0'-43')	AUC (43'-103')	AUC (0'-103')	Cmax (0'-43')	Cmax (43'-103')	Cmax (0'-103')
	T student p	T student p	T student p	T student p	T student p	T student p
<b>Controles</b>	0,171	0,160	0,142	0,297	0,097	0,109
<b>COC+DMP</b>	0,225	0,281	0,219	0,101	0,330	0,106
<b>COC+DI</b>	0,997	0,556	0,670	0,790	0,216	0,756
<b>COC</b>	0,673	0,231	0,404	0,843	0,459	0,774

Tabla 64. T student AUC y  $C_{max}$  EAV-AL.

La diferencia de medias T de student, muestra:

- No existen diferencias significativas entre las medias del AUC y  $C_{max}$  EAV-AL en las condiciones No-TDA/TDA en cada grupo.

- Escala analógica visual felicidad (EAV-FEL):

La representación gráfica de los descriptivos de los mm de EAV felicidad (tabla 43) en las dos condiciones TTS después de (No-TDA/TDA) es la siguiente:

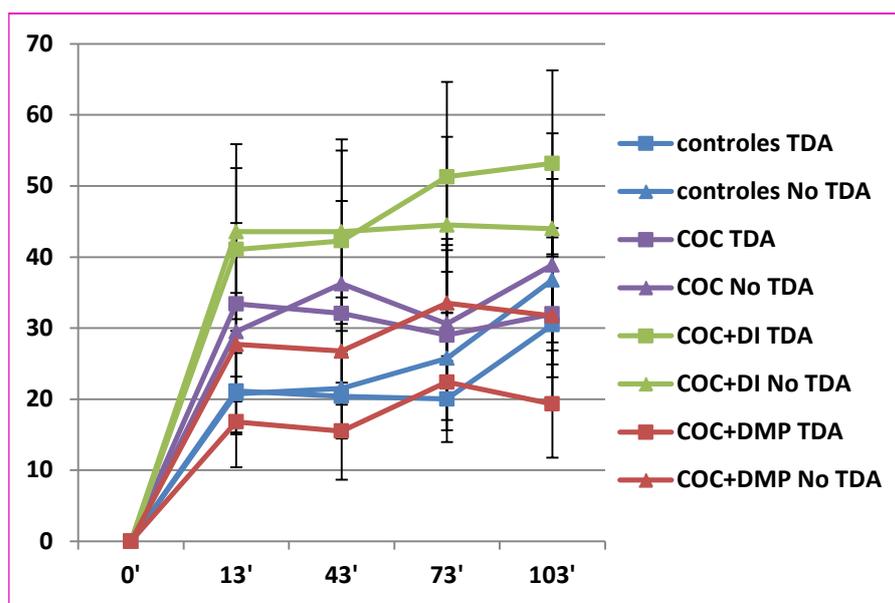


Fig. 76. Representación gráfica de los mm de la EAV felicidad a lo largo del tiempo en las condiciones TTS (No-TDA/TDA).

La tabla 64 presenta los resultados de la T de Student entre las dos condiciones TTS después de No-TDA/TDA:

	AUC (0'-43') T student p	AUC (43'-103') T student p	AUC (0'-103') T student p	Cmax (0'-43') T student p	Cmax (43'-103') T student p	Cmax (0'-103') T student p
<b>Controles</b>	0,918	0,136	0,211	0,555	0,647	0,453
<b>COC+DMP</b>	0,130	0,129	0,109	0,044	0,138	0,085
<b>COC+DI</b>	0,744	0,594	0,757	0,916	0,416	0,878
<b>COC</b>	0,914	0,510	0,682	0,446	0,330	0,781

Tabla 64. T student AUC y C<sub>max</sub> EAV-FEL.

La diferencia de medias T de student, muestra:

- No existen diferencias significativas entre las medias del AUC y C<sub>máx</sub> EAV-FEL en las condiciones No-TDA/TDA en cada grupo y rango. Excepto en las C<sub>máx</sub> rango '0-43', en el que existen diferencias en las medias del grupo control.
- EAV-MA:

La representación gráfica de los descriptivos de los mm de EAV mareo en las dos condiciones TTS después de (No-TDA/TDA) es la siguiente

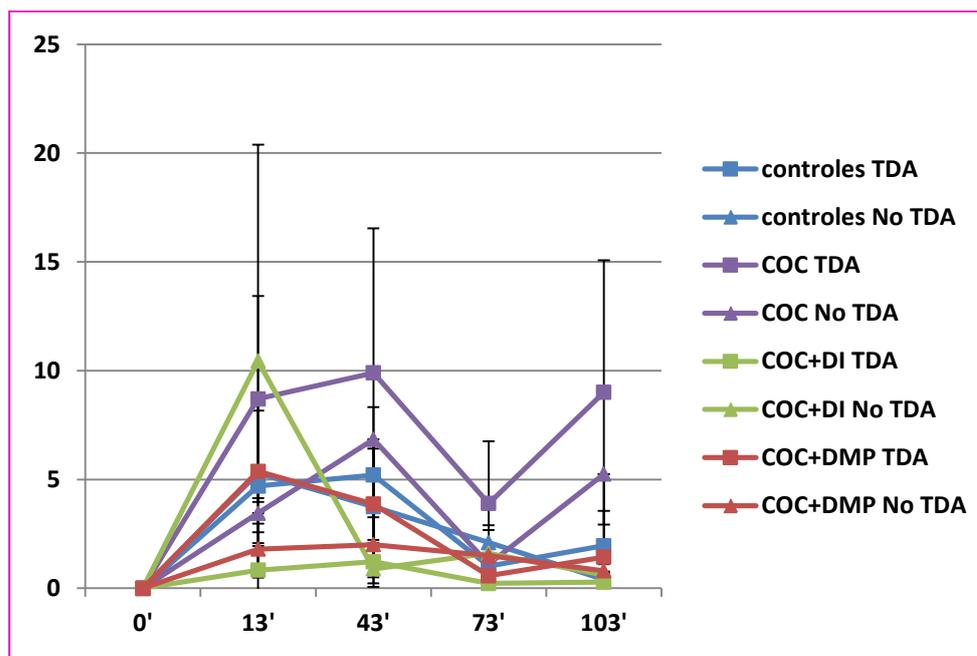


Fig. 77. Representación gráfica de los mm de la EAV marea a lo largo del tiempo en las condiciones TTS (No-TDA/TDA).

La tabla 66 presenta los resultados de la T de Student entre las dos condiciones TTS después de No-TDA/TDA:

	AUC (0'-43')	AUC (43'-103')	AUC (0'-103')	Cmax (0'-43')	Cmax (43'-103')	Cmax (0'-103')
	T student p	T student p	T student p	T student p	T student p	T student p
<b>Controles</b>	0,948	0,924	0,936	0,831	0,666	0,845
<b>COC+DMP</b>	0,313	0,167	0,492	0,256	0,503	0,293
<b>COC+DI</b>	0,381	0,317	0,295	0,381	0,881	0,387
<b>COC</b>	0,116	0,170	0,130	0,075	0,198	<b>0,042</b>

Tabla 66. T student AUC y  $C_{max}$  EAV-MA

La diferencia de medias T de student, muestra:

- No existen diferencias significativas entre las medias del AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  EAV-MA en las condiciones No-TDA/TDA en cada grupo y rango. Excepto en el  $C_{m\acute{a}x}$  rango '0-103', en el que existen diferencias en las medias del grupo control.

- Escala analógica visual molestias gástricas (EAV-MG):

La representación gráfica de los descriptivos de los mm de EAV molestias gástricas en las dos condiciones TTS después de (No-TDA/TDA) es la siguiente:

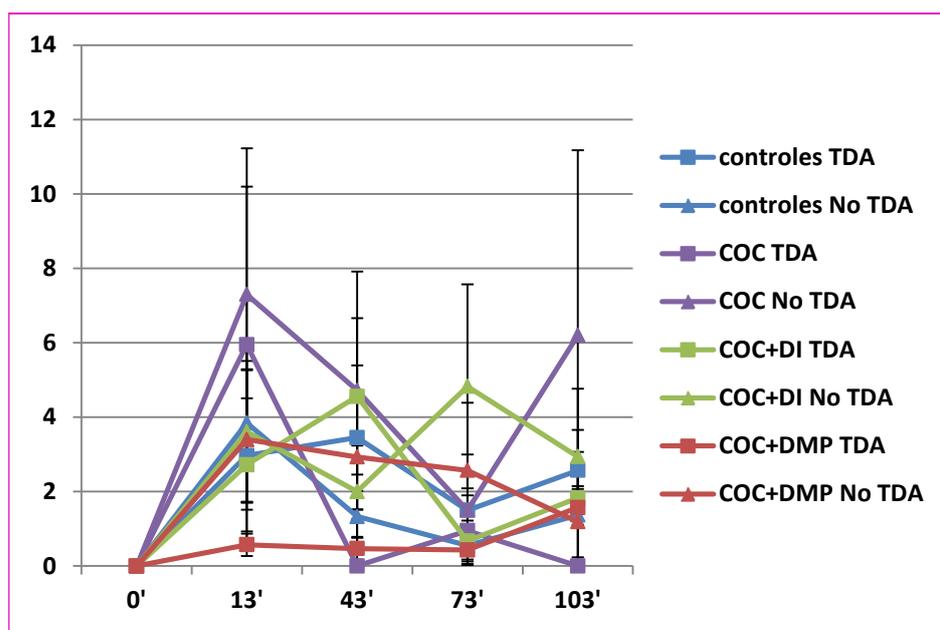


Fig. 77. Representación gráfica de los mm de la EAV-MG a lo largo del tiempo en las condiciones TTS (No-TDA/TDA).

La tabla 66 presenta los resultados de la T de Student entre las dos condiciones TTS después de No-TDA/TDA:

	AUC (0'-43')	AUC (43'-103')	AUC (0'-103')	Cmax (0'-43')	Cmax (43'-103')	Cmax (0'-103')
	T student p	T student p	T student p	T student p	T student p	T student p
<b>Controles</b>	0,868	0,313	0,521	0,976	0,408	0,969
<b>COC+DMP</b>	0,157	0,259	0,209	0,142	0,206	0,130
<b>COC+DI</b>	0,757	0,201	0,471	0,641	0,640	0,520
<b>COC</b>	0,276	0,112	<b>0,052</b>	0,664	0,139	0,270

Tabla 66. T student AUC y Cmax EAV-MG

La diferencia de medias T de student (tabla 66), muestra:

- No existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias del AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  EAV-MG en las condiciones No-TDA/TDA en cada grupo y rango. Excepto en el AUC rango '0-103', en el que existen diferencias en las medias del grupo COC.

Es decir, las variables cuyos ANOVAS del AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  muestran diferencias significativas entre los sujetos como efecto del estrés agudo (más agudo (0'-43')), y en relación con la recuperación del efecto (43'-103') son: FC, TEM, STAI-

## 8 DISCUSIÓN

En este trabajo se estudia por primera vez la respuesta al estrés agudo con el Test de estrés Trier social después de No-TDA/TDA, en pacientes diagnosticados con Trastorno por Dependencia de cocaína y T. Depresivo mayor primario y en pacientes diagnosticados de Trastorno por Dependencia de cocaína y T. Depresivo inducido por cocaína.

Existen cuatro trabajos publicados en el que se utilizan estas dos técnicas de forma conjunta. En uno de ellos, se estudia la ingesta de TRP, (que sería parecida a la condición de no depleción). En tres de ellos, el objetivo fue estudiar la administración de estrógenos en mujeres sanas menopáusicas (Newhouse et al, 2008, 2010, Nesic & Dukal, 2014). Y en el último, se estudió la implicación del sistema serotoninérgico en la respuesta del estrés a través del TTS en sujetos sanos con diferentes tipos de alelos en el polimorfismo del transportador de la serotonina (5-HTTLPR) (Cerit et al, 2013). Siendo su objetivo más parecido al de este trabajo en la condición de no depleción.

También hay tres estudios previos que utilizan el Test de depleción del triptófano y la prueba de estrés de hablar en público (la primera parte del TTS) como una forma de estudiar la implicación del sistema serotoninérgico y la ansiedad en sujetos sanos (Mortimore et al, 1997; Shansis et al, 1998 Monteiro-dos-Santos et al, 2000).

Por lo comentado, se puede afirmar que este trabajo es novedoso al utilizar las dos técnicas de forma conjunta y además en unos grupos de población muy poco estudiados, como son los pacientes con Trastorno por Dependencia de cocaína y Trastorno Depresivo inducido por cocaína (COC+DI) y los pacientes con Trastorno por Dependencia de cocaína y Trastorno Depresivo Mayor en remisión (DSM-IV-TR) (COC+DMP).

En relación al Test de depleción aguda de triptófano, como se ha comentado no es el objetivo principal de esta Tesis y por ello la mayoría de sus resultados no son comentados en este trabajo cuyo objetivo principal está centrado en la respuesta al estrés. Los resultados que se presentan demuestran que todos los sujetos independientemente de si son controles o pacientes comienzan el estudio con los mismos niveles de triptófano libre en plasma. Y

también en todos ellos, en la sesión de depleción (TDA) se da una disminución tanto de la razón del TRP con sus aa competidores como del propio TRP libre a las 5 horas (pico de máxima depleción) y en la sesión de no depleción (sesión No-TDA) se mantienen dichos niveles. Estos resultados apoyan los obtenidos en otros trabajos en los que se han realizado con la misma cantidad de aa o diferente (Firk & Markus, 2008; Moreno et al, 2006; Faulkner & Deakin, 2014, Sobczak & Schruers, 2014).

### **8.1 ESTANDARIZACIÓN TTS**

Nuestros resultados apoyan la literatura existente en relación a la respuesta del cortisol y la activación del eje HHA en los controles y en el resto de grupos estudiados utilizando el Test de estrés agudo Trier social (TTS) con algunas modificaciones en el protocolo en relación al propuesto por Kirschbaum (1993) (explicado previamente en la introducción). En cuanto a la estandarización, se eligieron como temas del discurso las vacaciones y el comentario de un libro o una película favorita. Los temas se del discursose escogieron atendiendo a las características personales y socioeconómicas de la población estudiada, para que resultaran relativamente fáciles. Temas similares han sido utilizados por otros autores (Kemeny et al, 2011; Rose et al, 2013). La duración de la preparación del discurso fue de 5 minutos y del discurso de 3 minutos, por ser los utilizados con naterioridad en otra pruebas de Hablar en público realizados en el Departamento de Farmacología Humana (IMIM) para provocar una reactividad en los sujetos (Gimenez et al, 2014) y modificado con anterioridad por Fumark y colaboradores (2005). En cuanto a la prueba aritmética, para evitar la práctica de la sustracción y su consecuente aprendizaje, uno de los días de la sesión el número a sustraer era par 3164 y otro día es impar 2043 (aleatoria y contrabalanceada). El tiempo de duración de la prueba aritmética, el protocolo del funcionamiento de las dos pruebas (anexo 3, pág 237), número de evaluadores y protocolo de comportamiento y utilización de la cámara de video sigue el mismo esquema que el utilizado por Kirschbaum (1993).

Se decidió utilizar los datos en relación a la no depleción para explicar la estandarización y eficacia estresante de la prueba TTS realizada por nuestro equipo. Se observó una reactividad bioquímica (aumento de las concentraciones de cortisol), fisiológica (aumento de la frecuencia cardíaca y presiones arteriales), y clínicas (aumento de las puntuaciones en la sensación de ansiedad STAI-E y de los valores de la escala analógica visual de ansiedad), en No-TDA/TDA en los controles entre el tiempo basal e inmediatamente después de la prueba TTS. Y existiendo diferencias pero no en ese momento en la temperatura y en la frecuencia respiratoria. Los

resultados son concordantes con los trabajos previos, mostrándose como igual de eficaz que las utilizadas siguiendo el tema propuesto por Kirschbaum o no (Kudielka et al, 2000; Brody, 2002; Petrowsky et al, 2010; Maruyama et al, 2012; Du Plooy et al, 2014; Fich et al, 2014; Smith et al, 2014).

## **8.2 RESPUESTA AL ESTRÉS DE LOS DISTINTOS GRUPOS AL TTS**

El resultado principal de este trabajo fue que los tres grupos de pacientes; los diagnosticados con Trastorno por Dependencia de cocaína y Trastorno Depresivo mayor (COC+DMP), los diagnosticados con Trastorno por Dependencia de cocaína y Trastorno Depresivo inducido por cocaína (COC+DI) y los pacientes con Trastorno por Dependencia de cocaína (COC) muestran una respuesta más aplanada al cortisol tras el TTS que los controles sanos.

El sistema del estrés es común en la DM y en el Trastorno por Dependencia de cocaína. En relación a los resultados encontrados en este trabajo parece que este sistema no diferencia entre pacientes con COC+DMP y pacientes con COC+DI. Es decir, en todas las variables estudiadas no hay diferencia entre ambos tipos de depresiones en consumidores de cocaína. Estos resultados apoyan la hipótesis de la hiposecreción del cortisol como respuesta del estrés en pacientes con depresión (Harkness et al, 2011, Raby et al, 2014) frente a la hipótesis de la hipersecreción (Parker et al, 2003; Belmarker et al, 2008; Vreeburg et al, 2009; Villanueva et al, 2013). Además, ambas depresiones se comportan igual en cuanto a su respuesta al estrés agudo que los pacientes con Trastorno Dependencia de cocaína (COC). Se puede sugerir que la diferencia está más relacionada con el Trastorno por Dependencia de cocaína que con la Depresión. También, parece que la respuesta al estrés no es un buen indicador para diferenciar entre DMP o DI en pacientes consumidores de cocaína. Y en cambio, estos resultados podrían explicar la relación de estrés, depresión y vulnerabilidad a la recaída (Weiss et al, 2001; Koob & Kreek, 2007; Koob & Zorrilla, 2010a) y el incremento de sensación de "craving" a la cocaína (Sinha et al, 2000; Koob & Zorrilla, 2010a).

Como se comenta en las limitaciones del estudio, un aumento del número de sujetos podría variar los resultados en todos los grupos de pacientes.

### **8.2.1 Cortisol**

Como se ha comentado previamente, existe una menor reactividad en los tres grupos de pacientes estudiados. Confirmando que hay variaciones de respuesta del cortisol entre los diferentes estudios que provocan estrés agudo (Harris et al, 2005; Fox et al, 2006b; Fox et al,

2009; King et al, 2010; Moran–Santa Maria et al, 2010; Bagley et al, 2011; Grassi –Oliveira et al, 2012). El resultado de un metaanálisis demuestra que la situación específica y las características personales, así como el momento del día que se hace el estudio, la edad, severidad de la depresión moderan los efectos de la depresión en la respuesta del cortisol ante el estrés. Estudios realizados por la mañana reflejan en los pacientes con DMP menores concentraciones de cortisol basales y una menor reactividad al estrés que por la tarde (Burke et al, 2005b). Estas alteraciones, también se han sugerido en pacientes con Trastorno por Dependencia a cocaína (Raby et al, 2014). Se podría hipotetizar que nuestros resultados podrían haber estado afectados por el tratamiento antidepresivo de algunos sujetos del estudio, sin embargo, Morris y colaboradores (2012) observan como en un grupo de pacientes con depresión mayor en remisión, con y sin tratamiento puede existir hiper o hipocortisolemia tras el TTS independientemente de estar en tratamiento con antidepresivos o no.

Por otra parte, en este trabajo se observa que las concentraciones basales de cortisol más bajas las presentan los pacientes COC en las dos condiciones y las más altas los controles. Siendo los resultados diferentes a los obtenidos en otros trabajos, en el que las concentraciones basales son mayores (Elman et al, 1999; Fox et al, 2006a) o no hay diferencias con respecto a los controles (Waldrop et al, 2010). La reactividad del cortisol inmediatamente después de la prueba TTS de los pacientes con Trastorno por Dependencia a cocaína (COC) con respecto a los sujetos sanos es parecida a otros estudios y diferente a los 30 minutos del TTS (Sinha et al, 2000; Back et al, 2010; Moran-Santa Maria et al, 2010).

Así, se observa en los pacientes COC y COC+DI en el TTS (en las dos condiciones y en No-TDA respectivamente) una tendencia a mantener la activación del cortisol a los 30 minutos de la prueba de estrés, período que estaría más relacionado con la recuperación de la activación del cortisol a niveles basales. Este comportamiento puede estar relacionado con la implicación de un mecanismo neurobiológico distinto al de los pacientes COC+DMP.

Todos estos resultados apoyan la idea de que la disfunción del sistema de respuesta al estrés es mucho más que simplemente un subproducto de la depresión (Burke et al, 2005a) y que la desregulación del eje HHA juega un papel importante en el desarrollo y mantenimiento de la sintomatología depresiva (Holsboer, 2000; Kara et al, 2000; Hsu et al, 2009; Hammen et al, 2009), y de la recaída en el trastorno por uso de sustancias (Koob & Zorrilla, 2010a).

### 8.2.2 $\alpha$ -amilasa y BDNF

Estudios de trastornos como la pancreatitis alcohólica y la bulimia nerviosa, e hipótesis como la psiconeuroinmunológica indican la implicación de la  $\alpha$ -amilasa en suero, con ciertos aspectos neurobiológicos de la depresión y del estrés (Pace et al, 2007; Wolfe et al, 2011). La  $\alpha$ -amilasa en suero no se ha estudiado en relación a la prueba de estrés TTS. Nuestros resultados indican que las concentraciones de alfa-amilasa en sangre son significativas tras la prueba de estrés en el grupo control en las dos condiciones propuestas y no hay efecto en los otros grupos en la respuesta al estrés.

Los resultados en los controles podrían apoyar la evidencia de la literatura de que la podría ser un indicador de la actividad de otro eje del estrés, el simpático-adrenal-medular, ya que se han encontrado correlaciones entre concentraciones de alfa-amilasa y catecolaminas (Chatterton et al, 1996; Nater et al, 2005) y con la actividad simpática (Rohleder et al, 2006).

Las concentraciones basales más altas de  $\alpha$ -amilasa en suero encontradas en nuestro estudio las presentan el grupo control en las dos condiciones. El grupo COC+DMP en la condición TTS (No-TDA) tiene las concentraciones más bajas de todos los grupos. Siendo los resultados distintos a los esperados y reflejados en la literatura que reflejan la relación de enfermedades relacionadas con TUS y la depresión con el aumento de la  $\alpha$ -amilasa en suero (Wolfe et al, 2011; Zhang et al, 2014).

En cuanto al BDNF, es uno de los factores neurotróficos más estudiados por su relación directa con la depresión y su implicación en los mecanismos neurobiológicos del consumo de cocaína. Encontramos en nuestro estudio las concentraciones más altas basales en los pacientes COC+DI, siendo las concentraciones parecidas en el resto de grupos estudiados y sin existir diferencias significativas. Pudiendo ser una tendencia de diferencia neurobiológica entre las DMP y DI ya que la abstinencia de cocaína en pacientes se relaciona con un incremento basal de las concentraciones de BDNF (Back et al, 2010) y con la vulnerabilidad a la recaída. La depresión se relaciona con concentraciones bajas de BDNF en plasma (Karege et al, 2005; Cunha et al, 2006; Montelone et al, 2008; Piccini et al, 2008; Van Donkelaar et al, 2009). Aunque Barbosa y colaboradores (2010) observan un aumento de las concentraciones de BDNF en pacientes con T.Bipolar.

Las pruebas post hoc de este trabajo muestran una disminución significativa de las concentraciones de BDNF en el grupo control y grupo COC+DI en ambas condiciones tras la prueba de estrés (TTS) y en el grupo COC tras TDA. Esta tendencia distinta en los pacientes COC+DMP y en los de COC+DI pueden ser debidas a diferencias en el comportamiento

neurotrófico de los dos tipos de depresión o simplemente a que hay más pacientes con tratamiento antidepresivo en los pacientes COC+DMP que en los COC+DI (Bachis et al, 2008).

### 8.2.3 Variables fisiológicas

En la depresión y en el trastorno por uso de sustancias, se han demostrado cambios en las respuestas cardiovasculares (Shina et al, 2009; Davidson y Korin, 2010; Hamidovic et al, 2010). Nuestros resultados apoyan estos hallazgos. Existe una reactividad significativa fisiológica (FC, PAS, PAD, FR(TDA)) en el grupo control inmediatamente tras la prueba de estrés y también en cuanto al comienzo de su recuperación (30 minutos después) en las dos condiciones comparado con el resto de los grupos, que coincide con trabajos previos (Nater et al, 2005; Rohleder et al, 2006; Childs et al, 2010). También se observan diferencias significativas entre los grupos COC y controles en la FC en el rango 0'-43' del AUC en las dos condiciones TTS (No-TDA/TDA) y en los valores máximos en el TTS (TDA). Existiendo un embotamiento de la respuesta cardíaca en el grupo COC. Esta reactividad limitada al estrés agudo en la FC (PAD también) en los pacientes COC ha sido estudiada en función del género, observándose en el caso de los hombres con Trastorno por Dependencia de alcohol y abuso de cocaína (Fox et al, 2009). Los resultados de este trabajo son contrarios a los resultados obtenidos en pacientes con Trastorno por Dependencia de cocaína (abstinentes un mínimo de 2 días) en los que se observa tras estrés agudo un aumento de la FC en ambos sexos tras TTS u otro estresor (Sinha et al, 2003; Moran-Santa María et al, 2010; Back et al, 2010), siendo mayor en los hombres (Back et al, 2005; Fox et al, 2006b).

En este trabajo, en la sesión experimental TTS (No-TDA) los valores de FC basales de COC son más altos que en los controles y en TTS (TDA) son muy parecidos. Es decir existe una variabilidad que puede ser debida a las características individuales y/o de la sesión experimental en ese momento.

También se observan diferencias en el AUC FC (0'-43') entre el grupo control y COC+ DMP. Siendo la reactividad parecida a la de los pacientes COC. Los valores basales de FC son más altos en los pacientes COC+DMP que en los controles en las dos condiciones TTS (No-TDA/TDA). Apoyando los resultados obtenidos en otros trabajos realizados con pacientes con DMP (Kliber & Ma, 2004; Ahrens et al, 2008; Liang et al, 2015). En otro estudio con pacientes con DMP, afirman que las frecuencias cardíacas basales son muy parecidas a las de los controles (Kim et al, 2014).

Tras lo expuesto en relación a la AUC de FC, se puede decir que los pacientes COC+DI se comportan de forma más parecida a los controles al no existir diferencias entre ellos.

Las presiones arteriales de los grupos COC+DI en las dos condiciones y el grupo COC en TTS (No-TDA) son las que tiene menos efecto ante la prueba de estrés. Siendo un resultado contrario al obtenido en pacientes COC de trabajos previos (Sinha et al, 2003; Fox et al, 2006b).

Los valores de PAS y PAD son más altos en todos los grupos en la prueba HP que en la unión de la prueba HP con la prueba aritmética (TTS). Siendo la reactividad más parecida al TTS en los dos casos en el grupo control que en los grupos de pacientes. Kudielka y colaboradores (2000), observan en la FC este mismo patrón en el grupo control. Esto puede ser debido a las características personales de los sujetos.

Las diferencias en el AUC de la temperatura global en el TTS (TDA) entre los controles y el grupo COC+DI puede estar relacionado con la ingesta de comida en el T=73' y las diferencias individuales.

#### **8.2.4 Variables clínicas: ansiedad y tristeza**

La literatura describe la relación existente entre las variables clínicas de la sensación de ansiedad y tristeza con la severidad del consumo, con la respuesta del cortisol al TTS y con la vulnerabilidad a las recaídas (Sinha et al, 2003; Morris Rao, 2014).

Las puntuaciones basales más altas en el test de ansiedad STAI-E las obtienen los pacientes COC+DMP y las más bajas los controles en las dos condiciones. Las pruebas post hoc señalan un aumento significativo de las puntuaciones en los controles en las dos condiciones inmediatamente después de la prueba de estrés. Corroborando los datos anteriores en relación a la activación de la respuesta al estrés en los controles y la hipo-activación observada en el resto de grupos.

Existen diferencias en los AUC relacionados con el efecto inmediato del test entre el grupo control y grupo de pacientes COC+DMP, y con la recuperación ( $C_{max}$  también) entre el grupo control y grupo de pacientes COC+DMP y este mismo grupo con el grupo COC en la condición de TDA. Los pacientes COC+DMP experimentan menos estado de ansiedad durante la prueba de estrés debido seguramente a la hipoactivación del eje HHA y su recuperación a estados parecidos a los basales es más rápida (43') que en los pacientes COC (73'). Que se desarrolle en

la condición de TDA puede hacernos hipotetizar si durante el efecto más inmediato de la prueba ha habido alguna influencia de la depleción.

Otro resultado destacable es el mantenimiento de las mismas puntuaciones en el STAI-E en los pacientes COC+ DI tras la prueba de estrés y 30 minutos después (43') en la condición TTS (No-TDA). Relacionado con los niveles de cortisol en ese momento comentados en el punto anterior.

### Escalas analógicas visuales

Hay diferencias en el AUC EAV-TR entre el grupo control y el grupo COC+DI en el rango del efecto más inmediato de la prueba TTS (TDA). Siendo el grupo COC+DI el que puntúa más alto en tristeza inmediatamente después de la prueba de estrés de todos los grupos. Estas diferencias parecen ser debidas a diferencias individuales y el aumento en un futuro del tamaño de la muestra del grupo nos indicará la tendencia. En un estudio se hipotetiza sobre la existencia de una asociación entre la severidad de la depresión y la actividad del eje HHA en la depresión (Burke et al, 2005a).

Hay un efecto significativo del tiempo en la respuesta del estrés en las EAV de irritabilidad, ansiedad, alerta, felicidad, mareo y molestias gástricas. La literatura en relación a las EAV, subraya los resultados en pacientes con Trastorno por Dependencia de alcohol y abuso de cocaína, siendo más reactivas las mujeres que los hombres (Fox et al, 2009) y en pacientes con Trastorno por Dependencia de cocaína (Back et al, 2010). En otro estudio, los pacientes con DMP puntuaron significativamente más bajo en la EAV-FEL y más alto en la EAV-enfado, EAV-TR y ansiedad después de la prueba TTS que el grupo control (Young et al, 2000).

En este trabajo también se destaca el aumento de las puntuaciones en la EAV-alerta que afecta a los distintos grupos de una forma diferente según la condición.

### **8.3 IMPLICACIÓN DEL TEST DE DEPLECIÓN TRIPTOFANO SOBRE LA RESPUESTA AL ESTRÉS AGUDO PROVOCADO POR EL TTS EN CADA GRUPO**

En este trabajo se muestran diferencias significativas en las concentraciones de cortisol de los pacientes COC+DI tras la prueba de estrés (concretamente en la recuperación) en depleción en comparación con la condición de no depleción. Siendo resultados contrarios a nuestra hipótesis de partida, en la cual la depleción afectaría más a la respuesta del estrés en los pacientes COC+DMP ya que en ellos son más efectivos los tratamientos antidepressivos (Nunes & Levin 2004; Torrens et al 2005; Zhou et al, 2014).

El mantenimiento de las concentraciones de cortisol (sin que haya una recuperación de la reactividad al estrés) tras 30 minutos después de TTS (No-TDA) y su comportamiento diferente al resto de grupos puede indicar una implicación del sistema serotoninérgico distinta y/o la dominancia de otro sistema que ayude a una desregulación del eje HHA diferente, a la que se pueda dar en los controles y pacientes COC+ DMP.

La similitud en cuanto al no efecto del No-TDA/TDA sobre la respuesta del cortisol al TTS de los pacientes COC y COC+DMP parece acercar la idea de una biología común en la respuesta del eje HHA. Se está incluyendo en estos momentos en el estudio un grupo de pacientes con DMP que puede aportar nuevos conocimientos a estos datos. Ya que el sistema de neurotransmisión serotoninérgico y el eje HHA tiene una compleja relación tanto en la depresión como en la respuesta al estrés (Porter & Kauer, 2014).

Otras diferencias encontradas en el grupo de pacientes COC+DI en las dos condiciones en el rango de más efecto (0'-43') está relacionada con el AUC de la temperatura. En la  $C_{max}$  de los pacientes COC+DMP y en el AUC de los controles en el rango más relacionado con al recuperación (43'-103') también existen diferencias entre las condiciones. Lo más destacada es que en los tres grupos el AUC más alto está en la condición TDA. Es decir, hay una implicación del sistema serotoninérgico en la respuesta simpática al estrés.

Siguiendo con las variables fisiológicas, cabe destacar que no hay una implicación del No-TDA/TDA distinta en la respuesta a estrés en TTS en la PAS, PAD. En la FC solamente se observa una ligera tendencia a la existencia de diferencias en los pacientes COC+DMP. En el rango total del  $C_{max}$  FR de los pacientes COC también se observan diferencias entre las dos condiciones. El aumento del tamaño de la muestra en un futuro podrá explicar si hay un aspecto fisiológico relevante en la diferencias de reacción al estrés en los distintos tipos de depresión estudiados.

Se observa en pacientes COC y en los controles una tendencia a la diferencia significativa entre las dos condiciones en el AUC de las puntuaciones STAI-E. En el que existe un aumento de las puntuaciones en la respuesta al estrés en TDA. Confirmando la implicación del sistema serotoninérgico con la ansiedad y relacionado con su respuesta al estrés. En los dos grupos de pacientes con Trastorno por Dependencia de cocaína y depresión no hay diferencias en las dos condiciones.

Se observa un aumento significativo de las puntuaciones en EAV-IR en controles en el TTS después de TDA con respecto a la condición No-TDA. Podría estar relacionado con los estudios que confirman la relación agresividad y sistema serotoninérgico.

Los pacientes COC+DMP se sienten más felices en la condición No Depleción. Aunque no se sienten más tristes en la condición TDA. Se podría explicar estos resultados en relación a la sensibilidad al TDA.

No se observan más diferencias significativas en ninguna de las variables estudiadas, con lo que se puede concluir que no hay un efecto directo del triptófano en la respuesta del estrés agudo estudiado con el TTS.

## 9 LIMITACIONES

Las principales limitaciones de este trabajo tienen que ver tanto con el tamaño de la muestra como con la variabilidad existente entre los grupos de pacientes.

En relación al tamaño de la muestra:

- Por el número de sujetos incluidos, en alguno de los grupos se podrían considerar como resultados preliminares y podrían variar si se incluyen más sujetos.
- La variabilidad de la muestra de pacientes implica:
  - Diferencias en el tiempo de abstinencia aunque el mínimo sea 1 mes aproximadamente.
  - Distintos períodos de meses de remisión de la DMP.
  - Pacientes con distintos tratamientos farmacológicos y diferente temporalidad en él, que podrían afectar a la respuesta del estrés tras No-TDA/TDA.
  - Incluir en el mismo grupo pacientes con y sin tratamiento farmacológicos.
  - Se ha permitido la participación de pacientes con tratamiento para la hipertensión (no ingesta el día de la sesión experimental).
  - Diferencias socioculturales que implican mayor o menor interés y motivación en la prueba de hablar en público y /o aritmética.
- Hay poca variabilidad de género, lo que no permite estudiar diferencias.
- No se incluye un grupo de de pacientes con DMP que podrían ayudar a interpretar los datos existentes.

Aún enumerando las limitaciones de las características de la muestra, cabe destacar que los pacientes incluidos muestran al paciente real de hoy en día. Con lo que nos permite estudiar la neurobiología más adecuada al paciente que acude en búsqueda de tratamiento



## **10 FUTUROS ESTUDIOS**

En el momento de la presentación de este trabajo, se ha seguido ampliando la muestra de todos los grupos de pacientes y se ha incluido el grupo de DMP. Cuando se tenga toda la muestra se podrá hacer una mejor interpretación de los datos.

También se está realizando el mismo estudio en pacientes diagnosticados de Trastorno por Dependencia de alcohol, de Trastorno por Dependencia de alcohol y DMP o Trastorno por Dependencia de alcohol y depresión inducida por alcohol.

Se están recogiendo los datos en relación a recaídas en el consumo y o la depresión de los pacientes que han participado 6 meses y 12 meses después de las sesiones. Para poder realizar un estudio de la respuesta al estrés y recaídas.

Hay muestras de suero para hacer estudios de genética e inmunología relacionada con el consumo de cocaína, la adicción y depresión.

Cuando estén todos los pacientes incluidos se podrán analizar las diferencias de género en la respuesta al estrés. También se podrá estudiar sus características de personalidad y su relación en el comportamiento ante el estrés agudo.



## **11 CONCLUSIONES**

El TTS realizado en este estudio permite estudiar la respuesta al estrés en humanos. Los resultados obtenidos muestran una activación de la respuesta del estrés a través de la activación fisiológica, bioquímica y psicológica en las dos condiciones de estrés en la mayoría de las variables en los controles sanos.

- Los tres grupos de pacientes COC+DMP, COC+DI, y COC muestran una respuesta aplanada al cortisol tras TTS.
- No hay diferencias entre los tres grupos de pacientes en las variables bioquímicas fisiológicas y psicológicas relacionadas con el estrés.
- Existen diferencias en los AUC 0'-43' en las dos condiciones del TTS en la variable FC entre el grupo control y COC y entre el grupo control y COC+DMP.
- Existen diferencias en los AUC 0'-43' en el TTS (TDA) en la variable STAI-E entre el grupo control y COC y entre el grupo COC y COC+DMP
- No se ha podido demostrar que los pacientes con Trastorno por Dependencia de cocaína y Trastorno Depresivo inducido por cocaína (COC+DI) tengan una mayor respuesta al estrés que los pacientes con Trastorno por Dependencia de cocaína y Trastorno Depresivo Mayor en remisión (DSM-IV-TR) (COC+DMP). Esto podría deberse a que la diferencia entre los dos trastornos esté más relacionada con la cocaína y de ahí la relación entre el estrés, la depresión y la recaída en el consumo.
- El Test de no depleción/depleción aguda de triptófano (No-TDA/TDA) no afecta a la respuesta del estrés en casi ninguna de las variables.

## 12 ANEXOS



## 12.1 ANEXO 1. INSTRUMENTOS

## HOJA DE RECOGIDA DE DATOS SELECCIÓN: ESTUDIO NEURO-DEP

INICIALES \_\_\_\_\_ N° ID \_\_\_\_\_ Grupo \_\_\_\_

Fecha de selección \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

-----A-DATOS SOCIODEMOGÁFICOS-----

Sexo \_\_\_\_\_ FaseFol Fase Folicular\_\_\_\_

Fecha de nacimiento \_\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_

Raza \_\_\_\_\_

Estado civil actual \_\_\_\_\_

Número de hijos (Total) \_\_\_\_\_

Nivel máximo de escolarización \_\_\_\_\_

Interrupción de estudios \_\_\_\_\_

Servicio militar \_\_\_\_\_

Ingresos en prisión \_\_\_\_\_

Reformatorio juvenil \_\_\_\_\_

Período más largo en prisión/reform \_\_\_\_\_ meses

Con quién vive \_\_\_\_\_

Estado laboral actual \_\_\_\_\_

-----  
Periodo más largo en mismo trabajo \_\_\_\_\_ meses

Antecedentes familiares de depresión	1. No	3. sí
Familiares:	1. Primer grado	2. Segundo grado
Nº de familiares y parentesco	_____	
Antecedentes familiares de adicciones	1. No	3. sí
Adicciones	_____	
Familiares:	1. Primer grado	2. Segundo grado
Nº de familiares y parentesco	_____	
Tentativa de suicidio	1. No	3. sí
Gesto suicida	1. No	3. sí
Plan suicida específico	1. No	3. sí
Ideación suicida recurrente	1. No	3. sí

-----B-DATOS DE CONSUMO-----

#### **Alcohol**

Edad de inicio de consumo no problemático (OH) \_\_\_\_\_

Edad de inicio de consumo problemático (OH) \_\_\_\_\_

Días de consumo en los últimos 30 días (OH) \_\_\_\_\_

Consumo diario en gramos, actualmente los días que consume (OH) \_\_\_\_\_

Periodo de abstinencia máxima (meses) (OH) \_\_\_\_\_

Periodo de abstinencia total (meses) (OH) \_\_\_\_\_

**Benzodiacepinas**

Edad de inicio de consumo no problemático (BNZ) \_\_\_\_\_

Edad de inicio de consumo problemático (BNZ) \_\_\_\_\_

Días de consumo en los últimos 30 días (BNZ) \_\_\_\_\_

Consumo diario en gramos, actualmente los  
días que consume (BNZ) \_\_\_\_\_

Forma de obtención (BNZ) \_\_\_\_\_

Periodo de abstinencia máxima (meses)(BNZ) \_\_\_\_\_

Periodo de abstinencia total (meses) (BNZ) \_\_\_\_\_

**Opiáceos analgésicos (dextropropoxifè, buprenorfina, codeína, morfina)**

Edad de inicio de consumo no problemático (OPIAN) \_\_\_\_\_

Edad de inicio de consumo problemático (OPIAN) \_\_\_\_\_

Días de consumo en los últimos 30 días (OPIAN) \_\_\_\_\_

Consumo diario en gramos,  
actualmente los días que consume (OPIAN) \_\_\_\_\_

Vía actual de consumo (OPIAN) \_\_\_\_\_

Periodo de abstinencia máxima (meses) (OPIAN) \_\_\_\_\_

Periodo de abstinencia total (meses) (OPIAN) \_\_\_\_\_

**Estimulantes (amfetamínicos)**

Edad de inicio de consumo no problemático (EST) \_\_\_\_\_

Edad de inicio de consumo problemático (EST) \_\_\_\_\_

Días de consumo en los últimos 30 días (EST) \_\_\_\_\_

Consumo diario en gramos,

actualmente los días que consume (EST) \_\_\_\_\_

Vía actual de consumo (EST) \_\_\_\_\_

Periodo de abstinencia máxima (meses) (EST) \_\_\_\_\_

Periodo de abstinencia total (meses) (EST) \_\_\_\_\_

Vía de inicio consumo (EST) \_\_\_\_\_

### **Cannabis**

Edad de inicio de consumo no problemático (CAN) \_\_\_\_\_

Edad de inicio de consumo problemático (CAN) \_\_\_\_\_

Días de consumo en los últimos 30 días (CAN) \_\_\_\_\_

Consumo diario en gramos, actualmente los  
días que consume (CAN) \_\_\_\_\_

Periodo de abstinencia máxima (meses) (CAN) \_\_\_\_\_

Periodo de abstinencia total (meses) (CAN) \_\_\_\_\_

Vía actual de consumo (CAN) \_\_\_\_\_

Vía de inicio de consumo (CAN) \_\_\_\_\_

### **Cocaína**

Edad de inicio de consumo no problemático (COC) \_\_\_\_\_

Vía de inicio consumo (COC) \_\_\_\_\_

Edad de inicio de consumo problemático (COC) \_\_\_\_\_

Días de consumo en los últimos 30 días (COC) \_\_\_\_\_

Consumo diario en gramos, actualmente los  
días que consume (COC) \_\_\_\_\_

Vía actual de consumo (COC) \_\_\_\_\_

Periodo de abstinencia máxima (meses)(COC) \_\_\_\_\_

Periodo de abstinencia total (meses) (COC) \_\_\_\_\_

### Heroína

Edad de inicio de consumo no problemático (HER) \_\_\_\_\_

Vía de inicio (HER) \_\_\_\_\_

Vía actual de consumo (HER) \_\_\_\_\_

Edad de inicio de consumo problemático (HER) \_\_\_\_\_

Días de consumo en los últimos 30 días (HER) \_\_\_\_\_

Consumo diario en gramos, actualmente los \_\_\_\_\_

días que consume (HER) \_\_\_\_\_

Periodo de abstinencia máxima (meses)(HER) \_\_\_\_\_

Periodo de abstinencia total (meses) (HER) \_\_\_\_\_

-----C-DIAGNOSTICOS PRISM-----

Abuso de alcohol Act 1. No 3. sí

Abuso de alcohol Past 1. No 3. sí

Edad primer abuso OH \_\_\_\_\_

Abuso de cannabis Act 1. No 3. sí

Abuso de cannabis Past 1. No 3. sí

Edad primer abuso cannabis \_\_\_\_\_

Abuso de cocaína Act 1. No 3. sí

Abuso de cocaína Past	1. No	3. sí
Edad primer abuso cocaína	_____	
Dependencia de cocaína Act	1. No	3. sí
Dependencia de cocaína Past	1. No	3. sí
Edad dependencia cocaína	_____	
Trastorno depresivo mayor Act	1. No	3. sí
Trastorno depresivo mayor Past	1. No	3. sí
Edad trastorno depresivo mayor	_____	
Trastorno antisocial de la personalidad Act	1. No	3. sí
Trastorno antisocial de la personalidad Past	1. No	3. sí
Edad Trastorno antisocial de la personalidad	_____	
Trastorno límite de la personalidad Act	1. No	3. sí
Trastorno límite de la personalidad Past	1. No	3. sí
Edad Trastorno límite de la personalidad	_____	
Trastorno afectivo inducido por sustancias Act	1. No	3. sí
Droga T Afectivo inducido Act	_____	
Edad Trastorno inducido por sustancias Act	_____	
T Trastorno afectivo inducido por sustancias Past	1. No	3. sí
Droga T Afectivo inducido Act	_____	
Edad Trastorno inducido por sustancias Past	_____	

-----D-TRATAMIENTO PSICOFARMACOLOGICO-----

\_\_\_\_\_ Dosis \_\_\_\_ Fecha inicio \_\_/\_\_/\_\_\_\_\_ Duración \_\_\_\_\_meses

-----E-CUESTIONARIOS SELECCIÓN ESTUDIO NEURO-DEP-----

PRISM realizada\_\_\_\_\_

Test LSC-R Selección. Puntuación\_\_\_\_\_

Test impulsividad Barrat. Puntuación\_\_\_\_\_

Test STAI-R Selección. Puntuación\_\_\_\_\_

Test STAI-E Selección. Puntuación\_\_\_\_\_

ARCI(sólo T.Uso de sustancias) Puntuación\_\_\_\_\_

Test HRDS selección. Puntuación\_\_\_\_\_

Test HRAS selección. Puntuación\_\_\_\_\_

TCI Puntuación Total\_\_\_\_\_

y Punt

subescalas:\_\_\_\_\_

Explicación del POMS \_\_\_\_\_

Entrega de hoja de instrucciones para sesión 1. No 3. sí

---

<i>Ítems</i>	<i>Criterios operativos de valoración</i>
1. Humor deprimido (tristeza, depresión, desamparo, inutilidad)	0. Ausente 1. Estas sensaciones se indican solamente al ser preguntado 2. Estas sensaciones se relatan oral y espontáneamente 3. Sensaciones no comunicadas verbalmente, es decir, por la expresión facial, la postura, la voz, y la tendencia al llanto 4. El paciente manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal de forma espontánea
2. Sensación de culpabilidad	0. Ausente 1. Se culpa a sí 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 culpabilidad 4. Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras
3. Suicidio	0. Ausente 1. Le parece que la vida no merece la pena ser vivida 2. Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse 3. Ideas de suicidio o amenazas 4. Intentos de suicidio (cualquier intento serio se califica 4)
4. Insomnio precoz	0. Ausente 1. Dificultades ocasionales para dormirse, por ejemplo, más de media hora 2. Dificultades para dormirse cada noche
5. Insomnio medio	0. Ausente 1. El paciente se queja de estar inquieto durante la noche 2. Está despierto durante la noche; cualquier ocasión de levantarse de la cama se califica 2 (excepto si está justificada: orinar, tomar o dar medicación, etc.)
6. Insomnio tardío	0. Ausente 1. Se despierta a primeras horas de la madrugada pero vuelve a dormirse 2. No puede volver a dormirse si se levanta de la cama
7. Trabajo y actividades	0. Ausente 1. Ideas y sentimientos de incapacidad. Fatiga o debilidad relacionadas con su actividad, trabajo o aficiones 2. Pérdida de interés en su actividad, aficiones, o trabajo, manifestado directamente por el enfermo o indirectamente por desatención, indecisión y vacilación 3. Disminución del tiempo dedicado a actividades o descenso en la productividad 4. Dejó de trabajar por la presente enfermedad
8. Inhibición (lentitud de pensamiento y de palabra, empeoramiento de la concentración, actividad motora disminuida)	0. Palabra y pensamiento normales 1. Ligeramente retraso en el diálogo 2. Evidente retraso en el diálogo 3. Diálogo difícil 4. Torpeza absoluta
9. Agitación	0. Ninguna 1. «Juega» con sus manos, cabellos, etc. 2. Se retuerce las manos, se muerde las uñas, los labios, se tira de los cabellos, etc.
10. Ansiedad psíquica	0. No hay dificultad

11. Ansiedad somática	<p>0. Ausente</p> <p>1. Ligera</p> <p>2. Moderada</p> <p>3. Grave</p>
	<p>4. Incapacitante Signos fisiológicos concomitantes de la ansiedad como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrointestinales: boca seca, flatulencia, diarrea, eructos, retortijones</li> <li>• Cardiovasculares: palpitaciones, cefalalgias</li> <li>• Respiratorios: hiperventilación, suspiros</li> <li>• Frecuencia urinaria</li> <li>• Sudoración</li> </ul>
12. Síntomas somáticos gastrointestinales	<p>0. Ninguno</p> <p>1. Pérdida del apetito, pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen</p> <p>2. Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita o necesita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales</p>
13. Síntomas somáticos generales	<p>0. Ninguno</p> <p>1. Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias, cefalalgias, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad</p> <p>2. Cualquier síntoma bien definido se califica 2</p>
14. Síntomas genitales	<p>0. Ausente</p> <p>1. Débil</p> <p>2. Grave</p> <p>3. Incapacitante Síntomas como</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida de la libido</li> <li>• Trastornos menstruales</li> </ul>
15. Hipocondría	<p>0. No la hay</p> <p>1. Preocupado de sí mismo (corporalmente)</p> <p>2. Preocupado por su salud</p> <p>3. Se lamenta constantemente, solicita ayudas, etc.</p> <p>4. Ideas delirantes hipocondríacas</p>
16. Pérdida de peso (completar A o B)	<p>A. Según manifestaciones del paciente (primera evaluación) 0. No hay pérdida de peso</p> <p>1. Probable pérdida de peso asociada con la enfermedad actual</p> <p>2. Pérdida de peso definida (según el enfermo)</p> <p>B. Según pesaje hecho por el psiquiatra (evaluaciones siguientes)</p> <p>0. Pérdida de peso inferior a 500 g en una semana</p> <p>1. Pérdida de peso de más de 500 g en una semana</p> <p>2. Pérdida de peso de más de 1 kg en una semana (por término medio)</p>
17. <i>insight (conciencia de enfermedad)</i>	<p>0. Se da cuenta de que está deprimido y enfermo</p> <p>1. Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, etc.</p> <p>2. Niega que esté enfermo</p>

NºID:

GRUPO \_\_\_\_\_

Elija de cada listado de síntomas que le voy a nombrar el que más defina como se siente en este momento e indíqueme el grado de intensidad que experimenta: 0 = ausente, 1= leve, 2= intensidad moderada, 3= intensidad grave, 4= totalmente incapacitado.

### Escala de Hamilton para la Ansiedad (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS)

	<i>Puntos</i>				
1. Humor ansioso (inquietud, espera de lo peor, aprensión [anticipación temerosa], irritabilidad)	0	1	2	3	4
2. Tensión (sensación de tensión, fatigabilidad, imposibilidad de relajarse, llanto fácil, temblor, sensación de no poder quedarse en un lugar)	0	1	2	3	4
3. Miedos (a la oscuridad, a la gente desconocida, a quedarse solo, a los animales grandes, a las multitudes, etc.)	0	1	2	3	4
4. Insomnio (dificultad para conciliar el sueño, sueño interrumpido, sueño no satisfactorio con cansancio al despertar, malos sueños, pesadillas, terrores nocturnos)	0	1	2	3	4
5. Funciones intelectuales (dificultad de concentración, mala memoria)	0	1	2	3	4
6. Humor deprimido (falta de interés, no disfruta con sus pasatiempos, depresión, despertar precoz, variaciones del humor a lo largo del día)	0	1	2	3	4
7. Síntomas somáticos generales (musculares) (dolores y molestias musculares, rigidez muscular, sacudidas clónicas, rechinar de dientes, voz poco firme o insegura)	0	1	2	3	4
8. Síntomas somáticos generales (sensoriales) (zumbidos de oídos, visión borrosa, sofocos o escalofríos, sensación de debilidad, sensación de hormigueo)	0	1	2	3	4
9. Síntomas cardiovasculares (taquicardia, palpitaciones, dolores en el pecho, latidos vasculares, extrasístoles)	0	1	2	3	4
10. Síntomas respiratorios (peso en el pecho o sensación de opresión torácica, sensación de ahogo, suspiros, falta de aire)	0	1	2	3	4
11. Síntomas gastrointestinales (dificultad para tragar, meteorismo, dispepsia, dolor antes o después de comer, sensación de ardor, distensión abdominal, pirosis, náuseas, vómitos, sensación de estómago vacío, cólicos abdominales, borborigmos, diarrea, estreñimiento)	0	1	2	3	4
12. Síntomas genitourinarios (amenorrea, metrorragia, micciones frecuentes, urgencia de la micción, desarrollo de frigidez, eyaculación precoz, impotencia)	0	1	2	3	4
13. Síntomas del sistema nervioso autónomo (sequedad de boca, enrojecimiento, palidez, sudoración excesiva, vértigos, cefaleas de tensión, piloerección)	0	1	2	3	4
14. Comportamiento durante la entrevista – General: el sujeto se muestra tenso, incómodo, agitación nerviosa de las manos, se frota los dedos, aprieta los puños, inestabilidad, postura cambiante, temblor de manos, ceño fruncido, facies tensa, aumento del tono muscular, respiración jadeante, palidez facial – Fisiológico: traga saliva, eructa, taquicardia de reposo, frecuencia respiratoria superior a 20 resp./min, reflejos tendinosos vivos, temblor, dilatación pupilar, exoftalmía, mioclonías palpebrales	0	1	2	3	4



ANSIEDAD-ESTADO		
<p><i>Instrucciones:</i> A continuación encontrará unas frases que se utilizan corrientemente para describirse uno a sí mismo. Lea cada frase y señale la puntuación de 0 a 3 que indique mejor cómo se <i>siente usted ahora mismo</i>, en este momento. No hay respuestas buenas ni malas. No emplee demasiado tiempo en cada frase y conteste señalando la respuesta que mejor describa su situación presente.</p>		
1. Me siento calmado	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
2. Me siento seguro	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
3. Estoy tenso	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
4. Estoy contrariado	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
5. Me siento cómodo (estoy a gusto)	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
6. Me siento alterado	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
7. Estoy preocupado ahora por posibles desgracias futuras	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
8. Me siento descansado	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
9. Me siento angustiado	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
10. Me siento confortable	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
11. Tengo confianza en mí mismo	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
12. Me siento nervioso	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
13. Estoy desasosegado	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
14. Me siento muy «atado» (como oprimido)	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
15. Estoy relajado	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
16. Me siento satisfecho	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
17. Estoy preocupado	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
18. Me siento aturdido y sobreexcitado	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
19. Me siento alegre	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
20. En este momento me siento bien	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho



## ANSIEDAD-RASGO

*Instrucciones:* A continuación encontrará unas frases que se utilizan corrientemente para describirse uno a sí mismo. Lea cada frase y señale la puntuación de 0 a 3 que indique mejor cómo se *siente usted en general*, en la mayoría de las ocasiones. No hay respuestas buenas ni malas. No emplee demasiado tiempo en cada frase y conteste señalando la respuesta que mejor describa cómo se siente usted generalmente.

21. Me siento bien	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
22. Me canso rápidamente	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
23. Siento ganas de llorar	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
24. Me gustaría ser tan feliz como otros	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
25. Pierdo oportunidades por no decidirme pronto	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
26. Me siento descansado	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
27. Soy una persona tranquila, serena y sosegada	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
28. Veo que las dificultades se amontonan y no puedo con ellas	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
29. Me preocupo demasiado por cosas sin importancia	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
30. Soy feliz	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
31. Suelo tomar las cosas demasiado seriamente	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
32. Me falta confianza en mí mismo	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
33. Me siento seguro	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
34. No suelo afrontar las crisis o dificultades	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
35. Me siento triste (melancólico)	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
36. Estoy satisfecho	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
37. Me rondan y molestan pensamientos sin importancia	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
38. Me afectan tanto los engaños que no puedo olvidarlos	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
39. Soy una persona estable	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
40. Cuando pienso sobre asuntos y preocupaciones actuales me pongo tenso y agitado	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre



## Escala de Impulsividad de Barratt (Barratt Impulsiveness Scale, BIS-11)

*Instrucciones. Las personas son diferentes en cuanto a la forma en que se comportan y piensan en distintas situaciones. Ésta es una prueba para medir algunas de las formas en que usted actúa y piensa. No se detenga demasiado tiempo en ninguna de las oraciones. Responda rápida y honestamente. (Entrevistador: Lea cada oración al respondiente y marque la contestación. Si la persona no entiende la pregunta, plantéela de la forma que está entre paréntesis.)*

*Raramente o nunca (0) Ocasionalmente (1), A menudo (3), casi siempre o siempre (4)*

1. Planifico mis tareas con cuidado	O 1 3 4
2. Hago las cosas sin pensarlas	O 1 3 4
3. Casi nunca me tomo las cosas a pecho (no me perturbo con facilidad)	O 1 3 4
4. Mis pensamientos pueden tener gran velocidad (tengo pensamientos que van muy rápido en mi mente)	O 1 3 4
5. Planifico mis viajes con antelación	O 1 3 4
6. Soy una persona con autocontrol	O 1 3 4
7. Me concentro con facilidad (se me hace fácil concentrarme)	O 1 3 4
8. Ahorro con regularidad	O 1 3 4
9. Se me hace difícil estar quieto/a por largos períodos de tiempo	O 1 3 4
10. Pienso las cosas cuidadosamente	O 1 3 4
11. Planifico para tener un trabajo fijo (me esfuerzo por asegurarme de que tendré dinero para pagar mis gastos)	O 1 3 4
12. Digo las cosas sin pensarlas	O 1 3 4
13. Me gusta pensar sobre problemas complicados (me gusta pensar sobre problemas complejos)	O 1 3 4
14. Cambio de trabajo frecuentemente (no me quedo en el mismo trabajo por largos períodos de tiempo)	O 1 3 4
15. Actúo impulsivamente	O 1 3 4
16. Me aburro con facilidad tratando de resolver problemas en mi mente (me aburre pensar en algo por demasiado tiempo)	O 1 3 4
17. Visito al médico y al dentista con regularidad	O 1 3 4
18. Hago las cosas en el momento en que se me ocurren	O 1 3 4
19. Soy una persona que piensa sin distraerse (puedo enfocar mi mente en una sola cosa por mucho tiempo)	O 1 3 4
20. Cambio de vivienda a menudo (me mudo con frecuencia o no me gusta vivir en el mismo sitio por mucho tiempo)	O 1 3 4
21. Compró cosas impulsivamente	O 1 3 4
22. Termino lo que empiezo	O 1 3 4
23. Camino y me muevo con rapidez	O 1 3 4
24. Resuelvo los problemas experimentando (resuelvo los problemas empleando una posible solución y viendo si funciona)	O 1 3 4
25. Gasto en efectivo o a crédito más de lo que gano (gasto más de lo que gano)	O 1 3 4
26. Hablo rápido	O 1 3 4

---

27. Tengo pensamientos extraños cuando estoy pensando (a veces tengo pensamientos irrelevantes cuando pienso)	O	1	3	4
28. Me interesa más el presente que el futuro	O	1	3	4
29. Me siento inquieto/a en clases o charlas (me siento inquieto/a si tengo que oír a alguien hablar demasiado tiempo)	O	1	3	4
30. Planifico el futuro (me interesa más el futuro que el presente)	O	1	3	4

---

LSC-R

**Leer primero:** Le vamos a preguntar por algunas cuestiones sobre acontecimientos de su vida que son dolorosas, asustadizas o estresantes para la mayoría de las personas. Por favor, recuerde toda su vida cuando responda a estas preguntas. Algunas de estas preguntas, quizás hablen de acontecimientos dolorosos de los que normalmente no habla. Sus respuestas son importantes, pero no tiene que responder a ninguna pregunta que no quiera. Gracias

1. ¿Ha estado usted en un desastre serio (por ejemplo, un terremoto masivo, en un huracán, en un tornado, fuego, en una explosión)?

SI NO

- a. ¿Qué edad tenía cuando pasó? \_\_\_\_\_  
 c. ¿En el momento del suceso creyó que usted o alguien más podría haber sido asesinado o herido seriamente? SI NO.  
 d. ¿En el momento del suceso experimentó impotencia intensa, miedo u horror? SI NO  
 e. ¿Cuanto ha afectado esto a su vida en el pasado año?

1.nada 2. 3. algo 4. 5. extremadamente

2. ¿Alguna vez ha visto accidente muy serio o (por ejemplo, un accidente automovilístico o un accidente grave en el puesto de trabajo)?

SI NO

- a. ¿Qué edad tenía cuando pasó? \_\_\_\_\_  
 c. ¿En el momento del suceso creyó que usted o alguien más podría haber sido asesinado o herido seriamente? SI NO.  
 d. ¿En el momento del suceso experimentó impotencia intensa, miedo u horror? SI NO  
 e. ¿Cuanto ha afectado esto a su vida en el pasado año?

1 .nada 2. 3. algo 4. 5. extremadamente

3. ¿Alguna vez ha tenido usted un accidente muy serio o una herida relacionada con el accidente por ejemplo, un accidente automovilístico o un accidente grave en el puesto de trabajo)?

SI NO

- a. ¿Qué edad tenía cuando pasó? \_\_\_\_\_

- c ¿En el momento del suceso creyó que usted o alguien más podría haber sido asesinado o herido seriamente? **SI NO**.
- d ¿En el momento del suceso experimentó impotencia intensa, miedo u horror? **SI NO**
- e ¿Cuanto ha afectado esto a su vida en el pasado año?

1.nada 2. 3. algo 4. 5.extremadamente

4. ¿Algún miembro cercano de su familia estuvo en la cárcel?	<b>SI</b>	<b>NO</b>
--	-----------	-----------

a ¿Qué edad tenía cuando pasó?\_\_\_\_\_

- e ¿Cuanto ha afectado esto a su vida en el pasado año?

1.nada 2. 3. algo 4. 5.extremadamente

5. ¿Alguna vez ha estado en la cárcel?	<b>SI</b>	<b>NO</b>
--	-----------	-----------

a ¿Qué edad tenía cuando pasó?\_\_\_\_\_

b. ¿Qué edad tenía cuando finalizó?-----

e. ¿Cuanto ha afectado esto a su vida en el pasado año?

1.nada 2. 3. algo 4. 5.extremadamente

6. ¿Alguna vez ha estado en un hogar de acogida o puesto en adopción?	<b>SI</b>	<b>NO</b>
---	-----------	-----------

a ¿Qué edad tenía cuando pasó?\_\_\_\_\_

b. ¿Qué edad tenía cuando finalizó?-----

e. ¿Cuanto ha afectado esto a su vida en el pasado año?

1.nada 2. 3. algo 4. 5.extremadamente

7. ¿Sus padres se separaron o divorciaron cuando usted estaba viviendo con ellos?	<b>SI</b>	<b>NO</b>
---	-----------	-----------

8. ¿Alguna vez se ha separado o divorciado?	SI	NO
---	----	----

- a. ¿Qué edad tenía cuando pasó? \_\_\_\_\_
- b. ¿Qué edad tenía cuando finalizó?-----
- e. ¿Cuanto ha afectado esto a su vida en el pasado año?

1.nada    2.                    3. algo                    4.                    5.extremadamente

7. ¿Sus padres se separaron o divorciaron cuando usted estaba viviendo con ellos?

- a. ¿Qué edad tenía cuando pasó? \_\_\_\_\_
- b. ¿Qué edad tenía cuando finalizó?-----
- e. ¿Cuanto ha afectado esto a su vida en el pasado año?

1.nada    2.                    3. algo                    4.                    5.extremadamente

9. ¿Alguna vez ha tenido problemas graves de dinero (por ejemplo le faltado dinero para comida o para sobrevivir?)	SI	NO
--	----	----

- a. ¿Qué edad tenía cuando pasó? \_\_\_\_\_
- b. ¿Qué edad tenía cuando finalizó?-----
- e. ¿Cuanto ha afectado esto a su vida en el pasado año?

1.nada    2.                    3. algo                    4.                    5.extremadamente

10. ¿Alguna vez has tenido una enfermedad muy grave física o mental (por ejemplo cáncer, ataques al corazón, operación seria, pensar en quitarse la vida, o ser hospitalizado por problemas nerviosos?)	SI	NO
---	----	----

- a ¿Qué edad tenía cuando pasó?\_\_\_\_\_
- b. ¿Qué edad tenía cuando finalizó?-----
- c ¿En el momento del suceso creyó que usted o alguien más podría haber sido asesinado o herido seriamente? **SI NO.**
- d ¿En el momento del suceso experimentó impotencia intensa, miedo u horror? **SI NO**
- e ¿Cuanto ha afectado esto a su vida en el pasado año?

1.nada 2. 3. algo 4. 5.extremadamente

11. ¿Alguna vez ha sido abusado o descuidado emocionalmente (por ejemplo, siendo con frecuencia avergonzado, ignorado, o varias veces pensó que "no fueron buenos" con usted? **SI NO**

¿

- a ¿Qué edad tenía cuando pasó?\_\_\_\_\_
- b. ¿Qué edad tenía cuando finalizó?-----
- c ¿En el momento del suceso creyó que usted o alguien más podría haber sido asesinado o herido seriamente? **SI NO.**
- d ¿En el momento del suceso experimentó impotencia intensa, miedo u horror? **SI NO**
- e ¿Cuanto ha afectado esto a su vida en el pasado año?

1.nada 2. 3. algo 4. 5.extremadamente

12. ¿Alguna vez ha sido físicamente desatendido (por ejemplo, no estar alimentado, no ir bien vestido, o ha tenido que cuidar de usted mismo cuando eras demasiado joven? **SI NO**

- a ¿Qué edad tenía cuando pasó?\_\_\_\_\_
- b. ¿Qué edad tenía cuando finalizó?-----
- c ¿En el momento del suceso creyó que usted o alguien más podría haber sido asesinado o herido seriamente? **SI NO.**
- d ¿En el momento del suceso experimentó impotencia intensa, miedo u horror? **SI NO**
- e ¿Cuanto ha afectado esto a su vida en el pasado año?

1.nada 2. 3. algo 4. 5.extremadamente

13. SÓLO MUJERES: ¿Alguna vez has tenido un aborto provocado o espontáneo? **SI NO**

- a ¿Qué edad tenía cuando pasó?\_\_\_\_\_
- c ¿En el momento del suceso creyó que usted o alguien más podría haber sido asesinado o herido seriamente? **SI NO.**
- d ¿En el momento del suceso experimentó impotencia intensa, miedo u horror? **SI NO**
- e ¿Cuanto ha afectado esto a su vida en el pasado año?

1.nada 2. 3. algo 4. 5.extremadamente

14. ¿Alguna vez ha sido separado de sus hijos en contra de su voluntad (por ejemplo, pérdida de custodia o del régimen de visitas o secuestro)? **SI NO**

- a ¿Qué edad tenía cuando pasó?\_\_\_\_\_
- b. ¿Qué edad tenía cuando finalizó?-----
- e. ¿Cuanto ha afectado esto a su vida en el pasado año?

1.nada 2. 3. algo 4. 5.extremadamente

15. ¿Tiene un bebé o un hijo que haya tenido un grave problema físico o discapacidad mental por ejemplo, retraso mental, defectos de nacimiento, no puede oír, ver o caminar? **SI NO**

- a ¿Qué edad tenía cuando pasó?\_\_\_\_\_
- b. ¿Qué edad tenía cuando finalizó?-----
- e. ¿Cuanto ha afectado esto a su vida en el pasado año?

1.nada 2. 3. algo 4. 5.extremadamente

16. ¿Alguna vez ha tenido la responsabilidad de cuidar de alguien cercano a usted (no su hijo) que tuviera una discapacidad física o mental grave (por ejemplo derrame cerebral, cáncer, Alzheimer, SIDA, o que pensara en quitarse la vida, estuviera hospitalizado debido a problemas mentales o no pudiera oír, ver o caminar)? SI NO

- a. ¿Qué edad tenía cuando pasó?\_\_\_\_\_
- b. ¿Qué edad tenía cuando finalizó?-----
- e. ¿Cuanto ha afectado esto a su vida en el pasado año?

1.nada    2.                    3. algo                    4.                    5.extremadamente

17. ¿Alguien cercano a usted murió de forma repentina o inesperada (por ejemplo, un accidente, ataque al corazón, asesinato o suicidio)? SI NO

- a. ¿Qué edad tenía cuando pasó?\_\_\_\_\_
- c. ¿En el momento del suceso creyó que usted o alguien más podría haber sido asesinado o herido seriamente? **SI NO.**
- d. ¿En el momento del suceso experimentó impotencia intensa, miedo u horror? **SI NO**
- e. ¿Cuanto ha afectado esto a su vida en el pasado año?

1.nada    2.                    3. algo                    4.                    5.extremadamente

18. ¿Hay alguien cercano a usted que haya muerto (no se incluyen los que murieron de forma repentina ni inesperada)? SI NO

- a. ¿Qué edad tenía cuando pasó?\_\_\_\_\_
- c. ¿En el momento del suceso creyó que usted o alguien más podría haber sido asesinado o herido seriamente? **SI NO.**
- d. ¿En el momento del suceso experimentó impotencia intensa, miedo u horror? **SI NO**
- e. ¿Cuanto ha afectado esto a su vida en el pasado año?

1.nada    2.                    3. algo                    4.                    5.extremadamente

19. Cuando usted era joven (antes de los 16 años) ¿Ha visto violencia entre los miembros de su familia (por ejemplo, golpes, patadas, bofetadas, puñetazos)? SI NO

- a ¿Qué edad tenía cuando pasó?\_\_\_\_\_
- b. ¿Qué edad tenía cuando finalizó?-----
- c ¿En el momento del suceso creyó que usted o alguien más podría haber sido asesinado o herido seriamente? **SI NO.**
- d ¿En el momento del suceso experimentó impotencia intensa, miedo u horror? **SI NO**
- e ¿Cuanto ha afectado esto a su vida en el pasado año?

1.nada 2. 3. algo 4. 5.extremadamente

20. ¿Ha visto alguna vez un robo, asalto o ataque?	<b>SI</b>	<b>NO.</b>
--	-----------	------------

- a ¿Qué edad tenía cuando pasó?\_\_\_\_\_
- c ¿En el momento del suceso creyó que usted o alguien más podría haber sido asesinado o herido seriamente? **SI NO.**
- d ¿En el momento del suceso experimentó impotencia intensa, miedo u horror? **SI NO**
- e ¿Cuanto ha afectado esto a su vida en el pasado año?

1.nada 2. 3. algo 4. 5.extremadamente

21. ¿Alguna vez ha sido robado, asaltado o atacado físicamente (no sexual) por alguien que no conocía?	<b>SI</b>	<b>NO</b>
--	-----------	-----------

- a ¿Qué edad tenía cuando pasó?\_\_\_\_\_
- c ¿En el momento del suceso creyó que usted o alguien más podría haber sido asesinado o herido seriamente? **SI NO.**
- d ¿En el momento del suceso experimentó impotencia intensa, miedo u horror? **SI NO**
- e ¿Cuanto ha afectado esto a su vida en el pasado año?

1.nada 2. 3. algo 4. 5.extremadamente

22. Antes de los 16 años) ¿ha sido abusado (no sexualmente) o atacado físicamente (golpes, patadas, bofetadas, ahogado ,quemado) por alguien que conocía ( por ejemplo un padre/ madre, un novio/a o esposo/a)?	<b>SI</b>	<b>NO</b>
---	-----------	-----------

- a. ¿Qué edad tenía cuando pasó? \_\_\_\_\_
- b. ¿Qué edad tenía cuando finalizó?-----
- c. ¿En el momento del suceso creyó que usted o alguien más podría haber sido asesinado o herido seriamente? **SI NO.**
- d. ¿En el momento del suceso experimentó impotencia intensa, miedo u horror? **SI NO**
- e. ¿Cuanto ha afectado esto a su vida en el pasado año?

1.nada    2.                    3. algo                    4.                    5.extremadamente

23. Después de los 16 años ¿Ha sido abusado (no sexualmente) o atacado físicamente (golpes, patadas, bofetadas, ahogado, quemado) por alguien que conocía (por ejemplo un padre/madre, un novio/a o esposo/a)? **SI NO**

- a. ¿Qué edad tenía cuando pasó? \_\_\_\_\_
- b. ¿Qué edad tenía cuando finalizó?-----
- c. ¿En el momento del suceso creyó que usted o alguien más podría haber sido asesinado o herido seriamente? **SI NO.**
- d. ¿En el momento del suceso experimentó impotencia intensa, miedo u horror? **SI NO**
- e. ¿Cuanto ha afectado esto a su vida en el pasado año?

1.nada    2.                    3. algo                    4.                    5.extremadamente

24. ¿Alguna vez ha sido molestado o acosado por comentarios sexuales, bromas o demandas de favores sexuales por parte de alguien del trabajo o la escuela (por ejemplo, un compañero de trabajo, un profesor, un jefe, un cliente, otro estudiante)? **SI NO**

- a. ¿Qué edad tenía cuando pasó? \_\_\_\_\_
- b. ¿Qué edad tenía cuando finalizó?-----
- c. ¿En el momento del suceso creyó que usted o alguien más podría haber sido asesinado o herido seriamente? **SI NO.**
- d. ¿En el momento del suceso experimentó impotencia intensa, miedo u horror? **SI NO**
- e. ¿Cuanto ha afectado esto a su vida en el pasado año?

1.nada    2.                    3. algo                    4.                    5.extremadamente

25. Antes de los 16 años ¿ha sido tocado u obligado a tocar a otra persona de una forma sexual porque de alguna manera le amenazó con hacerle daño? **SI NO**

- a ¿Qué edad tenía cuando pasó? \_\_\_\_\_
- b. ¿Qué edad tenía cuando finalizó?-----
- c ¿En el momento del suceso creyó que usted o alguien más podría haber sido asesinado o herido seriamente? **SI NO.**
- d ¿En el momento del suceso experimentó impotencia intensa, miedo u horror? **SI NO**
- e ¿Cuanto ha afectado esto a su vida en el pasado año?

1.nada 2. 3. algo 4. 5.extremadamente

26. Después de los 16 años ¿ha sido tocado u obligado a tocar a otra persona de una forma sexual porque de alguna manera le amenazó con hacerle daño? <b>SI NO</b>
--

- a ¿Qué edad tenía cuando pasó? \_\_\_\_\_
- b. ¿Qué edad tenía cuando finalizó?-----
- c ¿En el momento del suceso creyó que usted o alguien más podría haber sido asesinado o herido seriamente? **SI NO.**
- d ¿En el momento del suceso experimentó impotencia intensa, miedo u horror? **SI NO**
- e ¿Cuanto ha afectado esto a su vida en el pasado año?

1.nada 2. 3. algo 4. 5.extremadamente

27. Antes de los 16 años ¿Alguna vez mantuvo relaciones sexuales (oral, anal, genital), sin que quisiera porque alguien le obligó a ello de alguna manera o le amenazó con hacerle daño si no? <b>SI NO</b>
---

- a ¿Qué edad tenía cuando pasó? \_\_\_\_\_
- b. ¿Qué edad tenía cuando finalizó?-----
- c ¿En el momento del suceso creyó que usted o alguien más podría haber sido asesinado o herido seriamente? **SI NO.**
- d ¿En el momento del suceso experimentó impotencia intensa, miedo u horror? **SI NO**
- e ¿Cuanto ha afectado esto a su vida en el pasado año?

1.nada 2. 3. algo 4. 5.extremadamente

28. Después de los 16 años ¿Alguna vez mantuvo relaciones sexuales (oral, anal, genital), sin que quisiera porque alguien le obligó a ello de alguna manera o le amenazó con hacerle daño si no? **SI NO**

- a ¿Qué edad tenía cuando pasó?\_\_\_\_\_
- b. ¿Qué edad tenía cuando finalizó?-----
- c ¿En el momento del suceso creyó que usted o alguien más podría haber sido asesinado o herido seriamente? **SI NO.**
- d ¿En el momento del suceso experimentó impotencia intensa, miedo u horror? **SI NO**
- e ¿Cuanto ha afectado esto a su vida en el pasado año?

1.nada 2. 3. algo 4. 5.extremadamente

29. ¿Hay algún evento que no está incluido que le gustaría mencionar? **SI NO**

¿Qué evento?-----

- a ¿Qué edad tenía cuando pasó?\_\_\_\_\_
- b. ¿Qué edad tenía cuando finalizó?-----
- f ¿En el momento del suceso creyó que usted o alguien más podría haber sido asesinado o herido seriamente? **SI NO.**
- g ¿En el momento del suceso experimentó impotencia intensa, miedo u horror? **SI NO**
- h ¿Cuanto ha afectado esto a su vida en el pasado año?

1.nada 2. 3. algo 4. 5.extremadamente

30. ¿Alguno de los eventos mencionados anteriormente le ha pasado a alguien cercano a ustedde modo que aunque no vio experimentar el evento, le ha provocado un malestar grave? **SI NO**

¿Qué evento?-----

- a ¿Qué edad tenía cuando pasó?\_\_\_\_\_
- b. ¿Qué edad tenía cuando finalizó?-----
- i ¿En el momento del suceso creyó que usted o alguien más podría haber sido asesinado o herido seriamente? **SI NO.**
- j ¿En el momento del suceso experimentó impotencia intensa, miedo u horror? **SI NO**
- k ¿Cuanto ha afectado esto a su vida en el pasado año?

1.nada 2. 3. algo 4. 5.extremadamente

## CUESTIONARIO ARCI (FORMA REDUCIDA)

Señale con una cruz **V (verdadero)** junto a los ítems que describen cómo se siente Ud. en este momento y **F (falso)** junto a los ítems que no describen cómo se siente Ud. en este momento. Debe señalar V o F junto a todos los ítems.

- |  |                            |                            |
|--|----------------------------|----------------------------|
| 1. Tengo dificultad para hablar .....  | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 2. No estoy tan activo como habitualmente .....  | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 3. Me siento más pesado que ligero.....  | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 4. Me siento lento.....  | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 5. Siento la cabeza pesada .....   | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 6. Siento como si estuviera evitando a la gente aunque normalmente no me siento así.....       | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 7. Me siento mareado .....   | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 8. Moverme me parece más difícil de lo habitual .....  | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 9. Estoy irritable.....  | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 10. La gente podría decir que hoy estoy algo apagado .....                                     | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 11. Me siento somnoliento .....  | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 12. Estoy lleno de energía .....   | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 13. Hoy tengo más facilidad para decir las cosas .....   | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 14. Las cosas a mi alrededor parecen más agradables de lo habitual.....                        | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 15. Siento una sensación agradable en el estómago .....  | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 16. Temo perder la satisfacción que tengo ahora.....   | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 17. Me siento en completa armonía con el mundo y la gente que me rodea .....                   | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 18. Puedo apreciar completamente lo que los demás están diciendo cuando me encuentro así ..... | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 19. Sería siempre feliz si me sintiera como ahora.....   | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 20. Me siento tan bien que sé que los demás pueden comentarlo .....                            | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 21. Me siento como si algo agradable acabara de ocurrirme .....                                | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 22. Sería siempre feliz si estuviera como ahora.....   | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |
| 23. Me siento más despejado que somnoliento .....  | <input type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> F |

- |   |                          |                          |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 24. Me siento como si hoy fuera más popular entre la gente -----                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 25. Siento un vacío muy agradable-----  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 26. Mis pensamientos vienen con más facilidad de lo habitual .....                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 27. Me siento menos desanimado de lo habitual -----   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 28. Me apetece hablar de cómo me siento.....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 29. Me siento más excitado que somnoliento -----  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 30. Hoy ha sido muy fácil responder a estas preguntas .....                                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 31. Mi memoria parece mejor de lo habitual -----  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 32. Me siento como si pudiera escribir durante horas .....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 33. Me siento muy paciente -----  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 34. Siento un hormigueo en algunas partes de mi cuerpo .....                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 35. Tengo una sensación extraña-----  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 36. Mis movimientos parecen más rápidos de lo habitual .....                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 37. Tengo mejor control sobre mí mismo de lo habitual-----  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 38. Mis movimientos parecen más lentos de lo habitual .....                                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 39. Me es difícil concentrarme en una tarea -----   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 40. En este momento me siento incapaz de leer algo .....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 41. Parece que estoy tardando más de lo que debiera en contestar cada una de estas preguntas ---- | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 42. Siento las manos torpes.....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 43. Noto que me tiembla la mano cuando intento escribir-----                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 44. Tengo molestias en el estómago .....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 45. Noto una creciente percepción de sensaciones corporales -----                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 46. Me siento ansioso e irritable .....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 47. Tengo los músculos más débiles de lo habitual -----   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 48. Un escalofrío me ha atravesado una o más veces desde que he empezado el cuestionario .....    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 49. Mis movimientos son libres, relajados y placenteros -----                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Señale con una raya vertical cómo se encuentra en estos momentos:

1. Tristeza

NADA \_\_\_\_\_ MÁXIMO

2. Irritable

NADA \_\_\_\_\_ MÁXIMO

3. Ansiedad

NADA \_\_\_\_\_ MÁXIMO

4. Felicidad

NADA \_\_\_\_\_ MÁXIMO

5. Con molestias gástricas

NADA \_\_\_\_\_ MÁXIMO

6. Mareado

NADA \_\_\_\_\_ MÁXIMO

7. Alerta (despierto)

NADA \_\_\_\_\_ MÁXIMO



## 12.2 ANEXO 2. DOCUMENTOS SELECCIÓN. Consentimiento informado

### A. Proyecto de investigación de título: “Bases neurobiológicas de la depresión inducida por sustancias de abuso”

Código: NEURODEP  
Version 3, fecha 8/09/2011  
Nº Referencia CEIC-PSMAR: 2009/3494/I

Grup de Recerca en Trastorns per Ús de Substàncies- Programa d'Addiccions.  
Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions- Parc de Salut MAR de Barcelona  
Unitat de Farmacologia Humana i Neurociències. IMIM- Parc de Salut MAR de Barcelona

### Hoja de información y consentimiento para los participantes

Los trastornos por el consumo de sustancias son unas enfermedades que afectan a un elevado número de personas de la población general. Sus manifestaciones clínicas, su evolución y pronóstico son variables y sus causas desconocidas. Se sabe que intervienen factores de tipo genético y factores de tipo ambiental.

Además, muchas personas con problemas por consumo de sustancias presentan otros problemas psiquiátricos asociados. El más frecuente es la depresión. En estos pacientes que presentan depresión y adicción es más difícil el tratamiento de ambas enfermedades y empeora el pronóstico.

El estudio en el que le invitamos a participar tiene por objetivo profundizar el conocimiento de la depresión que aparece en pacientes con consumo de sustancias. Pensamos que esta asociación puede relacionarse tanto con efectos de la propia droga como con una sensibilidad especial de la persona. Por ello queremos realizar diferentes pruebas que nos permitan avanzar en las causas por las que aparece la depresión en algunos consumidores de drogas y a partir de aquí cuáles son los tratamientos más adecuados.

### Diseño del estudio

Se trata de un estudio con cuatro grupos de participantes (participarán en total 60 personas) que serán seleccionadas en función de que tengan un trastorno por uso de cocaína y un trastorno depresivo primario o inducido de sustancias, (grupo de casos), o que no tengan ningún trastorno por uso de sustancias pero sí un trastorno depresivo primario (grupo de controles-1) y por último personas sin trastorno por uso de sustancias ni otros trastornos psiquiátricos (grupo controles-2). Una vez seleccionados los participantes en cada grupo se investigará las características clínicas de la depresión y su gravedad, las características de personalidad, las características personales de respuesta al estrés y evaluación del sistema de neurotransmisión serotoninérgico.

Los test funcionales se realizarán en la Unidad de Farmacología Humana d'Institut de Recerca del Parc Salut Mar

### En que consiste la participación

Su participación en este estudio implica: acudir a 5 visitas en nuestro centro:

- En la primera visita, que tendrá una duración aproximada de 3 horas, se le realizará una entrevista específica para una evolución psiquiátrica, un test de personalidad, una entrevista toxicológica y un análisis de drogas en orina. Se le dará información sobre una dieta baja en triptófano que deberá realizar el día antes de cada sesión.
- En la segunda visita se realizará el **test de depleción de triptófano**; para ello, se le citará una mañana a las 08:00 horas en ayunas; se le extraerá una muestra de

sangre y rellenará los cuestionarios correspondientes. Después, a las 09:00 horas se administrará al participante se le administrará una solución de aminoácidos (102,5 gr. en sesión de depleción y 105,5 gr. en sesión de no depleción) formada por:

- Una mezcla de aminoácidos presentada en forma de batido (con sabor similar a la grosella). Están incluidos los siguientes aminoácidos: alanina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, prolina, fenilalanina, serina, trionina, tirosina, valina y triptófano. En la condición de depleción no se incluirá el aminoácido triptófano.
- 18 cápsulas aproximadamente, en las que estarán incluidos los aminoácidos: metionina, arginina, cisteína (cistina).

Permanecerá en reposo y a las 3 y 5 horas se extraerá una segunda y tercera muestra de sangre y responderá de nuevo a los cuestionarios. Esta sangre se utilizará también para determinar los niveles de BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) y otros elementos bioquímicos relacionados con la depresión y el estrés. A las 4 horas y media se realizará un test de reconocimiento facial de caras informatizado.

A continuación se realizará la **evaluación de respuesta al estrés**: A través de una prueba llamada TSST (Test Trier Social) se le pedirá que realice un discurso de unos pocos minutos sobre un tema determinado (por ejemplo: la ropa que usa usted en invierno, los medios de transporte de su ciudad) y una prueba aritmética (sustracción de 7 en 7 desde 1135). Toda la prueba será evaluada por especialistas en comunicación no verbal y verbal y será grabado en vídeo. Se recogerá una muestra de sangre para detectar los niveles de cortisol y de otros elementos bioquímicos, además de realizar una serie de cuestionarios, antes y después de la prueba varias veces. La duración estimada de esta visita es de unas 7 horas.

- En la tercera visita se realizará una extracción de sangre para obtener parámetros plaquetares.
- En la cuarta visita se realizará exactamente el mismo protocolo que en la segunda visita. La diferencia entre la segunda y la tercera visita es que en la tercera visita el batido de la solución de aminoácidos (sí/no) contendrá triptófano (de forma aleatoria y ciega para ud y los evaluadores). Siendo los demás componentes del batido y de las cápsulas los mismos que en el segundo día.
- En la quinta visita se realizará una extracción de sangre para obtener parámetros plaquetares. También se realizará un hemograma final como control.

En relación a la solución de aminoácidos, es necesario aclarar que no es un fármaco sino un complejo de nutrientes esenciales que en nuestra alimentación diaria ingerimos. Es decir, los aminoácidos forman parte de las proteínas e ingerir. Una solución de 102,5- 105,5 gramos correspondería a comer un filete de 400 gramos (25 gramos de proteína por cada 100 gramos de carne aproximadamente) o un plato copioso de pasta con atún, tomate y queso. Para que se haga una idea, aquí tienen una tabla del contenido de aminoácidos de dichos alimentos:

#### Aminoácidos de carne de vacuno (mg en 100 gramos)

Alanina [mg]	1.222,00	Glicina [mg]	1.135,00	Prolina [mg]	888,00
Arginina [mg]	1.109,00	Histidina [mg]	609,00	Serina [mg]	774,00
Ac. aspártico [mg]	1.729,00	Isoleucina [mg]	914,00	Tirosina [mg]	609,00
Ac. glutámico [mg]	3.022,00	Leucina [mg]	1.497,00	Treonina [mg]	835,00
Cistina [mg]	209,00	Lisina [mg]	1.549,00	Triptófano [mg]	200,00
Fenilalanina [mg]	759,00	Metionina [mg]	461,00	Valina [mg]	1.001,00
		Hidroxiprolina [mg]	0,00		

#### Aminoácidos de pasta (mg en 100 gramos)

Alanina [mg]	393,00	Glicina [mg]	418,00	Prolina [mg]	1.401,00
--------------	--------	--------------	--------	--------------	----------

Arginina [mg]	487,00	Histidina [mg]	266,00	Serina [mg]	625,00
Ac. aspártico [mg]	567,00	Isoleucina [mg]	508,00	Tirosina [mg]	349,00
Ac. glutámico [mg]	4.640,00	Leucina [mg]	896,00	Treonina [mg]	354,00
Cistina [mg]	363,00	Lisina [mg]	269,00	Triptófano [mg]	168,00
Fenilalanina [mg]	632,00	Metionina [mg]	204,00	Valina [mg]	563,00
		Hidroxiprolina [mg]	0,00		

### Aminoácidos tomate (una cucharada grande)

Alanina [mg]	7,20	Glicina [mg]	7,20	Prolina [mg]	14,85
Arginina [mg]	7,65	Histidina [mg]	4,20	Serina [mg]	8,85
Ac. aspártico [mg]	19,95	Isoleucina [mg]	7,35	Tirosina [mg]	4,65
Ac. glutámico [mg]	73,80	Leucina [mg]	12,15	Treonina [mg]	6,15
Cistina [mg]	3,30	Lisina [mg]	7,05	Triptófano [mg]	2,25
Fenilalanina [mg]	8,55	Metionina [mg]	2,70	Valina [mg]	8,55
		Hidroxiprolina [mg]	0,00		

### Beneficios y riesgos de participar en este estudio

El beneficio de este estudio es profundizar en el conocimiento de la patología dual que afecta a un número importante de personas de modo que podamos mejorar su diagnóstico y tratamiento y prevención. Estos resultados beneficiaran en el futuro a la población de hombres y mujeres que sufren de patología dual. A corto plazo los resultados de este estudio no supondrán un beneficio directamente para Ud. que continuará siendo atendido por el equipo médico habitual.

Este estudio puede ayudar a identificar aspectos de la enfermedad dual. Nos ayudará a identificar aspectos ambientales, de personalidad y genéticos que contribuyan a descubrir nuevas posibilidades diagnósticas o terapéuticas. En el caso de que se desarrollara un nuevo tratamiento o test médico, el participante no recibiría ningún beneficio económico en el futuro.

Los riesgos de participar en este estudio clínico son mínimos o inexistentes. El test de depleción del triptófano no presenta efectos adversos destacables. El procedimiento de la extracción de sangre, en general no produce más molestias que algo de dolor, pudiendo aparecer morados o hematomas en la zona de la extracción de sangre. En casos excepcionales puede aparecer flebitis. La obtención de saliva no conlleva ningún riesgo. La muestra será destinada exclusivamente a estudiar los genes de interés para la investigación. Al tratarse de material genético debemos tener su consentimiento expreso para que le podamos extraer la muestra y almacenarla hasta su análisis.

### Aspectos éticos

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Parc Salut Mar de Barcelona.

### Garantía de participación voluntaria

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria y su decisión no afectará en ningún momento la asistencia sanitaria, actual o la que pueda precisar en el futuro, que esté recibiendo en la Unidad de Patología Dual o en la Unidad de Psiquiatría de Agudos; tampoco afectará su decisión en el caso de que esté participando en un estudio de investigación en la Unidad de Farmacología del IMIM. Además en el caso de que acepte participar en este estudio es Ud. libre de abandonarlo sin tener que dar explicaciones cuando lo desee, en cualquier

momento del mismo (en el caso de abandono del estudio se procederá a la destrucción inmediata de los datos recogidos para el estudio así como de las muestras sanguíneas almacenadas).

### **Garantía de confidencialidad**

Los investigadores de cada centro se responsabilizan de que en todo momento se mantenga la confidencialidad respecto a la identificación del participante, tanto en los datos clínicos como en las muestras de sangre. El nombre y los datos que permiten identificar al paciente solo constan en la historia clínica. Todos los datos de esta investigación quedarán archivados con un código que será el mismo que aparecerá a lo largo de todo el estudio (datos clínicos y muestras de sangre). Estos procedimientos, que se llaman de anonimización, están sujetos a la Ley orgánica 15/1999 del 13 de diciembre sobre protección de datos de carácter personal.

### **¿Qué hacen los investigadores con los datos que recogen?**

Los datos se guardan en ficheros en papel o informáticos. Como ya hemos comentado previamente a cada participante se le adjudica un código, de manera que no aparezca ni su nombre ni apellido y se mantenga la confidencialidad. Con estos datos se realizarán análisis estadísticos para relacionar los resultados clínicos y de los cuestionarios con los resultados de los análisis genéticos. Finalmente los resultados se publicarán en revistas científicas. Cada vez que los investigadores planteen un nuevo proyecto, este tendrá que ser evaluado por el Comité de Ética de cada centro.

### **¿Qué hacen los investigadores con las muestras de sangre?**

La muestra de sangre se procesa en el laboratorio para separar el plasma de las células. El plasma se guarda congelado para hacer posteriormente la determinación de niveles plasmáticos de BDNF, triptófano, cortisol, alfa-amilasa y determinaciones genéticas e inmunológicas. También se obtendrán de las muestras parámetros plaquetares. En el caso de que la muestra obtenida fuera insuficiente se le solicitaría una nueva muestra o se aplicarían técnicas de amplificación en el laboratorio. Este material podrá ser compartido con otros grupos de investigación de otros centros públicos o centros de investigación privados, españoles o extranjeros, procedimiento que siempre se realizará bajo las normas de seguridad y confidencialidad necesarias. Si se observase en el análisis de su muestra algún resultado con significación clínica, como paciente será debidamente informado/a.

Ud. Deberá firmar una hoja de consentimiento informado específica para muestras genéticas y puede realizar cualquier pregunta o exponer sus dudas con relación al estudio.

Los investigadores del estudio están a su disposición para contestarlas, ahora y a lo largo de los tres años del estudio. Puede Ud. encontrarlos en las siguientes direcciones y teléfonos:

Investigadora	Dra. Marta Torrens Mèlich
Centro	CAS Barceloneta (Hospital del Mar)
Señas	Paseo Marítimo 25-29 08003 Barcelona
Teléfono de contacto	932 483 175

Técnico investigación	de Rocio Rodriguez Minguela
Centro	
Señas	
Teléfono de contacto	93160449 / mrodriguez2@imim.es

---

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Título del proyecto de investigación: "**Bases neurobiológicas de la depresión inducida por sustancias de abuso**"

Código: NEURODEP

Version 2, fecha 13-12-2010

Nº Referencia CEIC-PSMAR: 2009/3494/I

Yo, (nombre y apellidos)

-----

He leído la hoja de información que se me ha entregado  
He podido hacer preguntas sobre el estudio  
He recibido suficiente información sobre el estudio  
He hablado con (nombre del investigador):

-----

Comprendo que mi participación es voluntaria.  
Comprendo que puedo retirarme del estudio:  
1º Cuando quiera  
2º Sin tener que dar explicaciones  
3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Fecha

Firma del participante

Fecha

Firma del investigador

**Proyecto de investigación: “Bases neurobiológicas de la depresión inducida por sustancias de abuso”**

Código: NEURODEP

Version 2, fecha 13-12-2010

Nº Referencia CEIC-PSMAR: 2009/3494/I

Grup de Recerca en Trastorns per Ús de Substàncies- Programa d'Addiccions.  
Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions- Parc de Salut MAR de Barcelona  
Unitat de Farmacologia Humana i Neurociències. IMIM- Parc de Salut MAR de Barcelona

**CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO DEL ESTUDIO GENÉTICO**

En este estudio se propone recoger una muestra de sangre que se destinará exclusivamente a estudiar los genes de interés relacionados con la depresión y la dependencia de sustancias. Al tratarse de material genético, debemos tener su consentimiento expreso para que le podamos extraer la muestra y almacenarla hasta su análisis. Teniendo en cuenta la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, debe saber que:

- La sangre que Ud. nos donará sólo se utilizará para estudiar el genotipo de genes relacionados con mecanismos de la adicción y la depresión citados. No se utilizará para otro propósito y sólo tendrán acceso a estos datos miembros del equipo investigador.
- La realización de la extracción, análisis y conservación de la muestra se efectuará en dependencias del IMIM-Hospital del Mar.
- Este material genético será almacenado un máximo de 15 años y podrá utilizarse en un futuro si los avances técnicos permiten profundizar en aspectos neurocognitivos de estos mecanismos o aspectos fármaco/toxicológicos del consumo de drogas. Una vez que decida participar, también debe saber que es libre de abandonar el estudio en cualquier momento del mismo, por lo tanto puede solicitar en cualquier momento que su muestra sea retirada y destruida sin necesidad de proporcionar ninguna explicación. En caso de revocación de la donación existe el compromiso de destrucción de la muestra biológica. De no existir dicha revocación se procedería a su destrucción tras la finalización del estudio autorizado o, en su caso, transcurrido el tiempo máximo de almacenamiento (con independencia de que se hubiesen realizado o no los estudios autorizados).
- Los datos genéticos de carácter personal se conservarán durante un periodo mínimo de 5 años desde la fecha de su obtención, transcurrido el cual usted podrá solicitar su cancelación.
- Este estudio sólo tiene como finalidad la investigación. Se garantizan por tanto la confidencialidad de los datos personales del participante según la Ley orgánica 15/99 del 13 de diciembre sobre protección de datos de carácter personal. Todos los datos de esta investigación quedarán archivados con un código que será el mismo que aparecerá a lo largo el estudio (datos clínicos y muestras de sangre).
- En opinión de los investigadores los resultados del genotipo del participante no tienen una utilidad médica específica. Por este motivo no se cree que esta información sea relevante para la salud del participante y no se le informará de los resultados. Ahora bien, si se sospecha que los posibles descubrimientos pueden tener relevancia para su salud, se le da la oportunidad de obtener información de los mismos y se le ofrecerá consejo genético tras los análisis. Para ello, ponga una cruz en la casilla correspondiente a su decisión:

Deseo ser informado sobre si las muestras genéticas son relevantes para mi

Salud.

No deseo ser informado sobre si las muestras genéticas son relevantes para mi salud.

Yo, (nombre y apellidos)

**He leído esta información, he podido consultar mis dudas, comprendo los objetivos del estudio y lo que comporta participar en éste y consiento que se me realice la extracción de sangre para la determinación de genotipos relacionados con aspectos farmacológicos y toxicológicos del consumo de drogas.**

\_\_\_\_\_  
Nombre y apellidos del participante      Fecha      Firma      \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nombre y apellidos del investigador      Fecha      Firma      \_\_\_\_\_

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Parc Salut Mar de Barcelona (CEIC-PSMAR).

## **B. Proyecto de investigación de título: “Bases neurobiológicas de la depresión inducida por sustancias de abuso: NEURODEP-2”**

Código: NEURODEP-2

Nº Referencia CEIC-PSMAR: 2012/4751/I

Grup de Recerca en Trastorns per Ús de Substàncies- Programa d'Addiccions.  
 Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions- Parc de Salut MAR de Barcelona  
 Unitat de Farmacologia Humana i Neurociències. IMIM- Parc de Salut MAR de Barcelona

### **Hoja de información y consentimiento para los participantes**

Los trastornos por el consumo de sustancias son unas enfermedades que afectan a un elevado número de personas de la población general. Sus manifestaciones clínicas, su evolución y pronóstico son variables y sus causas desconocidas. Se sabe que intervienen factores de tipo genético y factores de tipo ambiental.

Además, muchas personas con problemas por consumo de sustancias presentan otros problemas psiquiátricos asociados. El más frecuente es la depresión. En estos pacientes que presentan depresión y adicción es más difícil el tratamiento de ambas enfermedades y empeora el pronóstico.

El estudio en el que le invitamos a participar tiene por objetivo profundizar el conocimiento de la depresión que aparece en pacientes con consumo de sustancias. Pensamos que esta asociación puede relacionarse tanto con efectos de la propia droga como con una sensibilidad especial de la persona. Por ello queremos realizar diferentes pruebas que nos permitan avanzar en las causas por las que aparece la depresión en algunos consumidores de drogas y a partir de aquí cuáles son los tratamientos más adecuados.

#### **Diseño del estudio**

Se trata de un estudio con cuatro grupos de participantes (participarán en total 40 personas) que serán seleccionadas en función de que tengan un trastorno por uso de cocaína sin ningún trastorno depresivo primario o inducido de sustancias, o que no tengan ningún trastorno por uso de sustancias pero sí un trastorno depresivo primario. Una vez seleccionados los participantes en cada grupo se investigará las características clínicas de la depresión y su gravedad, las características de personalidad, las características personales de respuesta al estrés y evaluación del sistema de neurotransmisión serotoninérgico.

Los test funcionales se realizaran en la Unidad de Farmacología Humana d'Institut de Recerca del Parc Salut Mar

#### **En que consiste la participación**

Su participación en este estudio implica: acudir a 5 visitas en nuestro centro:

- En la primera visita, que tendrá una duración aproximada de 3 horas, se le realizará una entrevista específica para una evolución psiquiátrica, un test de personalidad, una entrevista toxicológica y un análisis de drogas en orina. Se le dará información sobre una dieta baja en triptófano que deberá realizar el día antes de cada sesión.
- En la segunda visita se realizará el **test de depleción de triptófano**; para ello, se le citará una mañana a las 08:00 horas en ayunas; se le extraerá una muestra de sangre y rellenará los cuestionarios correspondientes. Después, a las 09:00 horas se administrará al participante se le administrará una solución de aminoácidos (102,5 gr. en sesión de depleción y 105, 5 gr. en sesión de no depleción) formada por:
  - Una mezcla de aminoácidos presentada en forma de batido (con sabor similar a la grosella). Están incluidos los siguientes aminoácidos: alanina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, prolina, fenilalanina, serina, trionina, tirosina, valina y triptófano. En la condición de depleción no se incluirá el aminoácido triptófano.

- 18 cápsulas aproximadamente, en las que estarán incluidos los aminoácidos: metionina, arginina, cisteína (cistina).

Permanecerá en reposo y a las 3 y 5 horas se extraerá una segunda y tercera muestra de sangre y responderá de nuevo a los cuestionarios. Esta sangre se utilizará también para determinar los niveles de BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) y otros elementos bioquímicos relacionados con la depresión y el estrés. A las 4 horas y media se realizará un test de reconocimiento facial de caras informatizado.

A continuación se realizará la **evaluación de respuesta al estrés**: A través de una prueba llamada TSST (Test Trier Social) se le pedirá que realice un discurso de unos pocos minutos sobre un tema determinado (por ejemplo: la ropa que usa usted en invierno, los medios de transporte de su ciudad) y una prueba aritmética (sustracción de 7 en 7 desde 1135). Toda la prueba será evaluada por especialistas en comunicación no verbal y verbal y será grabado en vídeo. Se recogerá una muestra de sangre para detectar los niveles de cortisol y de otros elementos bioquímicos, además de realizar una serie de cuestionarios, antes y después de la prueba varias veces. La duración estimada de esta visita es de unas 7 horas.

- En la tercera visita se realizará una extracción de sangre para obtener parámetros plaquetares.
- En la cuarta visita se realizará exactamente el mismo protocolo que en la segunda visita. La diferencia entre la segunda y la tercera visita es que en la tercera visita el batido de la solución de aminoácidos (sí/no) contendrá triptófano (de forma aleatoria y ciega para ud y los evaluadores). Siendo los demás componentes del batido y de las cápsulas los mismos que en el segundo día.
- En la quinta visita se realizará una extracción de sangre para obtener parámetros plaquetares. También se realizará un hemograma final como control.

En relación a la solución de aminoácidos, es necesario aclarar que no es un fármaco sino un complejo de nutrientes esenciales que en nuestra alimentación diaria ingerimos. Es decir, los aminoácidos forman parte de las proteínas e ingerir. Una solución de 102, 5- 105, 5 gramos correspondería a comer un filete de 400 gramos (25 gramos de proteína por cada 100 gramos de carne aproximadamente) o un plato copioso de pasta con atún, tomate y queso. Para que se haga una idea, aquí tienen una tabla del contenido de aminoácidos de dichos alimentos:

#### Aminoácidos de carne de vacuno (mg en 100 gramos)

Alanina [mg]	1.222,00	Glicina [mg]	1.135,00	Prolina [mg]	888,00
Arginina [mg]	1.109,00	Histidina [mg]	609,00	Serina [mg]	774,00
Ac. aspártico [mg]	1.729,00	Isoleucina [mg]	914,00	Tirosina [mg]	609,00
Ac. glutámico [mg]	3.022,00	Leucina [mg]	1.497,00	Treonina [mg]	835,00
Cistina [mg]	209,00	Lisina [mg]	1.549,00	Triptófano [mg]	200,00
Fenilalanina [mg]	759,00	Metionina [mg]	461,00	Valina [mg]	1.001,00
		Hidroxiprolina [mg]	0,00		

#### Aminoácidos de pasta (mg en 100 gramos)

Alanina [mg]	393,00	Glicina [mg]	418,00	Prolina [mg]	1.401,00
Arginina [mg]	487,00	Histidina [mg]	266,00	Serina [mg]	625,00
Ac. aspártico [mg]	567,00	Isoleucina [mg]	508,00	Tirosina [mg]	349,00
Ac. glutámico [mg]	4.640,00	Leucina [mg]	896,00	Treonina [mg]	354,00
Cistina [mg]	363,00	Lisina [mg]	269,00	Triptófano [mg]	168,00
Fenilalanina [mg]	632,00	Metionina [mg]	204,00	Valina [mg]	563,00

Hidroxi prolina [mg]	0,00
----------------------	------

### Aminoácidos tomate (una cucharada grande)

Alanina [mg]	7,20	Glicina [mg]	7,20	Prolina [mg]	14,85
Arginina [mg]	7,65	Histidina [mg]	4,20	Serina [mg]	8,85
Ac. aspártico [mg]	19,95	Isoleucina [mg]	7,35	Tirosina [mg]	4,65
Ac. glutámico [mg]	73,80	Leucina [mg]	12,15	Treonina [mg]	6,15
Cistina [mg]	3,30	Lisina [mg]	7,05	Triptófano [mg]	2,25
Fenilalanina [mg]	8,55	Metionina [mg]	2,70	Valina [mg]	8,55
		Hidroxi prolina [mg]	0,00		

### Beneficios y riesgos de participar en este estudio

El beneficio de este estudio es profundizar en el conocimiento de la patología dual que afecta a un número importante de personas de modo que podamos mejorar su diagnóstico y tratamiento y prevención. Estos resultados beneficiaran en el futuro a la población de hombres y mujeres que sufren de patología dual. A corto plazo los resultados de este estudio no supondrán un beneficio directamente para Ud. que continuará siendo atendido por el equipo médico habitual.

Este estudio puede ayudar a identificar aspectos de la enfermedad dual. Nos ayudará a identificar aspectos ambientales, de personalidad y genéticos que contribuyan a descubrir nuevas posibilidades diagnósticas o terapéuticas. En el caso de que se desarrollara un nuevo tratamiento o test médico, el participante no recibiría ningún beneficio económico en el futuro.

Los riesgos de participar en este estudio clínico son mínimos o inexistentes. El test de depleción del triptófano no presenta efectos adversos destacables. El procedimiento de la extracción de sangre, en general no produce más molestias que algo de dolor, pudiendo aparecer morados o hematomas en la zona de la extracción de sangre. En casos excepcionales puede aparecer flebitis. La obtención de saliva no conlleva ningún riesgo. La muestra será destinada exclusivamente a estudiar los genes de interés para la investigación. Al tratarse de material genético debemos tener su consentimiento expreso para que le podamos extraer la muestra y almacenarla hasta su análisis.

### Aspectos éticos

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Parc Salut Mar de Barcelona.

### Garantía de participación voluntaria

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria y su decisión no afectará en ningún momento la asistencia sanitaria, actual o la que pueda precisar en el futuro, que esté recibiendo en la Unidad de Patología Dual o en la Unidad de Psiquiatría de Agudos; tampoco afectará su decisión en el caso de que esté participando en un estudio de investigación en la Unidad de Farmacología del IMIM. Además en el caso de que acepte participar en este estudio es Ud. libre de abandonarlo sin tener que dar explicaciones cuando lo desee, en cualquier momento del mismo (en el caso de abandono del estudio se procederá a la destrucción inmediata de los datos recogidos para el estudio así como de las muestras sanguíneas almacenadas).

### **Garantía de confidencialidad**

Los investigadores de cada centro se responsabilizan de que en todo momento se mantenga la confidencialidad respecto a la identificación del participante, tanto en los datos clínicos como en las muestras de sangre. El nombre y los datos que permiten identificar al paciente solo constan en la historia clínica. Todos los datos de esta investigación quedarán archivados con un código que será el mismo que aparecerá a lo largo de todo el estudio (datos clínicos y muestras de sangre). Estos procedimientos, que se llaman de anonimización, están sujetos a la Ley orgánica 15/1999 del 13 de diciembre sobre protección de datos de carácter personal.

### **¿Qué hacen los investigadores con los datos que recogen?**

Los datos se guardan en ficheros en papel o informáticos. Como ya hemos comentado previamente a cada participante se le adjudica un código, de manera que no aparezca ni su nombre ni apellido y se mantenga la confidencialidad. Con estos datos se realizarán análisis estadísticos para relacionar los resultados clínicos y de los cuestionarios con los resultados de los análisis genéticos. Finalmente los resultados se publicarán en revistas científicas. Cada vez que los investigadores planteen un nuevo proyecto, este tendrá que ser evaluado por el Comité de Ética de cada centro.

### **¿Qué hacen los investigadores con las muestras de sangre?**

La muestra de sangre se procesa en el laboratorio para separar el plasma de las células. El plasma se guarda congelado para hacer posteriormente la determinación de niveles plasmáticos de BDNF, triptófano, cortisol, alfa-amilasa y determinaciones genéticas e inmunológicas. También se obtendrán de las muestras parámetros plaquetares. En el caso de que la muestra obtenida fuera insuficiente se le solicitaría una nueva muestra o se aplicarían técnicas de amplificación en el laboratorio. Este material podrá ser compartido con otros grupos de investigación de otros centros públicos o centros de investigación privados, españoles o extranjeros, procedimiento que siempre se realizará bajo las normas de seguridad y confidencialidad necesarias. Si se observase en el análisis de su muestra algún resultado con significación clínica, como paciente será debidamente informado/a.

Ud. Deberá firmar una hoja de consentimiento informado específica para muestras genéticas y puede realizar cualquier pregunta o exponer sus dudas con relación al estudio.

Los investigadores del estudio están a su disposición para contestarlas, ahora y a lo largo de los tres años del estudio. Puede Ud. encontrarlos en las siguientes direcciones y teléfonos:

Investigadora	Dra. Marta Torrens Mèlich
Centro	CAS Barceloneta (Hospital del Mar)
Señas	Paseo Marítimo 25-29 08003 Barcelona
Teléfono de contacto	932 483 175

Técnico	de	Rocío Rodríguez Minguela
investigación		
Centro		
Señas		
Teléfono de contacto		93160449 / mrodriguez2@imim.es

---

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Título del proyecto de investigación: “**Bases neurobiológicas de la depresión inducida por sustancias de abuso: NEURODEP-2**”

Código: NEURODEP-2

Nº Referencia CEIC-PSMAR: 2012/4751/I

Yo, (nombre y apellidos)

-----

He leído la hoja de información que se me ha entregado

He podido hacer preguntas sobre el estudio

He recibido suficiente información sobre el estudio

He hablado con (nombre del investigador):

-----

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Fecha

Firma del participante

Fecha

Firma del investigador

**Proyecto de investigación: “Bases neurobiológicas de la depresión inducida por sustancias de abuso: NEURODEP-2”**

Código: NEURODEP-2

Nº Referencia CEIC-PSMAR: 2012/4751/I

Grup de Recerca en Trastorns per Ús de Substàncies- Programa d'Addiccions.  
Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions- Parc de Salut MAR de Barcelona  
Unitat de Farmacologia Humana i Neurociències. IMIM- Parc de Salut MAR de Barcelona

**CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO DEL ESTUDIO GENÉTICO**

En este estudio se propone recoger una muestra de sangre que se destinará exclusivamente a estudiar los genes de interés relacionados con la depresión y la dependencia de sustancias. Al tratarse de material genético, debemos tener su consentimiento expreso para que le podamos extraer la muestra y almacenarla hasta su análisis. Teniendo en cuenta la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, debe saber que:

- La sangre que Ud. nos donará sólo se utilizará para estudiar el genotipo de genes relacionados con mecanismos de la adicción y la depresión citados. No se utilizará para otro propósito y sólo tendrán acceso a estos datos miembros del equipo investigador.
- La realización de la extracción, análisis y conservación de la muestra se efectuará en dependencias del IMIM-Hospital del Mar.
- Este material genético será almacenado un máximo de 15 años y podrá utilizarse en un futuro si los avances técnicos permiten profundizar en aspectos neurocognitivos de estos mecanismos o aspectos fármaco/toxicológicos del consumo de drogas. Una vez que decida participar, también debe saber que es libre de abandonar el estudio en cualquier momento del mismo, por lo tanto puede solicitar en cualquier momento que su muestra sea retirada y destruida sin necesidad de proporcionar ninguna explicación. En caso de revocación de la donación existe el compromiso de destrucción de la muestra biológica. De no existir dicha revocación se procederá a su destrucción tras la finalización del estudio autorizado o, en su caso, transcurrido el tiempo máximo de almacenamiento (con independencia de que se hubiesen realizado o no los estudios autorizados).
- Los datos genéticos de carácter personal se conservarán durante un periodo mínimo de 5 años desde la fecha de su obtención, transcurrido el cual usted podrá solicitar su cancelación.
- Este estudio sólo tiene como finalidad la investigación. Se garantizan por tanto la confidencialidad de los datos personales del participante según la Ley orgánica 15/99 del 13 de diciembre sobre protección de datos de carácter personal. Todos los datos de esta investigación quedarán archivados con un código que será el mismo que aparecerá a lo largo del estudio (datos clínicos y muestras de sangre).
- En opinión de los investigadores los resultados del genotipo del participante no tienen una utilidad médica específica. Por este motivo no se cree que esta información sea relevante para la salud del participante y no se le informará de los resultados. Ahora bien, si se sospecha que los posibles descubrimientos pueden tener relevancia para su salud, se le da la oportunidad de obtener información de los mismos y se le ofrecerá consejo genético tras los análisis. Para ello, ponga una cruz en la casilla correspondiente a su decisión:

Deseo ser informado sobre si las muestras genéticas son relevantes para mi Salud.

No deseo ser informado sobre si las muestras genéticas son relevantes para mi salud.

Yo, (nombre y apellidos)

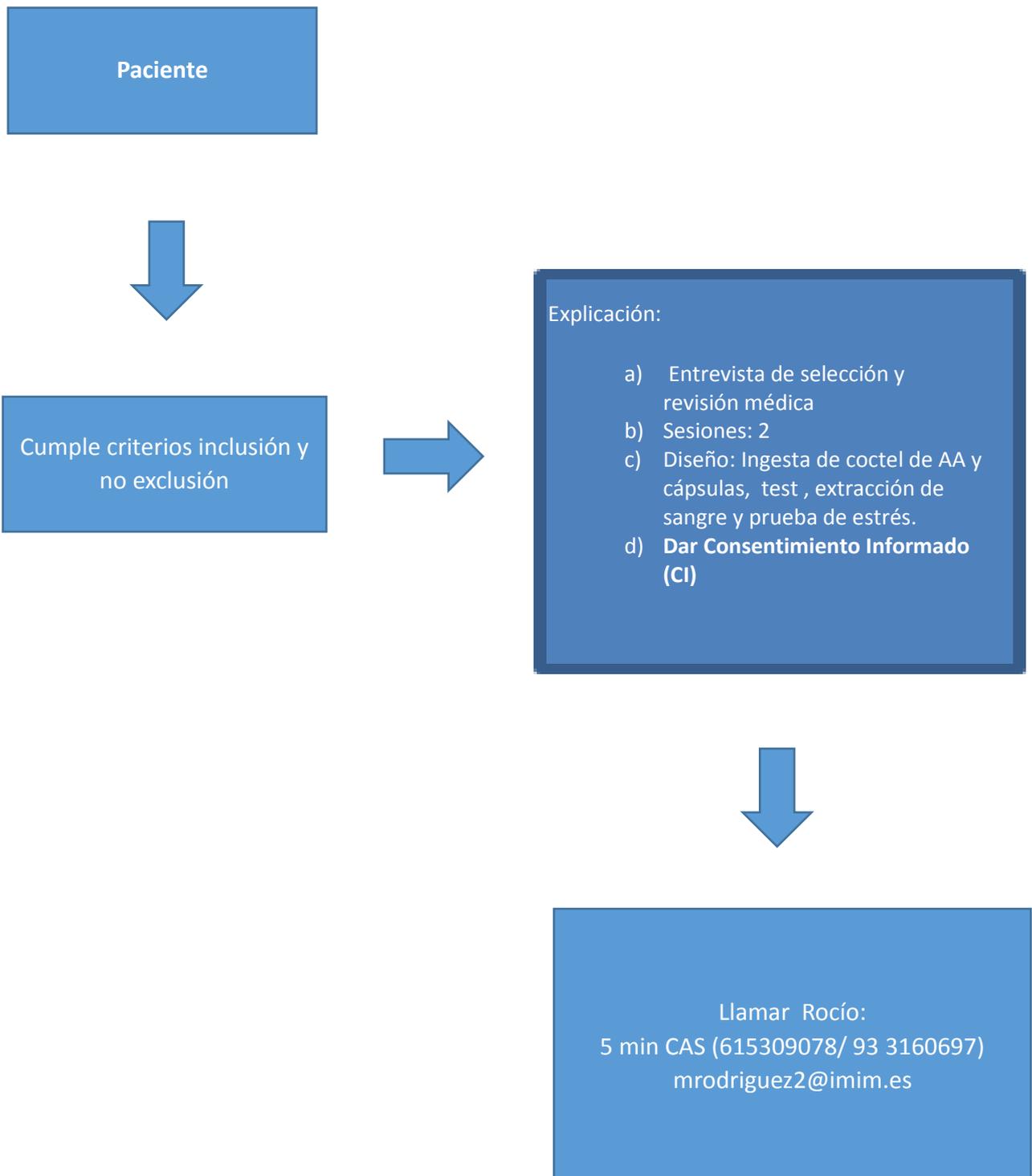
**He leído esta información, he podido consultar mis dudas, comprendo los objetivos del estudio y lo que comporta participar en éste y consiento que se me realice la extracción de sangre para la determinación de genotipos relacionados con aspectos farmacológicos y toxicológicos del consumo de drogas.**

\_\_\_\_\_  
Nombre y apellidos del participante      Fecha      Firma      \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nombre y apellidos del investigador      Fecha      Firma      \_\_\_\_\_

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Parc Salut Mar de Barcelona (CEIC-PSMAR).

## 12.2.1 Anexo Planning captación





## 12.3 ANEXO 3. DIETA BAJA EN TRIPTÓFANO

### Estudio NEURO-DEP. Dieta

Como le hemos informado, los participantes en el Estudio NEURO-DEP deben cumplir dos requisitos para poder participar en las dos sesiones experimentales del estudio:

1. Hacer una dieta especial el día anterior a las sesiones experimentales
2. Acudir en ayunas las mañana de las sesiones experimentales

La dieta especial consiste en que existen alimentos permitidos y prohibidos durante esas 24 horas previas a las dos sesiones.

Por favor lea atentamente los alimentos permitidos y prohibidos y elija los alimentos necesarios en su caso teniendo en cuenta las cantidades permitidas.

**Alimentos permitidos:** Café, aceite, azúcar cualquier verdura (100g/2 veces en el día) (excepto berros, calabaza y espinacas) y fruta (se recomienda manzana, naranja, sandía, melón). Arroz y pasta en poca cantidad (máximo 30g/ración en un día), infusiones. Queso blanco de Burgos (cantidad que se quiera).

**Alimentos prohibidos:** Huevos, lácteos – leche, quesos y yogures (sólo se permite leche en cantidad inferior a 100ml/día, y queso de Burgos)-, carne, pescado, soja (planta, harina y leche), legumbres, cereales integrales (pasta integral, arroz integral), frutos secos. Plátano, fresa, dátiles, aguacate, chocolate o cacao. PAN. Alcohol (cerveza, vino, destilados).

Le proponemos un ejemplo de una dieta que contiene los alimentos permitidos

### Dieta

#### Desayuno:

Café con leche entera (**100ml de leche** = medio vaso) + 10g de azúcar

2 piezas de fruta o 5 galletas tipo maría (Prohibido integrales o tipo digestive)

**¡Atención!** No exceder la cantidad de leche recomendada.

#### Comida:

1º Elegir entre

- Verduras (100g) como por ejemplo judía verde, patata, espárragos blancos con aceite, vinagre, ajo o especias al gusto. No salsas.
- Puré de patata (80g de patata cocida)

2º Arroz/Pasta (30g) con tomate (30g).

Postre: 1 pieza de fruta (200g) o gelatina de sabores (1/2=40g)

#### Merienda:

1 pieza de fruta (200g)

Zumo de fruta/ Infusión o café solo. Un trozo de queso de Burgos. Ningún otro queso

#### Cena:

Ensalada: lechuga (100g), tomate (75g), maíz (30g), queso de Burgos y aceitunas la cantidad que se desee, Aceite y vinagre

Café con azúcar (10g).o zumo de fruta.

Es necesario tomar la cantidad recomendada y recuerde es muy importante. **NO tomar ningún alimento prohibido y llegar en AYUNAS el día del estudio.**

**Muchas gracias por su colaboración**

## 12.4 ANEXO 4. PROTOCOLO PRUEBA DE ESTRÉS TEST TRIER SOCIAL (TTS)

### ¿Qué es la prueba de estrés TTS?

Es una prueba de estrés agudo que consta de dos tareas: una es “Hablar en público” (HP) y la otra, una tarea aritmética. El Test se inicia al recibir el sujeto las instrucciones que debe hablar delante de un panel de personas sobre un tema concreto (sus vacaciones/película-libro favorito) y tiene para ello 5 minutos de preparación. Después siguen 3 minutos de HP (delante del panel y grabado en video) e inmediatamente después se inician los 5 minutos de tarea aritmética (sustracción serial de un número de dos cifras sobre otro de cuatro cifras).

#### Participantes:

- Sujeto experimental
- Investigador: Encargado de dar las instrucciones al sujeto experimental.
- 2 evaluadores: Rellenarán durante la prueba de HP la ficha correspondiente a la comunicación no verbal del sujeto
- 1 evaluador-cámara: Encargado de transportar, colocar en el lugar correspondiente (anexo 2), encender, y cuando se acabe la prueba aritmética, recoger la cámara. También, rellenará durante la prueba de HP la ficha correspondiente a la comunicación no verbal del sujeto.

#### Setting:

El sujeto experimental estará situado en una camilla en posición sentada con el manguito de presión colocado.

Entrará el investigador en su plano visual. Colocándose en la esquina izquierda de la camilla (lugar que ocupará a lo largo de la prueba, anexo 2). Relata las instrucciones del TTS (anexo 1) enciende el timer (5') y desaparece, dejando pensar al sujeto.

Cuando quedan 30" en el timer volverá a entrar y se colocará en su lugar. Cuando se acabe el tiempo, llamará a los evaluadores (y cámara-evaluador). Estos entrarán y se colocarán en su lugar alrededor de la camilla (ver anexo 2). Después de corroborar con el evaluador-cámara que está todo listo, el investigador comenzará a dar las instrucciones de la tarea “Hablar en público”. Colocará el tiempo en el timer (3'), y cuando acabe la prueba, se tomarán las constantes vitales.

Durante HP, los evaluadores mirarán atentamente con cara hierática al sujeto experimental, sin interactuar con él y rellenarán las preguntas de su plantilla (anexo 3).

El investigador relatará las instrucciones de la prueba aritmética y pondrá en el timer 5'. Durante la tarea, los evaluadores continuarán mirando con cara hierática y simularán que apuntan en su plantilla (solo es rellenada durante la tarea HP). Tras la prueba, en cuanto suene el timer los evaluadores y el evaluador-cámara se irán de la sala, y mientras, se tomarán nuevamente las constantes vitales/extracción de sangre.

Aspectos a tener en cuenta en relación a los evaluadores:

- Cumplir la posición asignada (anexo 2) alrededor de la camilla.
- En cada sesión los evaluadores deben ser distintos y han de haber realizado alguna vez ese rol o lo han visto desarrollar una vez mínimo. También se han de haber leído y entendido este protocolo.
- Siempre tiene que haber al menos un hombre como evaluador- investigador si es posible.
- Siempre hay un evaluador al que se le asigna la cámara y se encarga de transportarla, colocarla, encenderla, y cuando se acabe la prueba aritmética, recogerla.
- 

**Guion investigador prueba de estrés:**

*Instrucciones: Entra en escena colocándose en el lugar asignado (esquina superior izquierda).*

Dice:

- Soy \_\_\_\_\_, tu investigador para la prueba de estrés. Esta va a consistir en 2 actividades:

La primera consistirá en que pienses tu película/libro-favorito (*si el paciente no tiene, está permitido series o concursos de TV*)/ tus mejores vacaciones (*o las que más recuerdes, en el caso de que el paciente no tenga mejores vacaciones*) y la segunda es una tarea de aritmética que te explicaré más adelante.

¿De qué nos vas a hablar? (Título del libro-pelicula/ o vacaciones). De acuerdo, a partir de ahora tendrás cinco minutos para pensar en ello y recuerda que nos lo tendrás que explicar a mí y a otros evaluadores. Y serás grabado en video. Si te quedas en blanco o no sabes qué decir no pasa nada, cuando te surja vuelves a hablar o esperaremos a que se termine el tiempo.

*Instrucciones: Timer= 5 minutos, cuando quedan 30 segundos entra en la sala y se coloca en su sitio. Suena el timer y el investigador dice:*

Los evaluadores, ¡pueden pasar!

*Instrucciones: Espera que estén bien colocados y la cámara encendida (le avisa el evaluador-cámara). Y dice:*

- Bien, tienes 3 minutos para contarnos su \_\_\_\_\_. Si te quedas en blanco o no sabes q decir no pasa nada, cuando te surja vuelves a hablar o esperaremos a que se termine el tiempo.

*Instrucciones: Timer= 3 minutos. Cuando se acaba el tiempo, esperar a que la persona que toma las constantes vitales, te diga que puedes continuar. A continuación investigador dice:*

En relación a la tarea de aritmética tendrás que restar desde 3164/2043 de 17 en 17 durante 5 minutos. Si te equivocas, te lo señalaré y volverás a empezar. No está permito contar con los dedos ni cerrar los ojos. ¿De acuerdo?.

A partir de ahora tienes 5 minutos: 3164

---

*Instrucciones: Poner timer= 5 minutos. Cada vez que el sujeto experimental se equivoque, se lo señalará: te has equivocado, vuelve a empezar, 3164/2043. Si el sujeto durante la sustracción serial se queda callado esperando respuesta del investigador. Este le dirá: ¡continúa!*

*Cuando se acabe el tiempo, se marchará inmediatamente después de los evaluadores y del evaluador- cámara.*

Aspectos a tener en cuenta como investigador:

- No entrar en un diálogo con el sujeto experimental. Si no entiende las instrucciones repetírselas de forma más sencilla.
- Si el sujeto experimental se niega a realizar alguna de las dos tareas. Animar una vez a que el sujeto experimental lo intente con la siguiente frase:  
*Lo importante de la tarea no es hacerla bien o mal si no intentarla, con eso nos vale. Si el paciente se niega, el investigador continuara con la actitud de evaluación hasta que se acabe le tiempo. No le dará más instrucciones ni dialogará.*
- Si el sujeto experimental llora durante la sesión, el investigador le alcanzará los pañuelos pero ni le consolará, ni establecerá dialogo con él durante la sesión experimental, más allá de las instrucciones señaladas para cada tarea.



### 13 BIBLIOGRAFÍA

Abed, A., Minaiyan, M., Safaei A., & Taheri, D. (2013). Effect of diazepam on severity of acute pancreatitis: possible involvement of peripheral benzodiazepine receptors. *ISRN Gastroenterology*, 2013, 484128.

Alexander, J. K., Hillier, A., Smith, R. M., Tivarus, M. E., & Beversdorf, D. Q. (2007). Beta-adrenergic modulation of cognitive flexibility during stress. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(3), 468-78.

Afshar, M., Knapp C. M., Sarid-Segal, O., Devine, E., Colaneri, L. S., Tozier, L., et al. (2012). The efficacy of Mirtazapine in the treatment of cocaine dependence with comorbid depression. *American Journal of Drug Alcohol Abuse*, 38, 181-86.

Agid, O., Kohn, Y., & Lerer, B. (2000). Environmental stress and psychiatric illness. *Biomedicine Pharmacotherapy*, 54(3), 135-41.

Aharanovich, E., Liu, X., Nunes, E., & Hasin, D. (2002). Suicide attempts in substance abusers: Effects of major depression in relation to substance use disorders. *American Journal of Psychiatry*, 159(9), 600-02.

Aharanovich, E., Hasin, D. S., Brooks, A. C., Liu, X., Bisaga, A., & Nunes, E. V. (2006). Cognitive deficits predict low treatment retention in cocaine dependent patients. *Drug and Alcohol Dependence*, 81(3), 313-22.

Ahrens, T., Deuchsle, M., Krumm, B., Van der Pompe, G., Den Boer, J. A., & Lederbogen, F. (2008). Pituitary-adrenal and sympathetic nervous system responses to stress in women remitted from recurrent major depression. *Psychosomatic Medicine Journal*, 70(4), 461-67.

Ahs, F., Sollers, J. J., Furmark, T., Fredrikson, M., & Thayer, J. F. (2009). High-frequency heart rate variability and cortico-striatal activity in men and women with social phobia. *Neuroimage*, 47(3), 815-20.

Almeida, R. F., Thomazi, A. P., Godinho, G. F., Saute, J. A, Wofchuk, S. T., Souza, D. O., et al. (2010). Effects of depressive-like behavior of rats on brain glutamate uptake. *Neurochemical Research*, 35(8), 1164-171.

American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. (4ª Ed. TR) Washington DC: American Psychiatric press.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5ª Ed.) Washington DC: American Psychiatric press.

Andrews, J., & Pruessner, J. C. (2013). The combined propranolol/TSST paradigma new method for psychoneuroendocrinology. *PLoS One*, 8(2), e57567.

Anisman, H. (2002). Stress, immunity, cytokines and depression. *Acta Neuropsychiatrica*, 14, 251–61.

Araos, P., Vergara-Moragues, E., Pedraz, M., Pavón, F. J., Compos cloute, R., Calado, M., y col. (2014). Comorbilidad psicopatológica en consumidores de cocaína en tratamiento ambulatorio. *Adicciones*, 26(1), 15-26.

Arborelius, L., Owens, M. J., Plotsky, P. M., & Nemeroff, C. B. (1999). The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *Journal of Endocrinology*, 160(1), 1-12.

Arch, J.J., Brown, K. W., Dean, J. D., Landy, L.N, Brown, D. K., & Laudenslager, M. L. (2014). Self-compassion training modulates alpha-amylase, heart rate variability, and subjective responses to social evaluative threat in women. *Psychoneuroendocrinology*, 42, 49-58.

Armario, A. (2010). Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by addictive drugs: different pathways, common outcome. *Trends in Pharmacologic Sciences*, 31(7), 318-25.

Aschbacher, K., Epel, E., Wolkowitz, O. M., Prather, A. A., Puterman, E., & Dhabhar, F. S. (2012). Maintenance of a positive outlook during acute stress protects against pro-inflammatory reactivity and future depressive symptoms. *Brain Behavioral Immunology*, 26(2), 346-52.

Âsber, M., Nygren, Â., Leopardi, R., Ryalnder, G., Peterson, G., Wilczeck, L., et al. (2009). Novel biochemical markers of psychosocial stress in women. *PLoS One*, 4(1), e3590.

Asnis, G. M., & De la Garza, R. (2006). Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a review of its prevalence, risk factors, biology, and treatment approaches. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 40(4), 322-35.

Autry, A. E., Adachi, M., Nosyreva, E., Na, E. S., Los, M. F., Cheng, P. F., et al. (2011). NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioral antidepressant responses. *Nature*, 475(7354), 91-5.

- Bachis, A., Mallei, A., Cruz, M. I., Wellstein, A., & Mocchetti, I. (2008). Chronic antidepressant treatments increase basic fibroblast growth factor and fibroblast growth factor-binding protein in neurons. *Neuropharmacology*, 55(7), 1114-20.
- Back, S. E., Brady, K. T., Jackson, J. L., Salstrom, S., & Zinzow, H. (2005). Gender differences in stress reactivity among cocaine-dependent individuals. *Psychopharmacology*, 180(1), 169-76.
- Back, S. E., Hartwell, K., DeSantis, S. M., Saladin, M., McRae-Clark, A. L., Price, K., et al. (2010). Reactivity to laboratory stress provocation predicts relapse to cocaine. *Drug and Alcohol Dependence*, 106(1), 21-7.
- Bagley, S. L., Weaver, T. L., & Buchanan, T. W. (2011). Sex differences in physiological and affective responses to stress in remitted depression. *Physiology and Behaviour*, 104(2), 180-86.
- Balliet, W. E., Edwards-Hampton, S., Borckardt, J. J., Morgan, K., Adams, D., Owczarski, S., et al. (2012). Depressive symptoms, pain, and quality of life among patients with nonalcohol-related chronic pancreatitis. *Pain Research and Treatment*, 2012, 978646.
- Bangasser, D. (2013). Sex differences in stress-related receptors: “micro” differences with “macro” implications for mood and anxiety. *Biology of Sex Differences*, 4(2), 1-13.
- Barbosa, I. G., Huguet, R. B., Mendonça, V. A., Neves, F. S., Reis, H. J., Bauer, M. E., et al. (2010). Increased plasma levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with long-term bipolar disorder. *Neuroscience letter*, 475(2), 95-8.
- Barbadoro, P., Annino, I., Ponzio, E., Romanelli, R. M., D'Errico, M. M., Prospero, E., et al. (2013). Fish oil supplementation reduces cortisol basal levels and perceived stress: a randomized, placebo-controlled trial in abstinent alcoholics. *Molecular Nutrition Food Research*, 57(6), 1110-4.
- Barden, J., Maddux, W. W., Petty, R. E., & Brewer, M. B. (2004). Contextual moderation of racial bias: The impact of social roles on controlled and automatically activated attitudes. *Journal of Personality and Social Psychology*, 87(1), 5–22.
- Bell, C., Abrams, J., & Nutt, D. (2001). Tryptophan depletion and its implications in psychiatry. *British Journal of Psychiatry*, 178, 399-495.
- Belmaker, R. H., & Agam, G. (2008). Major depressive disorder. *The New England Journal of Medicine*, 358(1), 55-68.

- Bergquist, K. L., Fox, H. C., & Sinha, R. (2010). Self-reports of interoceptive responses during stress and drug cue-related experiences in cocaine and alcohol-dependent individuals. *Clinical of Psychopharmacology*, 18(3), 229-37.
- Berton, O., McClung, C. A., Dileone, R. J., Krishnan, V., Renthal, W., Russo, S. L., et al. (2006). Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science*, 311(5762), 864-68.
- Bjartmar, L., Johansson, I. M., Marcusson, J., Ross, S. B., Seckl, J. R., & Olsson, T. (2000). Selective effects on NGFI-A, MR, GR and NGFI-B hippocampal mRNA expression after chronic treatment with different subclasses of antidepressants in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*, 151(1), 7-12.
- Bobes, J., G., Portilla, M. P., Sáiz, P. A., & Bousoño, M. (2003a). *Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica*. (3ª Ed). Barcelona: Ars Médica.
- Bobes, J., Bulbena, A., Luque, A., Dal-Re, R., Ballesteros, J., Ibarra, N., y cols. (2003b). Evaluación psicométrica comparativa de las versiones en español de 6, 17 y 21 ítems de la Escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión. *Medicina Clínica (Barcelona)*, 120, 693-700.
- Booij, L., Van der Does, A. W., Haffmans, J. M., & Riedel, W. J. (2005). Acute tryptophan depletion in depressed patient treated with a selective serotonin-noradrenalin reuptake inhibitor. Augmentation of antidepressant response?. *Journal of Affective Disorders*, 86, 305-311.
- Bourne, P. G., Rose, R. M., & Mason, J. W. (1967). 17-OHCS levels in combat special forces "A" team under threat of attack. *Archive General of Psychiatry*, 17(1), 104-10.
- Bohringer, A., Schwabe, L., Richter, S., & Schachinger, H. (2009). Intranasal insulin attenuates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*, 33(10), 1394-400.
- Brady, K. T., & Sinha, R. (2005). Co-occurring mental and substance use disorders: the neurobiological effects of chronic stress. *American Journal of Psychiatry*, 162 (8), 1483-93.
- Brady, K. T., McRae, A. L., Moran-Santa Maria, M. M., DeSantis, S. M., Simpson, A. N., Waldrop, A. E., et al. (2009). Response to Corticotropin-Releasing Hormone infusión in cocaine-dependent individuals. *Archive General of Psychiatry*, 66(4), 422-30.

- Breitenstein, B., Scheuer, S., & Holsboer, F. (2014). Are there meaningful biomarkers of treatment response for depression?. *Drug Discovery today*, 19(5), 539-61.
- Breivik, T., Thrane, P. S., Murison, R., & Gjermo, P. (1996). Emotional stress effects on immunity, gingivitis and periodontitis. *European Journal of Oral Science*, 104(4), 327-34.
- Britton, W. B., Shahar, B., Szepsenwol, O., & Jacobs, W. J. (2012). Mindfulness-based cognitive therapy improves emotional reactivity to social stress: results from a randomized controlled trial. *Behavior Therapy*, 43(2), 365-80.
- Brody, S. (2002). Age at first intercourse is inversely related to female cortisol stress reactivity. *Psychoneuroendocrinology*, 27, 933-43.
- Brody, S., Preut, R., Schommer, K., & Schürmeyer, T. H. (2002). A randomized controlled trial of high dose ascorbic acid for reduction of blood pressure, cortisol, and subjective responses to psychological stress. *Psychopharmacology (Berl)*, 159(3), 319-24.
- Bruce, K. R., Steiger, H., Koerner, N.M., Israel, M., & Young, S. N. (2004). Bulimia nervosa with co-morbid avoidant personality disorder: behavioural characteristics and serotonergic function. *Psychological Medicine*, 34(1), 113-24.
- Burke, H. M., Davis, M. C., Otte, C., & Mohr, D. C. (2005a). Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 30(9), 846-56.
- Burke, H. M., Fernald, L. C., Gertler, P. J., & Adler, N. (2005b). Depressive symptoms are associated with blunted cortisol stress responses in very low-income women. *Psychosomatic Medicine*, 67(2), 211-16.
- Cahir, M., Ardis, T. C., Elliot, J. J., Kelly, C. B., Reynolds, G. P., & Cooper, S. J. (2008). Acute Tryptophan depletion does not alter central or plasma brain-derived neurotrophic factor in the rat. *European Neuropsychopharmacology*, 18(5), 317-22.
- Caine, S. B., Heinrich, S. C., Coffin, V. L., & Koob, G. F. (1995). Effects of the dopamine D-1 antagonist SCH 23390 microinjected into the accumbens, amygdala or striatum on cocaine self-administration in the rat. *Brain Research*, 692(1-2), 47-56.
- Camí, J., & Farré, M. (2003). Drug Addiction. *The New England Journal of Medicine*, 349(10), 975-986.
- Caruncho H. J., & Rivera-Baltanás, T. (2010). Biomarcadores de la depresión. *Revista de Neurología*, 50(8), 470-76.

- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., et al. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631), 386-89.
- Cerit, H., Jans, L. W., & Van Der Does, W. (2013). The effect of tryptophan on the cortisol response to social stress is modulated by the 5-HTTLPR genotype. *Psychoneuroendocrinology*, 38(2), 201-8.
- Chaplin, T. M., Freiburger, M. B., Mayes, L. C., & Sinha, R. (2010). Prenatal cocaine exposure, gender and adolescent stress response: A prospective longitudinal study. *Neurotoxicology and Teratology*, 32(6), 595-604.
- Chatterton, R. T., Volgesong, Y. C., Ellman, A. B., & Hudgens, G. A. (1996). Salivary alpha-amylase as a measure of endogenous adrenergic activity. *Clinical Physiology*, 16(4), 433-48.
- Chen, Z. Y., Patel, P. D., Sant, G., Meng, C. X., Teng, K. K., Hempstead, B. L., et al. (2004). Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *Journal of Neuroscience*, 24(18), 4401-11.
- Chen, K. W., Banducci, A. N., Guller, L., Macatee, R. J., Lavelle, A., & Daughters, S. B. (2011). An examination of psychiatric comorbidities as a function of gender and substance type within an inpatient substance use treatment program. *Drug and Alcohol Dependence*, 118(2-3), 92-9.
- Childs, E., Vicini, L. M., & De Wit, H. (2006). Responses to the Trier social stress test (TSST) in single versus grouped participants. *Psychophysiology*, 43(4), 366-71.
- Childs, E., Dlugos, A., & De Wit, H. (2010). Cardiovascular, hormonal, and emotional responses to the TSST in relation to sex and menstrual cycle phase. *Psychophysiology*, 47(3), 550-9.
- Chopra, K. K., Segal, Z. V., Kennedy, S. H., & Levitan, R. D. (2008). Investigating associations between cortisol and cognitive reactivity to sad mood provocation and the prediction of relapse in remitted major depression. *Asian journal of psychiatry*, 1(2), 33-36.
- Christoph, C., Hauger, R., Drevets, W. C., Luckenbaugh, D. A., Geraci, M., Charney, D. S., et al. (2008). Plasma NPY concentrations during tryptophan and sham depletion in medication-free patients with remitted depression. *Journal of Affective Disorders*, 110(3), 277-81.
- Compton, W. M., Thomas, Y. F., Stinson, F., & Grant, B. F. (2007). Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV drug abuse and dependence in the United States. Results

from National Epidemiology Survey on alcohol and related conditions. *Archives of General Psychiatry*, 64(5), 566-76.

Conner, K. R., Piquart, M., & Holbrook, A. (2008). Meta-analysis of depression and substance use and impairment among cocaine users. *Drug and Alcohol Dependence*, 98(1-2), 13-23.

Conner, K. R., Gamble, S. A., Bagge, C. L., He, H., Swogger, M. T., Watts, A., et al. (2014). Substance-Induced Depression and Independent Depression in proximal risk for suicidal behavior. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 75(4), 567-72.

Contoreggi, C., Herning, R. I., Na, P., Gold, P. W., Chrousos, G., Negro, P. J., et al. (2003). Stress hormone responses to corticotropin-releasing hormone in substance abusers without severe comorbid psychiatric disease. *Biological Psychiatry*, 54(9), 873-8.

Cornelisse, S., Joëls, M., & Smeets, T. (2011). A randomized trial on mineralocorticoid receptor blockade in men: effects on stress responses, selective attention, and memory. *Neuropsychopharmacology*, 36(13), 2720-8.

Corominas, M., Roncero, C., & Casas, M. (2010). Corticotropin releasing factor and neuroplasticity in cocaine addiction. *Life Sciences*, 2(86), 1-9.

Corrigal, W. A., Coen, K. M., Zhang, J., & Adamson, L. (2002). Pharmacological manipulations of the pedunculopontine tegmental nucleus in the rat reduce self-administration of both nicotine and cocaine. *Psychopharmacology (Berl)*, 160(2), 198-205.

Cotter, D., Mackay, D., Landau, S., Kerwin, R., & Everall, I. (2001). Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Archive General of Psychiatry*, 58(6), 545-53.

Cloninger, C. R. (1999). *The Temperament and Character Inventory-Revised*. St. Louis, M. O. Center for Psychobiology of Personality: Washington University.

Cunha, A. B., Frey, B. N., Andreazza, A. C., Goi, J. D., Rosa, A. R., Gonçalves, C. A., et al. (2006). Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neuroscience Letters*, 398, 215–19.

D'Sa, C., Fox, H. C., Hong, A. K., Dileone, R. J., & Sinha, R. (2011). Increased serum brain-derived neurotrophic factor is predictive of cocaine relapse outcomes: a prospective study. *Biological Psychiatry*, 70(8), 706-11.

- Daughters, S. B., Richards, J. M., Gorka, S. M., & Sinha, R. (2009). HPA axis response to psychological stress and treatment retention in residential substance abuse treatment: a prospective study. *Drug Alcohol and Dependence*, 105(3), 202-8.
- Davidson, R. J., Pizzagalli, D., Nitschke, J. B., & Putnam, K. (2005). Depression: perspectives from affective neuroscience. *American Journal of Psychiatry*, 162(8), 1483-93.
- Davidson, K. W., & Korin, M. R. (2010). Depression and cardiovascular disease: selected findings, controversies, and clinical implications from 2009. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 77(3), 20-6.
- Davig, J. P., Larkin, K. T., & Goodie, J. L. (2000). Does cardiovascular reactivity to stress measured in the laboratory generalize to thesis and dissertation meetings among doctoral students?. *International Journal of Behavioral Medicine*, 7(3), 216-35.
- Day, T. A. (2005). Defining stress as a prelude to mapping its neurocircuitry: no help from allostasis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(8), 1195-200.
- De Brouwer, S. M., Kraaimaat, F. W., Sweep, F. G., Doners, R. T., Eijsbouts, A., Van Koulil, S., et al. (2011). Psychophysiological responses to stress after stress management training in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One*, 6(2), e27432-1-10.
- DeSantis, S. M., Bandyopadhyay, D., Back, S. E., & Brady, K. T. (2009). Non-treatment laboratory stress- and cue-reactivity studies are associated with decreased substance use among drug-dependent individuals. *Drug and Alcohol Dependence*, 105(3), 227-33.
- DeSantis, S. M., Baker, N. L., Back, S. E., Spratt, E., Ciolino, J. D., Moran-Santa Maria, M., et al. (2011). Gender differences in the effect of early life trauma on hypothalamic –pituitary-adrenal axis functioning. *Depression and Anxiety*, 28(5), 383-92.
- DeVries, A.C., Glasper, E. R., & Detillion, C.E. (2003). Social modulation of stress responses. *Physiology and Behavior*, 79(3), 399-407.
- De Wit, H., Söderpalm, A. H., Nikolayev, L., & Young, E. (2003). Effects of acute social stress on alcohol consumption in healthy subjects. *Alcohol Clinical Experimental Research*, 27(8), 1270-7.
- De Wit, H., Vicini, L., Childs, E., Sayla, M. A., & Terner, J. (2007). Does stress reactivity or response to amphetamine predict smoking progression in young adults?. A preliminary study. *Pharmacology Biochemical Behavior*, 86(2), 312-9.

- Dickerson, S. S., & Kemeny, M. E. (2004). Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychological Bulletin*, 130(3), 355-91.
- Dickerson, S. S., Mycek, P. J., & Zaldivar, F. (2008). Negative social evaluation, but not more social presence, elicits cortisol responses to a laboratory stressor task. *Health Psychology*, 27(1), 116-21.
- DeRijk, R. H., Wüst, S., Meijer, O. C., Zennaro, M. C., Federenko, I. S., Hellhammer, D. H., et al. (2006). A common polymorphism in the mineralocorticoid receptor modulates stress responsiveness. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 91(12), 5083-9.
- Duman, R. S., & Monteggia L. M. (2006). A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biological Psychiatry*, 59 (12), 1116-27.
- Duman, R. S., Heninger, G. R., & Nestler, E. J. (1997). A molecular and cellular theory of depression. *Archives General of Psychiatry*, 54(7), 597-606.
- Du Plooy, C., Thomas, K. G., Henry, M., Human, R., & Jacobs, W. J. (2014). The fear-factor stress test: an ethical, non-invasive laboratory method that produces consistent and sustained cortisol responding in men and women. *Metabolic Brain Disease*, 29(2), 385-94.
- Elman, I., Breiter, H. C., Gollub, R. L., Krause, S., Kantor, H. L., Baumgartner, W. A., et al. (1999). Depressive symptomatology and cocaine-induced pituitary-adrenal axis activation in individuals with cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 56(1), 39-45.
- EMCDDA (2014). European Drug Report 2014: Trends and developments. DOI: 10.2810/32415.
- Erb, S., Funk, D., & Lê, A. D. (2003). Prior, repeated exposure to cocaine potentiates locomotor responsivity to central injections of corticotropin-releasing factor (CRF) in rats. *Psychopharmacology*, 170(4), 383-9.
- Evers, E. T., Van der Veen, F. M., Jolles, J., Deutz, N. P., & Schmitt, J. A. (2009). Effects of acute tryptophan depletion of performance and the BOLB response during a stroop task in healthy first-degree relatives of patients with unipolar depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 173(1), 52-8.
- Faulkner, P., & Deakin, J. F. (2014). The role of serotonin in reward, punishment and behavioural inhibition in humans: Insights from studies with acute tryptophan depletion. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 46(3), 365-78.

- Feltenstein, M. W., & See, R. E. (2013). Systems level neuroplasticity in drug addiction. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 3(5), a011916.
- Fich, L. B., Jönsson, P., Kirkegaard, P. H., Wallergård, M., Garde, A. H., & Hansen Å. (2014). Can architectural design alter the physiological reaction to psychosocial stress?. A virtual TSST experiment. *Physiological Behavior*, 135, 91-7.
- Fiedler, K. K., Kondo, D. G., & Renshaw, P. F. (2012). Cocaine use in the past year is associated with altitude of residence. *Journal of Addiction Medicine*, 6(2), 166-71.
- Filip, M., Frankowska, M., Jastrebska, J., Wydra, K., & Przegalinski, E. (2013). Preclinical studies on comorbidity between depression and psychostimulant addiction. *Pharmacological Reports*, 65(6), 1529-34.
- Firk, C., & Markus, C. R. (2008). Effects of acute tryptophan depletion on affective processing in first-degree relatives of depressive patients and controls after exposure to uncontrollable stress. *Psychopharmacology (Berl)*, 199(2), 151-60.
- Foley, P., & Kirschbaum, C. (2010). Human hypothalamus-pituitary-adrenal axis responses to acute psychosocial stress in laboratory settings. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(1), 91-6.
- Fox, H. C., Wilker, E. H., Kreek, M. J., & Sinha, R. (2006a). Reliability of salivary cortisol assessments in cocaine dependent individuals. *Journal of Psychopharmacology*, 20(5), 650-55.
- Fox, H. C., Garcia, M., Kemp, K., Milivojevic, V., Kreek, M. J., & Sinha, R. (2006b). Gender differences in cardiovascular and corticoadrenal response to stress and drug cues in cocaine dependent individuals. *Psychopharmacology (Berl)*, 185(3), 348-57.
- Fox, H. C., Hong, K. A., Paliwal, P., Morgan, P. T., & Sinha, R. (2008). Altered levels of sex and stress steroid hormones assessed daily over a 28-day cycle in early abstinent cocaine-dependent females. *Psychopharmacology (Berl)*, 195(4), 527-36.
- Fox, H. C., Hong, K. A., Siedlarczyk, K. M., Bergquist, K., Anderson, G., Kreek, M. J., et al. (2009). Sex-specific dissociations in autonomic and HPA responses to stress and cues in alcohol-dependent patients with cocaine abuse. *Alcohol and Alcoholism*, 44(6), 575-85.
- Fries, E., Hellhammer, D. H., & Hellhammer, J. (2006). Attenuation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis responsivity to the Trier Social Stress Test by the benzodiazepine alprazolam. *Psychoneuroendocrinology*, 31(10), 1278-88.

- Funada, M., & Hara, C. (2001). Differential effects of psychological stress on activation of the 5-hydroxytryptamine and dopamine containing neurons in the brain of freely moving rats. *Brain Research*, 901(1-2), 247-52.
- Furmark, T., Appel, L., Michelgård, A., Wahlstedt, K., Åhs, F., Zancan, S., et al. (2005). Cerebral blood flow changes after treatment of social phobia with the neurokinin-1 antagonist GR205171, citalopram, or placebo. *Biological Psychiatry*, 58(2), 132-42.
- Gerra, G., Leonardi, C., Cortese, E., Zaimovic, A., Dell'Agnello, G., Manfredi, M., et al. (2008). Adrenocorticotrophic hormone and cortisol plasma levels directly correlate with childhood neglect and depression measures in addicted patients. *Addiction Biology*, 13(1), 95-104.
- Gillespie C. F., & Nemeroff, M. D. (2005). Hypercortisolemia and depression. *Psychosomatic Medicine*, 67(1), 26-8.
- Giménez, M., Ortiz, H., Soriano-Mas, C., López-Solà, M., Farré, M., Deus, J., et al. (2014). Functional effects of chronic paroxetine versus placebo on the fear, stress and anxiety brain circuit in social anxiety disorder: initial validation of an imaging protocol for drug Discovery. *European Neuropsychopharmacology*, 24(1), 105-16.
- Goeders, N. E., & Guerin, G. F. (2000). Effects of the CRF receptor antagonist CP-154,526 on intravenous cocaine self-administration in rats. *Neuropsychopharmacology*, 23(5), 577-86.
- Goeders, N. E. (2002). Stress and cocaine addiction. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 301(3), 785-89.
- Gold, P. W., & Chrousos, G. P. (1985). Clinical studies with corticotropin releasing factor: implications for the diagnosis and pathophysiology of depression, Cushing's disease, and adrenal insufficiency. *Psychoneuroendocrinology*, 10(4), 401-19.
- Gold, P. W., & Chrousos, G. P. (2002): Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: High vs low CRF/NE states. *Molecular Psychiatry*, 7(3), 254-75.
- Gold, P. W., & Chrousos, G. P. (2013). Melancholic and atypical subtypes of depression represent distinct pathophysiological entities: CRF, neural circuits, and the diathesis for anxiety and depression. *Molecular Psychiatry*, 18(6), 632-34.
- Goldstein, D. S., & Kopin, I. J. (2008). Adrenomedullary, adrenocortical, and sympathoneural responses to stressors: a meta-analysis. *Endocrine Regulation*, 42(4), 111-19.

- Gómez, E., Catalán, R., Navinés, R., & Gastó, C. (2001). Alteraciones de los receptores serotoninérgicos en la depresión: evidencias y tratamiento. *Actas españolas de psiquiatría*, 29(3), 186-94.
- Gonzalez-Bono, E., Rohleder, N., Hellhammer, D. H., Salvador, A., & Kirschbaum, C. (2002). Glucose but not protein or fat load amplifies the cortisol response to psychosocial stress. *Hormonal Behavior*, 41(3), 328-33.
- Gosselin, R. D., Gibney, S., O'Malley, O., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2009). Region specific decrease in glial fibrillary acidic protein immunoreactivity in the brain of a rat model of depression. *Neuroscience*, 159(2), 915-25.
- Grassi-Oliveira, R., Pezzi, J. C., Daruy-Filho, L., Viola, T. W., Francke, I. D., Leite, C. E., et al. (2012). Hair cortisol and stressful life events retrospective assesment in crack cocaine users. *The American Journal of Drug and Alcohol abuse*, 38(6), 535-38.
- Gratacós, M., González, J. R., Mercader, J. M., De Cid, R., Urretavizcaya, M., & Estivill, X. (2007). Brain-derived neurotrophic factor val66met and psychiatric disorders: Meta-analysis of case-control studies confirm association to substance-related disorders, eating disorders, and schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 61(7), 911-22.
- Gutman, D. A., Gutman, A. R., Owens, M. J., & Nemeroff, C. B. (2006). Stress neurobiology and corticotropin-releasing factor. *Psychiatric Times*, 23(10), 1-8.
- Hahn, J., Hopf, F. W., & Bonci, A. (2009). Chronic cocaine enhances corticotropin-releasing factor-dependent potentiation of excitatory transmission in ventral tegmental area dopamine neurons. *The Journal of Neuroscience*, 29(20), 6535-44.
- Hamidovic, A., Childs, E., Megan, C., King, A., & De Wit, H. (2010). Stress-induced changes in mood and cortisol release predict mood effects. *Drug and Alcohol Dependence*, 109(1-3), 175-80.
- Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology*, 32, 50-55.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 23, 56-62.
- Hammen, C. (2005). Stress and depression. *Annual Review of Clinical Psychology*, 1, 293-319.
- Hammen, C., Kim, E. Y., Eberhart, N. K., & Brennan, P. A. (2009). Chronic and acute stress and the prediction of major depression in women. *Depress Anxiety*, 26(8), 718-23.

- Haririan, H., Bertl, K., Laky, M., Rausch, W. D., Böttcher, M., Matejka, M., et al. (2012). Salivary and serum chromogranin A and  $\alpha$ -Amylase in periodontal health and disease. *Journal of Periodontology*, 83(10), 1315-20.
- Harkness, K. L., Stewart, J. G., & Wynne-Edwards, K. E. (2011). Cortisol reactivity to social stress in adolescents: Role of depression severity and child maltreatment. *Psychoneuroendocrinology*, 36(2), 173-81.
- Harris, D. S., Reus, V. I., Wolkowitz, O. M., Mendelson, J. E., & Jones, R. T. (2005). Repeated psychological stress testing in stimulant-dependent patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(5), 669-77.
- Harrison, B. J., Olver, J. S., Norman, T. R., & Nathan, P. J. (2002). Effects of serotonin and catecholamine depletion on interleukin-6 activation and mood in human volunteers. *Human Psychopharmacology*, 17(6), 293-7.
- Hasin, D. S., Trautman, K. D., Miele, G. M., Samet, S., Smith, M., & Endicott, J. (1996). Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders: Reliability for substance abusers. *The American Journal of Psychiatry*, 153(9), 1195-201.
- Hasin, D., Liu, X., Nunes, E., McCloud, S., Samet, S., & Endicott, J. (2002). Effects of major depression on remission and relapse of substance dependence. *Archive of General Psychiatry*, 59(4), 375-80.
- Hasin, D., Samet, S., Nunes, E., Meydan, J., Matseoane, K., & Waxman, R. (2006). Diagnosis of comorbid psychiatric disorders in substance users assessed with the Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders for DSM-IV. *The American Journal of Psychiatry*, 163(4), 689-96.
- Heinrichs, M., Baumgartner, T., Kirschbaum, C., & Ehlert, U. (2003). Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biological Psychiatry*, 54(12), 1389-98.
- Hero, T., Gerhards, F., Thiart, H., Hellhammer, H., & Linden M. (2012). Neuropattern: a new translational tool to detect and treat stress pathology II. The Teltow study. *Stress*, 15(5), 488-94.
- Hellhammer, J., Fries, E., Buss, C., Engert, V., Tuch, A., Rutenberg, D., et al. (2004). Effects of soy lecithin phosphatidic acid and phosphatidylserine complex (PAS) on the endocrine and psychological responses to mental stress. *Stress*, 7(2), 119-26.

Hellhammer, J., Hero, T., Franz, N., Contreras, C., & Schubert, M. (2012). Omega-3 fatty acids administered in phosphatidylserine improved certain aspects of high chronic stress in men. *Nutrition Research*, 32(4), 241-50.

Hellhammer, J., & Schubert, M. (2013). Effects of a homeopathic combination remedy on the acute stress response, well-being, and sleep: a double-blind, randomized clinical trial. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 19(2), 161-9.

Hellhammer, J., Vogt, D., Franz, N., Freitas, U., & Rutenberg, D. (2014). A soy-based phosphatidylserine/ phosphatidic acid complex (PAS) normalizes the stress reactivity of hypothalamus-pituitary-adrenal-axis in chronically stressed male subjects: a randomized, placebo-controlled study. *Lipids Health Disease*, 13(121), 1-58.

Herrero, M. J., Domingo-Salvany, A., Torrens, M., Brugal, M.T., & ITINERE Investigators. (2008). Psychiatric comorbidity in young cocaine users: induced versus independent disorders. *Addiction*, 103(2), 284-93.

Het, S., Rohleder, N., Schoofs, D., Kirschbaum, C., & Wolf, O. T. (2009). Neuroendocrine and psychometric evaluation of a placebo version of the 'Trier Social Stress Test'. *Psychoneuroendocrinology*, 34(7), 1075-86.

Himmerich, H., Fulda, S., Linseisen J., Seiler, H., Wolfram, G., Himmerich, S., et al. (2008). Depression, comorbidities and the TNF-alpha system. *European Psychiatry*, 23(6), 421-9.

Hiranita, T., Nawata, Y., Sakimura, K., Anggadiredja, K., & Yamamoto, T. (2006). Suppression of methamphetamine-seeking behavior by nicotinic agonists. *Proceedings of the National Academy Science*, 103(22), 8523-27.

Holmes, P. V., Masini, C. V., Primeaux, S. D., Garret, J. L., Zellner, A., Stogner, K. S., et al. (2002). Intravenous self-administration of amphetamine is increased in a rat model of depression. *Synapse*, 46(1), 4-10.

Holsboer, F. (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, 23(5), 477-501.

Holsboer, F. (2001). Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *Journal of Affective Disorder*, 62(1-2), 77-91.

Hsu, D. T., Langenecker, S. A., Kennedy, S. E., Zubieta, J. K., & Heitzeg, M. M. (2010). fMRI BOLD responses to negative stimuli in the prefrontal cortex are dependent on levels of recent

negative life stress in major depressive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 183, 202-8.

Hsu, D. T., Kirouac, G. J., Zubieta, J. K., & Bhatnagar, S. (2014). Contributions of the paraventricular thalamic nucleus in the regulations of stress, motivation and mood. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, 73-8.

Ising, M., Zimmermann, U. S., Künzel, H. E., Uhr, M., Foster, A. C., Learned-Coughlin, S. M., et al. (2007). High-affinity CRF1 receptor antagonist NBI-34041: preclinical and clinical data suggest safety and efficacy in attenuating elevated stress response. *Neuropsychopharmacology*, 32(9), 1941-9.

Issler, O., Carter, R. N., Kelly, P. T., Olverman, H. J., Neufeld-Cohen, A., Kuperman, Y., et al. (2014). Increased anxiety in corticotropin-releasing factor type 2 receptor-null mice requires recent acute stress exposure and is associated with dysregulated serotonergic activity in limbic brain areas. *Biology of Mood and Anxiety*, 4 (1), 1-20.

Jick, H., Kaye, J. A., & Jick, S. S. (2004). Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *JAMA*, 292(3), 338-43.

Johnson, E.O., Kamilaris, T.C., Chrousos, G. P., & Gold, P.W. (1992). Mechanisms of stress: a dynamic overview of hormonal and behavioral homeostasis. *Neuroscience Biobehavior Reviews*, 16(2), 115-30.

Jones, A., Osmond, C., Godfrey, K. M., & Phillips, D. I. (2011). Evidence for developmental programming of cerebral laterality in humans. *PLoS One*, 6(2), e17071.

Jones, A., Beda, A., Ward, A. M., Osmond, C., Phillips, D. I., Moore, et al. (2007). Size at birth and autonomic function during psychological stress. *Hypertension*, 49(3), 548-55.

Kalivas, P., & Volkow, N. D. (2005). The neural basis of addiction: A pathology of motivation and choice. *American Journal of Psychiatry*, 162(8), 1403-13.

Kalivas, P. (2007). Neurobiology of cocaine addiction: Implications for new Pharmacotherapy. *The American Journal on Addiction*, 16, 71-78.

Kara S., Yazici, K. M., Güleç, C., & Ümsal, I. (2000). Mixed anxiety-depressive disorder: comparison of the severity of illness and biological variables. *Psychiatry Research*, 94(1), 59-66.

Karege, F., Bondolfi, G., Gervasoni, N., Schwald, M., & Aubry, J. M. (2005). Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from

lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biological Psychiatry*, 57(9), 1068-72.

Karemaker, R., Karemaker, J. M., Kavelaars, A., Tersteeg-Kamperman, M., Baerts, W., Veen, S., et al. (2008). Effects of neonatal dexamethasone treatment on the cardiovascular stress response of children at school age. *Pediatrics*, 122(5), 978-87.

Keenan, K., Hipwell, A. E., Bortner, J., Hoffmann, A., & McAloon, R. (2014). Association between fatty acid supplementation and prenatal stress in African Americans: a randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology*, 124(6), 1080-7.

Keller, C. M., Cornett, E. M., Guerin, G. F., & Goeders, N. E. (2013). Combinations of oxazepam and metyrapone attenuate cocaine and methamphetamine cue reactivity. *Drug and Alcohol Dependence*, 133(2), 405-12.

Kemeny, M. E., Foltz, C., Cavanagh, J. F., Cullen, M., Giese-Davis, J., Jennings, P., et al. (2011). Contemplative emotion reduces negative emotional behavior and promotes prosocial responses. *Emotion*, 12(2), 338-50.

Kim, K. W., Kim, S. H., Shin, J. H., Choi, B. Y., Nam, J. H., & Park, S. C. (2014). Psychosocial, physical, and autonomic correlates of depression in Korean adults: results from a county-based depression screening study. *Psychiatry Investigation*, 11(4), 402-11.

King, G., Cloak, C., & Chang, L. (2010). Psychiatry symptoms and HPA axis function in adolescent methamphetamine user. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 5(4), 582-91.

Kirschbaum, C., Wüst, S., & Hellhammer, D. (1992a). Consistent sex differences in cortisol responses to psychological stress. *Psychosomatic Medicine*, 54(6), 648-57.

Kirschbaum, C., Wüst, S., Faig, H. G., & Hellhammer, D. H. (1992b). Heritability of cortisol responses to human corticotropin-releasing hormone, ergometry, and psychological stress in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 75(6), 1526-30.

Kirschbaum, C., Wüst, S., & Strasburger, C. J. (1992c). 'Normal' cigarette smoking increases free cortisol in habitual smokers. *Lifes Sciences*, 50(6), 435-42.

Kirschbaum, C., Pirke, K. M., & Strasburger, C. J. (1993a). The 'Trier Social Stress Test'- A tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, 28(1-2), 76-81.

- Kirschbaum, C., Pirke, K. M., Strasburger, C. J., & Langkrär, J. (1993b). Attenuated cortisol response psychosocial stress but not to CRF or ergometry in young habitual smokers. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*, 44 (3), 527-31.
- Kibler, J. L., & Ma, M. (2004). Depressive symptoms and cardiovascular reactivity to laboratory behavioral stress. *International Journal of Behavioral Medicine*, 11(2), 81-7.
- Koob, G. F., & Le Moal, M. (1997). Drug abuse: Hedonic Homeostatic Dysregulation. *Science*, 278(5335), 52-58.
- Koob, G. F., & Le Moal, M. (2005). Plasticity of reward neurocircuitry and the “dark side” of drug addiction. *Nature Neuroscience*, 8 (11), 1442-44.
- Koob, G. F., & Kreek, M. J. (2007). Stress dysregulation of drug reward pathways, and the transition to drug dependence. *The American Journal of Psychiatry*, 164(8), 1149-59.
- Koob, G. F., & Le Moal, M. (2008a). Addiction and the brain antireward system. *Annual Reviews of Psychology*, 59, 29-53.
- Koob, G. F. (2008b). A role for brain stress systems in addiction. *Neuron*, 59(1), 11-34.
- Koob, G. F., & Zorrilla, E. P. (2010a). Neurobiological mechanisms of addiction: Focus on corticotropin-releasing factor. *Current Opinion Investigational Drugs*, 11(1), 63-6.
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2010b). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217-38.
- Koob, G. F. (2011). Neurobiology of addiction. *FOCUS*, 11, 56-65.
- Koob, G. F., & Zorrilla, E. P. (2012). Update on corticotropin-releasing factor pharmacotherapy for psychiatric disorders: a revisionists view. *Neuropsychopharmacology Reviews*, 37(1), 308-9.
- Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 455(7215), 894-902.
- Kudielka, BM., Schmidt-Reinwald, A. K., Hellhammer, D. H., & Kirschbaum, C. (1999). Psychological and endocrine responses to psychosocial stress and dexamethasone/corticotropin-releasing hormone in healthy postmenopausal women and young controls: the impact of age and a two-week estradiol treatment. *Neuroendocrinology*, 70(6), 422-30.

- Kudielka, B. M., Schmidt-Reinwald, A. K., Hellhammer, D. H., Schürmeyer, T., & Kirschbaum, C. (2000). Psychosocial stress and HPA functioning: No evidence for a reduced resilience in healthy elderly men. *Stress*, 3(3), 229-40.
- Kudielka, B. M., Buske-Kirschbaum, A., Hellhammer, D. H., & Kirschbaum, C. (2004). HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: impact of age and gender. *Psychoneuroendocrinology*, 29(1), 83-98.
- Kudielka, B. M., Fischer, J. E., Metzenthin, P., Helfricht, S., Preckel, D., & von Känel, R. (2007). No effect of 5-day treatment with acetylsalicylic acid (aspirin) or the beta-blocker propranolol (Inderal) on free cortisol responses to acute psychosocial stress: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Neuropsychobiology*, 56(2-3), 159-66.
- Kuhlmann, S., Piel, M., & Wolf, O. T. (2005). Impaired memory retrieval after psychosocial stress in healthy young men. *The Journal of Neuroscience*, 25(11), 2977-82.
- Lamas, X., Farré, M., Llorente, M., & Camí, J. (1994). Spanish version of the 49-item short form of the Addiction Research Center Inventory (ARCI). *Drug and Alcohol Dependence*, 35(3), 203-9.
- Laufer, D., Ansermet, F., von der Weid, N., Beck, P. M., Torrisi, R., & Pierrehumbert, B. (2011). Endocrine response and perceived stress test during an experimental challenge task in adult survivors of a childhood cancer. *Pediatric Blood Cancer*, 59(1), 138-43.
- Lavezzi, H. N., & Zahm, D. S. (2011). The mesopontine rostromedial tegmental nucleus: an integrative modulator of the reward system. *Basal Ganglia*, 1(4), 191-200.
- Leith, N. J., & Barrett, R. J. (1980). Effects of chronic amphetamine or reserpine on self-stimulation responding: animal model of depression?. *Psychopharmacology (Berl)*, 72(1), 9-15.
- Levin, F. R., Bisaga, A., Raby, W., Aharanovich, E., Rubin, E., Mariani, J., et al. (2008). Effects of major depressive disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder on the outcome of treatment for cocaine dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 34 (1), 80-9.
- Liang, C. S., Lee, J. F., Chen, C. C., & Chang, Y. C. (2015). Reactive heart rate variability in male patients with first-episode major depressive disorder. *Progress in Neuro-psychopharmacology Biological Psychiatry*, 56, 52-7.
- Liu, J., Yu, B., Orozco-Cabal, L., Grigoriadis, D. E., Rivier, J., Vale, W. W., et al. (2005). *The Journal of Neuroscience*, 25(3), 577-83.

- Lobo, A., Chamorro, L., Luque, A., DaL Ré, R., Badía, X., & Baró, E. (2002). Validación de las versiones en español de Depression Rating Scale para la evaluación de la depresión. *Medicina Clinica (Barcelona)*, 118(13), 493-99.
- Lu, L., Liu, D., & Cheng, X. (2001). Corticotropin-releasing factor receptor Type 1 mediates stress induced relapse to cocaine conditioned place preference in rats. *European Journal Pharmacology*, 415(2-3) 203-8.
- Lu, L., Shepard, J. D., Hall, F. S., & Shaham, Y. (2003a). Effect of environmental stressor on opiate and psychostimulant reinforcement, reinstatement and discrimination in rats: A Review. *Neuroscience Biobehavior Reviews*, 27 (5), 457-91.
- Lu, L., Liu, Z., Huang, M., & Zhang, Z. (2003b). Dopamine-dependent responses to cocaine depend on corticotropin-releasing factor receptor subtypes. *Journal of Neurochemical*, 84(6), 1378–86.
- Lucantonio, F., Takahashi, Y. K., Hoffman, A. F., Chang, C. Y., Chaudhary, S. B., Shaham, Y., et al. (2014). Orbitofrontal activation restores insight lost after cocaine use. *Nature Neuroscience*, 17(8), 1092-9.
- Lucas, A., Holtmann, G., Gerken, G., Pietsch, A., Braun-Lang, U., Gilani, K., et al. (2005). Visceral pain and public speaking stress: Neuroendocrine and immune cell responses in healthy subjects. *Brain behaviour and immunity*, 20(1), 49-56.
- Lueken, U., Muehlhan, M., Evens, R., Wittchen, H. U., & Kirschbaum, C. (2014). Within and between session changes in subjective and neuroendocrine stress. *Nature Neuroscience*, 17(8), 1092-9.
- Mamounas, L. A., Blue, M. E., Siuciak, J. A., & Altar, A. (1995). Brain-derived neurotrophic factor promotes the survival and sprouting of serotonergic axons in rat brain. *The journal of Neuroscience*, 15(12), 7929-39.
- Mamounas, L. A., Altar, C. A., Blue, M. E., Kaplan, D. R., Tessarollo, L., & Lyons, W. E. (2000). BDNF promotes the regenerative sprouting, but not survival, of injured serotonergic axons in the adult rat brain. *Journal of Neuroscience*, 20(2), 771-82.
- Markou, A., Kosten, T. R., & Koob, G. F. (1998). Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication hypothesis. *Neuropsychopharmacology*, 18(3), 136-74.

- Martin-Santos, R., Fonseca, F., Domingo-Salvany, A., Ginés, J. M., Ímaz, M. L., Navinés, R., et al. (2006). Dual diagnosis in the psychiatric emergency room in Spain. *European Journal of Psychiatric*, 20(3), 147-56.
- Martín-Santos, R., Torrens, M., Poudevida, S., Langohr, K., Cuyás, E., Pacifici, R., et al. (2010). 5-HTTLPR polymorphism, mood disorders and MDMA use in a 3-year follow-up study. *Addiction Biology*, 15 (1), 15-22.
- Maruyama, Y., Kawano, A., Okamoto, S., Ando, T., Ishitobi, Y., Tanaka, Y., et al. (2012). Differences in salivary alpha-amylase and cortisol responsiveness following exposure to electrical stimulation versus the Trier Social Stress Tests. *PLoS One*, 7(7), e39375.
- McDowell, D., Nunes, E. V., Seracini, A. M., Rothenberg, J., Vosburg, S. K., Ma, G. J., et al. (2005). Desipramine treatment of cocaine-dependent patients with depression: A placebo-controlled trial. *Drug and Alcohol Dependence*, 80(2), 209-21.
- McEwen, B. S. (2005). Stressed or stressed out: what is the difference?. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 30(5), 315-18.
- McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiology Reviews*, 87(3), 873-904.
- McFarland, K., Davidge, S. B., Lapish, C. C., & Kalivas, P. W. (2004). Limbic and motor circuitry underlying footshock-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior. *Journal of Neuroscience*, 24(7), 1551-60.
- McGinty, J. F., Whitfield, T. W., & Berglind, W. J. (2010). Brain-derived neurotrophic factor and cocaine addiction. *Brain Research*, 1314, 183-93.
- McHugh, M. J., Demers, C. H., Salmeron, B. J., Devous, M. D., Stein, E. A., & Adinoff, B. (2014). Cortico-amygdala coupling as a marker of early relapse risk in cocaine-addicted individuals. *Frontiers in Psychiatry*, 5, 16, doi: 10.3389/fpsy.2014.00016.
- Mckay, J. R., Rutherford, M. J., Alterman, A. L., Cacciola, J. S., & Kaplan, M. R. (1995). An examination of the cocaine relapse process. *Drug and Alcohol Dependence*, 38(1), 35-43.
- McRae-Clark, A. L., Baker, N.L., Maria, M. M., & Brady, K. T. (2013). Effect of oxytocin on craving and stress response in marijuana-dependent individuals: a pilot study. *Psychopharmacology (Berl)*, 228(4), 623-3.

- Meinlschmidt, G., & Heim, C. (2007). Sensitivity to intranasal oxytocin in adult men with early parental separation. *Biological of Psychiatry*, 61(9), 1109-11.
- Merrill, J. E., & Thomas, S. E. (2013). Interactions between adaptive coping and drinking to cope in predicting naturalistic drinking and drinking following a lab-based psychosocial stressor. *Addiction Behavior*, 38(3), 1672-8.
- Miller, A. H., Maletic, V., & Raison, C. L. (2009). Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological of Psychiatry*, 65(9), 732-41.
- Miller, G. E., Chen, E., & Zhou, E. S. (2007). If it goes, must it come down?. Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychological Bulletin*, 133(1), 25-45.
- Miyahara, S., Komori, T., Fujiyama, R., Shizuya, K., Yamamoto, M., Ohmori, M., et al. (2000). Effects of repeated stress on expression of interleukin-6 and IL-6 receptor mRNAs in rat hypothalamus and midbrain. *Life Science*, 66(6), 93-8.
- Moeller, G. F., Schmitz, J. M., Steinberg, J. L., Green, C. M., Reist, C., & Lai, L. Y. (2007). Citalopram combined with behavioral therapy reduces cocaine use: a double-blind, placebo-controlled trial. *The American Journal of Drug and Alcohol abuse*, 33(3), 367-78.
- Moieni, M., Irwin, M. R., Jevtic, I., Olmstead, R., Breen, E. C., & Eisenberger, N. I. (2015). Sex Differences in Depressive and Socioemotional Responses to an Inflammatory Challenge: Implications for Sex Differences in Depression. *Neuropsychopharmacology*, doi: 10.1038/npp.2015.17.
- Monteggia, L. M., Barrot, M., Powell, C. M., Berton, C. O., Galanis, V., Gemelli, T., et al. (2004). Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function. *Proceedings of the National Academy Science*, 101(29), 10827-32.
- Monteggia, L. M., Luikart, B., Barrot, M., Theobald, D., Malkovska, I., Nef, S., et al. (2007). Brain-derived neurotrophic factor conditional knockouts show gender differences in depression-related behaviors. *Biological Psychiatry*, 61(2), 187-97.
- Monteleone, P., Serritella, C., Martiadis, V., & Maj, M. (2008). Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in both depressed and euthymic patients with unipolar depression and in euthymic patients with bipolar I and II disorders. *Bipolar Disorder*, 10(1), 95-100.

- Monteiro-dos-Santos, P. C., Graeff, F. G., dos-Santos, J. E., Ribeiro, R. P., Guimaraes, F. S., & Zuardi, A. W. (2000). Effects of tryptophan depletion on anxiety induced by stimulated public speaking. *Brazilian Journal of Medicine Biological Research*, 33(5), 581-87.
- Moran-Santa Maria, M., McRae-Clark, A. L., Back, S. E., De Santi, M. S., Baker, N. L., & Spratt, E. (2010). Influence of cocaine dependence and early life stress on pituitary-adrenal axis responses to CRF and the Trier social stressor. *Psychoneuroendocrinology*, 35(10), 1492-500.
- Moreno, F. A., McGahuey, C. A., Freeman, M. P., & Delgado, P. L. (2006). Sex differences in depressive response during monoamine depletions in remitted depressive subjects. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67(10), 1618-623.
- Moreno, F. A., Parkinson, D., Palmer, C., Castro, W. L., Misiaszek, J., Khoury, A. E., et al. (2010). CSF Neurochemical during tryptophan depletion in individuals with remitted depression and healthy controls. *European Neuropsychopharmacology*, 20(1), 17-24.
- Morris, M. C., Rao, U., & Garber, J. (2012). Cortisol responses to psychosocial stress predict depression trajectories: social-evaluative threat and prior depressive episodes as moderators. *Journal of Affective Disorders*, 143(1-3), 223-30.
- Morris, M. C., & Rao, U. (2014). Cortisol response to psychosocial stress during a depressive episode and remission. *Informa Healthcare*, 17(1), 51-58.
- Mortimore, C., Connel, J., & Van, F. (1997). Acute tryptophan depletion in healthy human subjects: effects on two anxiety paradigms. *Journal of Psychopharmacology*, 11(Suppl A), A26.
- Mumford, D. B., Minhas, F. A., Akhtar, I., Akhter, S., & Mubbashar, M. H. (2000). Stress and psychiatric disorder in urban Rawalpindi. Community survey. *British Journal of Psychiatry*, 177, 557-62.
- Murphy, F. C., Smith, K. A., Cowen, P. J., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2002). The effects of tryptophan depletion on cognitive and affective processing in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*, 163(1), 42-53.
- Nater, U. M., Rohleder, N., Gaab, J., Berger, S., Jud, A., Kirschbaum, C., et al. (2005). Human salivary alpha-amylase reactivity in a psychosocial stress paradigm. *International Journal of Psychophysiology*, 55(3), 333-42.
- Nater, U. M., Bohus, M., Abbruzze, E., Ditzen, B., Gaab, J., Kleindienst, N., et al. (2014). Increased psychological and attenuated cortisol and alpha-amylase responses to acute

psychosocial stress in female patients with borderline personality disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 35(10), 1565-72.

Navas, C., & Zapata, D. (2009). Aspectos inmunológicos en la depresión. *Revista Venezolana de Oncología*, 21(4), 244-52.

Nemeroff, C. B. (1996). Augmentation strategies in patients with refractory depression. *Depression Anxiety*, 4(4), 169-81.

Nesic, J., & Duka, T. (2014). Effects of stress and dietary tryptophan enhancement on craving for alcohol in binge and non-binge heavy drinkers. *Research Report*, 25(5-6), 503-17.

Nestler, E. J., Barrot, R. J., DiLeone, A. J., Eisch, S. J., Gold, J., & Monteggia, L. M. (2002). Neurobiology of depression. *Neuron*, 34(1), 13-25.

Nestler, E. J. (2005). Is there a common molecular pathway for addiction?. *Nature Neuroscience*, 8(11), 1445-49.

Nestler, E. J., & Carlezon, W. A. (2006). The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biological Psychiatry*, 59(12), 1151-59.

Neumeister, A., Yuan, P., Young, T. A., Bonne, O., Luckenbaugh, D. A., Charney, D. S., et al. (2005). Effects of tryptophan depletion on serum levels of brain-derived neurotrophic factor in unmedicated patients with remitted depression and healthy subjects. *American Journal of Psychiatry*, 162(4), 805-7.

Newhouse, P. A., Dumas, J., Hancur-Bucci, C., Naylor, M., Sites, C. K., Benkelfat, C. B., et al. (2008). Estrogen administration negatively alters mood following monoaminergic depletion and psychosocial stress in postmenopausal women. *Neuropsychopharmacology*, 33(7), 1514-27.

Newhouse, P. A., Dumas, J., Wilkins, H., Coderre, E., Sites, C. K., Naylor, M., et al. (2010). Estrogen treatment impairs cognitive performance following psychosocial stress and monoamine depletion in postmenopausal women. *Menopause*, 17(4), 860-73.

Noble, R. E. (2005). Depression in women. *Metabolism*, 54(5), 49-52.

Nunes, E. V., & Levin, F. R. (2004). Treatment of depression in patients with alcohol or other drug dependence. A meta-analysis. *JAMA*, 291(15), 1887-96.

- Oei, N. Y., Both, S., van Heemst, D., & van der Grond, J. (2014). Acute stress-induced cortisol elevations mediate reward system activity during subconscious processing of sexual stimuli. *Psychoneuroendocrinology*, 39, 111-20.
- Oliveto, A., Poling, J., Mancino, M. J., Williams, D. K., Thostenson, J., Pruzinsky, R., et al. (2011). Sertraline delays relapse in recently abstinent cocaine-dependent patients with depressive symptoms. *Addiction*, 107(1), 131-141.
- Oquendo, M. A., Baca-García, E., Graver, R., Morales, M., Montalbán, V., & Mann, J. J. (2001). Spanish adaptation of the Barrat Impulsiveness Scale (BIS). *European Journal of Psychiatry*, 15, 147-55.
- Oswald, L. M., Mathena, J. R., & Wand, G. S. (2004). Comparison of HPA axis hormonal responses to naloxone vs psychologically-induced stress. *Psychoneuroendocrinology*, 29(3), 371-88.
- Otte, C., Hart, S., Neylan, T. C., Marmar, C. R., Yaffe, K., & Mohr, D. C. (2005). A meta-analysis of cortisol response to challenge in human aging: importance of gender. *Psychoneuroendocrinology*, 30(1), 80-91.
- Pace, T. W., Hu, F., & Miller, A. (2007). Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain Behaviour Immunology*, 21(1), 9-19.
- Painter, R. C., de Rooj, S. R., Bossuyt, P. M., Phillips, D. I., Osmond, C., Barker, D. J., et al. (2006). Blood pressure responses to psychological stressors after prenatal exposure to the Dutch famine. *Journal of Hypertension*, 24(9), 1771-78.
- Parker, K. J., Schatzberg, A. F., & Lyon, D. M. (2003). Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression, *Hormonal Behavior*, 43(1), 60-6.
- Patton, J. H., Stanford, M. S., & Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *Journal of Clinical Psychology*, 51(6), 768-74.
- Petrowski, K., Herold, U., Joraschky, P., Wittchen, H. U., & Kirschbaum, C. (2010). A striking pattern of cortisol non-responsiveness to psychosocial stress in patients with panic disorder with concurrent normal cortisol awakening responses. *Psychoneuroendocrinology*, 35(3), 414-21.

- Phillips, P. E., Stuber, G. D., Heien, M. L., Wightman, R. M., & Carelli, R. M. (2003). Subsecond dopamine release promotes cocaine seeking. *Nature*, 422(6932), 614-18.
- Phillips, D. I., Jones, A., & Goulden, P. A. (2006). Birth weight, stress, and the metabolic syndrome in adult life. *Annual New York Academy Science*, 1083, 28-36.
- Piccinni, A., Marazziti, D., Catena, M., Domenici, L., Del Debbio, A., Bianchi, C., et al. (2008). Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients during 1 year of antidepressant treatments. *Journal of Affective Disorders*, 105(1-3), 279-83.
- Pintor, L., Torres, X., Navarro, V., Martínez de Osaba, M. A., Matrai, S., & Gastó, C. (2007). Corticotropin-releasing factor test in melancholic patients in depressed state versus recovery: a comparative study. *Progress in Neuro-psychopharmacology Biological Psychiatry*, 31(5), 1027-33.
- Pintor, L., Torres, X., Bailles, E., Navarro, V., Martínez de Osaba, M. J., Belmonte, A., et al. (2013). CRF test in melancholic depressive patients with partial versus complete relapses: a 2-year follow-up study. *Nordic Journal of Psychiatry*, 67(3), 177-84.
- Pollandt, S., Liu, J., Orozco-Cabal, L., Grigoriadis, D. E., Vale, W. W., Gallagher, J. P., et al. (2006). Cocaine withdrawal enhances long-term potentiation induced by corticotropin-releasing factor at central amygdala glutamatergic synapses via CRF, NMDA receptors and PKA. *The European Journal of Neuroscience*, 24(6), 1733-43.
- Porter, A. M., & Kauer, J. A. (2014). Stress and VTA synapses: implications for addiction and depression. *European Journal of Neuroscience*, 39(7), 1179-88.
- Posener, J. A., De Battista, C., Williams, G. H., Kraemer, H. C., Kalehzan, B. M., & Schatzberg, A. F. (2000). 24-Hour monitoring of cortisol and corticotropin secretion in psychotic and nonpsychotic major depression. *Archives General Psychiatry*, 57(8), 755-60.
- Posternak, M. A., & Zimmerman, M. (2005). Dual reuptake inhibitors incurs lower rates of tachyphylaxis than selective serotonin reuptake inhibitors: a retrospective study. *Journal of Clinical of Psychiatry*, 66(6), 705-7.
- Preston, K. L., & Epstein, D. H. (2011). Stress in the daily lives of cocaine and heroin users: relationship to mood, craving, relapse triggers, and cocaine use. *Psychopharmacology*, 218(1), 29-37.
- Raby, W. N., Sanfilippo, L., Pavlicova, M., Carpenter, K. M., Glass, A., Onyemekwu, C., et al. (2014). Dysregulation of diurnal cortisol secretion affects abstinence induction during a lead-in

period of a clinical trial for depressed cocaine-dependent patients. *The American Journal of Addiction*, 23(1), 1-6.

Räikkönen, K., Seckl, J. R., Heinonen, K., Pyhälä, R., Feldt, K., Jones, A., et al. (2010). Maternal prenatal licorice consumption alters hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis function in children. *Psychoneuroendocrinology*, 35(10), 1587-93.

Raison, C. L., & Miller, A. H. (2011). Is depression an inflammatory disorder?. *Current Psychiatry Reports*, 13(6), 467-75.

Raison, C. L., & Miller, A. H. (2013). Malaise, melancholia and madness: the evolutionary legacy of an inflammatory bias. *Brain and Behavior Immunology*, 31, 1-8.

Rajkowska, G., & Miguel-Hidalgo, J. J. (2007). Gliogenesis and glial pathology in depression. *CNS and Neurological Disorders Drug Targets*, 6(3), 219-33.

Rao, U., Hammen, C., & Poland, R. E. (2010). Longitudinal course of adolescent depression: neuroendocrine and psychosocial predictors. *Journal of American Academy Children Adolescents Psychiatry*, 49(2), 141-51.

Ravindran, A. V., Griffiths, J., Merali, Z., Knott, V. J., & Anisman, H. (1999). Influence of acute tryptophan depletion on mood and immune measures in healthy males. *Psychoneuroendocrinology*, 24(1), 99-101.

Ressler, K. J., & Nemeroff, C. B. (2000). Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depression and Anxiety*, 12(Suppl 1), 2-19.

Reul, J. M., & Holsboer, F. (2002). Corticotropin-releasing factor receptor 1 and 2 in anxiety and depression. *Current Opinion in Pharmacology*, 2(1) 23-33.

Rimmele, U., Spillmann, M., Bärtschi, C., Wolf, O. T., Weber, C. S., Ehlert, U., et al. (2009). Melatonin improves memory acquisition under stress independent of stress hormone release. *Psychopharmacology (Berl)*, 202(4), 663-72.

Robinson, O. J., & Sahakian, B. J. (2009). Acute tryptophan depletion evokes negative mood in healthy females who have previously experienced concurrent negative mood and tryptophan depletion. *Psychopharmacology*, 205(2), 227-35.

- Rodaros, D., Caruana, D. A., Amir, S., & Stewart, J. (2007). Corticotropin-releasing factor projections from limbic forebrain and paraventricular nucleus of the hypothalamus to the región of the ventral tegmental área. *Neuroscience*, 150(1), 8-13.
- Rodríguez-Llera, M. C., Domingo-Salvany, A., Brugal, M. T., Silva, T. C., Sánchez-Niubó, A., Torrens M., et al. (2006). Psychiatric comorbidity in Young heroin users. *Drug and Alcohol Dependence*, 84(1), 48-55.
- Rogers, P. J., Appleton, K. M., Kessler, D., Peters, T. J., Gunnell, D., Hayward, R. C., et al. (2008). No effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid (EPA and DHA) supplementation on depressed mood and cognitive function: a randomised controlled trial. *British Journal of Nutrition*, 99(2), 421-31.
- Rohleder, N., Wolf, J. M., Maldonado, E. F., & Kirschbaum, C. (2006). The psychosocial stress-induced increase in salivary alpha-amylase is independent of saliva flow rate. *Psychophysiology*, 43(6), 645-52.
- Romero, L. M., & Sapolsky, R. M. (1996). Patterns of ACTH secretagog secretion in response to psychological stimuli. *Journal of Neuroendocrinol*, 8, 243–58.
- Rose, R. D., Buckey, J. C., Zbozinek, T. D., Motivala, S. J., Glenn, D. E., Cartreine, J. A., et al. (2013). A randomized controlled trial of a self-guided, multimedia, stress management and resilience training program. *Behavior Research and Therapy*, 51(2), 106-12.
- Russo-Neustadt, A. A., & Chen, M. J. (2005). Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant activity. *Current Pharmaceuticall Design*, 11(12), 1495-510.
- Rygula, R., Abumaria, N., Flugge, G., Fuchs, E., Ruther, E., & Havemann-Reinecke, U. (2005). Anhedonia and motivational deficits in rats: impact of chronic social stress. *Behavioral Brain Research*, 162(1), 127-34.
- Saal, D., Dong, Y., Bonci, A., & Malenka, R. C. (2003). Drugs of abuse and stress trigger report a common synaptic adaptation in dopamine neurons. *Neuron*, 37(4), 577-82.
- Saks, S., Chandler, R., & Gonzales, J. (2008). Responding to the challenge of co-occurring disorders: Suggestions for future research. *Journal of Substance Abuse of Treatment*, 34(1), 139-46.
- Samet, S., Fenton, M. C., Nunes, E., Greenstein, E., Aharonovich, E., & Hasin, D. (2013). Effects of independent and substance-induced major depressive disorder on remission and relapse of alcohol, cocaine and heroin dependence. *Addiction*, 108(1), 115-23.

Sanacora, G., Gueorguieva, R., Epperson, C. N., Wu, Y. T., Appel, M., Rothman, D. L., et al. (2004). Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Archives General of Psychiatry*, 61(7), 705-13.

Sánchez-Navarro, M. R., Blanco-Martin, S., & Samaniego, C. (2003). Isoenzimas de la  $\alpha$ -amilasa en el suero de pacientes hiperamilasémicos con carcinoma pulmonar. *Química Clínica*: 22(2), 59-62.

Schubert, C. (2008). The need to consider the impact of previous stressors on current stress parameter measurements. *Stress*, 11(2):85-6.

Schubert, C., Lambertz, M., Nelesen, R. A., Bardwell, W., Choi, J. B., & Dimsdale, J. E. (2009). Effects of stress on heart rate complexity a comparison between short-term and chronic stress. *Biological Psychology*, 80(3), 325-32.

Schubert, M., Contreras, C., Franz, N., & Hellhammer, J. (2011). Milk-based phospholipids increase morning cortisol availability and improve memory in chronically stressed men. *Nutrition Research*, 31(6), 413-20.

See, R. E., Elliot, J. C., & Feltenstein, M. W. (2007). The role of dorsal vs ventral striatal pathways in cocaine-seeking behavior after prolonged abstinence in rats. *Psychopharmacology*, 194(3), 321-31.

Seligman, M. E., & Maier, S. F. (1967). Failure to escape traumatic shocks. *Journal of Experimental Psychiatric*, 74(1), 1-9.

Shalev, I., Lerer, E., Israel, S., Uzefovsky, F., Gritsenko, I., Mankuta, D., et al. (2009). BDNF Val66Met polymorphism is associated with HPA axis reactivity to psychological stress characterized by genotype and gender interactions. *Psychoneuroendocrinology*, 34(3), 382-88.

Shalev, I., Israel, S., Uzefovsky, F., Gritsenko, I., Kaitz, M., & Ebstein, R. P. (2011). Vasopressin needs an audience: neuropeptide elicited stress responses are contingent upon perceived social evaluative threats. *Hormonal Behavior*, 60(1), 121-7.

Shansis, F. M., Young, S. M., Forster, L., Busnello, J. V., Izquierdo, I., & Kapczinski, F. (1998). Effect of tryptophan depletion on memory induced anxiety in healthy volunteers. *Journal of Psychopharmacology*, 12(Suppl A), A44.

- Shoptaw, S., Huber, A., Peck, J., Yang, X., Liu, J., Jeff, D., et al. (2006). Randomized, placebo-controlled trial of sertraline and contingency management for the treatment of methamphetamine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 85(1), 12-8.
- Shirayama, Y., Chen, A. C., Nakagawa, S., Russell, D. S., & Duman, R. S. (2002). Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *The Journal of Neuroscience*, 22(8), 3251-61.
- Sibille, E., & Beverly, F. (2013). Biological substrates underpinning diagnosis of major depression. *International of Journal Neuropsychopharmacology*, 16(8), 1893-909.
- Simeon, D., Bartz, J., Hamilton, H., Crystal, S., Braun, A., Ketay, S., et al. (2011). Oxytocin administration attenuates stress reactivity in borderline personality disorder: a pilot study. *Psychoneuroendocrinology*, 36(9), 1418-21.
- Sinha, R., Fuese, T., Aubin, L. R., O'Malley, S. S. (2000). Psychological stress, drug-related cues and cocaine craving. *Psychopharmacology*, 152 (2), 140-48.
- Sinha, R. (2001). How does stress increase risk of drug abuse and relapse?. *Psychopharmacology (Berl)*, 158(4), 343-59.
- Sinha, R., Talih, M., Malison, R., Cooney, N., Anderson, G. M., & Kreek, M. J. (2003). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sympatho-adreno-medullary responses during stress-induced and drug cue-induced cocaine craving states. *Psychopharmacology*, 17 (1), 62-72.
- Sinha, R., Garcia, M., Paliwal, P., Kreek, M. J., & Rounsaville, B. J. (2006). Stress-induced cocaine craving and hypothalamic-pituitary-adrenal responses are predictive of cocaine relapse outcomes. *Archives General of Psychiatry*, 63(3), 324-31.
- Sinha, R. (2008). Chronic stress, drug use, and vulnerability to addiction. *Annals of New York Academy of Sciences*, 1141, 105-30.
- Sinha, R. (2009). Stress and addiction: a dynamic interplay of genes, environment, and drug intake. *Biological of Psychiatry*, 66(2), 100-7.
- Siuciak, J. A., Clark, M. S., Rind, H. B., Whitemore, S. R., & Russo, A. F. (1998). BDNF induction of tryptophan hydroxylase mRNA levels in the rat brain. *Journal of Neuroscience*, 52(2), 149-58.
- Smith, T. W., & Jordan, K. D. (2014). Interpersonal motives and social-evaluative threat: Effects of acceptance and status stressors on cardiovascular reactivity and salivary cortisol response. *Psychophysiology*, 52 (2), 269-76.

- Sobczak, S., & Schruers, K. (2014). Can formulation affect tryptophan depletion results?. Hints from studies in experimental panic. *Journal of Psychopharmacology*, 28(5), 486-90.
- Söderpalm, A. H., & De Wit, H. (2002). Effects of stress and alcohol on subjective state in humans. *Alcohol Clinical Experimental Research*, 26(6), 818-26.
- Söderpalm, A., Nikolayev, L., & De Wit, H. (2003). Effects of stress on responses to methamphetamine in humans. *Psychopharmacology*, 170(2), 188-99.
- Sommer, W. H., Rimondini, R., Hansson, A. C., Hipskind, P. A., Gehlert, D. R., Barr, C. S., et al. (2008). Upregulation of voluntary alcohol intake, behavioral sensitivity to stress, and amygdala CRFr1 expression following a history of dependence. *Biological of Psychiatry*, 63(2), 139-45.
- Sonino, N., & Fava, G. A. (2002). Erratum to CNS drugs in Cushing's disease: pathophysiological and therapeutic implications for mood disorders. *Progress Neuropsychopharmacology and Biological of Psychiatry*, 26(5), 1011-18.
- Sordi, A. O., Pechansky, F., Kessler, F. H., Kapczinski, F., Pfaffenseller, B., Gubert, C., et al. (2014). Oxidative stress and BDNF as possible markers for the severity of crack cocaine use in early withdrawal. *Psychopharmacology (Berl)*, 231(20), 4031-9.
- Specio, S. E., Wee, S., O'Dell, L. E., Boutrel, B., Zorrilla, E. P., & Koob, G. F. (2008). CRF1 receptor antagonists attenuate escalated cocaine self-administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 196(3), 473-82.
- Spiegel, D., Giese-Davis, J., Taylor, C. B., & Kraemer, H. (2006). Stress sensitivity in metastatic breast cancer: analysis of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Psychoneuroendocrinology*, 31(10), 1231-44.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., & Lushene, E. (1986). Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo. Manual 2º ed. Madrid. *TEA ediciones*.
- Staiger, P. K., Thomas, A. C., Ricciardelli, L. A., & McCabe, M. P. (2011). Identifying depression and anxiety disorders in people presenting for substance use treatment. *Medical Journal of Australia*, 195(3), 60-3.
- Stastny, J., Konstantinidis, A., Schwarz, M. J., Rosenthal, N. E., Vitouch, O., Kasper, S., et al. (2003). Effects of tryptophan depletion and catecholamine depletion on immune parameters in patients with seasonal affective disorder in remission with light therapy. *Biological of Psychiatry*, 53(4), 332-7.

- Stahl S. (2013). *Stahl's essential psychopharmacology*. (4th Ed.) New York: Cambridge University Press.
- Stroud, L. R., Foster, E., Papandonatos, G. D., Handwerker, K., Granger, D. A., & Kivlighan, K. T. (2009). Stress responses and the adolescent transition: performance versus peer rejection stress. *Development and Psychopathology*, 21(1), 47-68.
- Szerman, N., Arias, F., Vega, P., Babin, F., Mesias, B., Basurter, I., et al. (2009). Estudio piloto sobre la prevalencia de patología dual en pacientes en tratamiento en la Comunidad de Madrid. *Adicciones*, 23(3), 249-55.
- Tagliaferro, P., & Morales, M. (2008). Synapses between corticotropin-releasing factor-containing axon terminals and dopaminergic neurons in the ventral tegmental area are predominantly glutamatergic. *Journal of Comparative Neurology*, 506(4), 616–26.
- Thoma, M. V., Kirschbaum, C., Wolf, J. M., & Rohleder, N. (2012). Acute stress responses in salivary alpha-amylase predict increases of plasma norepinephrine. *Biological Psychology*, 91(3), 342-48.
- Torrens, M., Serrano, D., Astals, M., Pérez-Domínguez, G., & Martín-Santos, R. (2004). Diagnosing comorbid psychiatric disorders in substance abusers: validity of the Spanish versions of the Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders and the Structured Clinical Interview for DSM-IV. *The American Journal of Psychiatry*, 161(7), 1231-7.
- Torrens, M., Fonseca, F., Mateu, G., & Farré, M. (2005). Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression. A systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 78(1), 1-22.
- Torrens, M., & Martínez-Sansvisens, D. (2009). Depresión. En Szerman, N. (ed), *Protocolos de intervención Patología dual* (1-23). Barcelona: Edikamed.
- Torrens, M., Martínez-Sansvisens, D., Martínez-Riera, R., Bulbena, A., Szerman, N., & Ruiz, P. (2011a). Dual diagnosis: Focusing on depression and recommendations for treatment. *Addictive Disorders and Their Treatment*, 10(2), 50-9.
- Torrens, M., Gilchrist, G., Domingo-Salvany, A., & The psyCoBarcelona Group. (2011b). Psychiatric comorbidity in illicit drug users: Substance-induced versus independent disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, 113, 147-56.
- Trucco, M., Robbins, P. D., Thomson, A. W., & Giannoukakis, N. (2002). Gene therapy strategies to prevent autoimmune disorders. *Current Gene Therapy*, 2(3), 341-54.

- Turner, J. R., Girdler, S. S., Sherwood, A., & Light, K. C. (1990). Cardiovascular responses to behavioral stressors: laboratory-field generalization and inter-task consistency. *Journal of Psychosomatic Research*, 34(5), 581-89.
- Uhart, M., Chong, R. Y., Lynn, O., Lin, P., & Wand, G. S. (2006). Gender differences in hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis reactivity. *Psychoneuroendocrinology*, 31(5), 642-52.
- Uhart, M., & Wand, G. S. (2009). Stress, alcohol and drug interaction: an update of human research. *Addiction Biology*, 14(1), 43-64.
- Vale, W., Spiess, J., Rivier, C., & Rivier, J. (1981). Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates of corticotropin and  $\beta$ -endorphin. *Science*, 213(4514), 1394-7.
- Vanderschuren, L. J., & Everitt, B. J. (2005). Behavioral and neural mechanisms of compulsive drug seeking. *European Journal of Pharmacology*, 526(1-3), 77-88.
- Van der Veen, F. M., Evers, E. A., Deutz, N. E., & Schmitt, J. A. (2007). Effects of acute tryptophan depletion on mood and facial emotion perception related brain activation and performance in healthy women with and without a family history of depression. *Neuropsychopharmacology*, 32(1), 216-24.
- Van Donkelaar, E. L., Van den Hove, D. L., Blokland, A., Steinbusch, H. W., & Prickaerts, J. (2009). Stress-mediated decreases in brain-derived neurotrophic factor as potential confounding factor for acute tryptophan depletion-induced neurochemical effects. *European of Neuropsychopharmacology*, 19(11), 812-21.
- Villanueva, R. (2013). Neurobiology of major depressive disorder. *Neural Plasticity*, doi:10.1155/2013/873278.
- Viola, T. W., Tractenberg, S. G., Lavandowski, M. L., Pezzi, J. C., Bauer, M. E., Teixeira, A. I., et al. (2013). Neurotrophic factors in women with crack cocaine dependence during early abstinence: the role of early life stress. *Journal of Psychiatry Neuroscience*, 39(3), 206-14.
- Volkow, N. D. (2004). The reality of comorbidity: depression and drug abuse. *Biological of Psychiatry*, 56(10), 714-7.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Telang, F., Fowler, J. S., Logan, J., Childress, A. R., et al. (2006). Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: mechanism of craving in cocaine addiction. *Journal of Neuroscience*, 26(24), 6583-88.

- Von Känel, R., Kudielka, B. M., Metzenthin, P., Helfricht, S., Preckel, D., Haeberli, A., Stutz, M., Fischer, J. E. (2008). Aspirin, but not propranolol, attenuates the acute stress-induced increase in circulating levels of interleukin-6: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Brain and Behavior Immunology*, 22(2), 150-7.
- Vreeburg, S. A., Hoogendijk, W. J., van Pelt, J., Derijk, R. H., Verhagen, J. C., van Dyck, R., et al. (2009). Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Archives General of Psychiatry*, 66(6), 617-6.
- Wagner, F. A., & Anthony, J. C. (2006). Male-female differences in the risk of progression from first use to dependence upon cannabis, cocaine and alcohol. *Drug and Alcohol Dependence*, 86(2-3), 191-98.
- Waldrop, A. E., Price, K. L., DeSantis, S. M., Simpson, A. N., Back, S. E., McRae, A. I., et al. (2010). Community-dwelling cocaine-dependent men and women respond differently to social stressors versus cocaine cues. *Psychoneuroendocrinology*, 35(6), 798-806.
- Wallace, B. C. (1989). Psychological and environmental determinants of relapse in crack cocaine smokers. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 6(2), 95-106.
- Wand, G. S., Oswald, L. M., McCaul, M.E., Wong, D. F., Johnson, E., Zhou Y., et al. (2007). Association of amphetamine-induced striatal dopamine release and cortisol responses to psychological stress. *Neuropsychopharmacology*, 32(11), 2310-20.
- Wang, B., Shaham, Y., Zitzman, D., Azari, S., Wise, R. A., & You, Z. B. (2005). Cocaine experience establishes control of midbrain glutamate and dopamine by corticotropin-releasing factor: a role in stress-induced relapse to drug seeking. *The Journal of Neuroscience*, 2(22), 5389–96.
- Ward, A. M., Moore, V.M., Steptoe, A., Cockington, R. A., Robinson, J. S., & Phillips, D. I. (2004). Size at birth and cardiovascular responses to psychological stressors: evidence for prenatal programming in women. *Journal of Hypertension*, 22 (12), 2295-301.
- Wesson, R. N., Sparaco, A., & Smith, M. D. (2008). Chronic pancreatitis in a patient with malnutrition due to anorexia nervosa. *Journal of the Pancreas*, 9(3), 327-31.
- Weiss, F., Ciccocioppo, R., Parsons, L. H., Katner, S., Liu, X., Zorrilla, E. P., et al. (2001). Compulsive drug-seeking behavior and relapse. Neuroadaptation, stress, and conditioning factors. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 937, 1-26.
- Whale, R., Beacher, F., & Golding, B. (2011). The acute effect of tryptophan depletion on serum neurotrophic levels (BDNF, FGF2 and S100B). *Psychopharmacology*, 213(2-3), 651-2.

- Wichers, M., & Maes, M. (2002). The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 5(4), 375-88.
- Wimmer, G., Janda, M., Wieselmann-Penkner, K., Jakse, N., Polansky, R., & Pertl, C. (2002). Coping with stress: its influence on periodontal disease. *Journal of Periodontology*, 73(11), 1343-51.
- Winhunsen, T. M., Somoza, E. C., Harrer, J. M., Mezinkis, J. P., Montgomery, M. A., & Goldsmith, R., et al. (2005). A placebo-controlled screening trial of tiagabine, sertraline and donepezil as cocaine dependence treatments. *Addiction*, 100(1), 68-77.
- Wirtz, P. H., von Känel, R., Emini, L., Suter, T., Fontana, A., & Ehlert, U. (2007). Variations in anticipatory cognitive stress appraisal and differential proinflammatory cytokine expression in response to acute stress. *Brain, behavior and immunity*, 21(6), 851-59.
- Wirtz, P. H., Ehlert, U., Emini, L., & Suter, T. (2008). Higher body mass index (BMI) is associated with reduced glucocorticoid inhibition of inflammatory cytokine production following acute psychosocial stress in men. *Psychoneuroendocrinology*, 33(8), 1102-10.
- Wolf, O. T., Kudielka, B. M., Hellhammer, D. H., Hellhammer, J., & Kirschbaum, C. (1998). Opposing effects of DHEA replacement in elderly subjects on declarative memory and attention after exposure to a laboratory stressor. *Psychoneuroendocrinology*, 23(6), 617-29.
- Wolfe, B. E., Jimerson, D. C., Smith, A., & Keel, P. K. (2011). Serum amylase in bulimia nervosa and purging disorder: differentiating the association with binge eating versus purging behavior. *Physiology and Behavior*, 104(5), 684-6.
- Wolfe, J., & Kimerling, R. (1997). Gender issues in the assessment of Posttraumatic Stress Disorder. In J. Wilson & T.M. Keane (Eds.). *Assessing psychological trauma and PTSD* (pp. 192-238). New York: Guildford.
- Young, S. N., Smith, S. E., Pihl, R. O., & Ervin, F. R. (1985). Tryptophan depletion causes a rapid lowering of mood in normal males. *Psychopharmacology*, 87(2), 173-7.
- Young, E. A., Lopez, J. F., Murphy-Weinberg, V., Watson, S. J., & Akil, H. (2000). Hormonal evidence for altered responsiveness to social stress in major depression. *Neuropsychopharmacology*, 23(4), 411-8.

- Young, E. A., Abelson, J. L., & Cameron, O. G. (2004). Effect of comorbid anxiety disorders on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to a social stressor in major depression. *Biological of Psychiatry*, 56(2), 113-20.
- Young, E. A., & Nolen-Hoeksema, S. (2001). Effect of ruminations on the saliva cortisol response to a social stressor. *Psychoneuroendocrinology*, 26(3), 319-29.
- Young, S. N., Regoli, M., Leyton, M., Pihl, R. O., & Benkelfat, C. (2014). The effect of acute tryptophan depletion on mood and impulsivity in polydrug ecstasy users. *Psychopharmacology*, 231(4), 707-16.
- Yu, H., & Chen, Z. (2011). The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry. *Acta Pharmacologica Sinica*, 32(1), 3-11.
- Zeugmann, S., Quante, A., Heuser, I., Schwarzer, R., & Angheliescu, I. (2010). Inflammatory biomarkers in 70 depressed inpatients with and without the metabolic syndrome. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(8), 1007-16.
- Zhang, J., Cui, J., Chen, Y., & Li, G. (2014). A novel electrochemical method to determine  $\alpha$ -amylase activity. *Royal Society of Chemistry*, 139(13), 3429-33.
- Zhao, L. Y., Zhang, X. L., Epstei, D. H., Zhang, X. Y., Liu, Y., Kosten, T. R., et al. (2010). Stress enhances retrieval of drug-related memories abstinent heroin addicts. *Neuropsychopharmacology*, 35(3), 720-26.
- Zhao, L., Y., Zhang, L., Shi, J., Epstein, D. H., & Lu, L. (2009). Psychosocial stress after reactivation of drug-related memory impairs later recall in abstinent heroin addicts. *Psychopharmacology (Berl)*, 203(3), 599-608.
- Zhou, X., Qin, B., del Giovane, C., Pan, J., Gentile, S., Liu, Y., et al. (2014). Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of adolescents and young adults with depression and substance use disorders: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*, 110(1), 38-48.
- Zorrilla, E. P., Valdez, G. R., & Weiss, F. (2001). Changes in level of regional CRF-like-immunoreactivity and plasma corticosterone during protracted drug withdrawal in dependent rats. *Psychopharmacology (Berlin)*, 158(4), 374-81.
- Zorrilla, E. P., & Koob, G. F. (2004). The therapeutic potential of CRF1 antagonists for anxiety. *Expert Opinion in Investigational Drugs*, 13(7), 799-828.

Zorrilla, E. P., Wee, S., Zhao, Y., Specio, S., Botrel, B., Koob, G. F., et al. (2012). Extended Access cocaine self-administration differentially activates dorsal raphe and amygdala corticotropin-releasing factor systems in rats. *Addiction Biology*, 17 (2), 300-8.

Zorrilla, E. P., Logrip, M. L., & Koob, G. F. (2014). Corticotropin releasing factor: A key role in the neurobiology of addiction. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 35(2), 234-44.



