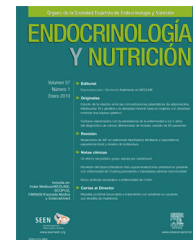


ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



REVISIÓN

Aportaciones de los tests de supresión de cortisol al conocimiento de los trastornos psiquiátricos: revisión narrativa de la literatura

Kazuhiro Tajima-Pozo^{a,*}, Ana Montes-Montero^a, Itziar Güemes^a,
Sara González-Vives^a, Marina Díaz-Marsá^{a,b} y José Luis Carrasco^{a,b}

^a Instituto de Psiquiatría y Salud Mental. Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área de Salud Mental (CIBERSAM), Madrid, España

Recibido el 9 de abril de 2012; aceptado el 4 de septiembre de 2012

Disponible en Internet el 25 de abril de 2013

PALABRAS CLAVE

Eje hipotálamo-
hipofisario-adrenal;
Depresión;
Test supresión
dexametasona;
Cortisol;
Estrés;
Trastorno límite
personalidad;
Dexametasona

KEYWORDS

Hypothalamic-
pituitary-adrenal
axis;
Depression;

Resumen El interés en el estudio de la actividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, en los pacientes con trastornos mentales, surgió a raíz de ver cómo pacientes con trastornos depresivos graves presentaban un hipercortisolismo basal, similar al encontrado en pacientes con síndrome de Cushing. El hipercortisolismo en estos pacientes se veía reflejado por una ausencia de supresión en el test de supresión con dexametasona en dosis única de 1 mg. Del mismo modo, con posterioridad se ha visto que numerosas enfermedades psiquiátricas han mostrado algún grado de alteración en esta prueba, como la anorexia nerviosa, el trastorno obsesivo compulsivo, procesos neurodegenerativos, los cuadros maníacos y la esquizofrenia. También en los últimos años se ha estudiado la relación entre el hipercortisolismo basal y el estrés, generando nuevas líneas de estudio en los trastornos de la personalidad, y el trastorno de estrés postraumático. Concretamente en el trastorno límite de la personalidad se estudió la respuesta al estrés, por la importancia que los eventos estresantes y traumáticos tienen en la génesis de este trastorno. Investigaciones realizadas en esta línea demostraron que la utilización de dosis menores de dexametasona podrían ser de una gran utilidad en el estudio de aquellos trastornos que cursaran con una respuesta exagerada al estrés. El objetivo del presente artículo es realizar una revisión narrativa de los estudios neuroendocrinos realizados mediante test de supresión con dexametasona en los trastornos psiquiátricos, y de esta manera conocer su utilidad como prueba complementaria diagnóstica o como marcador pronóstico.

© 2012 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Contributions of cortisol suppression tests to understanding of psychiatric disorders: a narrative review of literature

Abstract Activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis had been studied for the past half century, when some researchers noted that some patients with Cushing's syndrome and severe mood disorders had high baseline cortisol levels, which resulted in an inhibited

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: doctortajimapozo@gmail.com (K. Tajima-Pozo).

Dexamethasone
suppression test;
Cortisol;
Stress;
Borderline
personality disorder;
Dexamethasone

response in the 1 mg dexamethasone suppression test. Altered dexamethasone suppression test results were subsequently found in many psychiatric diseases, including anorexia nervosa, obsessive-compulsive disorder, degenerative dementia, bipolar disorders, and schizophrenia. The relationship between high baseline cortisol levels and stress has also been studied. Some researches on the genesis of borderline personality disorder focused on traumatic childhood backgrounds. Other investigations aimed at elucidating the relationship between traumatic backgrounds and some psychiatric disorders noted that patients with post-traumatic stress disorder and borderline personality disorder showed an enhanced cortisol suppression with low cortisol doses (0.5 mg). Recent studies showed that use of an ultra-low dose of cortisol during the dexamethasone suppression test may be helpful for detecting disorders with hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis.

Recent advances in neuroimaging support the existence of hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with borderline personality disorder, relating a decreased pituitary gland volume to major traumatic backgrounds and suicidal attempts. The purpose of this paper is to make a narrative review of research using dexamethasone suppression test in psychiatric disorders, in order to ascertain its value as a supplemental diagnostic test or as a prognostic marker.

© 2012 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Regulación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal

Las concentraciones de adrenocorticotropina (ACTH) y cortisol aumentan rápidamente en situaciones de estrés físico o psíquico, hipoglucemia o fiebre. La regulación del eje depende principalmente de 3 mecanismos: en el primero de ellos interviene la liberación pulsátil de corticotropina (CRH) en función de los ritmos circadianos endógenos del sistema nervioso central; en el segundo mecanismo regulador, la ACTH estimula la corteza suprarrenal, a través de la zona fascicular, donde se secretan los glucocorticoides (cortisol y corticosterona), y la zona reticular, produciendo andrógenos como la dehidroepiandrosterona (DHEA) y la androstenediona; y por último el tercer mecanismo regulador, es el circuito de retroalimentación realizado por los glucocorticoides circulantes, por el torrente general sobre la hipófisis, el hipotálamo y otras áreas exteriores al eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) como el hipocampo¹.

La secreción diaria de cortisol presenta un ritmo circadiano muy pronunciado de forma similar al de la ACTH (niveles máximos por la mañana y bajos por la tarde). La ACTH regula la liberación de cortisol a partir de la corteza suprarrenal. La CRH hipotalámica es el regulador principal de la ACTH. El cortisol actúa mediante un sistema de regulación negativa que afecta a la liberación de ACTH y CRH¹.

Medición de las concentraciones de cortisol

Como las concentraciones de cortisol varían a lo largo del día, las concentraciones de cortisol en sangre deben relacionarse con la hora de obtención de la muestra, y dado que algunos laboratorios no disponen de valores de referencia propios para el cortisol, según la hora de obtención de la muestra, una alternativa consiste en medir el cortisol alrededor de la medianoche, que es cuando alcanza su concentración mínima. La muestra de elección es la sangre,

aunque la medida también puede realizarse en saliva. Si en estas pruebas la concentración de cortisol resulta elevada, probablemente existe una alteración en la producción de cortisol. Posteriormente, se solicitan otras pruebas para conocer la causa por la que se producen estos aumentos.

Cortisol en orina de 24 h

También conocido como cortisol libre en orina, y a menudo utilizado para evaluar la producción total de cortisol.

Prueba de estimulación con corticotropina

En esta prueba se inyecta CRH y se miden las concentraciones de ACTH y de cortisol a distintos tiempos: justo antes de administrarse la CRH (nivel basal) y de manera seriada en el tiempo, por ejemplo a los 30 y 60 min de haberla administrado. La respuesta normal supone un máximo de las concentraciones de ACTH seguido de un máximo de las de cortisol. La mayoría de los pacientes con síndrome de Cushing, ya sea por tumores adrenales ya sea por tumores que generan una secreción ectópica de ACTH, no responde a la administración de CRH. La ACTH puede medirse en muestras de sangre obtenidas mediante un catéter colocado en los senos petrosos inferiores, que son unas formaciones venosas que transportan la sangre procedente de la hipófisis.

Test de supresión con dexametasona

La dexametasona es un esteroide sintético que mimetiza la acción del cortisol, inhibiendo por retroalimentación la producción de CRH y de ACTH. Existen diferentes modalidades de esta prueba de supresión que se usan para confirmar el diagnóstico del síndrome de Cushing. Una respuesta normal a la dexametasona consiste en la supresión de la secreción del cortisol. Los pacientes con síndrome de Cushing no presentan una supresión adecuada de la secreción de cortisol después de una dosis baja y única de dexametasona,

Tabla 1 Principales investigaciones realizadas con test de supresión de dexametasona en enfermedades mentales

Autor	Método	Utilidad	Resultados
Carroll et al., 1968 ⁴	TSD con 1 mg.	En la depresión, como marcador pronóstico y diagnóstico de las depresiones endógenas	Ausencia de supresión en el TSD a dosis de 1 mg en sujetos con depresión endógena
Young et al., 1986 ⁹	TSD con 0,5 mg	Utilidad como diferenciador diagnóstico de depresión frente a trastorno de estrés postraumático	Respuesta supresora a dosis de 0,5 mg, demostrando hipersensibilidad del eje HHA en TEPT
Yehuda et al., 2004 ⁵⁰			
Carrasco et al., 2007 ⁵⁸	TSD con 0,25 mg	Utilidad como diferenciador diagnóstico en trastorno límite de la personalidad frente a trastorno de estrés postraumático	Respuesta supresora a dosis de 0,25 mg, demostrando hipersensibilidad del eje HHA en TLP
Rinne et al., 2002 ⁴¹	Test de CRH-dexametasona	Utilidad diagnóstica para historia de antecedentes traumáticos	Aumento en la respuesta de ACTH y cortisol, en respuesta a la estimulación con CRH-dexametasona en TLP

CRH: corticotropina; HHA: eje hipotamalo-hipofisario-adrenal; TEPT: trastorno de estrés postraumático; TLP: trastorno límite de la personalidad; TSD: test de supresión de dexametasona.

administrada en el momento de acostarse, hablando de test de supresión de dexametasona (TSD) positivo². Puede también administrarse dosis más elevadas de dexametasona durante un periodo de 48 h para distinguir entre un tumor hipofisario productor de ACTH y otras posibles causas de síndrome de Cushing.

Estudios en los trastornos del estado de ánimo

Cuando hablamos de depresión deben estar presentes en la clínica, al menos 2 síntomas: por un lado, el bajo estado de ánimo y, por otro, la anhedonia o pérdida de interés por actividades placenteras³. Las clasificaciones psiquiátricas actuales dividen la depresión en 2 grandes grupos: la depresión mayor, que agrupa aquellas depresiones de intensidad elevada, de al menos 2 semanas de duración, con mayor sustrato biológico, y que conllevaban un deterioro en el funcionamiento global del sujeto; y la distimia, que agrupa aquellas depresiones de intensidad leve, de al menos 2 años de duración, de mayor sustrato neurótico, y que no merman tanto el funcionamiento global del sujeto. Los estudios de depresión y actividad del eje HHA comenzaron a finales de los años 60, cuando un grupo de investigadores encabezados por Carroll et al.⁴⁻⁶, describieron un incremento en la secreción de cortisol, resistente a la supresión con dexametasona (TSD), observado mediante el TSD de 1 mg, en pacientes depresivos graves, algo que hasta entonces se había observado en pacientes con síndrome de Cushing (tabla 1). De estos estudios, se pudo llegar a la conclusión de que el TSD con dosis de un 1 mg presentaba una sensibilidad del 67%, y una especificidad del 96%, para identificar a los pacientes con síntomas depresivos de tipo melancólico⁴⁻⁸. La depresión melancólica se considera un subtipo de depresión mayor, de gran heredabilidad, con un sustrato biológico importante, y por ello, el nombre de depresión endógena o melancólica. Sin embargo, la sensibilidad del TSD en pacientes con depresión mayor, se estimaba en solo un 44%, si bien se observó que dicha sensibilidad aumentaba, con la presencia de síntomas psicóticos

(67-78%) y síntomas de manía mixta; en otras palabras, que aumentaba cuando existían más variables de sustrato endógeno o biológico⁴⁻⁸. Este hallazgo estaba presente tanto en niños como en adultos independientemente del sexo. Una de las aplicaciones prácticas del TSD en los trastornos afectivos, como la depresión, sería la de predictor de respuesta al tratamiento farmacológico. Se observó que los pacientes con un test de supresión positivo (aquellos que presentaban una ausencia de supresión en el TSD de 1 mg) se beneficiaban menos de un tratamiento con placebo, y más de tratamiento farmacológico, que aquellos en los que el test era negativo. El TSD de 1 mg no puede asegurar su utilidad diagnóstica, al existir únicamente una sensibilidad del 44%, para los pacientes con criterios de depresión mayor, y siendo la depresión mayor una entidad heterogénea, donde se incluyen distintos tipos de depresión como la depresión psicótica, depresión endógena, depresión posparto y depresión anancástica entre otras. Sin embargo, sí puede tener una utilidad como marcador pronóstico, dado que los pacientes con TSD 1 mg positivo presentarían una mejor respuesta al tratamiento farmacológico que los sujetos con TSD negativo. En la década de los 90, y en congruencia con los datos obtenidos, Young et al.⁹⁻¹¹, demostrarían una hiperactividad de la hormona liberadora de CRH hipotalámica con aplanamiento de la respuesta de ACTH en pacientes depresivos (tabla 1).

En la depresión atípica, en contraste con el hipercortisolismo basal observado en las depresiones melancólicas, los pacientes presentan un menor nivel basal y una mayor proporción de concentraciones normales. En 2002, Levitan et al.¹² observaron que las depresiones atípicas presentaban una concentración de cortisol tras la administración de dexametasona más baja que otras depresiones (melancólicas y psicóticas), y también se observó un incremento en las concentraciones de cortisol, tras administración de 75 mg de desimipramina (inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina) en comparación con otras depresiones que orientan hacia una menor disfunción del sistema noradrenérgico, en los estudios llevados a cabo por Asnis et al. en 1995^{13,14}.

En la distimia, los resultados hallados muestran un porcentaje de no supresores similar al de sujetos normales, mientras que es significativamente más bajo que los grupos de depresión mayor con los que se compara^{15,16}, aunque en un estudio llevado a cabo por Brambilla et al. en 1989¹⁷ no se encontraron diferencias entre distimia y depresión mayor.

Estudios en trastornos neuróticos

La neurosis clásicamente se definía como el conjunto de enfermedades mentales, sin evidencia de lesión orgánica, con un juicio de la realidad conservado, y donde existía un elevado nivel de angustia. Según el DSM IV TR, dentro de las neurosis, se incluyen los trastornos del estado de ánimo, los trastornos de ansiedad, los trastornos somatomorfos, los trastornos disociativos, los trastornos facticios y los trastornos de la personalidad entre otros³. Con respecto a los estudios del TSD en el trastorno obsesivo compulsivo (TOC), existen discordancias, ya que el número de no supresores varía enormemente de unos trabajos a otros (0-41%). Mientras que los estudios llevados a cabo a finales de los 80 por Insel et al., Cottraux et al. y Schlessner et al. constataban una frecuencia de no supresores similar a la que se refería en melancolías (superior al 25%)¹⁸⁻²¹, otros estudios llevados a cabo en la misma década, por Lieberman et al., Monteiro et al., Vallejo et al., y Curtis et al., recogían cifras sensiblemente inferiores²¹⁻²⁵. Curtis et al. en 1982²⁵ analizaron estas discrepancias sobre una muestra de 29 enfermos obsesivos, y concluyeron que las anomalías del TSD en pacientes obsesivos dependían del trastorno afectivo sobreañadido, ya que 3 de los 5 pacientes no supresores (17%) cumplían criterios del DSM-III-R de trastorno depresivo mayor, y todos ellos tenían puntuaciones en el test de Hamilton de depresión superiores a 17. Además se constató una elevada correlación entre estas puntuaciones y las concentraciones de cortisol tras dexametasona todo lo cual indica una mediatización de la depresión en los resultados del TSD.

Los estudios realizados en la década de los 80, en el trastorno de pánico o de angustia, por Curtis et al., Sheehan et al., Lieberman et al. y Goldstein et al. entre otros, encontraron un porcentaje bajo (en torno al 15%) de no supresores en el TSD²⁵⁻³⁴. En un estudio llevado a cabo por Sheehan et al. en 1983²⁶, en sujetos con trastorno de pánico, se hallaron tan solo 3 TSD anormales entre 20 pacientes diagnosticados de ataques de pánico o agorafobia, que además parecía atribuible a distintas causas de la propia condición de angustia-agorafobia. Otro estudio llevado a cabo por Lieberman et al. en 1983²⁷, constata un 7,8% de no supresión entre 51 pacientes con ataques de pánico. Por otra parte, Goldstein et al. en 1987³³ constataron TSD anormales en 3 pacientes ansiosos (2 agorafóbicos con crisis de angustia y otro con crisis de angustia sin agorafobia) de un total de 35.

Sin embargo, algunos trabajos llevados a cabo por Grunhaus et al. y Ceulemans et al. en 1987 y 1985 respectivamente, detectaron cifras similares a las de las depresiones^{35,36}. De todas formas hay que tener en cuenta el resultado del estrés sobre el TSD según apuntaron Ceulemans et al. En la década de los 90, Coryell et al.²⁹ encontraron una no supresión del 47,5% en 40 sujetos prequirúrgicos sin historia psiquiátrica. Probablemente las cifras elevadas de no supresión en estos pacientes reflejaban un

estrés inespecífico. Tal vez por ello encontraron una relación entre la no supresión y la presencia de más síntomas de ansiedad, más incapacidad social y laboral, y una mayor frecuencia de depresión comórbida.

Estudios en esquizofrenia

Los estudios realizados en la década de los 90 en pacientes con esquizofrenia resultan contradictorios. Se ha observado de una manera extensa una ausencia de supresión del cortisol en el TSD, pero su etiología no está clara, y podría estar relacionada con la depresión o con síntomas negativos tal y como apuntan Ismail et al.³⁷. Sin embargo, Pivac et al. encontraron unas tasas similares de no supresión en pacientes esquizofrénicos con síntomas positivos (56%) y negativos (53%)³⁸. Tampoco se halló una relación entre el comportamiento suicida y la ausencia de supresión tal y como apuntaron Lewis et al.³⁹.

Estudios en síndrome de fatiga crónica

Los estudios llevados a cabo por Gaab et al. en 2002 en pacientes con síndrome de fatiga crónica describieron concentraciones normales de cortisol, mostrando una supresión a la dexametasona aumentada y prolongada⁴⁰. Este aumento de la retroalimentación negativa de eje HHA podría ser una explicación de las alteraciones del funcionamiento del eje HHA previamente descritas en estos pacientes.

Estudios con test de supresión de dexametasona a dosis de 0,5 mg y 0,25 mg

El punto de inflexión que permitió la reciente recuperación del interés neuropsiquiátrico por la dexametasona fue a raíz de los estudios diferenciales realizados entre el trastorno de estrés postraumático (TEPT) y pacientes con depresión mayor, que demostraron la hipersensibilidad del eje HHA en los pacientes con trastorno de estrés postraumático. Los estudios realizados inicialmente observaron que el cortisol libre urinario se encontraba aumentado en la depresión y disminuido en el estrés postraumático; que la cortisolemia tras dexametasona de 1 mg estaba aumentada en la depresión y disminuida en el estrés postraumático; que, tal y como apuntaron Rinne et al.⁴¹ en 2002, la respuesta de ACTH tras CRH se encontraba disminuida en ambos y sobre todo en el número de receptores glucocorticoideos en los linfocitos, disminuidos en la depresión y aumentados en el estrés postraumático (tabla 1). Es aquí cuando se pone de manifiesto la existencia de una hipersensibilidad del eje HHA a dosis bajas de dexametasona en los sujetos con TEPT. El aumento en la densidad de receptores glucocorticoideos en los linfocitos de los pacientes con TEPT observada mediante análisis de radioligandos citosólicos indicaría una sensibilidad aumentada para los sistemas de retroinhibición del eje a nivel de los receptores glucocorticoideos hipofisarios.

A partir de entonces se comenzó a hipotetizar con que los sujetos con TEPT podrían suprimir con dosis menores a 1 mg de dexametasona en el TSD, y se comenzó a utilizar 0,5 mg de dexametasona (la mitad de la dosis habitual),

encontrándose que los pacientes con TEPT seguían suprimiendo pese a que inicialmente no se esperaba esta respuesta, y que los depresivos sin traumas previos no presentaban respuesta supresora. Esta nueva versión de la prueba clásica se consideró como un elemento diferencial entre la depresión y el TEPT. Sin embargo, podría deberse a la historia vital previa; así, tras un evento traumático aquellos sujetos que presentaban estrés postraumático y los que tenían depresión mayor pero contaban con traumas previos importantes desarrollan una mayor supresión. Los depresivos que no presentan traumas previos no tienen respuesta supresora. Sin embargo, Lindley et al. en 2004, utilizando medición de cortisol libre en saliva, en veteranos de guerra no consiguieron demostrar los hallazgos previos de cortisolemia basal disminuida y de hipersupresión en el estrés postraumático⁴².

A partir de los estudios que demostraron la importancia de los antecedentes traumáticos en la génesis de los trastornos de la personalidad y al tener en cuenta la importante comorbilidad existente entre el TEPT y el trastorno límite de la personalidad (TLP), es cuando se empieza a estudiar la respuesta al cortisol en estos pacientes. En esta línea algunos investigadores⁴³ realizaron estudios con TSD en pacientes con diagnóstico de TLP y diagnóstico comórbido de TEPT. Los estudios realizados con TSD de 0,5 mg arrojaron una mayor tasa de supresión en el TSD en pacientes con TLP y diagnóstico comórbido de TEPT, pero no en pacientes con TLP sin diagnóstico de TEPT. Estos estudios ponen de manifiesto la existencia de una respuesta supresora de cortisol a dosis bajas de dexametasona, si bien un importante número de sujetos control presentaba también tasas elevadas de supresión (un 70-80% a dosis de 0,5 mg).

Continuando la línea de trabajo de los traumas infantiles, se describió que los pacientes con TLP tenían aumentada la respuesta de ACTH y cortisol, en respuesta a la estimulación con CRH-dexametasona, mientras que si desarrollaban estrés postraumático la respuesta de ACTH quedaba atenuada⁴¹ (tabla 1). Esta respuesta se veía influida en mayor medida por la historia de abusos infantiles que por el propio diagnóstico de TLP. Posteriormente, en otro estudio se comunicó la disminución de esta hiperrespuesta del eje HHA en mujeres con TLP con abuso infantil mantenido mediante la utilización de un tratamiento farmacológico con fluvoxamina⁴⁴.

En esta misma línea, un grupo de investigadores trataba de aumentar la especificidad del TSD, reduciendo la dosis de dexametasona a 0,25 mg⁴⁵. Suponían que la población normal no suprimiría el cortisol plasmático, es decir sus concentraciones plasmáticas superarían los 5 mcg/dl. De esta forma se conseguiría excluir a los sujetos sin patología, para la detección de una hiperrespuesta supresora en los sujetos con TLP.

Dicho estudio obtuvo una tasa de supresión significativamente mayor en pacientes con diagnóstico de TLP y presencia de antecedentes de trauma infantil en comparación con el grupo de pacientes con TLP sin antecedentes traumáticos y el grupo control. En este estudio se utilizó una dosis de 0,25 mg de dexametasona en lugar de los 0,5 mg de los estudios anteriores. Por tanto, este estudio sugiere la existencia de una hipersensibilización de los sistemas de retroinhibición del eje a nivel de los receptores

glucocorticoideos hipofisarios. Estos estudios han tenido por objetivo confirmar la hipersensibilización inhibitoria de los mecanismos de respuesta al estrés en los pacientes con TLP estudiando la respuesta supresora de cortisol utilizando un estímulo mínimo de dexametasona con 0,25 mg⁴⁵.

Algunos estudios han encontrado una alta prevalencia de abuso infantil en la historia de los pacientes con trastorno de la conducta alimentaria y lo han correlacionado con una mayor gravedad del trastorno y con la existencia de más síntomas bulímicos, sugiriendo que las alteraciones en los mecanismos de respuesta al estrés y en el funcionamiento del eje HHA pudieran tener un papel importante en la fisiopatología de estos trastornos. Hallazgos preliminares plantean que algunos subtipos dentro de los trastornos de la conducta alimentaria presentan, al igual que ocurre en el TEPT y en el TLP, un estado de hipersensibilidad del eje HHA con un aumento de la sensibilidad a dexametasona⁴⁶⁻⁴⁸. En esta línea, un estudio realizado en 25 pacientes diagnosticadas de trastorno de la conducta alimentaria observa que un 12% de estas pacientes presentaba antecedentes traumáticos sin encontrarse relación con el subtipo de trastorno de la conducta alimentaria⁴⁸. Las pacientes más impulsivas y con más rasgos límite presentaban de forma significativa mayor número de antecedentes traumáticos; del mismo modo encontraron una relación significativa entre la suspensión del cortisol y la presencia de antecedentes traumáticos, de modo que las pacientes más impulsivas y con más rasgos límite presentaban niveles significativamente menores de cortisol tras 0,25 mg de dexametasona.

Existen no obstante voces discordantes con esta hipersensibilidad del eje HHA en los TLP. Estos estudios sugieren que el peso de los antecedentes traumáticos en las disfunciones del eje HHA depende del TEPT comórbido, sin embargo no hay evidencias de que estas alteraciones aparezcan en los pacientes con TLP.

La hipersensibilidad del eje HHA también se ha demostrado mediante la utilización de un test combinado de dexametasona y CRH. Se observó una mayor tasa de supresión en los pacientes con diagnóstico de TLP que presentaban una historia de traumas infantiles de abuso que en aquellos que carecían de dicha historia de antecedentes traumáticos^{43,45,49,50}.

En los estudios de neuroimagen la hipersensibilidad del eje HHA se ha relacionado con el volumen de la glándula pituitaria⁴⁵. En estudios con resonancia magnética aquellos pacientes con TLP y mayor número de antecedentes de tentativas suicidas presentan un volumen disminuido^{51,52}. También se ha observado un menor volumen de la pituitaria en aquellos pacientes con TLP e importante historia de antecedentes traumáticos⁵².

Relación con rasgos dimensionales

Estudios en población sana, llevados a cabo por McCleery et al. en 2001, y Zobel et al. en 2004, encontraron que los individuos con bajo neuroticismo mostraban una respuesta significativamente mayor de cortisol al test de CRH-dexametasona (alta reactividad) que los individuos con alto neuroticismo^{53,54}.

Otros autores como Rosenblitt et al. en 2001⁵⁵, desarrollaron estudios similares en estudiantes universitarios, utilizando la escala de búsqueda de sensaciones de Zuckerman,

y midiendo la testosterona y el cortisol. Como cabría esperar, la puntuación en la escala es mayor en hombres que en mujeres. Los resultados apoyan la existencia de una relación inversa significativa entre el cortisol y la búsqueda de sensaciones en hombres, pero no en mujeres. Esta diferencia se mantiene incluso después del ajuste según los niveles de testosterona y la edad.

Otro estudio de Schweitzer et al., en 2001⁵⁶, estudió mediante el TSD y la versión revisada del inventario clínico multiaxial de Millon (MCMI-II) a los pacientes diagnosticados de trastorno depresivo mayor con un trastorno de personalidad clínicamente relevante, observando de forma significativa que los supresores tenían puntuaciones más altas que los no supresores en 6 de las 13 escalas del Millon: límite, pasivo-agresivo, esquizoide, esquizotípico, evitativo y autodestructiva.

Conclusión

El estudio de la respuesta de cortisol puede ser de utilidad para identificar o predecir el pronóstico de algunos trastornos psiquiátricos.

Tradicionalmente la depresión ha sido la patología más estudiada en este campo, asociándose a un hipercortisolismo basal similar al observado en algunos trastornos endocrinológicos, como el síndrome de Cushing². Los pacientes con depresión mayor han mostrado una ausencia a la supresión de cortisol tras la administración de dosis baja de dexametasona de 1 mg, mediante la utilización del TSD. La sensibilidad de esta prueba para el diagnóstico de depresión mayor se veía aumentada cuanto mayor era el número de síntomas melancólicos, endógenos y psicóticos asociados a su clínica. Los estudios realizados en esta línea también concluyeron que el TSD podría tener valor pronóstico, puesto que los sujetos con un TSD positivo presentaban una respuesta más favorable al tratamiento farmacológico que a la psicoterapia y al placebo⁵⁻⁷. Sin embargo, numerosas enfermedades psiquiátricas han mostrado algún grado de alteración en esta prueba, como la anorexia nerviosa, TOC, demencia degenerativa, cuadros maniacos y esquizofrenia, aportando datos discordantes acerca de la implicación del cortisol en los mecanismos fisiopatológicos de las mismas. La relación entre el hipercortisolismo basal y el estrés se reavivó después de ver las diferencias existentes entre la depresión mayor y el trastorno de estrés postraumático. En estos estudios se observó que el cortisol libre urinario se encontraba aumentado en la depresión y disminuido en el estrés postraumático, y que la cortisolemia tras TSD de 1 mg estaba aumentada en la depresión y disminuida en el estrés postraumático; La respuesta de ACTH tras CRH se encontraba disminuida en ambos y sobre todo en el número de receptores glucocorticoideos en los linfocitos, disminuidos en la depresión y aumentados en el estrés postraumático a pesar de existir un hipercortisolismo basal.

Los estudios más recientes parecen señalar a los receptores glucocorticoideos como responsables de la sensibilización de los sistemas de retroinhibición del eje HHA.

En aquellos trastornos en los que existe una relación con los antecedentes traumáticos, se ha observado una respuesta exagerada de cortisol ante estímulos mínimos de dexametasona, manifestada por una mayor supresión en

respuesta al TSD de 0,25 mg. En los pacientes con trastorno límite de la personalidad, en los que el peso de los antecedentes traumáticos según diversos autores es responsable de este trastorno, se observan cifras de cortisol plasmático significativamente más bajas que en los sujetos sanos o en otros pacientes. Tal y como ocurre en la depresión, donde el TSD de 1 mg tiene un valor pronóstico, en este caso por ausencia de supresión de cortisol, en el TLP parece que la respuesta supresora a dosis bajas de 0,25 mg en el TSD también puede tener valor pronóstico, dado que la hipersupresión se correlacionaría con una mayor inestabilidad afectiva, mayor impulsividad y una mayor gravedad clínica. Esto reflejaría un peor funcionamiento social, familiar y laboral, y clínicamente se manifestaría por un aumento en el número de intentos de suicidio^{57,58}.

Por último, los estudios de TSD con relación a los rasgos de la personalidad observaron que las dimensiones de la personalidad relacionadas con la impulsividad y el descontrol emocional parecían relacionarse con una respuesta hipersensible del cortisol a la supresión, aunque la relación con el neuroticismo no ha quedado del todo clara^{53,54}. Esta dimensión del neuroticismo, tendría 2 componentes distintos y posiblemente opuestos en cuanto a su relación con el eje HHA: un componente de angustia-inhibición (probablemente relacionado con hipercortisolismo) y un componente de labilidad emocional (probablemente relacionado con hipocortisolismo y supresión excesiva en el TSD)⁵⁵.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Mrotek J, Chase C. [Henwood M, Annaswamy R, editors] (2005 January, Review). *Endo* 101, The Endocrine System, Hormones, and Glands. The Hormone Foundation.
2. Brown RD, van Loon GR, Orth DN, Liddle GW. Cushing's disease with periodic hormonogenesis: one explanation for paradoxical response to dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1973;36:445-51.
3. DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona:Masson; 2002.
4. Carroll BJ, Martin FI, Davies B. Resistance to suppression by dexamethasone of plasma 11-O.H.C.S. levels in severe depressive illness. *Br Med J*. 1968;3:285-7.
5. Carroll BJ, Martin FI, Davies B. Pituitary-adrenal function in depression. *Lancet*. 1968;1:1373-4.
6. Carroll BJ, Curtis GC. Neuroendocrine identification of depressed patients. *Aust N Z J Psychiatry*. 1976;10:13-20.
7. Carroll BJ. Use of the dexamethasone suppression test in depression. *J Clin Psychiatry*. 1982;43:44-50.
8. Carroll BJ. Clinical applications of the dexamethasone suppression test for endogenous depression. *Pharmacopsychiatry*. 1982;15:19-25.
9. Young EA, Haskett RF, Grunhaus L, Pande A, Weinberg VM, Watson SJ, et al. Increased evening activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in depressed patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:701-7.
10. Young EA, Haskett RF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H. Loss of glucocorticoid fast feedback in depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48:693-9.

11. Young EA, Watson SJ, Akil H. Pituitary regulation in endogenous depression. *Prog Brain Res.* 1986;65:153-66.
12. Levitan RD, Vaccarino FJ, Brown GM, Kennedy SH. Low-dose dexamethasone challenge in women with atypical major depression: pilot study. *J Psychiatry Neurosci.* 2002;27:47-51.
13. Asnis GM, McGinn LK, Sanderson WC. Atypical depression: clinical aspects and noradrenergic function. *Am J Psychiatry.* 1995;152:31-6.
14. McGinn LK, Asnis GM, Robinson E. Biological and clinical validation of atypical depression. *Psychiatry Res.* 1996;60:191-8.
15. Beck-Friis J, Kjellman BF, Aperia B, Unden F, von Rosen D, Ljunggren JG, et al. Serum melatonin in relation to clinical variables in patients with major depressive disorder and a hypothesis of a low melatonin syndrome. *Acta Psychiatr Scand.* 1985;71:319-30.
16. Brunner R, Henze R, Parzer P, Kramer J, Feigl N, Lutz K, et al. Reduced prefrontal and orbitofrontal gray matter in female adolescents with borderline personality disorder: is it disorder specific? *Neuroimage.* 2010;49:114-20.
17. Brambilla F, Musetti C, Tacchini C, Fontanillas J, Guareschi-Cazzullo A. Neuroendocrine investigation in children and adolescents with dysthymic disorders: the DST, TRH and clonidine tests. *J Affect Disord.* 1989;17:279-84.
18. Insel TR, Mueller 3rd EA, Gillin JC, Siever LJ, Murphy DL. Biological markers in obsessive-compulsive and affective disorders. *J Psychiatr Res.* 1984;18:407-23.
19. Insel TR, Kalin NH, Guttmacher LB, Cohen RM, Murphy DL. The dexamethasone suppression test in patients with primary obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 1982;6:153-60.
20. Cottraux JA, Bouvard M, Claustat B, Juenet C. Abnormal dexamethasone suppression test in primary obsessive-compulsive patients: a confirmatory report. *Psychiatry Res.* 1984;13:157-65.
21. Schlessler MA, Winokur G, Sherman BM. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in depressive illness. Its relationship to classification. *Arch Gen Psychiatry.* 1980;37:737-43.
22. Lieberman JA, Kane JM, Sarantakos S, Cole K, Howard A, Borenstein M, et al. Dexamethasone suppression tests in patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* 1985;142:747-51.
23. Monteiro W, Marks IM, Noshirvani H, Checkley S. Normal dexamethasone suppression test in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry.* 1986;148:326-9.
24. Vallejo J, Olivares J, Marcos T, Martinez-Osaba MJ, Ribera F, Bulbena A. Dexamethasone suppression test and primary obsessional compulsive disorder. *Compr Psychiatry.* 1988;29:498-502.
25. Curtis GC, Cameron OG, Nesse RM. The dexamethasone suppression test in panic disorder and agoraphobia. *Am J Psychiatry.* 1982;139:1043-6.
26. Sheehan DV, Claycomb JB, Surman OS, Baer L, Coleman J, Gelles L. Panic attacks and the dexamethasone suppression test. *Am J Psychiatry.* 1983;140:1063-4.
27. Lieberman JA, Brenner R, Lesser M, Coccaro E, Borenstein M, Kane JM. Dexamethasone suppression tests in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry.* 1983;140:917-9.
28. Avery DH, Osgood TB, Ishiki DM, Wilson LG, Kenny M, Dunner DL. The DST in psychiatric outpatients with generalized anxiety disorder, panic disorder, or primary affective disorder. *Am J Psychiatry.* 1985;142:844-8.
29. Coryell W, Noyes Jr R, Clancy J, Crowe R, Chaudhry D. Abnormal escape from dexamethasone suppression in agoraphobia with panic attacks. *Psychiatry Res.* 1985;15:301-11.
30. Peterson GA, Ballenger JC, Cox DP, Hucsek A, Lydiard RB, Laraia MT, et al. The dexamethasone suppression test in agoraphobia. *J Clin Psychopharmacol.* 1985;5:100-2.
31. Faludi G, Kasko M, Perenyi A, Arato M, Frecska E. The dexamethasone suppression test in panic disorder and major depressive episodes. *Biol Psychiatry.* 1986;21:1008-14.
32. Buigues J, Vallejo J. Therapeutic response to phenelzine in patients with panic disorder and agoraphobia with panic attacks. *J Clin Psychiatry.* 1987;48:55-9.
33. Goldstein S, Halbreich U, Asnis G, Endicott J, Alvir J. The hypothalamic-pituitary-adrenal system in panic disorder. *Am J Psychiatry.* 1987;144:1320-3.
34. Brambilla F, Bellodi L, Perna G, Battaglia M, Sciuto G, Diaferia G, et al. Psychoimmunoendocrine aspects of panic disorder. *Neuropsychobiology.* 1992;26:12-22.
35. Grunhaus L, Flegel P, Haskett RF, Greden JF. Serial dexamethasone suppression tests in simultaneous panic and depressive disorders. *Biol Psychiatry.* 1987;22:332-8.
36. Ceulemans DL, Westenberg HG, van Praag HM. The effect of stress on the dexamethasone suppression test. *Psychiatry Res.* 1985;14:189-95.
37. Ismail K, Murray RM, Wheeler MJ, O'Keane V. The dexamethasone suppression test in schizophrenia. *Psychol Med.* 1998;28:311-7.
38. Pivac N, Muck-Seler D, Jakovljević M. Platelet 5-HT levels and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in schizophrenic patients with positive and negative symptoms. *Neuropsychobiology.* 1997;36:19-21.
39. Lewis CF, Tandon R, Shipley JE, DeQuardo JR, Jibson M, Taylor SF, et al. Biological predictors of suicidality in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 1996;94:416-20.
40. Gaab J, Huster D, Peisen R, Engert V, Schadt T, Schurmeyer TH, et al. Low-dose dexamethasone suppression test in chronic fatigue syndrome and health. *Psychosom Med.* 2002;64:311-8.
41. Rinne T, de Kloet ER, Wouters L, Goekoop JG, DeRijk RH, van den Brink W. Hyperresponsiveness of hypothalamic-pituitary-adrenal axis to combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone challenge in female borderline personality disorder subjects with a history of sustained childhood abuse. *Biol Psychiatry.* 2002;52:1102-12.
42. Lindley SE, Carlson EB, Benoit M. Basal and dexamethasone suppressed salivary cortisol concentrations in a community sample of patients with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 2004;55:940-5.
43. Domes G, Schulze L, Bottger M, Grossmann A, Hauenstein K, Wirtz PH, et al. The neural correlates of sex differences in emotional reactivity and emotion regulation. *Hum Brain Mapp.* 2010;31:758-69.
44. Rinne T, de Kloet ER, Wouters L, Goekoop JG, de Rijk RH, van den Brink W. Fluvoxamine reduces responsiveness of HPA axis in adult female BPD patients with a history of sustained childhood abuse. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28:126-32.
45. Tajima K, Díaz-Marsa M, Montes A, Fernández García-Andrade R, Casado A, Carrasco JL. [Neuroimaging studies in borderline personality disorder]. *Actas Esp Psiquiatr.* 2009;37:123-7.
46. Díaz-Marsa M, Carrasco JL, Basurte E, Saiz J, López-Ibor JJ, Hollander E. Enhanced cortisol suppression in eating disorders with impulsive personality features. *Psychiatry Res.* 2008;158:93-7.
47. Díaz-Marsa M, Carrasco JL, Basurte E, Pastrana JI, Saiz-Ruiz J, López-Ibor JJ. Findings with 0.25 mg dexamethasone suppression test in eating disorders: association with childhood trauma. *CNS Spectr.* 2007;12:675-80.
48. Basurte E, Díaz-Marsa M, Martín O, Carrasco JL. Traumatic childhood background, impulsiveness and hypothalamus-pituitary-adrenal axis dysfunction in eating disorders. A pilot study. *Actas Esp Psiquiatr.* 2004;32:149-52.
49. Lange W, Wulff H, Berea C, Beblo T, Saavedra AS, Mensebach C, et al. Dexamethasone suppression test in borderline personality disorder-effects of posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2005;30:919-23.
50. Yehuda R, Halligan SL, Golier JA, Grossman R, Bierer LM. Effects of trauma exposure on the cortisol response to dexamethasone

- administration in PTSD and major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29:389–404.
51. Schmahl CG, Vermetten E, Elzinga BM, Douglas Bremner J. Magnetic resonance imaging of hippocampal and amygdala volume in women with childhood abuse and borderline personality disorder. *Psychiatry Res*. 2003;122:193–8.
52. Schmahl C, Berne K, Krause A, Kleindienst N, Valerius G, Vermetten E, et al. Hippocampus and amygdala volumes in patients with borderline personality disorder with or without posttraumatic stress disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2009;34:289–95.
53. McCleery JM, Goodwin GM. High and low neuroticism predict different cortisol responses to the combined dexamethasone-CRH test. *Biol Psychiatry*. 2001;49:410–5.
54. Zobel A, Barkow K, Schulze-Rauschenbach S, von Widdern O, Metten M, Pfeiffer U, et al. High neuroticism and depressive temperament are associated with dysfunctional regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in healthy volunteers. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;109:392–9.
55. Rosenblitt JC, Soler H, Johnson SE, Quadagno DM. Sensation seeking and hormones in men and women: exploring the link. *Horm Behav*. 2001;40:396–402.
56. Schweitzer I, Tuckwell V, Maguire K, Tiller J. Personality pathology, depression and HPA axis functioning. *Hum Psychopharmacol*. 2001;16:303–8.
57. Carrasco JL, Díaz-Marsa M, Pastrana JI, Molina R, Brotons L, López-Ibor MI, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis response in borderline personality disorder without post-traumatic features. *Br J Psychiatry*. 2007;190:357–8.
58. Carrasco JL, Díaz-Marsa M, Ignacio Pastrana J, Molina R, Brotons L, Horcajadas C. Enhanced suppression of cortisol after dexamethasone in borderline personality disorder. A pilot study. *Actas Esp Psiquiatr*. 2003;31:138–41.