

THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

SELECCIÓN DE ARTÍCULOS - EDICIÓN MEXICANA



Evolución del Tratamiento con
Terapia Antidepresiva en la
Depresión a Edades Avanzadas
Yvette I. Sheline, M.D. *et al.*

6

Mecanismos de Defensa Reportados
por Pacientes con Trastorno Límite
de la Personalidad y Sujetos de
Comparación del Eje II Durante
16 Años de Seguimiento
Prospectivo: Descripción y
Predicción de Recuperación
Mary C. Zanarini, Ed.D. *et al.*

14

Uso de ISRS Durante el Embarazo y
Riesgo de Muerte Fetal (Mortinatos)
y Mortalidad Neonatal
Espen Jimenez-Solem, M.D. *et al.*

23

Capacidad de Síntesis de Dopamina
en Pacientes con Esquizofrenia
Resistente al Tratamiento
Arsime Demjaha, M.R.C.Psych. *et al.*

28

Diciembre 2013
Volumen 2 • Número 2

Official Journal of the
AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

ajp.psychiatryonline.org

© Primera publicación en los Estados Unidos de América por la American Psychiatric Association, Arlington, Virginia.

Derechos de Autor 2013. Todos los derechos reservados. Usado con permiso de APA. APA no es responsable por cualquier error, omisión o cualquier otro posible defecto en la reproducción. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida o transmitida de ninguna manera ni por ningún medio sin el permiso escrito del Editor, American Psychiatric Association (www.appi.org)

Esta edición es una licencia para distribuir como un obsequio farmacéutico, su venta está prohibida en el mercado lucrativo. Prohibida su reventa.

Los productos o servicios anunciados en esta publicación de Selección de Artículos de la American Journal of Psychiatry, Edición Mexicana, no cuentan con el aval o la garantía de la American Psychiatric Association o APP sobre las afirmaciones del anunciante.

Content Ed Net, S.A. de C.V. mantendrá seguros a APA, sus directores, representantes, agentes y empleados, de cualquier daño, muerte, pérdida, perjuicio, responsabilidad, reclamaciones o causas que generaran una acción de y contra cualquier tipo resultado de los actos, traducciones, errores u omisiones de la Edición Mexicana, de sus directores, representantes, agentes y empleados relacionados o involucrados de cualquier manera con la traducción o distribución de la Edición Mexicana.

Correo electrónico: adminmexico@contentednet.com

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios del autor del presente documento. En esta publicación podrían citarse medicamentos en indicaciones y esquemas posológicos distintos a los indicados en la información para prescribir.

Alguna de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o prescripción de los fármacos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las autoridades sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta.

La responsabilidad final del uso y dosis de los medicamentos mencionados en este documento así como la interpretación del material publicado recae en los médicos; ni los autores ni los editores de la publicación pueden aceptar responsabilidad alguna por demandas generadas por mal uso o una mala interpretación.

CMX-AJP-RO-01141584-AA

THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

Editorial

Dr. Salvador Gonzalez Gutiérrez

Director Médico - CAIYRAD

Representante Regional - AMESAD

Artículos

- 6 **Evolución del Tratamiento con Terapia Antidepresiva en la Depresión a Edades Avanzadas.**
Treatment Course With Antidepressant Therapy in Late-Life Depression.
Yvette I. Sheline, Brianne M. Disabato, Jennifer Hranilovich, Carrie Morris, Gina D'Angelo, Carl Pieper, Tommaso Toffanin, Warren D. Taylor, James R. MacFall, Consuelo Wilkins, Deanna M. Barch, Kathleen A. Welsh-Bohmer, David C. Steffens, Ranga R. Krishnan, P. Murali Doraiswamy.
- 14 **Mecanismos de Defensa Reportados por Pacientes con Trastorno Límite de la Personalidad y Sujetos de Comparación del Eje II Durante 16 Años de Seguimiento Prospectivo: Descripción y Predicción de Recuperación.**
Defense Mechanisms Reported by Patients With Borderline Personality Disorder and Axis II Comparison Subjects Over 16 Years of Prospective Follow-Up: Description and Prediction of Recovery.
Mary C. Zanarini, Frances R. Frankenburg, Garrett Fitzmaurice.
- 23 **Uso de ISRS Durante el Embarazo y Riesgo de Muerte Fetal (Mortinatos) y Mortalidad Neonatal.**
SSRI Use During Pregnancy and Risk of Stillbirth and Neonatal Mortality.
Espen Jimenez-Solem, Jon Trærup Andersen, Morten Petersen, Kasper Broedbaek, Anders Rune Lander, Shoaib Afzal, Christian Torp-Pedersen, Henrik E. Poulsen.
- 28 **Capacidad de Síntesis de Dopamina en Pacientes Con Esquizofrenia Resistente al Tratamiento.**
Dopamine Synthesis Capacity in Patients With Treatment-Resistant Schizophrenia.
Arsime Demjaha, Robin M. Murray, Philip K. McGuire, Shitij Kapur, Oliver D. Howes.
-

La gran diversidad de artículos que en aras de la psiquiatría y la salud mental se genera a través de los socios de la Asociación Psiquiátrica Americana, favorece el continuo desarrollo de la investigación en sus diversas facetas: desde el campo de la clínica, hasta el de lo social, laboral, educativo y, en especial, lo referente al área de las neurociencias que, en particular en el último cuarto de siglo, ha favorecido un amplio crecimiento del conocimiento científico del funcionamiento del sistema nervioso y su aplicación en el proceso de mejora continua que cotidianamente se da en cada uno de los profesionales de la salud. Para dar vigencia a lo antes dicho, se presentan en esta edición en español de la revista de la Asociación Psiquiátrica Americana, los resultados de cuatro investigaciones: dos desarrolladas en EUA y dos más en el continente europeo. En el primer trabajo, por Sheline y cols., nos presentan los resultados del proyecto dedicado a examinar la evolución del tratamiento con antidepresivos en pacientes de edades avanzadas, por medio del cual se evaluó a personas mayores de 60 años que habían recibido tratamiento con medicación anti-depresiva y se les aplicó la prueba de Montgomery-Åsberg (MADRS) durante 12 semanas y, con el apoyo de estudios de resonancia nuclear magnética, se pudo corroborar que en aquellos sujetos con un menor tamaño del área del hipocampo se tuvo una respuesta lenta, notándose también que el espesor del polo frontal fue diferente en los pacientes con respuesta; se concluye que la evolución del tratamiento en pacientes de la tercera edad tiene mucho que ver en el procesamiento cognitivo, además de los cambios morfológicos comentados.

El campo de los trastornos de la personalidad es también motivo de múltiples estudios que incluso han permitido que se reestructure el DSM V. A fin de tener mayor claridad en su conocimiento y, por ende, mejores perspectivas terapéuticas, Zanarini y cols. llevaron a cabo un estudio de 16 años de seguimiento con pacientes diagnosticados con trastorno límite de la personalidad (TLP); analizaron específicamente los mecanismos de defensa más frecuentemente utilizados. La sede de este estudio fue el Hospital McLean Belmont de Massachusetts, en EUA, donde se aplicó en forma rutinaria el cuestionario sobre estilos de defensa (DSQ). Llamó la atención en los resultados que los pacientes con TLP tuvieron puntajes muy bajos en la utilización del mecanismo de supresión, a diferencia de puntajes altos en anulación, *acting out* (paso al acto), hipocondría emocional, agresión pasiva y proyección, identificación proyectiva y disociación.

El uso adecuado de medicamentos en las diferentes etapas y situaciones patológicas que se pueden presentar es otra fuente frecuente de investigación; al respecto, Jiménez y cols. llevaron a cabo un estudio enfocado en el uso de antidepresivos y el riesgo de muerte fetal durante el embarazo. La investigación se realizó en Dinamarca analizando los resultados de 920,620 nacimientos, de los cuales 12,425 habían sido tratados en diferentes momentos (primero, segundo o tercer trimestres) con medicación antidepresiva, en particular inhibidores específicos de la recaptura de serotonina (ISRS), concluyendo finalmente que el uso adecuado de estos medicamentos no generó muerte fetal ni mortalidad neonatal, con lo cual se desmitifica la idea de la existencia de efectos teratogénicos con este grupo de psicofármacos.

En un estudio llevado a cabo en la ciudad de Londres, Demjaha y cols. investigaron la capacidad de síntesis de dopamina en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento; para ello evaluaron a 12 pacientes a través de estudios de tomografía por emisión de positrones y los compararon con 12 pacientes que habían tenido buenas respuestas. Al final del estudio demostraron que los niveles de dopamina en el cuerpo estriado son más altos que en los pacientes resistentes; sin duda, los resultados obtenidos de este estudio nos siguen dando más claridad con respecto a las diferentes vías y áreas en donde están alterados los niveles de dopamina y nos permitirán tener más claridad sobre los diferentes procesos terapéuticos que se ofrecen a los pacientes esquizofrénicos. Una limitante que podría tomarse en cuenta de este estudio es que se llevó a cabo con una muestra muy pequeña y quizás valdría la pena replicarla con un universo mayor.

ATTE.

Dr. Salvador Gonzalez Gutiérrez
Director Médico - CAIYRAD
Representante Regional - AMESAD

THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

EDITOR RESPONSABLE
Robert Freedman, M.D.

COEDITORES

David A. Lewis, M.D.

Robert Michels, M.D.

Daniel S. Pine, M.D.

Susan K. Schultz, M.D.

Carol A. Tamminga, M.D.

REDACCION

Editor Ejecutivo

Michael D. Roy

Editora Principal/ Articulista

Jane Weaver, E.L.S.

Editor Principal

John J. Guardiano, Ph.D.

Gerente de Producción

Susan Westrate

Editores Auxiliares

Katie Duffy
Angela Moore

Gerente de Servicios de Apoyo Editorial

Nicole Gray

Asistente Editorial

Linda LaCour

Asistente Editorial/ Coordinadora de Permisos

Heidi Koch

Asistentes de los Editores

Lois Lilienthal
Laura English
Rachel Hogg
Russell A. Scholl

CONSEJO EDITORIAL

Kathleen T. Brady, M.D. Ph.D.

David A. Brent, M.D.

Linda Brzustowicz, M.D.

Cameron S. Carter, M.D.

Steven Hamilton, M.D., Ph.D.

Daniel C. Javitt, M.D.

Bankole Johnson, M.D.

Ellen Leibenluft, M.D.

Douglas F. Levinson, M.D.

Jeffrey A. Lieberman, M.D.

Barbara Milrod, M.D.

Maria A. Oquendo, M.D.

Jerrold F. Rosenbaum, M.D.

A. John Rush, M.D.

Larry J. Siever, M.D.

Patricia Suppes, M.D., Ph.D.

EDITORA EMÉRITA

Nancy C. Andreasen, M.D., Ph.D.

EXDIRECTORES

Amariah Brigham, M.D.
1844-1849

T. Romeyn Beck, M.D.
1849 - 1854

John P. Gray, M.D.
1854 - 1886

G. Alder Blumer, M.D.
1886 - 1894

Richard Dewey, M.D.
1894 - 1897

Henry M. Hurd, M.D.
1897 - 1904

Edward N. Brush, M.D.
1904 - 1931

Clarence B. Farrar, M.D.
1931 - 1965

Francis J. Braceland, M.D.
1965 - 1978

John C. Nemiah, M.D.
1978 - 1993

THE AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

1000 Wilson Blvd., Suite 1825, Arlington, VA 22209-3901
(888) 357-7924 (llamada sin costo desde el interior de EUA y Canadá) / (703) 907-7300
Sitio Internet: www.psychiatry.org • correo electrónico: apa@psych.org



MESA DIRECTIVA 2013 - 2014 OFFICERS

Presidente	Jeffrey A. Lieberman, M.D.
Presidente Electo	Paul Summergrad, M.D.
Tesorero	David Fassler, M.D.
Secretario	Maria A. Oquendo, M.D.

ASAMBLEA

Vocal	Melinda L. Young, M.D.
Vocal Electo	Jenny L. Boyer, M.D.
Secretario	Glenn A. Martin, M.D.

OFICINA DEL DIRECTOR MÉDICO

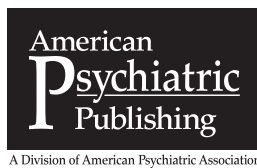
Director Médico y Director Ejecutivo James H. Scully, Jr., M.D.

CONSEJO DE ADMINISTRACIÓN

Jeffrey Akaka, M.D.	Jeffrey Geller, M.D.	Phillip M. Murray, M.D.
Christina J. Arredondo, M.D.	Marc David Graff, M.D.	James E. Nininger, M.D.
Carol A. Bernstein, M.D.	James A. Greene, M.D.	John M. Oldham, M.D.
Lara J. Cox, M.D., M.S.	Dilip V. Jeste, M.D.	Uyen-Khanh Quang-Dang, M.D.
Brian Crowley, M.D.	Judith F. Kashtan, M.D.	Gail E. Robinson, M.D.
Anita S. Everett, M.D.	Molly K. McVoy, M.D.	Erik R. Vanderlip, M.D.

EDITORA

Rebecca D. Rinehart



La Revista Americana de Psiquiatría se encuentra en internet en: ajp.psychiatryonline.org

Evolución del Tratamiento con Terapia Antidepresiva en la Depresión a Edades Avanzadas

Yvette I. Sheline, M.D.

Brianne M. Disabato, M.D.

Jennifer Hranilovich

Carrie Morris

Gina D'Angelo, Ph.D.

Carl Pieper, Dr.P.H.

Tommaso Toffanin, M.D.

Warren D. Taylor, M.D.

James R. MacFall, Ph.D.

Consuelo Wilkins, M.D.

Deanna M. Barch, Ph.D.

Kathleen A. Welsh-Bohmer, Ph.D.

David C. Steffens, M.D.

Ranga R. Krishnan, M.D.

P. Murali Doraiswamy, M.D.

Objetivo: Con el objeto de evaluar el efecto de los volúmenes de la sustancia gris y el espesor cortical sobre la respuesta al tratamiento antidepresivo en la depresión a edades avanzadas, los autores examinaron la relación entre regiones cerebrales identificadas *a priori* y los puntajes en la Escala de Montgomery Åsberg para la Calificación de la Depresión (MADRS – *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*) en el curso de un estudio de tratamiento antidepresivo.

Método: En un estudio prospectivo sin asignación aleatoria, 168 pacientes de cuando menos 60 años y que satisfacían los criterios del DSM-IV de depresión mayor se sometieron a RMN y se incorporaron a un estudio sobre un tratamiento de 12 semanas. Los criterios de exclusión incluyeron el deterioro cognitivo o trastornos médicos severos. Se determinaron los volúmenes o los espesores corticales de regiones de interés que difirieron entre el grupo deprimido y un grupo comparativo ($N = 50$). Dichas regiones de interés se utilizaron en los

análisis del grupo deprimido para predecir los resultados del tratamiento antidepresivo. Análisis de modelos mixtos –con ajustes por edad, escolaridad, edad al inicio de la depresión, grupo racial, puntaje MADRS basal, equipo de RMN e interacción con el tiempo–, examinaron variables predictivas de los puntajes MADRS en el curso del tiempo.

Resultados: Los volúmenes inferiores del hipocampo pronosticaron una respuesta más lenta al tratamiento. Con la inclusión de la severidad de las hiperintensidades de la sustancia blanca y los puntajes de factores neuropsicológicos, el mejor modelo incluyó el volumen del hipocampo y la velocidad del procesamiento cognitivo a fin de predecir la tasa de respuesta en el curso del tiempo. Un análisis secundario mostró que el volumen del hipocampo y el espesor del polo frontal difirieron entre los pacientes que lograron la remisión y aquellos que no.

Conclusiones: Estos datos amplían nuestro conocimiento respecto a la predicción de la evolución del tratamiento en la depresión a edades avanzadas. Los autores proponen que las variables primarias consistentes en el volumen del hipocampo y la velocidad del procesamiento cognitivo, la cual abarca otras variables contribuyentes (memoria episódica, función ejecutiva, procesamiento del lenguaje), predicen la respuesta antidepresiva.

(*Am J Psychiatry* 2012; 169:1185-1193)

La depresión en edades avanzadas es un trastorno heterogéneo que se asocia a muchos procesos adversos, incluido el deterioro de la función cognitiva (1-3) y un riesgo elevado de comorbilidades médicas como las enfermedades vasculares (4,5), así como con un alto índice de mortalidad (1). Los factores etiológicos que contribuyen a la depresión en edades avanzadas no se han comprendido plenamente, pero la hipótesis de la depresión vascular (6,7) plantea que la enfermedad cerebrovascular contribuye al desarrollo y la severidad de la depresión en los adultos mayores al producir lesiones isquémicas en la sustancia blanca de las proyecciones de la estructura límbica subcortical a la corteza frontal o en haces de sustancia blanca cortical frontal; dichas interrupciones provocan alteraciones en la regulación del estado de ánimo (5,8) y la cognición (9).

Las alteraciones estructurales de la sustancia gris también están involucradas en la depresión a edades avanzadas, especialmente en las regiones que forman parte de la vía frontolímbica, incluida la corteza orbitofrontal, la circunvolución del cíngulo anterior, los ganglios basales, el hipocampo, el parahipocampo y la amígdala. Se han reportado volúmenes inferiores de la corteza orbitofrontal (10-13), del cíngulo anterior (11,13,14) y del hipocampo (1,15) en personas

con depresión a edades avanzadas. Algunos estudios (16,17), aunque no todos (18), han encontrado volúmenes inferiores de la amígdala, así como volúmenes inferiores del parahipocampo y el núcleo caudado en la depresión a edades avanzadas, especialmente en la depresión de inicio tardío en edades avanzadas (16,19).

Pocos estudios han examinado de qué manera los cambios estructurales observados en la depresión a edades avanzadas afecta la respuesta al tratamiento antidepresivo, aun cuando éstos son parte integral de la comprensión de la fisiopatología del trastorno. Gunning y colaboradores (20) reportaron una correlación entre volúmenes inferiores del cíngulo anterior y respuestas más precarias al tratamiento en la depresión a edades avanzadas, pero no se investigaron otras estructuras corticales y subcorticales. En un estudio previo (21), encontramos que tanto la función neuropsicológica integral como la severidad de las lesiones isquémicas medidas por medio de las hiperintensidades de la sustancia blanca predijeron puntajes prospectivos en la Escala de Montgomery-Åsberg para la Calificación de la Depresión (MADRS) (22) en el curso del tiempo en personas con depresión a edades avanzadas. Además, encontramos que la severidad de la hiperintensidad de la sustancia blanca y

la función cognitiva estuvieron fuertemente correlacionadas con factores de riesgo vascular, lo cual ofrece un respaldo adicional a la hipótesis de la depresión vascular. Sin embargo, en dicho estudio no examinamos si las regiones de interés en la sustancia gris predijeron el desenlace terapéutico. Es posible que las hiperintensidades en la sustancia blanca y la pérdida de volumen de la sustancia gris pudieran ser vías independientes, pero complementarias, que contribuyen a la respuesta al tratamiento en la depresión a edades avanzadas. Alternativamente, las lesiones hiperintensas en la sustancia blanca que interrumpen haces como el fascículo unciforme, el fascículo longitudinal superior e inferior (23) y el fascículo del cíngulo (24) también podrían ejercer algún efecto en los volúmenes de las estructuras de la sustancia gris.

En el presente estudio investigamos el efecto de regiones de interés en la sustancia gris, seleccionadas *a priori* debido a que se ha demostrado que difieren entre individuos con depresión a edades avanzadas y sujetos de comparación no deprimidos, sobre la predicción de la respuesta al tratamiento y la tasa de respuesta al tratamiento antidepressivo en el curso del tiempo. Si bien múltiples estudios han examinado las diferencias entre pacientes con depresión en edades avanzadas y sujetos de comparación, la mayoría ha comparado las estructuras cerebrales entre los pacientes con depresión en edad avanzada con un perfil más elevado de riesgo vascular y los sujetos de comparación con un perfil más bajo de riesgo vascular. Dado que los perfiles de riesgo vascular son significativamente más altos en la mayoría de las muestras de depresión en edades avanzadas (21), con este método los factores de riesgo vascular permanecen como una potencial fuente de confusión de las diferencias observadas. En el presente estudio, primero examinamos las diferencias entre los pacientes con depresión en edades avanzadas y los sujetos de comparación homologados en cuanto al perfil de riesgo vascular en regiones que comprenden circuitos emocionales involucrados en la disfunción emocional. Una vez determinadas las regiones de interés que difirieron entre las muestras de depresión y las comparativas, utilizamos aquellas que mostraron diferencias significativas a fin de examinar el efecto de los déficits de sustancia gris en la respuesta al tratamiento en la depresión a edades avanzadas. Posteriormente agregamos al modelo puntajes de factores neuropsicológicos previamente identificados (2), los cuales en conjunto con la severidad de la hiperintensidad de la sustancia blanca demostraron estar correlacionados con los puntajes de la escala MADRS en el curso del tiempo en un estudio de tratamiento antidepressivo (21). De este modo, construimos un modelo más integral para predecir el desenlace terapéutico mediante la incorporación de estructuras de la sustancia gris, la severidad de la hiperintensidad de la sustancia blanca y la función neuropsicológica.

Método

Participantes

En el estudio Desenlace Terapéutico en la Depresión Vascular patrocinado por el Instituto Nacional de Salud Mental, se reclutaron pacientes a través de anuncios publicitarios y por referencia de médicos al Centro Médico de la Universidad de Washington y al Centro Médico de la Universidad de Duke. Los criterios de inclusión para los participantes con depresión en edades avanzadas, las mediciones del estudio y el diseño del estudio han sido descritos detalladamente en otra publicación (21). Para ser elegibles para el estudio, los pacientes debieron ser de 60 años o más, satisfacer los criterios del DSM-IV de trastorno depresivo mayor conforme a la Entrevista Clínica Estructurada para Trastornos del Eje I del DSM-IV, un puntaje mínimo de 20 en la escala MADRS y un puntaje de 0 en la Calificación Clínica de la Demencia (25).

Se excluyó a los pacientes con contraindicaciones para la ejecución de estudios por resonancia magnética nuclear (RMN), trastornos médicos severos, trastornos neurológicos primarios o uso de drogas psicotrópicas y en caso de depresión que requiriera hospitalización, riesgo de suicidio o antecedentes de ausencia de respuesta a dos o más antidepressivos.

De 736 individuos originalmente escrutados por vía telefónica, los criterios de exclusión redujeron el grupo de estudio a 217 pacientes (120 en la Universidad de Washington y 97 en la Universidad de Duke), de los cuales 190 completaron la prueba. Los pacientes se incorporaron a un ensayo terapéutico de 12 semanas con sertralina y se les restringió el uso de cualquier otro tratamiento durante su participación. Los 190 individuos que completaron el estudio fueron los sujetos analizados en nuestra prueba previa sobre los efectos de los puntajes de factores neuropsicológicos y de la hiperintensidad de la sustancia blanca en el desenlace terapéutico (21). Problemas con la adquisición de imágenes por RMN o la información incompleta redujeron el número disponible para el análisis por RMN a 168 pacientes. En el análisis de remisión, 10 pacientes que abandonaron el estudio antes de completar las 12 semanas de tratamiento abatieron adicionalmente el tamaño de la muestra a 158.

Regiones de Interés

Con base en nuestra revisión bibliográfica (10-20), predijimos que las siguientes regiones de interés serían más pequeñas en los grupos deprimidos en relación con un grupo comparativo que fue homologado según los factores de riesgo vascular: volúmenes del hipocampo, la amígdala, el parahipocampo y el núcleo caudado y espesores corticales de la circunvolución del cíngulo anterior, el polo frontal, la circunvolución frontal superior, la circunvolución orbitofrontal y de la sustancia gris cortical de la circunvolución frontal media.

Sujetos de Comparación

Para determinar cuál de estas regiones de interés debería emplearse en la evaluación de la respuesta al tratamiento, se reunió entre la comunidad una muestra de sujetos de comparación ($N = 57$) emparejados por el perfil de factores de riesgo vascular y sin antecedentes de depresión. De ellos, en 50 se obtuvieron estudios de RMN utilizables. De todos los pacientes se obtuvo por escrito el consentimiento informado previamente aprobado por las juntas de revisión institucionales pertinentes.

Mediciones

Las evaluaciones fueron efectuadas por el personal de investigación en cada centro de estudio. Las variables demográficas incluyeron la edad, la escolaridad, el género, el grupo racial, la severidad de los síntomas de depresión (calificada en la escala MADRS), la edad al inicio de la depresión, el puntaje del Mini-Examen Cognoscitivo, la dosis final de sertralina al día y el puntaje de los factores de riesgo vascular conforme a la definición del estudio de Framingham (26). El estudio de Framingham utiliza una herramienta que predice el riesgo de eventos vasculares cerebrales e incluye los siguientes factores de riesgo vascular para calcular el riesgo de evento vascular cerebral tanto en hombres como en mujeres: edad, presión arterial sistólica, uso de terapia antihipertensiva, diabetes mellitus, tabaquismo, enfermedad cardiovascular (cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca o claudicación intermitente), fibrilación auricular e hipertrofia ventricular izquierda en el electrocardiograma. Al ajustar por el puntaje de factores de riesgo vascular en el presente estudio, utilizamos el puntaje sin la edad a fin de evitar la duplicación de la corrección por edad y para contar con una medición de los factores relacionados con la enfermedad. También efectuamos nuestros análisis con el puntaje completo de los factores de riesgo vascular a manera de verificación de este método y obtuvimos resultados virtualmente idénticos.

Criterios de Valoración

Los puntajes de la escala MADRS fueron obtenidos en la basal y semanalmente a lo largo de 12 semanas por un psiquiatra investigador. La escala MADRS es un instrumento adecuadamente validado de 10 incisos administrado por el médico que incluye todas las fuentes de información (reporte del paciente, reportes colaterales y observación del médico) y es particularmente sensible al cambio (22). La remisión se determinó al término de las 12 semanas del estudio de tratamiento con sertralina y se definió como un puntaje MADRS ≤ 7 (21).

Tratamiento con Sertralina

La posología inicial de sertralina fue de 25 mg por un día a fin de descartar la sensibilidad al fármaco; posteriormente, 50 mg/día con cambios de dosis a las dos semanas (a 100 mg/día), cuatro semanas (a 150 mg/día) y seis semanas (a 200 mg/día) con base en la respuesta al tratamiento y los efectos adversos. La adherencia a la medicación se evaluó en cada visita mediante el reporte del paciente. (Para mayores detalles respecto a la posología, la adherencia y los efectos adversos, ver Sheline *et al.* [21].)

RMN

Adquisición de imágenes. En la Universidad de Washington, las imágenes de RM se obtuvieron utilizando un equipo MAGNETOM Sonata de 1.5 T (Siemens, Múnich, Alemania). Se obtuvieron imágenes tridimensionales ponderadas para T₁ con gradiente eco de adquisición rápida con preparación de la magnetización (TR = 1,900 ms; TE = 4 ms; TI = 1,100 ms; 222 × 256 × 128 píxeles [1 × 1 × 1.25 mm]). En la Universidad de Duke, las imágenes de RM se obtuvieron utilizando un equipo GE de 1.5 T (General Electric, Schenectady, Nueva York). La secuencia sagital equivalente ponderada para T₁ se efectuó utilizando una técnica tridimensional con gradiente eco dañado preparada con inversión-recuperación (TR = 8.3 ms; TE = 3.3 ms; TI = 300 ms; 256 × 256 × 124 píxeles). Si bien los parámetros que describen las secuencias de pulsos parecen ser diferentes entre los equipos de Siemens y GE, éstos se eligieron para producir imágenes que presentaran contrastes y apariencia muy similares. Las diferencias en los valores se deben a las diferencias en la implementación de estas secuencias por los fabricantes. Con el objeto de corregir por la falta de homogeneidad en los campos magnéticos, se utilizó una corrección de sesgo paramétrico por campo a fin de corregir las intensidades de las imágenes ponderadas tanto para T₁ como para T₂.

Procesamiento de imágenes. El procesamiento previo de la RMN y la definición de las regiones cortical y subcortical de la sustancia gris en las imágenes estructurales se efectuó a través de un proyecto del Archivo Central de Datos de Neuroimagen de la Escuela de Medicina de la Universidad de Washington, utilizando la plataforma de procesamiento XNAT y el programa informático FreeSurfer 4.0.1 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>), un programa de segmentación automatizada (27-29) (ver Figura S1 en el suplemento de datos que acompaña la edición en línea del presente artículo). En resumen, dicho procesamiento incluye la corrección del movimiento, el promediado de las imágenes volumétricas múltiples ponderadas para T₁, la eliminación de tejidos no cerebrales mediante un procedimiento híbrido con la transformada de *Watershed*/deformación superficial, transformación automatizada mediante el atlas de Talairach, segmentación de las estructuras volumétricas de la sustancia blanca subcortical y la sustancia gris profunda, normalización de la intensidad, teselado del límite entre la sustancia gris y la sustancia blanca, corrección automatizada de la topología y deformación superficial siguiendo gradientes de intensidad para ubicar de manera óptima los bordes entre la sustancia gris y la sustancia blanca y entre la sustancia gris y el LCR. El procesamiento y análisis subsecuente de los datos incluye la parcelación de la corteza cerebral en una estructura de circunvoluciones y de cisuras (29). Los procedimientos para la medición del espesor cortical se validaron contra el análisis histológico y mediciones manuales. Se ha demostrado que los procedimientos morfométricos FreeSurfer muestran una confiabilidad adecuada prueba-reiteración de la prueba y una buena reproducibilidad espacial entre diferentes equipos de resonancia magnética (30,31).

Correlación entre las mediciones con FreeSurfer y con métodos basados en estereología. Se examinó una submuestra de 20 pacientes a fin de comparar FreeSurfer con el método de referencia para la evaluación del volumen utilizando métodos de estimación estereológica. Se tomaron muestras de cortes coronales de subvolúmenes cúbicos de RMN tridimensional cada 1.5 mm (vóxeles de 0.5 × 0.5 × 0.5 mm). Se superpuso en las imágenes una matriz rígida de puntos de 7 × 7 mm² con posición inicial aleatoria utilizando el programa informático ANALYZE. Para cada estructura (hipocampo, amígdala, núcleo caudado y sustancia gris cortical total) se promedió la media de los volúmenes de dos determinaciones. Todos los coeficientes de correlación intraclase fueron ≥ 0.90. Las correlaciones entre las mediciones con estereología y FreeSurfer oscilaron entre 0.83 y 0.98 en las estructuras medidas.

Velocidad del procesamiento cognitivo. Este ámbito, el cual se incorporó al modelo para predecir el resultado, incluyó la modalidad símbolo-dígito (número completado), el nivel de identificación de colores de la prueba de Stroop (número completado) y la prueba de conexión mediante trazado (*Trail Making Test*), parte A (tiempo hasta la conclusión calificado de manera inversa) de una serie completa de pruebas neurocognitivas (21).

Análisis Estadístico

Para examinar las diferencias del volumen cerebral y de espesor entre los grupos deprimido y comparativo se recurrió a la regresión lineal, controlando por el volumen intracraneal, la edad, el grupo racial, la escolaridad, el puntaje de factores de riesgo vascular y el equipo de RMN. Como se mencionó anteriormente, para evitar tener que controlar por la edad más de una vez, sustrajimos el componente de la edad del puntaje total de los factores de riesgo vascular de los participantes. En dos análisis diferentes se examinaron los efectos de las variables predictivas sobre el resultado. En nuestro análisis primario se emplearon modelos mixtos para examinar el cambio en los puntajes de la escala MADRS en el curso del tiempo. Un análisis secundario determinó las variables vinculadas con la remisión en un análisis confirmatorio. Las presunciones del modelo de regresión lineal se examinaron por medio de gráficas de residuales y pruebas de normalidad. Para verificar la presunción de varianza constante se utilizaron los residuales y los residuales de Student *versus* los valores pronosticados. Para verificar la presunción de normalidad, se utilizaron histogramas residuales, gráficos qq y pruebas de Kolmogorov-Smirnov. Para identificar los valores atípicos se utilizaron gráficos de apalancamiento y de la distancia de Cook. En los casos en que las presunciones de normalidad fueron violadas o las varianzas no fueron constantes, utilizamos errores estándar robustos. Para ajustar los valores *p* por comparaciones múltiples se llevó a cabo el procedimiento de Benjamini-Hochberg para la tasa de descubrimientos falsos (32) utilizando el programa informático SAS. Dado que los datos no presentaban una distribución normal, se efectuaron correlaciones de Spearman entre el puntaje de los factores de riesgo vascular (menos la edad) y las variables de las regiones de interés. Se empleó un modelo mixto para medir la utilidad predictiva de las regiones de interés en la respuesta al tratamiento. Utilizamos 1) un modelo con ajustes por región de interés, edad al inicio, edad, grupo racial, género, escolaridad, equipo de RMN, tiempo y severidad de la depresión (puntaje basal en la escala MADRS) y 2) un modelo completamente ajustado que incluyó todas estas variables, así como la interacción entre el tiempo y las mediciones regionales a fin de indicar el efecto de la región de interés sobre la tasa de respuesta en el curso del tiempo. Además, para determinar el efecto de la severidad de la hiperintensidad de la sustancia blanca y el puntaje de los factores neuropsicológicos sobre la tasa de respuesta en el curso del tiempo y de este modo desarrollar un modelo integral, agregamos dichas variables al modelo.

Resultados

Un total de 168 pacientes con depresión en edades avanzadas (108 de la Universidad de Washington, 60 de la Universidad de Duke) fueron incluidos en los análisis de modelos mixtos. Puesto que 10 pacientes no completaron el estudio de 12 semanas, sólo se incluyeron 158 en el análisis de remisión. No se detectaron diferencias en ninguna de las variables entre la muestra global y los 158 pacientes que completaron el estudio. El primer análisis comparó a los grupos deprimido y comparativo a fin de generar regiones de interés para analizar los efectos sobre el desenlace terapéutico. Como se muestra en la Tabla 1, los dos grupos resultaron similares en las características demográficas, aunque en promedio los sujetos de comparación eran de mayor edad y contaban con un nivel de escolaridad superior. Las regiones de interés se analizaron utilizando las covariables que se muestran en la Tabla 1.

Tras la introducción de los factores demográficos como covariables y el ajuste por comparaciones múltiples, se calcularon las medias de las diferencias entre grupos en los volúmenes y los espesores corticales (coeficiente de regresión por grupo). Los volúmenes del

TABLA 1. Variables Demográficas y Mediciones Cerebrales en Pacientes con Depresión en Edades Avanzadas y Sujetos de Comparación^a

Medición	Grupo con Depresión (N = 168)		Grupo Comparativo (N = 50)		Análisis ^b	
	Media	DE	Media	DE	t	p
Variables demográficas						
Edad (años)	67.96	7.49	73.00	5.31	5.40	< 0.01
Escolaridad (años)	14.27	3.03	15.46	3.08	2.52	0.01
Puntaje del Mini-Examen Cognoscitivo (N = 206)	27.82	1.97	28.24	1.72	1.54	0.13
Puntaje de Framingham de factores de riesgo vascular (excluyendo la edad) (N = 218)	7.40	3.73	8.04	3.40	0.96	0.34
Volúmenes^c y espesores en la RMN						
Hipocampo (mm ³)	8,072.89	1,058.98	8,222.20	1,062.77	-3.30	0.001*
Amígdala (mm ³)	3,252.36	491.92	3,379.34	532.50	-3.33	0.001*
Circunvolución del cíngulo anterior (mm)	10.69	1.02	11.24	1.24	-2.84	0.005*
Polo frontal (mm)	5.61	0.65	5.96	0.78	-3.11	0.002*
Circunvolución frontal superior (mm)	5.07	0.51	5.24	0.56	-3.18	0.002*
Circunvolución orbitofrontal (mm)	9.99	0.94	10.36	1.11	-2.71	0.007*
Circunvolución frontal media (mm)	9.18	0.94	9.50	1.13	-2.86	0.005*
Parahipocampo (mm ³)	3,353.04	524.14	3,240.12	518.69	-0.33	0.74
Núcleo caudado (mm ³)	6,653.25	1,050.23	6,476.56	1,069.91	0.80	0.43
Sustancia gris cortical (mm ³)	451,724.84	52,723.88	437,575.62	57,641.59	1.46	0.15

^a En el grupo deprimido, 71 pacientes (42.3%) fueron hombres; en el grupo comparativo, 22 participantes (44%) fueron hombres (ninguna diferencia significativa entre grupos).

^b Para las variables demográficas se empleó estadística bivariante en la comparación de los grupos. Para los volúmenes y espesores en la RMN se utilizó la media de las diferencias entre el grupo de pacientes deprimidos (N = 168) y el grupo comparativo (N = 50), ajustando por el puntaje de Framingham de factores de riesgo vascular, la edad, la escolaridad y el equipo de RMN. Los asteriscos (*) indican variables que permanecieron significativas a $p < 0.05$ tras el ajuste por comparaciones múltiples utilizando la corrección de Benjamini-Hochberg.

^c Todos los volúmenes son bilaterales.

hipocampo y la amígdala, así como el espesor del polo frontal, la circunvolución frontal superior, la circunvolución frontal media, la circunvolución orbitofrontal y la circunvolución del cíngulo anterior, difirieron entre los grupos deprimido y comparativo. El parahipocampo y el núcleo caudado no mostraron diferencias entre grupos y no se incluyeron en nuestros análisis del desenlace terapéutico. El volumen total de la sustancia gris cortical no difirió significativamente entre grupos.

Utilizando las regiones de interés significativas generadas a partir de las comparaciones entre grupos, evaluamos los efectos de las regiones de interés sobre el desenlace terapéutico prospectivo utilizando un modelo mixto. La Tabla 2 presenta los resultados de un modelo con ajustes por las siguientes covariables: edad, escolaridad, edad al inicio, género, equipo de RMN y severidad de la depresión basal, pero no por la interacción con el tiempo. Empleando este modelo, volúmenes inferiores de la amígdala y el hipocampo pronosticaron significativamente una evolución más adversa de la

depresión conforme a la determinación por medio de los puntajes MADRS. Utilizando un modelo con ajustes por dichas covariables y en el que también se ajustó por la interacción de la región de interés específica con el tiempo, únicamente los volúmenes más bajos del hipocampo predijeron una tasa de respuesta más lenta al tratamiento antidepressivo (interacción del volumen del hipocampo con el tiempo, $p = 0.03$). Subsecuentemente, ingresamos la severidad de la hiperintensidad de la sustancia blanca, la cual no agregó ningún valor significativo a la predicción, y los puntajes de los factores neuropsicológicos (memoria episódica, velocidad del procesamiento cognitivo, función ejecutiva, lenguaje y memoria de trabajo), uno a la vez. El criterio de información de Akaike (AIC – *Akaike Information Criterion*), una prueba de bondad del ajuste, se utilizó para determinar si algunos de los puntajes de los factores neuropsicológicos mejoraron la predicción de la respuesta al tratamiento. En tanto que la memoria episódica, la velocidad de procesamiento cognitivo, la función ejecutiva y el lenguaje, en combinación con la

TABLA 2. Predicción de la Severidad de la Depresión en el Curso del Tiempo, con Ajustes por Covariables, en Pacientes con Depresión en Edades Avanzadas y Sujetos de Comparación^a

Variable Predictiva	Puntajes MADRS en el Curso del Tiempo		
	Coefficiente	EE	p
Volumen de la amígdala (mm ³)	-0.003	0.001	0.02
Volumen del hipocampo (mm ³)	-0.001	0.0005	0.04
Espesor de la circunvolución del cíngulo anterior (mm)	-0.71	0.42	0.09
Espesor del polo frontal (mm)	-1.07	0.70	0.13
Espesor de la circunvolución frontal media (mm)	-0.41	0.52	0.43
Espesor de la circunvolución orbitofrontal (mm)	-0.80	0.48	0.10
Espesor de la circunvolución frontal superior (mm)	0.93	0.90	0.31

^a En este análisis de modelos mixtos, los volúmenes de la amígdala y el hipocampo predijeron los puntajes de la Escala de Montgomery-Åsberg para la Calificación de la Depresión (MADRS – *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*) en el curso del tiempo, controlando por región de interés, edad al inicio, edad, grupo racial, género, escolaridad, equipo de RMN, tiempo y severidad basal de la depresión (puntaje MADRS basal). Estos resultados indican que por cada incremento de 1 cm³ en el volumen de la amígdala habría un decremento de tres puntos en el puntaje MADRS (decremento en la severidad de la depresión) y por cada incremento de 1 cm³ en el volumen del hipocampo habría un decremento de un punto en el puntaje MADRS.

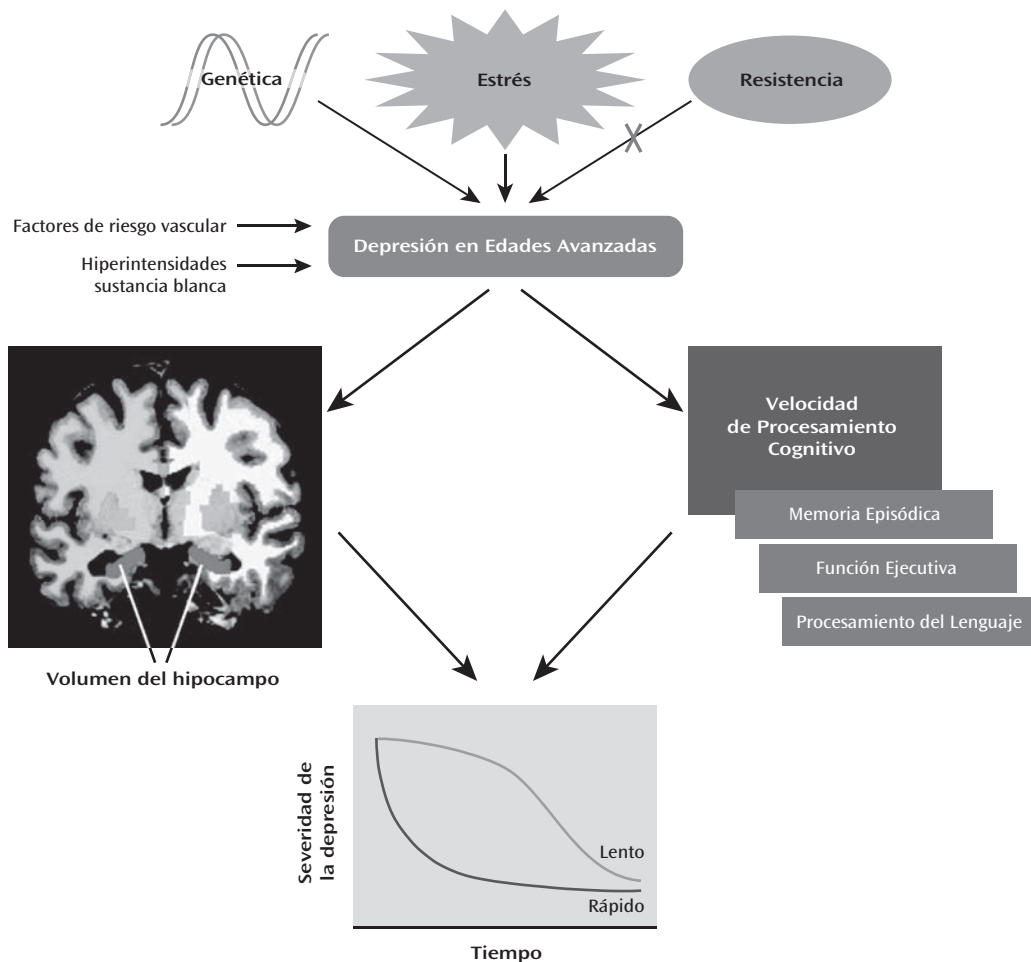
interacción del volumen del hipocampo con el tiempo, efectivamente pronosticaron la tasa de recuperación en el curso del tiempo, la velocidad del procesamiento cognitivo en combinación con la interacción del volumen del hipocampo con el tiempo derivaron en el AIC más bajo y, por lo tanto, se eligieron en el modelo. Repetimos este proceso incorporándole los puntajes de los otros factores neuropsicológicos, pero ninguna otra variable mejoró el modelo cuando se agregó a la combinación del volumen del hipocampo, la interacción del volumen del hipocampo con el tiempo y la velocidad de procesamiento. De este modo, en nuestro modelo de trabajo para predecir la tasa de respuesta en el curso del tiempo que se presenta en la Figura 1 se emplean el volumen del hipocampo y la velocidad del procesamiento cognitivo como las variables predictivas.

Con anterioridad demostramos (21) que los puntajes de los factores de riesgo vascular pronosticaban peores desenlaces terapéuticos. Como se muestra en la Tabla 3, utilizando la correlación

de Spearman, los puntajes de los factores de riesgo vascular (menos la edad) se correlacionaron fuertemente con todas las variables predictivas, excepto por el espesor del polo frontal y el espesor de la circunvolución del cíngulo anterior. Puesto que queríamos determinar si la variable predictiva consistente en el volumen del hipocampo era significativamente independiente del puntaje de los factores de riesgo vascular, introdujimos esta última prueba *post hoc* en el análisis y encontramos que el volumen del hipocampo se mantuvo como una variable predictiva significativa.

Finalmente, en un análisis confirmatorio, examinamos las variables basales de volumen y espesor que difirieron entre los pacientes deprimidos que lograron la remisión (puntaje MADRS ≤ 7) y aquellos que no lo hicieron. La Tabla 4 muestra que los pacientes que no alcanzaron la remisión presentaban volúmenes del hipocampo significativamente inferiores y polos frontales más delgados frente a aquellos que sí lograron una remisión. No

FIGURA 1. Modelo de Respuesta al Tratamiento en la Depresión a Edades Avanzadas^a



^a En el presente modelo, el estrés y la genética se muestran como variables predictivas de la depresión a edades avanzadas, con la resistencia como un factor protector, modificado por los factores de Framingham de riesgo vascular y la severidad de las hiperintensidades de la sustancia blanca. Esto no pretende ser una lista excluyente; otros factores, como la severidad de la depresión basal, indudablemente influyen en la respuesta antidepressiva. Además, en algunas muestras, la depresión en la edad avanzada puede verse confundida por la demencia. En el modelo no se muestran las covariables: edad, edad al inicio, escolaridad, género, severidad de la depresión y grupo racial. La depresión en edades avanzadas está relacionada con volúmenes inferiores del hipocampo y una velocidad del procesamiento cognitivo más lenta. Dentro de la velocidad del procesamiento cognitivo están comprendidas: la función ejecutiva, la memoria episódica y el procesamiento del lenguaje. En conjunto, un volumen inferior del hipocampo y la disminución de la velocidad del procesamiento cognitivo predicen una tasa de respuesta más lenta al tratamiento antidepressivo.

TABLA 3. Correlación Entre Regiones Cerebrales de Interés y el Puntaje de Framingham de Factores de Riesgo Vascular en Pacientes con Depresión a Edades Avanzadas y Sujetos de Comparación

Región	Coeficiente de Correlación de Spearman ^a	
	r_s	p
Volumen de la amígdala (mm ³)	-0.17	0.03
Volumen del hipocampo (mm ³)	-0.27	0.001
Espesor de la circunvolución del cíngulo anterior (mm)	-0.12	0.12
Espesor del polo frontal (mm)	-0.09	0.22
Espesor de la circunvolución frontal media (mm)	-0.22	0.005
Espesor de la circunvolución orbitofrontal (mm)	-0.17	0.03
Espesor de la circunvolución frontal superior (mm)	-0.18	0.02

^a Correlación de Spearman entre el puntaje de Framingham de factores de riesgo vascular (ver sección Método) y los volúmenes de la amígdala y el hipocampo y el espesor cortical de la circunvolución del cíngulo anterior, el polo frontal, la circunvolución frontal media, la circunvolución orbitofrontal y la circunvolución frontal superior. El puntaje de Framingham de factores de riesgo vascular se correlacionó significativamente con todos, excepto por el espesor del polo frontal y el espesor de la circunvolución del cíngulo anterior.

se detectaron diferencias significativas en las características demográficas entre aquellos que lograron la remisión y aquellos que no lo hicieron. Los diagramas de cajas en la Figura 2 correspondientes a los volúmenes izquierdo y derecho del hipocampo y la velocidad de procesamiento cognitivo muestran que las medianas más elevadas de ambas determinaciones se observaron en los pacientes deprimidos que lograron una remisión, las siguientes más elevadas se registraron en los sujetos de comparación y las más bajas en los pacientes deprimidos que no alcanzaron una remisión.

Discusión

El resultado principal de este estudio prospectivo del tratamiento antidepresivo en el que se emplearon modelos mixtos de depresión en edades avanzadas consistió en que volúmenes inferiores del hipocampo previos al tratamiento pronosticaron de manera significativa un índice de cambio más lento en los puntajes de la escala MADRS, desde la basal hasta el fin del tratamiento, con ajustes por variables demográficas, incluyendo la severidad de la depresión basal y la interacción con el tiempo. Además, una velocidad inferior de procesamiento cognitivo contribuyó significativamente a que el modelo predijera la tasa de cambio en los puntajes de depresión. En un segundo análisis confirmatorio, los pacientes deprimidos que no lograron la remisión (un subgrupo que no difiere demográficamente del subgrupo que alcanzó una remisión) exhibieron volúmenes inferiores del hipocampo y espesores corticales más delgados del polo frontal. De este modo, tanto los modelos mixtos que examinaron la tasa de cambio en la severidad de la depresión como un modelo que examinó a los pacientes que alcanzaron la remisión identificaron al volumen del hipocampo como una variable predictiva de respuesta al tratamiento.

Los hallazgos de que las estructuras de la sustancia gris, así como la integridad de la sustancia blanca (23,24,33) y la presencia de hiperintensidades de la sustancia blanca (7,8,21,34) y los déficits neuropsicológicos (21,35) contribuyen al resultado en la depresión a edades avanzadas se agregan a nuestro conocimiento de la fisiopatología del trastorno. Sin embargo, de las variables cerebrales que examinamos en el presente estudio, sólo los volúmenes del hipocampo y la amígdala predijeron la respuesta al tratamiento por encima de la severidad de la depresión basal. De igual forma, en nuestro estudio previo (21), sólo los puntajes de los factores

TABLA 4. Comparación de Variables Demográficas y Cerebrales entre Pacientes con Depresión en Edades Avanzadas que Lograron la Remisión y Aquellos que No lo Hicieron.

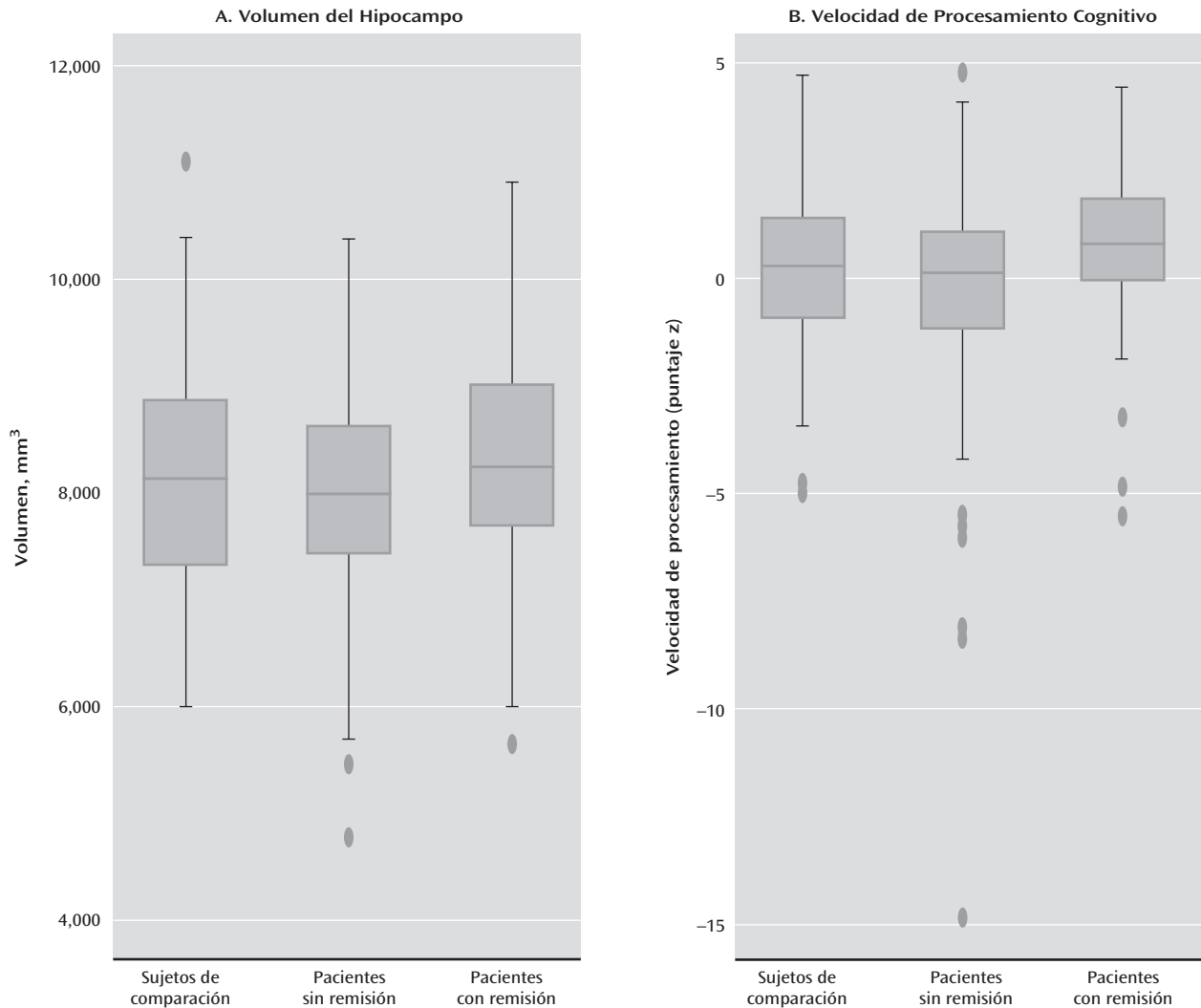
Medida	Completaron el Tratamiento (N = 158 ^a)		No Lograron la Remisión (N = 94)		Lograron la Remisión (N = 64)		Análisis ^b	
	N	%	N	%	N	%	χ^2	p
Variables Demográficas								
Hombres	68	43	41	44	27	42	0.03	0.86
Blancos	145	92	87	93	58	91	0.19	0.67
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	t	p
Edad (años)	68.09	7.56	68.74	7.99	67.13	6.81	1.33	0.19
Escolaridad (años)	14.37	3.04	14.26	2.88	14.55	3.28	-0.59	0.56
Puntaje en el Mini-Examen Cognoscitivo	27.80	1.96	27.60	1.97	28.08	1.93	-1.48	0.14
Puntaje de Framingham de factores de riesgo vascular (sin la edad)	7.36	3.66	7.69	3.66	6.88	3.63	1.38	0.17
Edad al inicio de la enfermedad	53.10	17.14	53.43	17.68	52.62	16.44	0.28	0.78
Volúmenes^c y espesores en la RMN								
Volumen de la amígdala (mm ³)	3,252.5	498.8	3,208.9	470.0	3,316.5	535.7	-1.33	0.18
Volumen del núcleo caudado (mm ³)	6,643.0	1,013.3	6,665.4	1,050.3	6,610.0	963.7	0.34	0.74
Volumen de la sustancia gris cortical (mm ³)	450,730.2	50,706.0	449,226.2	52,458.0	452,915.7	48,370.9	-0.45	0.66
Volumen del hipocampo (mm ³)	8,086.5	1,066.8	7,942.3	1,075.7	8,298.2	1,025.3	-2.08	0.04
Volumen del parahipocampo (mm ³)	3,351.4	516.1	3,329.0	467.0	3,384.3	583.1	-0.66	0.51
Espesor de la circunvolución del cíngulo anterior (mm)	10.7	1.04	10.6	1.09	10.9	0.95	-1.52	0.13
Espesor del polo frontal (mm)	5.6	0.66	5.5	0.66	5.8	0.65	-2.33	0.02
Espesor de la circunvolución frontal media (mm)	9.2	0.95	9.1	1.00	9.3	0.87	-1.09	0.28
Espesor de la circunvolución orbitofrontal (mm)	10.0	0.97	9.9	1.05	10.1	0.82	-1.69	0.09
Espesor de la circunvolución frontal superior (mm)	5.1	0.52	5.0	0.56	5.1	0.45	-1.11	0.27

^a Diez pacientes no completaron el estudio de tratamiento en su totalidad.

^b En lo que respecta a las variables demográficas, la comparación de los pacientes con y sin remisión en las variables demográficas, la prueba de la t bilateral, $\alpha = 0.05$. En cuanto a los volúmenes y espesores en la RMN, la comparación de los pacientes con y sin remisión en las regiones cerebrales de interés, prueba de la t bilateral, $\alpha = 0.05$.

^c Todos los volúmenes son bilaterales.

FIGURA 2. Diagramas de Cajas del Volumen del Hipocampo y la Velocidad de Procesamiento Cognitivo en Pacientes con Depresión en Edades Avanzadas que Lograron la Remisión o No con un Tratamiento Antidepresivo y en Sujetos de Comparación^a



^a En el gráfico A, los volúmenes del hipocampo provienen de la Tabla 1 (grupo de comparación) y la Tabla 4 (pacientes con depresión a edades avanzadas que lograron o no la remisión). En el gráfico B, los datos de la velocidad de procesamiento cognitivo se tomaron de Sheline *et al.* (21). Los diagramas de cajas muestran la mediana, el 25% y el 75% del grupo. Las barras de error indican las desviaciones estándar.

correspondientes a la velocidad de procesamiento cognitivo, la función ejecutiva, la memoria episódica y el lenguaje predijeron los puntajes de MADRS en el curso del tiempo, independientemente de la severidad de la depresión basal, en tanto que los puntajes de los factores referentes a la memoria de trabajo y la severidad de la hiperintensidad de la sustancia blanca no lo hicieron, puesto que su efecto no persiste tras la corrección por la severidad de la depresión basal.

Con base en nuestros datos, proponemos un modelo para predecir la tasa de respuesta al tratamiento antidepresivo en el curso del tiempo en la depresión a edades avanzadas. El modelo que mejor se ajusta a los datos incluye el volumen del hipocampo y la interacción entre el volumen del hipocampo y el tiempo, complementado por la velocidad de procesamiento cognitivo, para predecir la tasa de mejora con el tratamiento antidepresivo. Si bien la función ejecutiva, el lenguaje y la memoria episódica también predijeron significativamente la tasa de respuesta al tratamiento

antidepresivo en el curso del tiempo en combinación con el volumen del hipocampo, cuando dichas variables se introdujeron al modelo por separado, únicamente la velocidad de procesamiento cognitivo mejoró el modelo general. La velocidad de procesamiento cognitivo es un aspecto fundamental tanto del envejecimiento (36) como de la depresión a edades avanzadas (2,37). La implicación clínica del presente estudio radica en que los pacientes con depresión en edades avanzadas que presentan bajos volúmenes del hipocampo y velocidad de procesamiento cognitivo lenta son propensos a experimentar una recuperación más lenta, así como menos completa. Dado que los procesos ocultos de demencia también pueden afectar el volumen del hipocampo, aplicamos criterios rigurosos para excluir la declinación cognitiva y, por lo tanto, los volúmenes inferiores del hipocampo y la más lenta velocidad de procesamiento aquí descritos parecen por sí mismos formar parte de la depresión en edades avanzadas.

Se han llevado a cabo pocos estudios con un grupo comparativo sano en que se hayan examinado los volúmenes cerebrales o el espesor cortical como variables predictivas de respuesta al tratamiento antidepressivo en la depresión a edades avanzadas. Un estudio encontró que volúmenes inferiores del hipocampo predijeron la respuesta (38) y otro encontró que los pacientes con depresión no remitente en edades avanzadas presentaban volúmenes inferiores de la corteza del cíngulo anterior dorsal y rostral (20). Por contraste, un estudio de depresión en edades avanzadas no encontró diferencias entre los sujetos con respuesta y sin respuesta (39) en ninguna región cerebral de interés. Es probable que estos resultados divergentes se deban a diferencias metodológicas, como el tamaño muestral y diferencias en las características de las poblaciones. En el presente estudio, las variables predictivas cerebrales se correlacionaron fuertemente con el puntaje de los factores de riesgo vascular (Tabla 3). En análisis *post hoc*, examinamos el efecto de agregar el puntaje de los factores de riesgo vascular al análisis y encontramos que el volumen del hipocampo se mantuvo como una variable predictiva significativa de respuesta antidepressiva, lo cual sugiere que el efecto no estuvo involucrado con el puntaje de los factores de riesgo vascular. Percibimos que el volumen del núcleo caudado no difirió entre los pacientes deprimidos y los sujetos de comparación y, por lo tanto, no se utilizó en el presente análisis. Dado que los ganglios basales son vulnerables a la isquemia y los eventos vasculares cerebrales, es posible que la discrepancia con estudios previos se explique por su ausencia de control respecto del puntaje de los factores de riesgo vascular.

El hallazgo de que volúmenes inferiores del hipocampo predijeron una tasa de respuesta más lenta tras el control por variables demográficas y la severidad de la depresión basal parece ser un hallazgo nuevo con base en la literatura revisada. Esto nos devuelve al interesante debate respecto a la interrelación entre la plasticidad del hipocampo, la neurogénesis, la depresión y el desenlace terapéutico. Dicha interrelación (40) involucra una interacción entre la disfunción del eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal, la depresión y el volumen del hipocampo. Una revisión reciente de la evidencia con respecto a la hipótesis neurogénica de la depresión (41) concluyó que si bien existe evidencia sólida que respalda un papel importante de la neurogénesis en la eficacia del tratamiento antidepressivo, una deficiencia en la neurogénesis no necesariamente produce el fenotipo de la depresión. Nuestro estudio se suma a hallazgos anteriores al demostrar que el volumen del hipocampo no sólo es un factor determinante en el desenlace terapéutico y la tasa de respuesta al tratamiento a lo largo del tiempo en la depresión a edades avanzadas, sino que también es un indicador clave de la fisiopatología subyacente de la depresión. Asimismo, el uso tanto del volumen del hipocampo como de la velocidad del procesamiento cognitivo como marcadores de riesgo puede mejorar nuestra capacidad para predecir qué pacientes con depresión en edades avanzadas serán propensos a presentar una respuesta lenta e incompleta al tratamiento antidepressivo.

Recibido el 24 de enero de 2012; revisiones recibidas 11 de mayo y 6 de junio de 2012; aceptado el 21 de junio de 2012. (doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12010122). De los Departamentos de Psiquiatría, Neurología, Radiología, Psicología, Bioestadística y Medicina Interna-Geriátrica, Escuela de Medicina de la Universidad de Washington, San Luis Mo. y los Departamentos de Psiquiatría y Ciencias de la Conducta, Bioestadística y Bioinformática, Radiología e Ingeniería Biomédica, Escuela de Medicina de la Universidad de Duke, Durham, N.C. Dirigir la correspondencia a la Dra. Sheline (yvette@npg.wustl.edu).

La Dra. D'Angelo ha recibido apoyo del National Institute on Aging. La Dra. Welsh-Bohmer ha prestado sus servicios en un grupo de asesores de Takeda y ha recibido financiamiento mediante subvenciones otorgadas por Takeda y Zinfandel. El Dr. Krishnan posee acciones en Orexigen y una participación indirecta en CeneRx, y figura como coinventor en una patente cuyos derechos han sido otorgados a Cypress Biosciences. El Dr. Doraiswamy ha recibido apoyo para la investigación u honorarios de Angelini, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Lilly, Lundbeck, NIH y Pfizer. Los demás autores reportan no tener relaciones financieras con intereses comerciales.

Financiado por subvenciones (Colaborativa R01) para Estudios Clínicos de Trastornos Mentales otorgadas a la Dra. Sheline con el número MH60697 y al Dr. Doraiswamy con el número MH62158; por la subvención RR00036 otorgada al Centro de Investigación Clínica de la Escuela de Medicina de la Universidad de Washington y por una subvención de Pfizer para cubrir los costos de los fármacos. La Dra. Sheline también recibe el apoyo del NIMH mediante la subvención K24 MH79510-09.

Referencias

- O'Brien JT, Lloyd A, McKeith I, Gholkar A, Ferrier N: A longitudinal study of hippocampal volume, cortisol levels, and cognition in older depressed subjects. *Am J Psychiatry* 2004; 161:2081-2090
- Sheline YI, Barch DM, Garcia K, Gersing K, Pieper C, Welsh-Bohmer K, Steffens DC, Doraiswamy PM: Cognitive function in late life depression: relationships to depression severity, cerebrovascular risk factors and processing speed. *Biol Psychiatry* 2006; 60:58-65
- Goveas JS, Espeland MA, Hogan P, Dotson V, Tarima S, Coker LH, Ockene J, Brunner R, Woods NF, Wassertheil-Smoller S, Kotchen JM, Resnick S: Depressive symptoms, brain volumes and subclinical cerebrovascular disease in postmenopausal women: the Women's Health Initiative MRI Study. *J Affect Disord* 2011; 132:275-284
- Alexopoulos GS: Depression in the elderly. *Lancet* 2005; 365:1961-1970
- Crocco EA, Castro K, Loewenstein DA: How late-life depression affects cognition: neural mechanisms. *Curr Psychiatry Rep* 2010; 12:34-38
- Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M: 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:915-922
- Krishnan KR, Hays JC, Blazer DG: MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry* 1997; 154:497-501
- Thomas AJ, Kalaria RN, O'Brien JT: Depression and vascular disease: what is the relationship? *J Affect Disord* 2004; 79:81-95
- Thomas AJ, Gallagher P, Robinson LJ, Porter RJ, Young AH, Ferrier IN, O'Brien JT: A comparison of neurocognitive impairment in younger and older adults with major depression. *Psychol Med* 2009; 39:725-733
- Lee SH, Payne ME, Steffens DC, McQuoid DR, Lai TJ, Provenzale JM, Krishnan KR: Subcortical lesion severity and orbitofrontal cortex volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry* 2003; 54:529-533
- Ballmaier M, Toga AW, Blanton RE, Sowell ER, Lavretsky H, Peterson J, Pham D, Kumar A: Anterior cingulate, gyrus rectus, and orbitofrontal abnormalities in elderly depressed patients: an MRI-based parcellation of the prefrontal cortex. *Am J Psychiatry* 2004; 161:99-108
- Dotson VM, Davatzikos C, Kraut MA, Resnick SM: Depressive symptoms and brain volumes in older adults: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *J Psychiatry Neurosci* 2009; 34:367-375
- Lavretsky H, Ballmaier M, Pham D, Toga A, Kumar A: Neuroanatomical characteristics of geriatric apathy and depression: a magnetic resonance imaging study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15:386-394
- Elderkin-Thompson V, Hellemann G, Pham D, Kumar A: Prefrontal brain morphology and executive function in healthy and depressed elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; 24:459-468
- Steffens DC, Byrum CE, McQuoid DR, Greenberg DL, Payne ME, Blitchington TF, MacFall JR, Krishnan KR: Hippocampal volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry* 2000; 48:301-309
- Andresescu C, Butters MA, Begley A, Rajji T, Wu M, Meltzer CC, Reynolds CF 3rd, Aizenstein H: Gray matter changes in late life depression: a structural MRI analysis. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33:2566-2572
- Burke J, McQuoid DR, Payne ME, Steffens DC, Krishnan RR, Taylor WD: Amygdala volume in late-life depression: relationship with age of onset. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011; 19:771-776
- Tamburo RJ, Siegle GJ, Stetten GD, Cois CA, Butters MA, Reynolds CF 3rd, Aizenstein HJ: Amygdalae morphometry in late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; 24:837-846
- Butters MA, Aizenstein HJ, Hayashi KM, Meltzer CC, Seaman J, Reynolds CF 3rd, Toga AW, Thompson PM, Becker JT IMAGe Research Group: Three-dimensional surface mapping of the caudate nucleus in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009; 17:4-12
- Gunning FM, Cheng J, Murphy CF, Kanellopoulos D, Acuna J, Hoptman MJ, Klimstra S, Morimoto S, Weinberg J, Alexopoulos GS: Anterior cingulate cortical volumes and treatment remission of geriatric depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; 24:829-836
- Sheline YI, Pieper CF, Barch DM, Welsh-Bohmer K, McKinstry RC, MacFall JR, D'Angelo G, Garcia KS, Gersing K, Wilkins C, Taylor W, Steffens DC, Krishnan RR, Doraiswamy PM: Support for the vascular depression hypothesis in late-life depression: results of a 2-site, prospective, antidepressant treatment trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:277-285
- Montgomery SA, Asberg M: A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134:382-389
- Sheline YI, Price JL, Vaishnavi SN, Mintun BN, Barch DM, Epstein AA, Wilkins CN, Snyder AZ, Couture L, Schechtman K, McKinstry RC: Regional white matter hyperintensity burden in automated segmentation distinguishes late-life depressed subjects from comparison subjects matched for vascular risk factors. *Am J Psychiatry* 2008; 165:524-532
- Taylor WD, Zhao Z, Ashley-Koch A, Payne ME, Steffens DC, Krishnan RR, Hauser E, MacFall JR: Fiber tract-specific white matter lesion severity findings in late-life depression and by AGTR1 A1166C genotype. *Hum Brain Mapp* (Epub ahead of print, Oct 22, 2011)

25. Morris JC: Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type. *Int Psychogeriatr* 1997; 9(Suppl 1):173-176, discussion 177-178
26. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22:983-988
27. Dale AM, Fischl B, Sereno MI: Cortical surface-based analysis. I: segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage* 1999; 9:179-194
28. Fischl B, van der Kouwe A, Destrieux C, Halgren E, Ségonne F, Salat DH, Busa E, Seidman LJ, Goldstein J, Kennedy D, Caviness V, Makris N, Rosen B, Dale AM: Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb Cortex* 2004; 14:11-22
29. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, Buckner RL, Dale AM, Maguire RP, Hyman BT, Albert MS, Killiany RJ: An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* 2006; 31:968-980
30. Jovicich J, Czanner S, Greve D, Haley E, van der Kouwe A, Gollub R, Kennedy D, Schmitt F, Brown G, Macfall J, Fischl B, Dale A: Reliability in multi-site structural MRI studies: effects of gradient non-linearity correction on phantom and human data. *Neuroimage* 2006; 30:436-443
31. Jovicich J, Czanner S, Han X, Salat D, van der Kouwe A, Quinn B, Pacheco J, Albert M, Killiany R, Blacker D, Maguire P, Rosas D, Makris N, Gollub R, Dale A, Dickerson BC, Fischl B: MRI-derived measurements of human subcortical, ventricular and intracranial brain volumes: reliability effects of scan sessions, acquisition sequences, data analyses, scanner upgrade, scanner vendors and field strengths. *Neuroimage* 2009; 46:177-192
32. Benjamini Y, Hochberg Y: Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol* 1995; 57:289-300
33. Shimony JS, Sheline YI, D'Angelo G, Epstein AA, Benzinger TL, Mintun MA, McKinstry RC, Snyder AZ: Diffuse microstructural abnormalities of normal-appearing white matter in late life depression: a diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry* 2009; 66:245-252
34. Teodorczuk A, Firbank MJ, Pantoni L, Poggesi A, Erkinjuntti T, Wallin A, Wahlund LO, Scheltens P, Waldemar G, Schrotter G, Ferro JM, Chabriet H, Bazner H, Visser M, Inzitari D, O'Brien JT; LADIS Group: Relationship between baseline white-matter changes and development of late-life depressive symptoms: 3-year results from the LADIS study. *Psychol Med* 2010; 40:603-610
35. Alexopoulos GS, Kiosses DN, Heo M, Murphy CF, Shanmugham B, Gunning-Dixon F: Executive dysfunction and the course of geriatric depression. *Biol Psychiatry* 2005; 58:204-210
36. Salthouse TA: Aging and measures of processing speed. *Biol Psychol* 2000; 54:35-54
37. Butters MA, Whyte EM, Nebes RD, Begley AE, Dew MA, Mulsant BH, Zmuda MD, Bhalla R, Meltzer CC, Pollock BG, Reynolds CF 3rd, Becker JT: The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:587-595
38. Hsieh MH, McQuoid DR, Levy RM, Payne ME, MacFall JR, Steffens DC: Hippocampal volume and antidepressant response in geriatric depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17:519-525
39. Janssen J, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Kok RM, Lampe IK, de Leeuw FE, Kahn RS, Heeren TJ: Cerebral volume measurements and subcortical white matter lesions and short-term treatment response in late life depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22:468-474
40. Sheline YI: Depression and the hippocampus: cause or effect? *Biol Psychiatry* 2011; 70:308-309
41. Samuels BA, Hen R: Neurogenesis and affective disorders. *Eur J Neurosci* 2011; 33:1152-1159

Artículo

Mecanismos de Defensa Reportados por Pacientes con Trastorno Límite de la Personalidad y Sujetos de Comparación del Eje II Durante 16 Años de Seguimiento Prospectivo: Descripción y Predicción de Recuperación

Mary C. Zanarini, Ed.D.

Frances R. Frankenburg, M.D.

Garrett Fitzmaurice, Sc.D.

Objetivo: Los autores evaluaron el funcionamiento defensivo de 290 pacientes con trastorno límite de la personalidad y lo compararon con el de 72 pacientes con otras formas de psicopatología del eje II durante 16 años de seguimiento prospectivo. También evaluaron la relación entre las defensas variables con el tiempo y la recuperación del trastorno límite de la personalidad.

Método: El Cuestionario de Estilos de Defensa (DSQ – *Defense Style Questionnaire*), un instrumento reportado por el propio sujeto que mostró validez en cuanto a los criterios y a la consistencia interna, se administró inicialmente al comienzo del estudio. Se volvió a administrar en ocho periodos contiguos de seguimiento de dos años.

Resultados: Los pacientes con personalidad límite tuvieron puntajes significativamente más bajos que los sujetos de comparación del eje II respecto a un mecanismo de defensa adulto (supresión) y puntajes significativamente más altos en siete de las otras 18 defensas estudiadas: una defensa de nivel neurótico (anulación), cuatro defensas inmaduras (conducta

inapropiada [*acting out*], hipocondría emocional, agresión pasiva y proyección), y dos defensas límite/distorsionadoras de la imagen (identificación proyectiva y disociación). A lo largo del periodo de seguimiento, los pacientes con personalidad límite mostraron una mejoría significativa en 13 de las 19 defensas examinadas, con puntajes significativamente más altos a lo largo del tiempo en una defensa madura (anticipación) y puntajes significativamente más bajos en dos defensas neuróticas (aislamiento y anulación), en todas las defensas inmaduras y en todas las defensas límite/distorsionadoras de la imagen a excepción de la idealización primitiva. Además se encontró que cuatro mecanismos de defensa que varían con el tiempo predecían el tiempo hasta la recuperación: el humor, la conducta inapropiada (*acting out*), la hipocondría emocional y la proyección.

Conclusiones: Tomados en conjunto, estos resultados sugieren que el funcionamiento defensivo longitudinal de los pacientes con personalidad límite es definido y mejora sustancialmente con el tiempo. También sugieren que las defensas inmaduras constituyen el mejor factor de predicción del tiempo hasta la recuperación.

(*Am J Psychiatry* 2013; 170:111-120)

Hace casi medio siglo, Kernberg publicó el artículo trascendental que describía su concepción de los rasgos esenciales de la organización de la personalidad límite: un constructo más amplio que el trastorno límite de la personalidad definido por el DSM (1). Entre estos rasgos, enumeró cinco mecanismos de defensa: devaluación, omnipotencia, idealización primitiva, identificación proyectiva y disociación. A pesar del interés sustancial de los médicos orientados dinámicamente, durante las décadas siguientes se ha llevado a cabo relativamente poca investigación en esta área. Esta laguna se ha debido en gran medida a la falta de métodos confiables para evaluar la presencia de un rango de defensas o, por lo menos, de sus derivados conscientes. En el último cuarto de siglo sólo se han publicado 10 estudios que intentaban delinear los mecanismos de defensa usados por los pacientes con personalidad límite (2-10), y únicamente ocho de ellos buscaban determinar si estas defensas distinguían a estos pacientes de aquellos con otros diagnósticos (2,3,5,6,8-10). Cuatro de los estudios (2,6,7,10) se basaron en información obtenida de entrevistas clínicas videograbadas y calificadas de acuerdo con los confiables criterios desarrollados por Perry (11). Los otros cuatro (2,3,5,8) usaron el Cuestionario de Estilos de Defensa (12), un instrumento que se responde con papel y lápiz y que reporta el propio sujeto, desarrollado por Bond y colegas, el cual está diseñado para valorar los derivados conscientes de los mecanismos de defensa inconscientes.

Seis de estos estudios transversales encontraron que los pacientes con personalidad límite tenían puntajes significativamente más altos que los sujetos de comparación del eje II en las escalas que medían la acción inadapta y las defensas límite/distorsionadoras de la imagen (2,3,5,6,8,9). Uno de los estudios (3) encontró que los pacientes femeninos con personalidad límite tenían puntajes significativamente más altos que los sujetos femeninos de comparación del eje II en la escala que medía las defensas adaptativas. Otro (8) encontró que los pacientes con personalidad límite tenían puntajes más altos que los sujetos de comparación del eje II respecto a las defensas de autosacrificio, así como respecto a la acción inadapta y a las defensas límite/distorsionadoras de la imagen.

El presente estudio es una extensión del último ensayo transversal arriba descrito (8). Se distingue por la amplia extensión de los grupos de pacientes que se examinaron y el rigor con el cual se diagnosticaron sus trastornos. Es el primer estudio que evalúa longitudinalmente la presencia de defensas específicas en pacientes con trastorno límite de la personalidad definido por criterios y sujetos de comparación del eje II. También es el primero en usar los puntajes de los mecanismos de defensa que varían con el tiempo como un factor de predicción del tiempo para la recuperación del trastorno límite de la personalidad.

Método

Este estudio es parte del Estudio McLean de Desarrollo de Adultos, un ensayo longitudinal multifacético acerca del curso del trastorno límite de la personalidad. La metodología del estudio, revisada y aprobada por el Comité de Revisión Institucional del Hospital McLean, se ha descrito a detalle en otro lugar (13). En breve, todos los participantes fueron inicialmente pacientes admitidos en el Hospital McLean en Belmont, Massachusetts. Cada paciente se sometió a escrutinio para verificar que él o ella tuviera entre 18 y 35 años; contara con un CI de 71 o más; no tuviera antecedentes ni síntomas presentes de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno bipolar I o alguna afección orgánica que pudiera ocasionar síntomas psiquiátricos serios y que fuera fluido en el idioma inglés.

Todos los participantes otorgaron por escrito su consentimiento informado después de recibir una descripción de los procedimientos del estudio. Cada

paciente se reunió entonces con un entrevistador con nivel de maestría que desconocía los diagnósticos clínicos del individuo para recabar antecedentes psicosociales y terapéuticos exhaustivos y establecer una evaluación diagnóstica. Se administraron cuatro entrevistas semiestructuradas: el Formulario de Información sobre los Antecedentes (*Background Information Schedule* (14)), la Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I del DSM-III-R (15), la Entrevista Diagnóstica Revisada para Personalidades Límite (16), y la Entrevista Diagnóstica para los Trastornos de Personalidad del DSM-III-R (17). Se ha encontrado que la confiabilidad entre los evaluadores y en cuanto a la aplicación y reiteración de las pruebas (*test-retest*) de estos cuatro instrumentos es entre buena y excelente (18-20).

En cada una de las evaluaciones de seguimiento llevadas a cabo con 24 meses de separación, se volvieron a valorar el funcionamiento psicosocial y la utilización del tratamiento, así como la psicopatología de los ejes I y II mediante métodos de entrevista similares a los usados en la basal ejecutados por miembros del personal que desconocían los diagnósticos basales. Tras obtener el consentimiento informado, nuestra batería de entrevista se volvió a administrar. También se encontró que la confiabilidad entre evaluadores respecto al seguimiento (dentro de una generación de evaluadores de seguimiento) y la confiabilidad longitudinal del seguimiento (de una generación de evaluadores a la siguiente) de los cuatro instrumentos son entre buenas y excelentes (18-20).

El estilo defensivo se midió con el Cuestionario de Estilos de Defensa, un instrumento de 88 rubros reportado por el propio sujeto que evalúa la presencia tanto de estilos defensivos como de mecanismos de defensa específicos. Se ha encontrado que tiene consistencia interna y validez de criterios (12). Cada rubro está valorado en una escala de Likert de nueve puntos. Cada una de las defensas se evalúa de una a nueve preguntas. Añadimos tres rubros para medir plenamente la defensa de hipocondría emocional, lo cual hemos descrito en otro lugar (21). Estos tres rubros ("No importa con cuánta frecuencia le diga a la gente cuán miserable me siento, nadie parece creerme realmente"; "No importa lo que diga o haga, no parece que pueda lograr que otras personas realmente entiendan en cuánta agonía emocional me encuentro", y "Suelo actuar de maneras que son autodestructivas para lograr que los demás presten atención al tremendo dolor emocional en que me encuentro") se combinaron con los tres rubros existentes para medir la defensa relacionada consistente en quejarse rechazando la ayuda ("Los doctores nunca entienden realmente lo que tengo mal"; "Mis doctores no son capaces de ayudarme realmente a superar mis problemas", y "No importa cuánto me queje, nunca obtengo una respuesta satisfactoria"). Se encontró que la defensa combinada de hipocondría emocional tenía un alfa de Cronbach (que medía la consistencia interna) de 0.77, en comparación con un alfa de 0.64 para la defensa de quejarse rechazando la ayuda.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos del Cuestionario de Estilos de Defensa se configuraron en un formato de panel (esto es, registros múltiples por pacientes, con un registro para cada periodo de seguimiento para el cual hubiera datos disponibles). Se utilizaron métodos del modelo de regresión de efectos aleatorios para evaluar el papel del grupo (personalidad límite *versus* otro trastorno de personalidad), el tiempo, y su interacción, y controles por género (puesto que una proporción significativamente más alta de pacientes con personalidad límite que de sujetos de comparación del eje II fue femenina) en los análisis del promedio de los datos sobre los puntajes de las defensas a lo largo del tiempo. Si las pruebas sobre las interacciones grupo por tiempo no resultaban significativas, lo cual indicaba que los patrones de cambio eran los mismos para ambos grupos, estos análisis se repitieron únicamente con los efectos principales del grupo y del tiempo. Debido a que estos puntajes de defensa estuvieron sesgados positivamente, se transformaron logarítmicamente antes de los análisis de modelado para alcanzar distribuciones más simétricas. Puesto que los análisis están basados en puntajes logarítmicamente transformados, los resultados se interpretan en términos de diferencias relativas, más que de diferencias absolutas. Dado el amplio número de comparaciones, aplicamos la corrección Hochberg (22) para múltiples comparaciones. Finalmente, por razones administrativas relacionadas con el financiamiento, el Cuestionario de Estilos de Defensa se administró sólo a un subconjunto de pacientes en las evaluaciones a los dos y cuatro años de seguimiento. En tal virtud, estos datos se recopilaron en 135 de 342 participantes (106 con trastorno límite de la personalidad y 29 con diagnósticos no límite del eje II) a los

dos años de seguimiento y en 120 de 333 participantes a los cuatro años de seguimiento (97 y 23, respectivamente). Se usó un procedimiento de imputación múltiple (con 10 imputaciones de datos faltantes sobre defensas) para llevar a cabo análisis que incluyeron los datos observados a los dos y cuatro años de seguimiento. El procedimiento de imputación incorporó datos del Cuestionario de Estilos de Defensa tanto grupales como basales y del seguimiento como predictores de los datos faltantes sobre defensas.

Se utilizaron análisis de supervivencia para tiempo discreto a fin de evaluar la relación entre los 19 mecanismos de defensa estudiados y el resultado de alcanzar la recuperación del trastorno límite de la personalidad. Este resultado se ha definido previamente como la concurrencia de la remisión sintomática de la personalidad límite y un buen funcionamiento social y vocacional (23,24). El buen funcionamiento social y vocacional se ha definido como el hecho de tener por lo menos una relación emocionalmente sustentadora con un amigo o pareja y un desempeño vocacional que sea consistente, competente y de tiempo completo (incluyendo el trabajo en el hogar). En estos análisis se usaron valores que varían en el tiempo para las defensas. Estos valores no se transformaron para facilitar la interpretación. Cada mecanismo de defensa se valoró en lo individual y aquéllos que resultaron ser significativos se introdujeron entonces en un modelo multivariado de supervivencia. Usando un método de supresión hacia atrás se obtuvo el modelo más parsimonioso para predecir la recuperación.

Resultados

Un total de 290 pacientes cumplieron con los criterios para el trastorno límite de la personalidad de acuerdo tanto con la Entrevista Diagnóstica Revisada para Personalidades Límite y el DSM-III-R y 72 cumplían con los criterios del DSM-III-R para al menos un trastorno no límite del eje II (y ninguno de los dos conjuntos de criterios para el trastorno límite de la personalidad). Se encontraron los siguientes diagnósticos primarios del eje II para estos sujetos de comparación: trastorno de personalidad antisocial (N = 10, 13.9%), trastorno de personalidad narcisista (N = 3, 4.2%), trastorno de personalidad paranoide (N = 3, 4.2%), trastorno de personalidad evasiva (N = 8, 11.1%), trastorno de personalidad dependiente (N = 7, 9.7%), trastorno de personalidad autoderrotista (N = 2, 2.8%), y trastorno de personalidad pasivo-agresiva (N = 1, 1.4%). Otros 38 sujetos de comparación (52.8%) cumplieron con los criterios para trastorno de la personalidad inespecífico (que fue definido operacionalmente en la Entrevista Diagnóstica para los Trastornos de Personalidad del DSM-III-R como aquel que cumple con todos los criterios, menos uno, de la cantidad requerida para cuando menos dos de los 13 trastornos del eje II descritos en el DSM-III-R).

Los datos demográficos basales para la muestra se reportaron previamente (13). En breve, el 77.1% (N = 279) de los participantes correspondió a mujeres y el 87% (N = 315) era de raza blanca. La edad promedio de los participantes fue 27 años (DE = 6.3), su clasificación media en cuanto al estatus socioeconómico fue 3.3 (DE = 1.5) (donde 1 = la más alta y 5 = la más baja) (25) y su puntaje medio en la Evaluación Global del Funcionamiento fue 39.8 (DE = 7.8) (lo cual indica un deterioro importante en varias áreas, como el trabajo o la escuela, las relaciones familiares, el juicio, el pensamiento o el estado emotivo). Los datos sobre los trastornos concurrentes de los ejes I y II en la basal y a lo largo de seis años de seguimiento prospectivo para ambos grupos se reportaron previamente (26,27).

La deserción fue relativamente baja. Un total de 275 pacientes límite y 67 sujetos de comparación del eje II se entrevistaron nuevamente en la valoración del año dos, 269 y 64 en la valoración del año cuatro, 264 y 63 en la valoración del año seis, 255 y 61 en la valoración del año ocho, 249 y 60 en la valoración del año 10, 244 y 60 en la valoración del año 12, 238 y 59 en la valoración del año 14, y 231 y 58 en la valoración del año 16. En resumen, el 87.5% (N = 231/264) de los pacientes límite sobrevivientes (13 murieron por suicidio y 13 debido a otras causas) se entrevistaron nuevamente en las ocho etapas de seguimiento. Una tasa de participación parecida se observó entre los sujetos de comparación del eje II: el 82.9% (N = 58/70) de los pacientes sobrevivientes en este grupo (uno murió por suicidio y otro debido a otras causas) se volvieron a evaluar en las ocho etapas de seguimiento.

La Tabla 1 contiene información relacionada con los cuatro estilos de defensa derivados a través de los análisis factoriales de los rubros del Cuestionario de Estilos de Defensa (12). Los puntajes promedio para las defensas adaptativas y para las defensas de autosacrificio, las distorsionadoras de la imagen y las de acción inadapta da se reportan para ambos grupos examinados. Los pacientes límite tuvieron puntajes significativamente más altos que los sujetos de comparación del eje II en los estilos defensivos de nivel más bajo: defensas distorsionadoras de la imagen $([1.15 - 1] \times 100\% = 15\%$ más alto) y acción inadapta da $([1.21 - 1] \times 100\% = 21\%$ más alto), los cuales son similares, pero no idénticos, a los niveles de defensas distorsionadoras de la imagen y de defensas inmaduras descritos abajo. Ambos grupos mostraron un aumento significativo en el puntaje promedio para el estilo adaptativo $([1.05 - 1] \times 100\% = 5\%$ más alto) (lo cual es similar a las defensas maduras descritas abajo) y una disminución significativa en el puntaje medio para las defensas distorsionadoras de la imagen $([1 - 0.83] \times 100\% = 17\%$ más bajo) y las defensas de acción inadapta da $([1 - 0.86] \times 100\% = 14\%$ más bajo).

TABLA 1. Puntajes del Cuestionario de Estilos de Defensa para Cuatro Estilos Defensivos^a

Estilo y Grupo	Evaluación de Seguimiento											
	Basal		2 años		4 años		6 años		8 años		10 años	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Adaptativa												
TLP	5.0	1.2	5.4	1.3	5.2	1.3	5.2	1.3	5.3	1.3	5.3	1.3
OPD	5.2	1.1	5.6	1.2	5.4	1.2	5.5	1.0	5.6	1.2	5.5	1.2
De autosacrificio												
TLP	4.5	1.1	4.0	1.5	4.1	1.1	4.1	1.1	4.0	1.1	4.1	1.1
OPD	3.9	1.1	4.0	1.4	3.9	1.1	3.8	0.9	4.1	1.2	4.3	1.2
Distorsionadora de la imagen												
TLP	3.4	1.0	3.0	1.4	2.8	0.9	2.9	1.0	2.7	1.0	2.7	1.0
OPD	2.9	1.1	2.8	1.4	2.6	0.9	2.4	0.8	2.7	1.2	2.6	1.3
Acción inadapta da												
TLP	4.8	0.9	4.2	1.3	4.1	1.0	4.2	1.1	3.8	1.0	4.0	1.1
OPD	3.8	0.9	3.5	1.3	3.5	1.0	3.4	0.9	3.4	1.2	3.5	1.2

^a Éstos son los cuatro estilos de defensa definidos por Bond *et al.* (12). TLP = Trastorno Límite de la Personalidad; OPD = Grupo de comparación del eje II.

Las Tablas 2, 3 y 4 contienen información relacionada con los mecanismos de defensa maduros, neuróticos e inmaduros según lo define el sistema de clasificación de Vaillant (28), y la Tabla 5 contiene información relacionada con las defensas distorsionadoras de la imagen o defensas límite según la definición de Kernberg (1). La Tabla 2 detalla los puntajes del Cuestionario de Estilos de Defensa para las defensas maduras a lo largo del tiempo para ambos grupos de estudio. Los puntajes de supresión fueron significativamente más bajos para los pacientes con trastorno límite de la personalidad que para los sujetos de comparación del eje II ($[1 - 0.89] \times 100\% = 11\%$ más bajo). En términos del cambio en el curso del tiempo, los puntajes de anticipación se incrementaron significativamente en ambos grupos en un 11% ($[1.11 - 1] \times 100\%$).

La Tabla 3 detalla los puntajes del Cuestionario de Estilos de Defensa para las defensas neuróticas a lo largo del tiempo para ambos grupos. No se observaron diferencias entre los grupos con respecto al aislamiento y a la formación reactiva. Sin embargo, los dos grupos tuvieron puntajes significativamente más bajos en cuanto al aislamiento a lo largo del tiempo ($[1 - 0.77] \times 100\% = 23\%$ más bajos). Para la defensa de anulación, la diferencia relativa de 1.41 para el diagnóstico indica que el puntaje promedio del Cuestionario de Estilos de Defensa reportado por los pacientes con trastorno límite de la personalidad en la basal fue aproximadamente 40%

mayor que la media correspondiente de los sujetos de comparación del eje II. La interacción significativa entre el diagnóstico y el tiempo indica que la disminución relativa a partir de la basal hasta el seguimiento del año 16 es de aproximadamente el 22% ($[1 - 0.97 \times 0.80] \times 100\%$) para los pacientes con trastorno límite, por contraste con la disminución no significativa del 3% para los sujetos de comparación del eje II.

La Tabla 4 detalla los puntajes del Cuestionario de Estilos de Defensa para las seis defensas inmaduras valoradas. No hubo diferencias entre los grupos ni para la negación ni para la fantasía. Sin embargo, ambos grupos reportaron una disminución significativa en los puntajes medios de negación (5% más bajo) y fantasía (24% más bajo) a lo largo del tiempo. Hubo diferencias significativas entre los grupos para las defensas de hipocondría emocional, agresión pasiva y proyección: los pacientes con trastorno límite reportaron puntajes significativamente más altos del 40%, 16% y 23%, respectivamente. Ambos grupos de estudio experimentaron también una disminución significativa en los puntajes promedio de estas tres defensas a lo largo del tiempo (disminuciones del 26%, 15% y 16%, respectivamente). Además, se observó una diferencia basal significativa para la conducta inapropiada [*acting out*], con puntajes para los pacientes con trastorno límite al inicio del estudio 43% más altos que aquéllos para los sujetos de comparación del eje II. La

TABLA 2. Puntajes Reportados del Cuestionario de Estilos de Defensa para los Mecanismos de Defensa Maduros^a

Estilo y Grupo	Evaluación de Seguimiento											
	Basal		2 años		4 años		6 años		8 años		10 años	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Altruismo												
TLP	6.5	2.3	5.4	2.5	6.0	2.2	6.0	2.2	6.1	2.1	5.9	2.3
OPD	5.8	2.4	5.2	2.3	5.8	2.1	6.2	1.9	5.6	2.1	6.2	2.0
Anticipación												
TLP	5.5	2.0	5.5	2.1	5.7	2.0	5.7	1.9	5.8	1.8	5.6	1.7
OPD	5.4	1.8	5.5	2.1	5.8	2.0	5.8	1.7	5.6	1.8	5.8	1.8
Humor												
TLP	4.7	1.8	5.0	2.1	4.8	1.8	4.8	1.7	4.9	1.7	4.8	1.8
OPD	4.7	1.8	5.2	1.9	5.0	1.6	5.0	1.5	5.1	1.5	5.1	1.6
Sublimación												
TLP	4.1	2.5	4.7	2.5	4.5	2.4	4.5	2.6	4.6	2.3	4.4	2.4
OPD	4.0	2.5	4.6	2.4	4.3	2.3	4.2	2.4	4.7	2.4	4.1	2.5
Supresión												
TLP	4.5	1.9	4.8	1.8	4.9	1.9	4.8	1.8	4.8	1.9	4.9	1.8
OPD	5.3	1.7	5.0	1.7	5.3	1.7	5.2	1.4	5.3	1.4	5.1	1.4

^a Éstos son los mecanismos de defensa maduros definidos por Vaillant *et al.* (28). TLP = Trastorno Límite de la Personalidad; OPD = Grupo de comparación del eje II.

TABLA 3. Puntajes Reportados del Cuestionario de Estilos de Defensa para los Mecanismos de Defensa Neuróticos^a

Estilo y Grupo	Evaluación de Seguimiento											
	Basal		2 años		4 años		6 años		8 años		10 años	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Aislamiento												
TLP	4.2	1.6	3.4	1.7	3.6	1.7	3.4	1.6	3.2	1.5	3.1	1.5
OPD	3.7	1.6	3.5	1.7	3.4	1.8	3.2	1.6	3.3	1.6	3.0	1.5
Formación reactiva												
TLP	4.6	1.3	4.6	1.6	4.3	1.3	4.3	1.3	4.1	1.3	4.3	1.4
OPD	4.0	1.4	4.5	1.6	3.9	1.4	3.9	1.1	4.3	1.5	4.5	1.5
Anulación ^b												
TLP	4.6	1.8	3.9	1.8	3.8	1.7	3.8	1.7	3.5	1.7	3.5	1.7
OPD	3.1	1.3	3.0	1.7	3.0	1.5	2.9	1.5	3.1	1.4	3.2	1.5

^a Éstos son los mecanismos de defensa neuróticos definidos por Vaillant *et al.* (28). TLP = Trastorno Límite de la Personalidad; OPD = Grupo de comparación del eje II.

^b La interacción diagnóstico por tiempo fue significativa para la anulación (diferencia relativa = 0.80, IC del 95% = 0.71, 0.90, $p < 0.0001$).

MECANISMOS DE DEFENSA REPORTADOS EN TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD

interacción significativa entre grupo y tiempo indica que la disminución relativa en la conducta inapropiada [*acting out*] entre la basal y el seguimiento al año 16 fue aproximadamente del 28% ($[1 - 0.87 \times 0.83] \times 100\%$) para los pacientes con trastorno límite, por contraste con la disminución no significativa del 13% en los sujetos de comparación del eje II.

La Tabla 5 detalla los puntajes del Cuestionario de Estilos de Defensa correspondientes a las cinco defensas límite/distorsionadoras de la imagen evaluadas. Ambos grupos experimentaron una disminución

significativa a lo largo del tiempo en los puntajes promedio de cada una de estas defensas, excepto la idealización primitiva. Estos descensos oscilaron entre un piso del 16% (disociación) a un techo del 31% (identificación proyectiva), con la devaluación (22%) y la omnipotencia (21%) en el centro del rango. Además, los pacientes límite reportaron puntajes promedio significativamente más altos para las defensas de identificación proyectiva (20% más alto) y disociación (23% más alto).

						Análisis					
12 años		14 años		16 años		Diagnóstico			Tiempo		
Media	DE	Media	DE	Media	DE	Dif. Rel.	IC del 95%	p	Dif. Rel.	IC del 95%	p
5.4	1.3	5.3	1.3	5.3	1.3	0.95	0.90, 1.00	NS	1.05	1.02, 1.09	0.0069
5.6	1.2	5.6	1.3	5.6	1.1						
4.1	1.1	4.2	1.1	4.2	1.0	1.04	0.98, 1.10	NS	1.01	0.96, 1.05	NS
4.1	1.1	4.1	1.1	4.1	1.1						
2.6	1.0	2.7	1.0	2.6	1.0	1.15	1.07, 1.24	0.0034	0.83	0.79, 0.86	< 0.0001
2.3	0.9	2.5	1.1	2.6	1.0						
3.8	1.1	3.9	1.1	3.9	1.1	1.21	1.14, 1.29	< 0.0001	0.86	0.82, 0.89	< 0.0001
3.2	1.0	3.4	1.2	3.5	1.1						

						Análisis					
12 años		14 años		16 años		Diagnóstico			Tiempo		
Media	DE	Media	DE	Media	DE	Dif. Rel.	IC del 95%	p	Dif. Rel.	IC del 95%	p
6.2	2.2	6.3	2.2	6.3	2.1	1.03	0.93, 1.13	NS	1.09	1.02, 1.16	NS
5.9	2.2	6.2	2.1	6.3	2.2						
5.9	1.8	5.9	1.9	5.9	1.8	1.00	0.93, 1.10	NS	1.11	1.05, 1.17	0.0033
5.6	2.0	5.8	2.1	5.8	2.0						
4.9	1.7	5.0	1.8	4.9	1.8	0.95	0.87, 1.04	NS	1.04	0.99, 1.10	NS
5.2	1.4	5.2	1.5	5.0	1.5						
4.4	2.6	4.4	2.5	4.3	2.5	1.02	0.90, 1.16	NS	1.02	0.92, 1.14	NS
4.3	2.7	4.4	2.5	4.4	2.5						
4.9	1.9	4.8	1.8	5.0	1.8	0.89	0.82, 0.96	0.0405	1.07	1.01, 1.12	NS
5.4	1.7	5.3	1.9	5.4	1.5						

						Análisis					
12 años		14 años		16 años		Diagnóstico			Tiempo		
Media	DE	Media	DE	Media	DE	Dif. Rel.	IC del 95%	p	Dif. Rel.	IC del 95%	p
3.1	1.5	3.2	1.5	3.0	1.5	1.12	1.01, 1.14	NS	0.77	0.73, 0.81	< 0.0001
2.7	1.4	2.9	1.6	2.9	1.6						
4.2	1.3	4.3	1.3	4.3	1.4	1.04	0.97, 1.12	NS	0.97	0.93, 1.01	NS
4.3	1.4	4.2	1.4	4.3	1.4						
3.4	1.6	3.4	1.7	3.5	1.7	1.41	1.26, 1.59	< 0.0001	0.97	0.87, 1.08	NS
3.0	1.5	3.0	1.6	3.1	1.5						

TABLA 4. Puntajes Reportados del Cuestionario de Estilos de Defensa para los Mecanismos de Defensa Inmaduros^a

Estilo y Grupo	Evaluación de Seguimiento											
	Basal		2 años		4 años		6 años		8 años		10 años	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Conducta inapropiada [<i>acting out</i>] ^b												
TLP	5.6	1.6	4.6	1.9	4.5	1.7	4.5	1.6	4.0	1.6	4.2	1.7
OPD	3.9	1.5	3.5	1.7	3.4	1.6	3.4	1.4	3.4	1.6	3.5	1.7
Negación												
TLP	4.2	1.1	3.9	1.3	4.0	1.1	4.0	1.0	4.0	1.1	3.9	1.0
OPD	3.9	0.9	3.9	1.2	3.9	1.1	3.8	0.9	4.0	1.2	4.0	1.2
Hipocondría emocional												
TLP	4.9	1.7	3.6	1.9	3.5	1.7	3.7	1.7	3.3	1.7	3.4	1.7
OPD	3.3	1.4	2.8	1.7	2.9	1.6	2.7	1.5	2.6	1.6	2.6	1.6
Fantasía												
TLP	4.1	2.5	3.7	2.5	3.5	2.4	3.7	2.6	3.2	2.4	3.2	2.3
OPD	3.8	2.9	3.6	2.6	3.4	2.4	3.1	2.5	3.2	2.6	3.3	2.5
Agresión pasiva												
TLP	4.2	1.2	4.0	1.7	3.8	1.1	3.7	1.2	3.5	1.2	3.6	1.2
OPD	3.6	1.3	3.5	1.7	3.3	1.1	3.2	1.0	3.3	1.5	3.3	1.4
Proyección												
TLP	3.3	1.2	2.8	1.3	2.6	1.0	2.7	1.1	2.4	1.1	2.7	1.3
OPD	2.3	1.0	2.4	1.2	2.3	0.9	2.2	0.09	2.3	1.2	2.4	1.4

^a Éstos son los mecanismos de defensa inmaduros definidos por Vaillant *et al.* (28). TLP = Trastorno Límite de la Personalidad; OPD = Grupo de comparación del eje II.

^b La interacción diagnóstico por tiempo fue significativa para la conducta inapropiada [*acting out*] (diferencia relativa = 0.83, IC del 95% = 0.74, 0.94, $p = 0.0440$).

TABLA 5. Puntajes Reportados del Cuestionario de Estilos de Defensa para los Mecanismos de Defensa Límite o Distorsionadores de la Imagen^a

Estilo y Grupo	Evaluación de Seguimiento											
	Basal		2 años		4 años		6 años		8 años		10 años	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Devaluación												
TLP	2.4	1.6	2.6	1.9	2.0	1.2	2.2	1.5	2.0	1.5	2.2	1.6
OPD	2.2	1.8	2.4	1.9	1.9	1.3	1.9	1.2	2.0	1.5	2.0	1.7
Omnipotencia												
TLP	2.5	1.3	2.8	1.8	2.1	1.0	2.3	1.3	2.0	1.2	2.1	1.2
OPD	2.5	1.5	2.5	1.6	2.1	1.0	2.0	1.2	2.1	1.4	2.1	1.7
Idealización primitiva												
TLP	3.5	2.1	3.4	2.1	3.1	1.8	3.3	1.9	3.1	2.0	3.1	2.0
OPD	2.9	1.9	3.0	1.9	2.9	1.7	2.6	1.8	3.3	2.0	3.4	2.0
Identificación proyectiva												
TLP	4.0	2.8	2.7	2.1	2.9	2.2	2.6	2.3	2.4	2.2	2.3	2.2
OPD	2.9	2.6	2.5	1.9	2.6	2.0	2.3	2.0	1.9	1.8	2.1	2.1
Disociación												
TLP	3.4	1.8	2.7	1.5	2.8	1.5	2.8	1.6	2.7	1.6	2.7	1.6
OPD	2.5	1.5	2.3	1.3	2.5	1.3	2.3	1.3	2.7	1.9	2.4	1.8

^a Éstos son los mecanismos de defensa límite o distorsionadores de la imagen definidos por Kernberg (1). TLP = Trastorno Límite de la Personalidad; OPD = Grupo de comparación del eje II.

Estos análisis se volvieron a realizar después de remover los sujetos de comparación que tenían un diagnóstico que podría encajar dentro del constructo de la organización de la personalidad límite ($N = 16$). Los resultados para estas defensas límite/distorsionadoras de la imagen fueron básicamente los mismos que cuando se incluyeron estos vecinos cercanos en nuestro grupo de comparación.

Mientras que las diferencias relativas arriba descritas son una forma del tamaño del efecto, también calculamos la d de Cohen (29) para el efecto del grupo (contrastando los pacientes con trastorno límite con los sujetos de comparación del eje II a lo largo del tiempo) respecto a los cuatro estilos y las 19 defensas estudiadas. Encontramos un tamaño del efecto amplio para el estilo de acción inadapta (0.80) y tamaños medianos del efecto para dos defensas:

conducta inapropiada [*acting out*] (0.64) y la hipocondría emocional (0.58). Los tamaños del efecto restantes fueron pequeños.

A continuación, evaluamos los factores de predicción significativos, multivariados y variables con el tiempo, del tiempo hasta llegar a recuperarse del trastorno límite de la personalidad, resultado alcanzado por el 60% de los pacientes con trastorno límite al momento del seguimiento del año 16 (24). Encontramos que cuatro defensas variables con el tiempo (de 14 que fueron significativas en los análisis bivariados [todas salvo el altruismo, la anticipación, la sublimación, la formación reactiva y la omnipotencia]) constituyeron factores de predicción multivariados significativos del tiempo hasta la recuperación: humor (RR [razón de riesgo] = 1.18, EE = 0.07; puntaje $z = 2.62$, $p = 0.009$, IC del 95% = 1.04 – 1.33), conducta inapropiada

MECANISMOS DE DEFENSA REPORTADOS EN TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD

						Análisis					
12 años		14 años		16 años		Diagnóstico			Tiempo		
Media	DE	Media	DE	Media	DE	Dif. Rel.	IC del 95%	p	Dif. Rel.	IC del 95%	p
						1.43	1.28, 1.60	< 0.0001	0.87	0.77, 0.99	NS
4.0	1.7	4.0	1.7	4.0	1.7						
3.2	1.6	3.4	1.6	3.5	1.7						
						1.01	0.96, 1.07	NS	0.95	0.92, 0.98	0.0465
3.8	1.1	3.8	1.0	3.9	1.0						
3.9	1.0	3.8	1.2	3.8	1.1						
						1.40	1.27, 1.56	< 0.0001	0.74	0.69, 0.79	< 0.0001
3.3	1.8	3.3	1.7	3.3	1.7						
2.1	1.0	2.6	1.6	2.8	1.4						
						1.11	0.96, 1.29	NS	0.76	0.71, 0.83	< 0.0001
3.1	2.4	3.1	2.4	3.2	2.4						
2.8	2.4	2.8	2.4	3.3	2.5						
						1.16	1.07, 1.24	0.0019	0.85	0.80, 0.89	< 0.0001
3.5	1.2	3.5	1.2	3.6	1.3						
3.2	1.3	3.3	1.3	3.2	1.1						
						1.23	1.13, 1.35	< 0.0001	0.84	0.80, 0.88	< 0.0001
2.5	1.2	2.5	1.1	2.6	1.2						
2.1	1.0	2.3	1.3	2.3	1.2						

						Análisis					
12 años		14 años		16 años		Diagnóstico			Tiempo		
Media	DE	Media	DE	Media	DE	Dif. Rel.	IC del 95%	p	Dif. Rel.	IC del 95%	p
						1.12	1.00, 1.25	NS	0.78	0.72, 0.84	< 0.0001
1.9	1.5	1.8	1.4	1.9	1.5						
1.7	1.1	1.8	1.5	1.8	1.5						
						1.08	0.98, 1.18	NS	0.79	0.74, 0.83	< 0.0001
2.1	1.3	2.0	1.3	2.0	1.2						
1.8	1.0	2.1	1.3	2.2	1.4						
						1.09	0.96, 1.23	NS	0.93	0.86, 1.00	NS
3.0	1.9	3.3	2.1	3.1	1.9						
3.0	1.9	2.9	2.0	2.9	2.0						
						1.20	1.06, 1.36	0.0475	0.69	0.63, 0.75	< 0.0001
2.4	2.2	2.4	2.2	2.4	2.2						
1.7	1.5	2.2	1.9	2.2	2.0						
						1.23	1.10, 1.37	0.0034	0.84	0.79, 0.90	< 0.0001
2.6	1.6	2.6	1.6	2.6	1.5						
2.2	1.5	2.4	1.6	2.2	1.2						

[acting out] (RR = 0.81, EE = 0.06; puntaje $z = -2.90$, $p = 0.004$, IC del 95% = 0.71 – 0.94), hipocondría emocional (RR = 0.82, SS = 0.08; puntaje $z = 2.01$, $p = 0.044$, IC del 95% = 0.68 – 0.99), y proyección (RR = 0.64, EE = 0.10; puntaje $z = -2.79$, $p = 0.005$, IC del 95% = 0.47 – 0.88).

El humor predijo un tiempo más breve hasta la recuperación, con una posibilidad en 18% mayor de recuperación por cada incremento de un punto en la calificación del humor. Las tres defensas inmaduras predijeron un tiempo más largo hasta la recuperación. Por cada punto de incremento en la conducta inapropiada [acting out], la hipocondría emocional y la proyección, la posibilidad de recuperación se reducía en 19%, 18% y 36%, respectivamente.

Discusión

De este estudio surgen tres hallazgos relevantes. El primero es que los pacientes con trastorno límite de la personalidad tuvieron puntajes significativamente más altos a lo largo del tiempo que los

sujetos de comparación del eje II en dos estilos defensivos de muy bajo nivel (el distorsionador de la imagen y la acción inadaptada) y en siete defensas específicas. Una de estas defensas (anulación) fue neurótica según el sistema de clasificación de Vaillant y cuatro fueron inmaduras: conducta inapropiada [acting out], hipocondría emocional, agresión pasiva y proyección. A estas cuatro defensas subyacen rasgos clínicos (impulsividad, exigencia, masoquismo y recelo) que son extremadamente comunes entre los pacientes con trastorno límite (30). Sin embargo, se ha hallado que sólo la exigencia es específica de este trastorno (30).

También se encontró que dos defensas límite/distorsionadoras de la imagen discriminaban a los pacientes con trastorno límite de los sujetos de comparación del eje II. Los pacientes con trastorno límite tuvieron puntajes promedio significativamente más altos respecto a las defensas de identificación proyectiva y disociación que los sujetos de comparación del eje II. De igual importancia resulta el hecho de que se encontró que otras tres defensas límite/distorsionadoras de la imagen no discriminaron a los

Perspectivas de los Pacientes

Mecanismos de Defensa Complejos

Hipocondría emocional: “Nadie entiende la profundidad de mi dolor. Eso te incluye. No lo entiendo. Es tan obvio que he sufrido mucho más que otras personas ¿Por qué no lo puedes ver?”

Escisión o disociación: “Conocí a un hombre ayer en la noche. Es fantástico. Guapo, inteligente y sensible a mis necesidades. Creo que realmente lo amo.” [A la semana siguiente:] “Ese tipo del que te platicaba la semana pasada resultó ser un completo imbécil. Es un mentiroso y creo que podría ser narcotraficante. Es un vago inútil. Me arrepiento de haber compartido algún tiempo con él.”

Identificación proyectiva: “Mi profesor es tan idiota. Me hace enojar cada vez que hablo con él. Y ¿adivina qué? Dice que yo lo hago enojar y que le gustaría que dejara su curso. No tiene idea de lo molesto que es. Y me acusa a mí de ser una molestia. Dice que se enfurece en el momento en que empiezo a hablar porque tengo tanto enojo que no reconozco.”

El cambio en el curso del tiempo: de las quejas inútiles a la aceptación de las limitaciones de la vida

La señora A. dependía de la hipocondría emocional como su mecanismo primario de defensa, aunque también usaba una serie de otras defensas inmaduras y neuróticas. Solía empezar sus sesiones de terapia quejándose de la “estupidez” de su

madre, que era incapaz de reconocer la gravedad de su dolor emocional. Estas quejas eran repetitivas y con frecuencia duraban muchos minutos. Su terapeuta escuchaba atentamente y típicamente respondía usando una clarificación tal como: “Es difícil creer que alguna vez te vayas a sentir mejor cuando la gente en quien confías parece tan indiferente”. Su terapeuta esperaba que este tipo de intervención ayudara a la Sra. A a sentirse menos sola con su dolor. También esperaba que ella se pudiera identificar con un estilo de pensar y de hablar más conciso y directo. Gradualmente, la Sra. A empezó a funcionar mejor en el trabajo e hizo una amiga nueva que trabajaba en el mismo edificio. La Sra. A solía hablar de esta nueva amiga como alguien que la estaba “ayudando a crecer”. También empezó a hablar con su terapeuta acerca de la posibilidad de que su mamá no fuera indiferente, sino que estuviera muy deprimida y abrumada después de divorciarse.

Durante una sesión varios meses después, dijo: “He estado pensando, como lo haría una niña pequeña, que mi mamá estaba aquí sólo para cuidarme. A medida que he hablado de esto con mi amiga, me he dado cuenta que los padres tienen una vida propia. Probablemente mi mamá estaba haciendo su mejor esfuerzo. Pero seguramente podría haberlo hecho mejor. O quizá no. Probablemente el problema sea que extraño a la persona que solía ser antes del divorcio. Cariñosa y fuerte. O eso pensaba yo”.

pacientes límite de los sujetos de comparación del eje II: devaluación, omnipotencia e idealización primitiva. En conjunto, estos resultados coinciden con los hallazgos anteriores de Perry y Cooper (6), quienes encontraron que lo que ellos denominaban defensas límite (identificación proyectiva y disociación) estaban fuertemente relacionadas con la psicopatología límite, mientras que lo que ellos denominaban defensas narcisistas (devaluación, omnipotencia e idealización primitiva), no lo estaban. Este hallazgo se sostenía independientemente de que en los análisis se incluyeran o excluyeran los sujetos de comparación con un diagnóstico de organización límite de la personalidad.

El segundo hallazgo relevante es que los pacientes con trastorno límite experimentaron una mejoría significativa en tres de los cuatro estilos y en 13 de las 19 defensas estudiadas. Tuvieron puntajes significativamente más altos a lo largo del tiempo respecto al estilo adaptativo y a una defensa madura (anticipación) y puntajes significativamente más bajos en dos estilos de nivel inferior (el distorsionador de la imagen y la acción inadaptada) y en dos defensas neuróticas (aislamiento y anulación). También tuvieron puntajes significativamente más bajos a lo largo del tiempo respecto a todas las defensas inmaduras y todas las defensas límite/distorsionadoras de la imagen, excepto la idealización primitiva.

El puntaje significativamente más alto en la defensa madura de anticipación fue relativamente pequeño (11%) y podría no equivaler a un gran cambio clínicamente importante. Los puntajes significativamente inferiores respecto a las defensas neuróticas de aislamiento y anulación fueron algo más sólidos (23% y 22%). En términos de una mejoría significativa en cuanto las defensas inmaduras, la negación presentó una disminución de sólo el 5%. Las otras cinco defensas inmaduras presentaron descensos mayores: conducta inapropiada [*acting out*] (28%), fantasía (24%), hipocondría emocional (26%),

agresión pasiva (15%) y proyección (16%). Cuatro defensas mostraron una mejoría significativa (disminuciones sustanciales) en cuanto a las defensas límite o distorsionadoras de la imagen: devaluación (22%), omnipotencia (21%), identificación proyectiva (31%) y disociación (16%).

Observando estos datos sintéticamente, parece que los pacientes con trastorno límite estaban funcionando de una manera más adaptativa en los cuatro niveles de mecanismos de defensa examinados. Esta mejoría fue la menos sólida en cuanto a las defensas maduras, sobre las cuales Vaillant (28) ha dicho que suelen confundirse con virtudes convenientes. Aquí, la mejoría respecto a la anticipación, aunque significativa, fue sólo del 11%.

Se observó un cambio más robusto en las defensas neuróticas, inmaduras y límite o distorsionadoras de la imagen. Se encontró que 11 de las 14 defensas en estas categorías habían experimentado una disminución significativa del 15% o más; siete, un decremento significativo del 20% o más y tres, un descenso significativo del 25% o más (conducta inapropiada [*acting out*], hipocondría emocional e identificación proyectiva).

El tercer hallazgo importante es que se encontró que cuatro mecanismos de defensa variables con el tiempo constituían factores de predicción significativos del tiempo hasta alcanzar la recuperación del trastorno límite de la personalidad. No resulta sorprendente que tres de estas defensas fuesen inmaduras según el sistema de clasificación de Vaillant: conducta inapropiada [*acting out*], hipocondría emocional y proyección. Claramente, la continua impulsividad, las quejas incesantes de ser mal entendido y la suspicacia y desconfianza crónicas interferirían con un buen ajuste social y vocacional. Sin embargo, el hecho de que el humor prediga un tiempo más corto hasta la recuperación es un hallazgo inesperado. Pudiera ser que el humor, que requiere de un yo observador

que funcione bien, pavimente el camino hacia un ajuste psicosocial más flexible y maduro.

Actualmente, existen seis tratamientos basados en la evidencia para el trastorno límite de la personalidad (31-36). Sin embargo, la mayoría de los médicos no usa ninguno de estos tratamientos debido a su complejidad y costo. La meta principal de los médicos consiste en ayudar a sus pacientes con trastorno límite de la personalidad a avanzar de una forma más adaptativa y en este esfuerzo de apoyo, usarán estrategias informadas tanto dinámica como conductualmente, como las clarificaciones, las confrontaciones apropiadas y asesoría en cuanto a las habilidades.

Estos médicos podrían usar el funcionamiento defensivo de sus pacientes con trastorno límite para rastrear su progreso sintomático y psicosocial a lo largo del tiempo. La ventaja de tal estrategia es que rastrear el funcionamiento defensivo encaja en una serie de marcos de trabajo psicodinámicos (esto es, psicología del yo, teoría de las relaciones objetales, psicología del sí mismo) que pueden ayudar a orientar el tratamiento, mientras que considerar cada acto de impulsividad o cada exigencia insistente y persistente de que se preste atención al propio dolor interno como un evento separado y un tanto sorprendente podría conducir a los médicos a sentirse innecesariamente desalentados o incluso nihilistas.

Este estudio tiene varias limitaciones. La más importante entre ellas es que usar un instrumento reportado por el propio sujeto para evaluar los mecanismos de defensa a lo largo del tiempo genera una información clínicamente menos rica sobre el funcionamiento defensivo que el método de viñetas longitudinales de Vaillant o el método de encuentros clínicos videograbados de Perry y Cooper. Además, los participantes podrían proporcionar respuestas socialmente aceptables que no coincidan con su funcionamiento defensivo real. Por ejemplo, los superiores puntajes basales promedio reportados por ambos grupos de estudio fueron para el estilo adaptativo. Otra limitación consiste en que debido a que los participantes eran todos pacientes internos al inicio del estudio, nuestros resultados podrían no generalizarse a pacientes ambulatorios más sanos o a personas con trastorno límite de la personalidad que no sean pacientes. Además, un porcentaje sustancial de nuestros participantes estuvo en tratamiento externo no intensivo a lo largo del tiempo (37). Nuestros resultados podrían ser diferentes de aquellos correspondientes a una muestra sin tratar o una muestra que ha sido atendida con un tratamiento para trastorno límite de la personalidad basado empíricamente más que el tratamiento convencional que recibió la vasta mayoría de nuestros participantes.

En conjunto, los resultados de este estudio sugieren que el funcionamiento defensivo longitudinal de los pacientes con trastorno límite es específico y mejora sustancialmente a lo largo del tiempo. También sugieren que las defensas inmaduras constituyen el mejor factor de predicción del tiempo hasta la recuperación.

Recibido el 3 de febrero de 2012; revisión recibida el 24 de junio de 2012; aceptado el 30 de julio de 2012 (doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12020173). Del McLean Hospital, Belmont, Massachusetts. Dirigir la correspondencia al Dr. Zanarini (zanarini@mclean.harvard.edu). Ningún autor reporta tener relaciones financieras con intereses comerciales. Financiado por las subvenciones MH47588 y MH62169 del NIMH.

Referencias

- Kernberg O: Borderline personality organization. *J Am Psychoanal Assoc* 1967; 15:641-685
- Bond M: Are "borderline defenses" specific for borderline personality disorders? *J Pers Disord* 1990; 4:251-256
- Bond M, Paris J, Zweig-Frank H: Defense styles and borderline personality disorder. *J Pers Disord* 1994; 8:28-31
- Koenigsberg HW, Harvey PD, Mitropoulou V, New AS, Goodman M, Silverman J, Serby M, Schopick F, Siever LJ: Are the interpersonal and identity disturbances in the borderline personality disorder criteria linked to the traits of affective instability and impulsivity? *J Pers Disord* 2001; 15:358-370
- Paris J, Zweig-Frank H, Bond M, Guzzler J: Defense styles, hostility, and psychological risk factors in male patients with personality disorders. *J Nerv Ment Dis* 1996; 184:153-158
- Perry JC, Cooper SH: A preliminary report on defenses and conflicts associated with borderline personality disorder. *J Am Psychoanal Assoc* 1986; 34:863-893
- van Reekum R, Links PS, Mitton MJ, Fedorov C, Patrick J: Impulsivity, defensive functioning, and borderline personality disorder. *Can J Psychiatry* 1996; 41:81-84
- Zanarini MC, Weingeroff JL, Frankenburg FR: Defense mechanisms associated with borderline personality disorder. *J Pers Disord* 2009; 23:113-121
- Kramer U, de Roten Y, Perry JC, Despland JN: Beyond splitting: observer-rated defense mechanisms in borderline personality disorder. *Psychoanal Psychol* (in press)
- Perry JC, Presniak MD, Olson TR: Defense mechanisms in schizotypal, borderline, antisocial, and narcissistic personality disorders. *Psychiatry* (in press)
- Perry JC, Cooper SH: An empirical study of defense mechanisms. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:444-452
- Bond M: Manual for the Defense Style Questionnaire. Montreal, McGill University, 1991
- Zanarini MC, Frankenburg FR, Hennen J, Silk KR: The longitudinal course of borderline psychopathology: 6-year prospective follow-up of the phenomenology of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2003; 160:274-283
- Zanarini MC: Background Information Schedule. Belmont, Mass, McLean Hospital, 1992
- Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, First MB: Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID), I: history, rationale, and description. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:624-629
- Zanarini MC, Gunderson JG, Frankenburg FR, Chauncey DL: The Revised Diagnostic Interview for Borderlines: discriminating BPD from other axis II disorders. *J Pers Disord* 1989; 3:10-18
- Zanarini MC, Frankenburg FR, Chauncey DL, Gunderson JG: The Diagnostic Interview for Personality Disorders: interrater and test-retest reliability. *Compr Psychiatry* 1987; 28:467-480
- Zanarini MC, Frankenburg FR, Hennen J, Reich DB, Silk KR: Psychosocial functioning of borderline patients and axis II comparison subjects followed prospectively for six years. *J Pers Disord* 2005; 19:19-29
- Zanarini MC, Frankenburg FR: Attainment and maintenance of reliability of axis I and II disorders over the course of a longitudinal study. *Compr Psychiatry* 2001; 42:369-374
- Zanarini MC, Frankenburg FR, Vujanovic AA: The inter-rater and test-retest reliability of the Revised Diagnostic Interview for Borderlines (DIB-R). *J Pers Disord* 2002; 16:270-276
- Zanarini MC, Frankenburg FR: Emotional hypochondriasis, hyperbole, and the borderline patient. *J Psychother Pract Res* 1994; 3:25-36
- Hochberg Y: A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. *Biometrika* 1988; 75:800-802
- Zanarini MC, Frankenburg FR, Reich DB, Fitzmaurice G: Time to attainment of recovery from borderline personality disorder and stability of recovery: a 10-year prospective follow-up study. *Am J Psychiatry* 2010; 167:663-667
- Zanarini MC, Frankenburg FR, Reich DB, Fitzmaurice G: Attainment and stability of sustained symptomatic remission and recovery among borderline patients and axis II comparison subjects: a 16-year prospective follow-up study. *Am J Psychiatry* 2012; 169:476-483
- Hollingshead AB: Two-Factor Index of Social Position. New York, Psychological Corp, 1957
- Zanarini MC, Frankenburg FR, Hennen J, Reich DB, Silk KR: Axis I comorbidity in patients with borderline personality disorder: 6-year follow-up and prediction to time to remission. *Am J Psychiatry* 2004; 161:2108-2114
- Zanarini MC, Frankenburg FR, Vujanovic AA, Hennen J, Reich DB, Silk KR: Axis II comorbidity of borderline personality disorder: description of 6-year course and prediction to time-to-remission. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 110:416-420
- Vaillant GE, Bond M, Vaillant CO: An empirically validated hierarchy of defense mechanisms. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43:786-794
- Cohen J: *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 2nd ed. Hillsdale, NJ, Lawrence Erlbaum Associates, 1988
- Zanarini MC, Gunderson JG, Frankenburg FR, Chauncey DL: Discriminating borderline personality disorder from other axis II disorders. *Am J Psychiatry* 1990; 147:161-167
- Linehan MM, Armstrong HE, Suarez A, Allmon D, Heard HL: Cognitive-behavioral treatment of chronically parasuicidal borderline patients. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:1060-1064
- Bateman A, Fonagy P: Effectiveness of partial hospitalization in the treatment of borderline personality disorder: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1563-1569
- Giesen-Bloo J, van Dyck R, Spinhoven P, van Tilburg W, Dirksen C, van Asselt T, Kremers I, Nadort M, Arntz A: Outpatient psychotherapy for borderline personality disorder: randomized trial of schema-focused therapy vs transference-focused psychotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:649-658
- Clarkin JF, Levy KN, Lenzenweger MF, Kernberg OF: Evaluating three treatments for borderline personality disorder: a multiwave study. *Am J Psychiatry* 2007; 164:922-928

35. Blum N, St John D, Pfohl B, Stuart S, McCormick B, Allen J, Arndt S, Black DW: Systems Training for Emotional Predictability and Problem Solving (STEPPS) for outpatients with borderline personality disorder: a randomized controlled trial and 1-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2008; 165:468–478
36. McMain SF, Links PS, GnamWH, GuimondT, Cardish RJ, Korman L, Streiner DL: A randomized trial of dialectical behavior therapy versus general psychiatric management for borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2009; 166:1365–1374
37. Hörz S, Zanarini MC, Frankenburg FR, Reich DB, Fitzmaurice G: Ten-year use of mental health services by patients with borderline personality disorder and with other axis II disorders. *Psychiatr Serv* 2010; 61: 612–616

Artículo

Uso de ISRS Durante el Embarazo y Riesgo de Muerte Fetal (Mortinatos) y Mortalidad Neonatal

Espen Jimenez-Solem, M.D.

Jon Trærup Andersen, M.D.

Morten Petersen, M.D.

Kasper Broedbaek, M.D.

Anders Rune Lander, M.D.

Shoaib Afzal, M.D.

Christian Torp-Pedersen, D.M.Sc.

Henrik E. Poulsen, D.M.Sc.

Objetivo: Los autores investigaron si la exposición en útero a los inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina (ISRS) incrementa el riesgo de muerte fetal o de mortalidad neonatal.

Método: Los autores llevaron a cabo un estudio de cohorte basado en la población usando la Base de datos danesa sobre fertilidad para identificar cada nacimiento en Dinamarca entre 1995 y 2008. El tiempo de exposición a los ISRS se calculó sobre la base de las posologías terapéuticas estándar y los tamaños de los paquetes distribuidos según el registro de recetas. La exposición se dividió en exposición durante el primero, el segundo y el tercer trimestre. Se usaron modelos multivariados de regresión logística.

Resultados: Los autores identificaron 920,620 nacimientos; la incidencia de mortinatos fue del 0.45%, y la incidencia de mortalidad neonatal fue del 0.34%. Un total de 12,425 productos estuvo

expuesto a un ISRS durante el embarazo. La muerte fetal no estuvo asociada con el uso de ISRS durante el primer trimestre (razón de momios ajustada = 0.77, IC del 95% = 0.43–1.36), con el uso durante el primero y segundo trimestres (razón de momios = 0.84, IC del 95% = 0.40–1.77), ni con el uso durante el primero, segundo y tercer trimestres (razón de momios = 1.06, IC del 95% = 0.71–1.58). La mortalidad neonatal no estuvo relacionada con el uso de un ISRS durante el primer trimestre (razón de momios = 0.56, IC del 95% = 0.25–1.24), con el uso durante el primero y segundo trimestres (razón de momios = 0.90, IC del 95% = 0.37–2.17) ni con el uso durante el primero, segundo y tercer trimestres (razón de momios = 1.27, IC del 95% = 0.82–1.99).

Conclusiones: Este estudio no encontró asociación alguna entre la exposición a ISRS durante el embarazo y la muerte fetal o la mortalidad neonatal.

(*Am J Psychiatry* 2013; 170:299–304)

Las consecuencias de la exposición en útero a los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) son inciertas. A pesar de esta incertidumbre, el uso de los ISRS durante el embarazo se ha incrementado durante los últimos 15 años (1-4). Muchos estudios han analizado la relación entre la exposición a los ISRS y los diferentes desenlaces del embarazo; entre ellos, las condiciones de salud de los productos y las malformaciones, pero los datos son contradictorios. Algunas de estas condiciones y malformaciones son potencialmente fatales tanto en útero como durante el periodo neonatal, pero la información acerca del riesgo de muerte fetal o mortalidad neonatal para los productos expuestos a los ISRS en útero sigue siendo limitada. Se necesitan cohortes amplias para evaluar el riesgo de estos desenlaces inusuales.

La Autoridad de Salud y Medicamentos de Dinamarca recientemente expidió una advertencia sobre un posible vínculo entre la exposición a ISRS en útero y la mortalidad perinatal. Las inquietudes se basaban en varios reportes de casos de muerte perinatal posterior a la exposición ISRS en útero. Las etiologías en estos casos fueron anomalías congénitas, hipertensión pulmonar persistente y/o síntomas de abstinencia de serotonina (5, 6), condiciones que habían sido previamente asociadas con el uso materno de ISRS durante el embarazo (7, 8). Se han descrito los síntomas del síndrome de discontinuación, los cuales se prolongan hasta por 28 días después del nacimiento en neonatos expuestos a ISRS en útero (9).

En este estudio investigamos si la exposición a ISRS en útero durante el embarazo está asociada con un riesgo elevado de muerte fetal o mortalidad neonatal.

Método

Identificamos a todas las mujeres embarazadas que parieron en Dinamarca entre 1995 y 2008 y la subsecuente supervivencia fetal y neonatal de su descendencia a través de la Base de Datos Danesa sobre Fertilidad. Se estimó la exposición a cualquier ISRS recurriendo a la información del Registro Estadístico de Productos Medicinales.

Población de Estudio

Desde 1968, se ha otorgado a todos los ciudadanos daneses un número único de identificación de 10 dígitos al momento del nacimiento (10), el cual permite que se vincule la información personal entre las bases de datos. Usando la Base de Datos Danesa sobre Fertilidad, identificamos 974,805 nacimientos entre 1995 y 2008. Excluimos 1,562 expedientes con errores de codificación, 20 expedientes duplicados y 52,603 expedientes con datos faltantes (fecha de nacimiento y duración del embarazo); nos quedamos con expedientes válidos de 920,620 nacimientos (94.4% de todos los nacimientos).

La Base de Datos Danesa sobre Fertilidad contiene números únicos de identificación para la madre, el padre y el bebé, junto con información sobre la edad de la madre y los nacimientos previos, así como el sexo del menor, la edad gestacional y, cuando es pertinente, la hora del deceso (11). El momento de la concepción se basa en estimaciones por ultrasonido y la fecha del último periodo menstrual. Vinculamos estos datos con la información sobre recetas surtidas del Registro Estadístico de Productos Medicinales –que contiene expedientes de 1995 en adelante–, sobre la fecha del canje, el tipo de fármaco, la cantidad proporcionada, la potencia y otros datos (12). Se usó el Sistema Internacional de Clasificación Anatómica Terapéutica Química para codificar todos los ISRS. La información sobre el tabaquismo se recopiló del Registro Nacional Hospitalario, que contiene información sobre todas las hospitalizaciones en el país e incluye los datos sobre admisión y los diagnósticos al momento del alta (13). Los datos sobre ingreso y educación se recolectaron de Estadísticas de Dinamarca (<http://www.dst.dk/en>).

Identificación de la Exposición

Identificamos la exposición a cinco ISRS: fluoxetina, citalopram, paroxetina, sertralina y escitalopram. No se incluyeron otros ISRS porque el número de mujeres expuestas era demasiado pequeño ($N < 50$).

Usamos el Registro Estadístico de Productos Medicinales para identificar todas las recetas de ISRS surtidas durante el periodo de estudio. Los periodos de exposición y las posologías se calcularon usando la fecha de la recta, la potencia y el número de tabletas prescritas. Este método para calcular los periodos de tratamiento con el fármaco se han descrito previamente (14). Definimos la exposición durante el primer trimestre como uno o más días de exposición entre la concepción y el día 84 del embarazo, la exposición durante el primero y el segundo trimestres como la exposición a lo largo del primer trimestre y entre el día 85 y el día 196 del embarazo (segundo trimestre), y la exposición durante los tres trimestres como la exposición a lo largo del primero y segundo trimestres y entre el día 197 del embarazo y el nacimiento (tercer trimestre). Las mujeres que iniciaron el tratamiento durante el primer ($N = 186$), segundo ($N = 84$) o tercer ($N = 59$) trimestre no se incluyeron en el estudio por el bajo número de casos.

Criterios de Valoración

Un mortinato se definió como una criatura que no mostró signos de vida al nacer. Las muertes fetales que ocurrieron antes de 2004 se consideraron como mortinatos si el deceso ocurrió tras 28 semanas completas de gestación. Después de 2004, las muertes fetales se registraron como mortinatos si ocurrieron una vez transcurridas 22 semanas completas de gestación. El método mediante el cual se registraron los datos sobre mortalidad perinatal se describieron previamente (15). La muerte neonatal se definió como la muerte dentro de los 28 días siguientes al nacimiento.

Análisis Estadístico

El manejo de los datos y todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo usando el programa informático SAS, versión 9.2 (SAS Institute,

Cary, Carolina del Norte). Se usaron modelos de regresión logística para identificar una posible asociación estadística para las variables dicotómicas. Las razones de momios se presentan con intervalos de confianza del 95% (IC). Las características basales se presentan como frecuencias y porcentajes. Se usaron pruebas de chi cuadrada para evaluar las diferencias en las características basales para las variables categóricas. El umbral de significancia estadística se fijó en un valor p de 0.05. Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales.

La edad de la madre al momento del parto se estratificó en cinco grupos: < 20 , $21 - 25$, $26 - 30$, $31 - 35$, > 35 años (0% de valores faltantes). El ingreso por hogar anual bruto durante el año del nacimiento se dividió en cuartiles ($< 1\%$ de valores faltantes). El nivel educativo se dividió en tres grupos (bajo, medio, alto) de acuerdo con el nivel de educación más alto obtenido para el final del año del nacimiento; para los valores faltantes, usamos información del siguiente año calendárico, lo cual redundó en un 3.6% de valores faltantes. La paridad se definió como el número de nacimientos, incluyendo a los mortinatos, y se dividió en cuatro clases: 1, 2, 3 y > 3 nacimientos ($< 1\%$ de valores faltantes). Los análisis multivariados en el modelo 1 se ajustaron para estas variables y por el año de nacimiento, el cual se dividió en cinco categorías (1995 – 1997, 1998 – 2000, 2001 – 2003, 2004 – 2006 y 2007 – 2008). Los análisis para los mortinatos se ajustaron adicionalmente por mortinatos previos. El subgrupo más grande dentro de cada categoría se usó como referencia.

Los análisis multivariados en el modelo 2 se ajustaron para todas las variables en el modelo 1 y para tabaquismo. Estos análisis incluyeron todos los embarazos entre 1996 y 2007; se excluyeron 1995 y 2008 porque no había información disponible sobre tabaquismo durante el embarazo en estos dos años. El tabaquismo se dividió en cuatro clases según el número de cigarrillos fumados diariamente: 0, 1 – 10, 11 – 20, y > 20 (9.3% de valores faltantes). Corregimos con respecto a las pruebas múltiples usando el método de Bonferroni.

TABLA 1. Características de las Madres Expuestas o No a un ISRS Durante el Embarazo^a

Característica	Expuestas (N = 12,406)		No expuestas (N = 908,214)		p
	N	%	N	%	
Educación					< 0.001
Baja	5,395	43.5	310,111	35.4	
Media	3,394	27.4	285,766	32.6	
Alta	3,018	24.3	279,619	31.9	
Ingreso familiar anual					< 0.001
< \$ 62,192	5,208	42.0	224,081	24.7	
\$ 62,192 – \$ 89,140	2,526	20.4	227,487	25.1	
\$ 89,141 – \$ 126,344	2,197	17.7	227,818	25.1	
> \$ 126,344	2,463	19.9	227,551	25.1	
Edad (años)					< 0.001
< 20	358	2.9	26,268	2.9	
21 – 25	1,985	16.0	146,868	16.2	
26 – 30	4,045	32.6	349,882	38.5	
31 – 35	3,976	32.1	280,973	30.9	
> 35	2,042	16.5	104,223	11.5	
Paridad					< 0.001
1	5,457	44.0	394,313	43.4	
2	4,035	32.5	338,752	37.4	
3	1,979	16.0	129,251	14.2	
> 3	935	7.5	45,857	5.1	
Tabaquismo (cigarrillos/día) ^b					< 0.001
0	6,321	67.0	573,601	81.1	
1 - 10	1,853	19.6	89,428	12.7	
11 – 20	1,068	11.3	35,646	5.1	
> 20	200	2.1	4,736	0.7	

^a ISRS = Inhibidor Selectivo de la Recaptura de Serotonina.

^b La información sobre tabaquismo estaba disponible sólo para 1996 – 2007; durante ese periodo, 10,303 mujeres estuvieron expuestas a un ISRS durante el embarazo y 775,825 no lo estuvieron.

TABLA 2. Razones de Momios para Muerte Fetal (Mortinatos) con Exposición a Diferentes ISRS Durante el Embarazo, por Trimestre^a

Exposición	N	%	Sin ajustar		Ajustado (Modelo 1) ^b		Ajustado (Modelo 2) ^b			
			Razón de momios	IC del 95%	Razón de momios	IC del 95%	N	%	Razón de momios	IC del 95%
Sin exposición (N = 908,214)	3,844	0.42	1.00	Referencia	1.00	Referencia	3,344	0.43	1.00	Referencia
Cualquier ISRS										
1er trimestre (N = 3,982)	21	0.53	1.24	0.80 – 1.90	0.93	0.59 – 1.47	18	0.51	0.77	0.43 – 1.36
1er y 2º trimestres (N = 2,065)	12	0.58	1.36	0.77 – 2.40	1.09	0.62 – 1.92	10	0.58	0.84	0.40 – 1.77
Todos los trimestres (N = 6,378)	42	0.66	1.55	1.14 – 2.10	1.19	0.87 – 1.63	32	0.63	1.06	0.71 – 1.58
Fluoxetina										
1er trimestre (N = 894)	7	0.78	1.84	0.87 – 3.87	1.50	0.71 – 3.17	7	0.86	1.37	0.56 – 3.31
1er y 2º trimestres (N = 720)	6	0.83	1.96	0.88 – 4.37	1.55	0.69 – 3.48	4	0.64	0.65	0.16 – 2.63
Todos los trimestres (N = 2,434)	16	0.66	1.54	0.94 – 2.52	1.20	0.72 – 2.01	12	0.58	0.97	0.50 – 1.87
Citalopram										
1er trimestre (N = 2,063)	9	0.44	1.02	0.53 – 1.96	0.74	0.37 – 1.49	8	0.44	0.60	0.25 – 1.45
1er y 2º trimestres (N = 930)	4	0.43	1.00	0.37 – 2.68	0.77	0.29 – 2.07	2	0.27	0.26	0.04 – 1.88
Todos los trimestres (N = 1,800)	13	0.72	1.70	0.98 – 2.93	1.20	0.68 – 2.12	10	0.78	1.44	0.74 – 2.79
Escitalopram										
1er trimestre (N = 541)	2	0.37	0.87	0.22 – 3.47	0.62	0.16 – 2.50	0	0.00		
1er y 2º trimestres (N = 198)	1	0.51	1.20	0.17 – 8.43	0.82	0.11 – 5.85	1	0.70	1.29	0.18 – 9.28
Todos los trimestres (N = 212)	1	0.47	1.11	0.16 – 7.87	0.79	0.11 – 5.65	0	0.00		
Paroxetina										
1er trimestre (N = 568)	3	0.53	1.24	0.40 – 3.84	0.78	0.19 – 3.12	3	0.56	0.94	0.23 – 3.78
1er y 2º trimestres (N = 329)	3	0.91	2.15	0.69 – 6.68	1.88	0.60 – 5.90	3	0.99	2.28	0.73 – 7.17
Todos los trimestres (N = 734)	4	0.54	1.28	0.48 – 3.41	1.16	0.43 – 3.12	4	0.59	0.66	0.17 – 2.67
Sertralina										
1er trimestre (N = 773)	5	0.65	1.52	0.63 – 3.66	1.36	0.56 – 3.28	5	0.71	1.05	0.34 – 3.28
1er y 2º trimestres (N = 442)	1	0.23	0.53	0.08 – 3.75	0.42	0.06 – 3.00	1	0.27	0.54	0.08 – 3.87
Todos los trimestres (N = 1,654)	9	0.54	1.27	0.66 – 2.45	1.02	0.53 – 1.96	7	0.55	1.02	0.46 – 2.29

^a ISRS = Inhibidor Selectivo de la Recaptura de Serotonina.

^b Ajustado por edad materna, ingreso del hogar, nivel educativo, paridad, año de nacimiento y mortinatos previos; el modelo 2 está adicionalmente ajustado por tabaquismo. La cohorte en el modelo 2 comprende todos los nacimientos entre 1996 y 2007 (N = 786,128).

Ética

Para garantizar que ningún individuo pudiera ser identificado, toda la información personal contenida en los registros se encriptó y analizó en computadoras alojadas en Estadística de Dinamarca. El estudio fue aprobado por la Agencia Danesa de Protección de Datos. Los estudios retrospectivos de registros no requieren de permiso ético en Dinamarca.

Resultados

Identificamos 920,620 embarazos, de los cuales 12,425 productos estuvieron expuestos a un ISRS: 3,982 con exposición durante el primer trimestre, 2,065 con exposición durante el primero y el segundo trimestres y 6,378 con exposición durante los tres trimestres. Fue más probable que las mujeres que recibieron tratamiento con un ISRS durante el embarazo fueran más viejas, tuvieran menos educación, percibieran un ingreso menor y fumaran más que las mujeres que no estuvieron expuestas durante el embarazo (Tabla 1).

Muerte Fetal

Hubo 3,919 mortinatos (0.43% de todos los nacimientos) en nuestra población de estudio: 2,713 (0.41%) entre 1995 y 2004 y 1,206 (0.47%) entre 2005 y 2008. Identificamos 75 (0.60%) mortinatos entre las mujeres expuestas a un ISRS durante el embarazo (Tabla 2); 21 (0.53%) con exposición durante el primer trimestre, 12 (0.58%) con exposición durante el primero y el segundo trimestres y 42 (0.66%) con exposición durante los tres trimestres (Tabla 2).

En los análisis sin ajustar, la exposición a un ISRS durante todos los trimestres (pero no para la exposición durante el primer trimestre

o durante el primero y el segundo) estuvo significativamente asociada con muerte fetal (razón de momios = 1.55, IC del 95% = 1.14 – 2.10) en comparación con los embarazos sin exposición. Al ajustar nuestro modelo esta asociación resultó no significativa (razón de momios_{modelo 1} = 1.19, IC del 95% = 0.87 – 1.63; razón de momios_{modelo 2} = 1.06, IC del 95% = 0.71 – 1.58). Cuando se estratificó según los diferentes ISRS, no encontramos un incremento en el riesgo de muerte fetal con la exposición en ningún trimestre (Tabla 2).

Mortalidad Neonatal

Hubo 3,138 muertes neonatales (0.34%) entre 1995 y 2008 en nuestra población de estudio. Identificamos 47 (0.38%) muertes neonatales entre mujeres expuestas a un ISRS durante el embarazo (Tabla 3): ocho (0.20%) con exposición durante el primer trimestre, nueve (0.44%) con exposición durante el primero y segundo trimestres y 30 (0.47%) con exposición durante los tres trimestres (Tabla 3).

No encontramos asociación alguna entre la exposición a ISRS y la mortalidad neonatal (exposición durante el primer trimestre: razón de momios_{modelo 2} = 0.56, IC del 95% = 0.25 – 1.24; exposición durante el primero y segundo trimestres: razón de momios_{modelo 2} = 0.90, IC del 95% = 0.37 – 2.17; exposición durante los tres trimestres: razón de momios_{modelo 2} = 1.27, IC del 95% = 0.82 – 1.99) (Tabla 3).

Al estratificar la exposición a diferentes ISRS se reveló una relación entre la exposición durante los tres trimestres a citalopram y la mortalidad neonatal (razón de momios sin ajustar = 2.50; IC del 95% = 1.50 – 4.16; razón de momios ajustada_{modelo 1} = 2.13, IC del 95% = 1.25 – 3.62; razón de momios ajustada_{modelo 2} = 2.49, IC del 95% = 1.33 – 4.65). Los cálculos para los ISRS y los trimestres restantes no fueron estadísticamente significativos (Tabla 3).

TABLA 3. Razones de Momios para la Mortalidad Neonatal con Exposición a Diferentes ISRS Durante el Embarazo, por Trimestre^a

Exposición	N	%	Sin ajustar		Ajustado (Modelo 1) ^b		Ajustado (Modelo 2) ^b			
			Razón de momios	IC del 95%	Razón de momios	IC del 95%	N	%	Razón de momios	IC del 95%
Sin exposición (N = 908,214)	3,091	0.34	1.00	Referencia	1.00	Referencia	2,656	0.34	1.00	Referencia
Cualquier ISRS										
1er trimestre (N = 3,982)	8	0.20	0.60	0.30 – 1.20	0.54	0.27 – 1.08	6	0.17	0.56	0.25 – 1.24
1er y 2º trimestres (N = 2,065)	9	0.44	1.30	0.68 – 2.51	1.18	0.61 – 2.27	5	0.29	0.90	0.37 – 2.17
Todos los trimestres (N = 6,378)	30	0.47	1.41	0.98 – 2.02	1.14	0.77 – 1.68	26	0.51	1.27	0.82 – 1.99
Fluoxetina										
1er trimestre (N = 894)	3	0.34	1.00	0.32 – 3.11	0.88	0.28 – 2.73	3	0.37	1.18	0.38 – 3.67
1er y 2º trimestres (N = 720)	4	0.56	1.66	0.62 – 4.44	1.49	0.56 – 4.00	4	0.64	1.98	0.74 – 5.31
Todos los trimestres (N = 2,434)	7	0.29	0.86	0.41 – 1.80	0.58	0.24 – 1.40	6	0.29	0.63	0.24 – 1.69
Citalopram										
1er trimestre (N = 2,063)	5	0.24	0.72	0.30 – 1.74	0.66	0.27 – 1.59	4	0.22	0.71	0.27 – 1.91
1er y 2º trimestres (N = 930)	5	0.54	1.61	0.67 – 3.87	1.44	0.60 – 3.47	2	0.27	0.83	0.21 – 3.32
Todos los trimestres (N = 1,800)	15	0.83	2.50	1.50 – 4.16	2.13	1.25 – 3.62	12	0.94	2.49	1.33 – 4.65
Escitalopram										
1er trimestre (N = 541)	1	0.18	0.56	0.08 – 3.91	0.50	0.07 – 3.57	1	0.28	0.86	0.12 – 6.12
1er y 2º trimestres (N = 198)	0	0.00					0	0.00		
Todos los trimestres (N = 212)	1	0.47	1.41	0.20 – 10.04	1.27	0.18 – 9.08	1	0.65	2.07	0.29 – 14.85
Paroxetina										
1er trimestre (N = 568)	0	0.00					0	0.00		
1er y 2º trimestres (N = 329)	2	0.61	1.82	0.45 – 7.30	1.66	0.41 – 6.66	2	0.66	2.08	0.52 – 8.40
Todos los trimestres (N = 734)	4	0.54	1.63	0.61 – 4.35	1.56	0.58 – 4.17	4	0.59	1.95	0.73 – 5.23
Sertralina										
1er trimestre (N = 773)	3	0.39	1.16	0.37 – 3.60	1.07	0.34 – 3.33	2	0.29	0.98	0.24 – 3.92
1er y 2º trimestres (N = 442)	2	0.45	1.35	0.34 – 5.42	1.23	0.31 – 4.94	1	0.27	0.82	0.12 – 5.85
Todos los trimestres (N = 1,654)	3	0.18	0.54	0.17 – 1.67	0.34	0.08 – 1.35	3	0.23	0.26	0.04 – 1.81

^a ISRS = Inhibidor Selectivo de la Recaptura de Serotonina.

^b Ajustado por edad materna, ingreso por hogar, nivel educativo, paridad, año de nacimiento. El modelo 2 está adicionalmente ajustado por tabaquismo. La cohorte en el modelo 2 comprende todos los nacimientos entre 1996 y 2007 (N = 786,128).

Exposición a Dos ISRS

Identificamos 1,629 embarazos con exposición simultánea a dos ISRS diferentes. Entre estos embarazos hubo siete que redundaron en mortinatos y cinco, en muertes neonatales. Las combinaciones usadas con más frecuencia durante el embarazo fueron fluoxetina y citalopram (N = 537) y fluoxetina y sertralina (N = 439). El tratamiento con dos ISRS durante el embarazo no estuvo asociado con muerte fetal (razón de momios ajustada_{modelo 1} = 0.81, IC del 95% = 0.38 – 1.70; razón de momios_{modelo 2} = 0.47, IC del 95% = 0.15 – 1.48) ni estuvo vinculado con la mortalidad neonatal (razón de momios ajustada_{modelo 1} = 0.86, IC del 95% = 0.36 – 2.08; razón de momios_{modelo 2} = 1.21, IC del 95% = 0.50 – 2.93).

Discusión

Llevamos a cabo un estudio de cohorte retrospectivo, a escala nacional, que analizaba la asociación entre la exposición a un ISRS durante el embarazo y la muerte fetal y la mortalidad neonatal. No encontramos asociación entre la exposición a un ISRS durante los tres trimestres y estos criterios de valoración.

Las limitaciones principales de nuestro estudio son el diseño observacional y la posibilidad de que los periodos de tratamiento con ISRS se hayan sobreestimado, puesto que no podemos ajustar por ninguna falta de cumplimiento. Una posible sobreestimación de los periodos terapéuticos podría sesgar nuestros cálculos hacia la unidad y enmascarar una posible asociación. Sin embargo, se ha estimado que el cumplimiento con el tratamiento antidepresivo durante el embarazo en Dinamarca es del 80% (16). Además, la exposición a los ISRS está basada

en información sobre recetas surtidas y pagadas en farmacia, lo cual incrementa la probabilidad de exposición. La información se registró prospectivamente, lo cual elimina el sesgo de memoria.

Los registros nacionales daneses cubren el país entero y se consideran válidos. Como parte del sistema nacional de reembolsos de la atención médica, por ley se requiere que las farmacias danesas registren todas las recetas surtidas. Aproximadamente el 97.5% de todas las recetas canjeadas se anotan en el Registro Estadístico de Productos Medicinales (17). La Base de Datos Danesa sobre Fertilidad contiene registros de más del 99% de todos los nacimientos en el periodo de estudio (11). Por lo tanto, nuestro estudio incluye casi a todas las mujeres que parieron en Dinamarca entre 1995 y 2008. Esto minimiza la confusión debida a raza, nivel educativo y otros factores socioeconómicos.

No pudimos ajustar por la confusión potencial respecto a la indicación porque no teníamos datos sobre la indicación del tratamiento. Como se ha mostrado previamente, la confusión respecto a la indicación constituye una limitación potencial importante en los estudios que abordan la exposición a antidepresivos durante el embarazo (18). Otros factores de confusión potenciales no incluidos en nuestras bases de datos fueron el grado de depresión, el peso materno (que se ha asociado con mortalidad neonatal precoz [19]), ingesta de alcohol y la causa de muerte de los neonatos. No ajustamos por medicación concomitante.

Nuestros hallazgos concuerdan con los de un estudio previo de Suecia en una cohorte de 860,215 embarazos, en el cual, como hallazgo secundario, los autores reportaron que no hubo una elevación en las tasas de mortalidad intrauterina o de recién nacidos entre las mujeres que surtieron una receta de ISRS durante el embarazo (8). Otros estudios han reportado que no se elevó el riesgo de mortalidad

perinatal, pero estos ensayos tomaron en cuenta mucho menos embarazos expuestos (20-25).

Un estudio de caso-control por Wen *et al.* (26) encontró un ascenso en el riesgo de muerte fetal (razón de momios = 2.23, IC del 95% = 1.01 – 4.93) y de muerte de recién nacidos (razón de momios = 1.96, IC del 95% = 0.97 – 3.94) entre 972 mujeres que surtieron una receta para un ISRS en el año precedente al nacimiento. Nótese que los límites de confianza en este estudio casi abarcaron un valor de neutralidad. Por contraste con el estudio de Wen *et al.*, nosotros usamos una cohorte amplia a escala nacional que incluyó todos los nacimientos y todas las recetas canjeadas en el periodo examinado. Además, las variables de ajuste usadas por Wen *et al.* no son comparables con las nuestras. En nuestro estudio, la inclusión de covariables tuvo un efecto importante sobre los resultados (Tabla 2).

Ningún estudio previo ha examinado el riesgo de muerte fetal o de mortalidad neonatal estratificado según la exposición a ISRS y trimestres diferentes. Aunque los ISRS tienen el mismo efecto primario y actúan sobre el mismo receptor 5-HT, sus mecanismos de acción no son equivalentes en términos de la farmacodinámica y la farmacocinética (27).

Las causas de mortalidad perinatal por exposición a ISRS durante trimestres específicos podrían incluir defectos congénitos (primer trimestre) (7, 8, 28), restricción del crecimiento intrauterino (segundo trimestre) (29, 30), e hipertensión pulmonar persistente y síntomas de abstinencia de serotonina (tercer trimestre) (8, 31). Nosotros no identificamos un riesgo elevado para los productos expuestos a un ISRS durante los trimestres en lo individual.

Por otro lado, encontramos una asociación entre la exposición durante el tercer trimestre a citalopram y la mortalidad neonatal. No podemos descartar que se trate de un hallazgo casual o que se deba a confusión por indicación. Después de corregir por las pruebas múltiples, la asociación ya no fue estadísticamente significativa. Además, no encontramos esta relación con los ISRS restantes, lo cual apunta más hacia el hecho de que haya sido un hallazgo fortuito.

Consideramos que es probable que las mujeres que reciben tratamiento con un ISRS estén vigiladas más de cerca durante el embarazo y, por tanto, es menos probable que tengan complicaciones perinatales con consecuencias fatales. Un estudio canadiense encontró que las mujeres expuestas a un antidepresivo durante el embarazo tenían una tasa de utilización de ultrasonidos durante el embarazo 30% más alta (32), aunque ese hallazgo podría no ser válido para mujeres danesas. Sin embargo, si la suposición es correcta, nuestros resultados podrían reflejar los efectos de una vigilancia más estrecha de las mujeres en tratamiento, lo cual podría eclipsar un posible efecto negativo de los ISRS.

Recibido el 17 de agosto de 2011; revisiones recibidas el 26 de junio y el 20 de septiembre de 2012; aceptado el 9 de octubre de 2012 (doi: 10.1176/appi.ajp.2012.11081251). Del Laboratory of Clinical Pharmacology, Rigshospitalet, Copenhagen; el Department of Clinical Pharmacology, Bispebjerg Hospital, Copenhagen; el Department of Cardiology, Gentofte Hospital, Dinamarca; y la Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen. Dirigir la correspondencia al Dr. Jimenez-Solem (espen.jimenez.solem@rh.regionh.dk).

Ningún autor reporta relaciones financieras con intereses comerciales.

Subvencionado por el Capital Region of Copenhagen y la Danish Agency for Science, Technology, and Innovation.

Referencias

- Andrade SE, Raebel MA, Brown J, Lane K, Livingston J, Boudreau D, Rolnick SJ, Roblin D, Smith DH, Willy ME, Staffa JA, Platt R: Use of antidepressant medications during pregnancy: a multisite study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:194.e1-194.e5
- Bakker MK, Kölling P, van den Berg PB, de Walle HE, de Jong van den Berg LT: Increase in use of selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy during the last decade: a population-based cohort study from the Netherlands. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65:600-606
- Cooper WO, Willy ME, Pont SJ, Ray WA: Increasing use of antidepressants in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:544-545, e1-e5
- Wichman CL, Fothergill A, Moore KM, Lang TR, Heise RH Jr, Watson WJ: Recent trends in selective serotonin reuptake inhibitor use in pregnancy. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28:714-716
- Danish Health and Medicines Authority: Risk of death or serious side effects in newborns following exposure to antidepressants (fluoxetine and other SSRIs). March 1, 2011 (<http://laegemiddelstyrelsen.dk/en/topics/side-effects-and-trials/sideeffects/news/risk-of-death-or-serious-side-effects-in-the-ssris>)
- Danish Health and Medicines Authority: Data on deaths or serious side effects in newborns from use of antidepressants (SSRIs). March 14, 2011. (<http://laegemiddelstyrelsen.dk/en/topics/sideeffects-and-trials/side-effects/news/data-on-deaths-or-serious-sideeffects-i-ants-ssris>)
- Källén BA, Otterblad Olausson P: Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79:301-308
- Lennestål RM, Källén BM: Delivery outcome in relation to maternal use of some recently introduced antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27:607-613
- Nordeng H, Lindemann R, Perminov KV, Reikvam A: Neonatal withdrawal syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Paediatr* 2001; 90:288-291
- Pedersen CB, Gøtzsche H, Møller JO, Mortensen PB: The Danish Civil Registration System: a cohort of eight million persons. *Dan Med Bull* 2006; 53:441-449
- Knudsen LB: The Danish Fertility Database. *Dan Med Bull* 1998; 45:221-225
- Gaist D, Sørensen HT, Hallas J: The Danish prescription registries. *Dan Med Bull* 1997; 44:445-448
- Andersen TF, Madsen M, Jørgensen J, Mellempkjær L, Olsen JH: The Danish National Hospital Register: a valuable source of data for modern health sciences. *Dan Med Bull* 1999; 46:263-268
- Fosbøl EL, Gislason GH, Jacobsen S, Abildstrom SZ, Hansen ML, Schramm TK, Folke F, Sørensen R, Rasmussen JN, Køber L, Madsen M, Torp-Pedersen C: The pattern of use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) from 1997 to 2005: a nationwide study on 4.6 million people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17:822-833
- Knudsen LB, Børllum Kristensen F: Monitoring perinatal mortality and perinatal care with a national register: content and usage of the Danish Medical Birth Register. *Community Med* 1986; 8:29-36
- Olesen C, Søndergaard C, Thrane N, Nielsen GL, de Jong-van den Berg L, Olsen J: EuroMAP Group: Do pregnant women report use of dispensed medications? *Epidemiology* 2001; 12:497-501
- Sørensen HT, Hansen I, Ejlersen E, Sabroe S, Hamburger H: Identification of patients treated with strong analgesics: an assessment of two Danish information systems with respect to epidemiological research. *J Med Syst* 1996; 20:57-65
- Jimenez-Solem E, Andersen JT, Petersen M, Broedbaek K, Jensen JK, Afzal S, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Poulsen HE: Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of congenital malformations: a nationwide cohort study. *BMJ Open* 2012; 2:e001148
- Cedergren MI: Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2004; 103:219-224
- Bakker MK, Kerstjens-Frederikse WS, Buys CH, de Walle HE, de Jong-van den Berg LT: First-trimester use of paroxetine and congenital heart defects: a population-based case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010; 88:94-100
- Davis RL, Rubanowicz D, McPhillips H, Raebel MA, Andrade SE, Smith D, Yood MU, Platt R: HMO Research Network Center for Education, Research in Therapeutics: Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to antidepressant medications during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16:1086-1094
- Goldstein DJ, Corbin LA, Sundell KL: Effects of first-trimester fluoxetine exposure on the newborn. *Obstet Gynecol* 1997; 89:713-718
- Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR, Schick-Boschetto B, Spivey G, Feldkamp M, Ormond K, Matsui D, Stein-Schechman AK, Cook L, Brochu J, Rieder M, Koren G: Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *JAMA* 1998; 279:609-610
- Malm H, Klaukka T, Neuvonen PJ: Risks associated with selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 106:1289-1296
- Sivojelezova A, Shuhaiber S, Sarkissian L, Einarson A, Koren G: Citalopram use in pregnancy: prospective comparative evaluation of pregnancy and fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:2004-2009
- Wen SW, Yang Q, Garner P, Fraser W, Olatunbosun O, Nimrod C, Walker M: Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:961-966
- Richelson E: Synaptic effects of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16(suppl 2):1S-7S
- Pedersen LH, Henriksen TB, Vestergaard M, Olsen J, Bech BH: Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *BMJ* 2009; 339:b3569
- Suri R, Altshuler L, Hellemann G, Burt VK, Aquino A, Mintz J: Effects of antenatal depression and antidepressant treatment on gestational age at birth and risk of preterm birth. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1206-1213
- Wisner KL, Sit DK, Hanusa BH, Moses-Kolko EL, Bogen DL, Hunker DF, Perel JM, Jones-Ivy S, Bodnar LM, Singer LT: Major depression and antidepressant treatment: impact on pregnancy and neonatal outcomes. *Am J Psychiatry* 2009; 166:557-566
- Källén B, Olausson PO: Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17:801-806
- Bar-Oz B, Einarson T, Einarson A, Boskovic R, O'Brien L, Malm H, Bérard A, Koren G: Paroxetine and congenital malformations: meta-analysis and consideration of potential confounding factors. *Clin Ther* 2007; 29:918-926

Capacidad de Síntesis de Dopamina en Pacientes Con Esquizofrenia Resistente al Tratamiento

Arsime Demjaha, M.R.C.Psych.

Robin M. Murray, F.R.C.Psych.,
D.Sc.

Philip K. McGuire, F.R.C.Psych.,
Ph.D.

Shitij Kapur, F.R.C.P.C., Ph.D.

Oliver D. Howes, M.R.C.Psych.,
Ph.D.

Objetivo: La función dopaminérgica estriatal presináptica elevada es una característica notoria de la esquizofrenia. Sin embargo, la relación entre esta anomalía de la dopamina y la respuesta a los tratamientos con antipsicóticos antagonistas de la dopamina es incierta. Los autores pusieron a prueba la hipótesis de que, en los pacientes con esquizofrenia, la respuesta al tratamiento antipsicótico estaría relacionada con la severidad de la disfunción de la dopamina presináptica, conforme al índice determinado mediante la captura de [¹⁸F]-DOPA en estudios de tomografía por emisión de positrones (TEP).

Método: Doce pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento, doce pacientes con esquizofrenia que habían respondido a los antipsicóticos y doce voluntarios sanos homologados por género, edad, grupo racial, peso y estado de tabaquismo fueron sometidos a TEP con [¹⁸F]-DOPA. Se midieron las constantes de flujo entrante de [¹⁸F]-DOPA (valores K_1^{cer}) en el cuerpo estriado y en sus subdivisiones funcionales.

Resultados: Los pacientes que habían respondido al tratamiento antipsicótico mostraron valores K_1^{cer} en el cuerpo estriado significativamente más elevados que los pacientes con enfermedad resistente al tratamiento (tamaño de efecto = 1.11) y que los voluntarios sanos (tamaño de efecto = 1.12). La captura elevada de [¹⁸F]-DOPA fue más notoria en las subdivisiones estriales asociativa (tamaño de efecto = 1.31) y límbica (tamaño de efecto = 1.04). No se registraron diferencias significativas entre los pacientes con enfermedad resistente al tratamiento y los voluntarios sanos en la totalidad del cuerpo estriado ni en ninguna de sus subdivisiones.

Conclusiones: En algunos pacientes con esquizofrenia, el tratamiento con antipsicóticos puede ser inefectivo porque no exhiben la elevación en la capacidad de síntesis de dopamina que clásicamente se asocia al trastorno; esto puede reflejar una fisiopatología subyacente diferente o un efecto diferencial del tratamiento antipsicótico.

(Am J Psychiatry 2012; 169:1203-210)

Entre el 20% y el 35% de los pacientes con esquizofrenia muestran sólo una escasa respuesta al tratamiento con antipsicóticos (1). Esta resistencia al tratamiento es un problema clínico importante que afecta las vidas de dichos pacientes.

La hipótesis de la dopamina en la esquizofrenia propone que una función dopaminérgica desregulada subyace a los síntomas psicóticos positivos del trastorno (2). En apoyo de esta hipótesis, ocho estudios de tomografía por emisión de positrones (TEP) con DOPA radiomarcada han reportado que la capacidad de síntesis de dopamina se encuentra elevada en la esquizofrenia, con tamaños de efecto que oscilan entre 0.63 a 1.89 (3). Asimismo, la síntesis elevada de dopamina precede al surgimiento de la psicosis (4,5) y se incrementa progresivamente a medida que los pacientes pasan de la fase prodrómica al primer episodio de la enfermedad (6). Otros estudios de imagen a nivel molecular en la esquizofrenia indican que tanto la liberación de dopamina como sus niveles basales son elevados (7,8).

Existe evidencia sustancial de que la eficacia de los fármacos antipsicóticos está relacionada con el bloqueo del receptor D₂ de dopamina (9). Todos los medicamentos antipsicóticos aprobados actualmente bloquean receptores de la dopamina (10), y su potencia clínica relativa es muy semejante a su afinidad de unión y bloqueo del subtipo D₂ de los receptores de dopamina (11). Los estudios con TEP han demostrado una asociación significativa entre la ocupación del receptor D₂ en el cuerpo estriado y la respuesta clínica a corto plazo al tratamiento antipsicótico (12) y han indicado que se requiere de al menos un 50% de ocupación de los receptores D₂ para lograr una respuesta clínica (13). Wolkin y colaboradores (14)

han investigado la ocupación de los receptores D₂ en relación con la resistencia al tratamiento en la esquizofrenia. Encontraron niveles casi idénticos de ocupación de los receptores estriales de dopamina en pacientes que respondieron al tratamiento antipsicótico y en aquellos con enfermedad resistente al tratamiento, lo cual sugiere que si bien para una respuesta terapéutica puede requerirse un bloqueo adecuado de los receptores D₂, no necesariamente la garantiza.

Los niveles de dopamina también se han vinculado con la respuesta al tratamiento. Se ha demostrado que en tanto más elevado sea el nivel de dopamina estriatal sináptica, mejor será la respuesta subsecuente al tratamiento antipsicótico (7). Sin embargo, hasta donde sabemos, ningún estudio ha examinado la capacidad de síntesis de dopamina específicamente en relación con la resistencia al tratamiento.

Los pocos datos disponibles sugieren que los pacientes que no responden a los actuales tratamientos antagonistas de la dopamina pueden presentar un nivel más bajo de captación de [¹⁸F]-DOPA que aquellos que responden a los antagonistas dopaminérgicos (7,15). Sin embargo, también podría argumentarse que los pacientes que no responden al tratamiento antipsicótico presentan un sistema dopaminérgico excepcionalmente hiperactivo que no es bloqueado por los antipsicóticos actuales. Procuramos abordar este tema mediante el uso de TEP con [¹⁸F]-DOPA a fin de comparar la capacidad de síntesis de dopamina entre pacientes que han mostrado una buena respuesta al tratamiento antipsicótico y aquellos que han exhibido una respuesta deficiente, así como con sujetos sanos de comparación.

Método

El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de ética para la investigación del Instituto de Psiquiatría del *King's College* de Londres y el permiso para administrar sustancias radioactivas fue otorgado por el Comité Consultivo para la Administración de Sustancias Radioactivas del Reino Unido. Todos los pacientes otorgaron su consentimiento informado por escrito tras haber recibido una descripción detallada del estudio.

Reclutamos dos grupos de pacientes, definidos en función de su respuesta al tratamiento antipsicótico. Todos satisficieron los criterios de esquizofrenia de subtipo paranoide del DSM-IV, determinados mediante la lista de verificación de criterios operativos (OPCRIT – *Operational Criteria Checklist*) (16). El grupo con enfermedad resistente al tratamiento (grupo resistente al tratamiento; $N = 14$) comprendió a pacientes que satisficieron los criterios modificados de Kane de resistencia al tratamiento (17). En todos estos pacientes se habían probado cuando menos dos tratamientos antipsicóticos secuenciales previos, cada uno de un mínimo de cuatro semanas de duración con una dosis diaria de 400 - 600 mg de equivalentes de clorpromazina, pero siguieron presentando síntomas psicóticos persistentes, lo cual se definió como la obtención de una calificación de severidad cuando menos moderada en uno o más incisos de la subescala de síntomas positivos de la Escala de Síndromes Positivos y Negativos (PANSS – *Positive and Negative Syndrome Scale*) (18), con un puntaje total ≥ 75 en la escala PANSS (19) y un puntaje < 59 en la Evaluación Global del Funcionamiento (correspondiente a un deterioro funcional cuando menos moderado) (20). El grupo de pacientes que habían respondido al tratamiento antipsicótico (grupo sensible al tratamiento; $N = 12$) estuvo constituido por pacientes que satisfacían los criterios de remisión con el tratamiento establecidos por el Grupo de Trabajo de Remisión en la Esquizofrenia (21). Dichos pacientes alcanzaron un puntaje ≤ 3 en todos los incisos de la PANSS (lo cual corresponde a una severidad leve o a la ausencia de síntomas) y no habían experimentado ninguna recidiva sintomática dentro de los seis meses previos al estudio. Todos los pacientes fueron reclutados en el centro de salud del Sur de Londres y de Maudsley del Consorcio de Servicio Nacional de Salud (*South London and Maudsley NHS Trust*). A través de anuncios en la prensa se reclutó un grupo de sujetos sanos de comparación ($N = 12$) sin antecedentes o presencia activa de padecimientos psiquiátricos (conforme a la evaluación mediante la Entrevista Clínica Estructurada para Trastornos del Eje I del DSM-IV y la Entrevista Clínica Estructurada para Trastornos de la Personalidad del DSM-IV) y sin antecedentes familiares de psicosis. Los grupos fueron pareados por edad, género, grupo racial, peso y tabaquismo. Los pacientes en los grupos resistente al tratamiento y sensible al tratamiento se homologaron además según la duración de la enfermedad y la dosis de antipsicóticos (en equivalentes de clorpromazina).

Todos los pacientes estaban bajo medicación con antipsicóticos distintos a clozapina cuando se realizaron las tomografías. Dos pacientes en el grupo resistente al tratamiento habían sido tratados previamente con clozapina, pero la habían suspendido a causa de los efectos secundarios sin haber alcanzado niveles sanguíneos terapéuticos. La adherencia a la medicación se determinó midiendo los niveles séricos del fármaco antipsicótico y revisando los registros médicos y de farmacia. Los pacientes fueron excluidos cuando hubo evidencia de falta de adherencia en cualquier momento dentro de los seis meses previos a la tomografía o si los niveles séricos no fueron los adecuados. Los criterios de exclusión en todos los grupos fueron embarazo (todas las mujeres se sometieron a una prueba de embarazo antes de la tomografía), contraindicación para la realización de estudios de imagen, antecedentes de padecimientos neurológicos o enfermedad médica activa o traumatismo craneoencefálico, o consumo excesivo o dependencia de sustancias. A todos los pacientes se les practicaron análisis de orina antes de la tomografía y se les excluyó en caso de positividad a sustancias ilícitas.

Un paciente fue excluido del grupo resistente al tratamiento debido a que no completó los estudios tomográficos y un paciente en el grupo resistente al tratamiento se retiró del estudio. Por lo tanto, el análisis de los datos se restringió a 12 pacientes en el grupo resistente al tratamiento, 12 pacientes en el grupo sensible al tratamiento y 12 voluntarios sanos.

Protocolo TEP

Los pacientes recibieron instrucciones de ayunar y abstenerse de consumir caféina, tabaco y alcohol por al menos 12 horas antes de la tomografía. Una

hora antes del inicio de cada prueba, a todos los sujetos se les administraron 150 mg v.o. de carbidopa, un inhibidor periférico de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos, y 400 mg v.o. de entacapona, un inhibidor periférico de la catecol-*O*-metiltransferasa, a fin de incrementar la detección de señales específicas, puesto que dichos compuestos reducen la formación de metabolitos marcados radioactivamente que pueden atravesar la barrera hematoencefálica y, en consecuencia, desvirtuar las mediciones.

Los datos de las imágenes por TEP se obtuvieron con un equipo Siemens/CTI ECAT HR+ 962 (Erlangen, Alemania) en modo tridimensional, con un campo de visión axial de 15.5 cm. Los participantes fueron colocados en el tomógrafo con la línea orbitomeatal en paralelo con el plano transaxial del aparato. La posición de la cabeza se monitoreó por medio de un punto de mira con retícula láser y cámara de video. La prueba de transmisión inicial fue seguida por la administración de aproximadamente 180 MBq del radio-marcador [^{18}F]-DOPA, un análogo radioactivo de L-dopa, en forma de bolo inyectado por vía intravenosa en 30 segundos. Los datos de emisión fueron obtenidos en 26 imágenes de duración creciente en el curso de 90 minutos (las cuales comprendieron una imagen de fondo de 30 segundos, cuatro imágenes de 60 segundos, tres imágenes de 120 segundos, tres imágenes de 180 segundos y, finalmente, quince imágenes de 300 segundos). Además, se efectuó una RMN estructural a fin de descartar anomalías intracraneales. No se detectaron anomalías macroscópicas en ninguno de los pacientes en una revisión efectuada por un neurorradiólogo cegado al grupo del sujeto.

Análisis de Imágenes

Se efectuaron análisis estadísticos automatizados de imagen, tanto por regiones de interés como basados en vóxeles, con el cerebelo como región de referencia fin de examinar la captación estriatal de [^{18}F]-DOPA, como fue descrito previamente por nuestro grupo (4-6). El análisis por regiones de interés (efectuado por A.D.) incluyó el cuerpo estriado completo y sus subregiones asociativa, límbica y sensitivomotora, definidas como las describieron Martínez y colaboradores (22). Dichas subdivisiones estriatales funcionales reflejan el diferencial de la conectividad estriatal-cortical y la organización funcional del cuerpo estriado. El estriado límbico, anatómicamente equivalente al estriado ventral, recibe impulsos de estructuras límbicas como el hipocampo y la amígdala e incluye el núcleo accumbens. El estriado asociativo comprende el caudado dorsal precomisural, el putamen dorsal precomisural y el caudado poscomisural y recibe señales de regiones corticales asociativas, incluida la corteza prefrontal dorsolateral. El estriado sensitivomotor incluye el putamen poscomisural y recibe predominantemente proyecciones de áreas motoras y premotoras (22). De este modo, el mapa de las regiones de interés comprendió el cuerpo estriado completo, sus subdivisiones y el cerebelo, definidos mediante un atlas probabilístico.

Para corregir por el movimiento de la cabeza, la imagen dinámica no atenuada fue limpiada de ruido y realineada cuadro por cuadro con base en una imagen única de referencia adquirida siete minutos tras la inyección de [^{18}F]-DOPA. A continuación, se aplicaron los parámetros de transformación a los cuadros corregidos por atenuación correspondientes y se sumaron los cuadros realineados a fin de crear una imagen dinámica corregida por movimiento lista para el análisis. El mapa de las regiones de interés se normalizó posteriormente en conjunción con una matriz de [^{18}F]-DOPA con respecto a cada imagen de TEP en lo individual de la sumatoria utilizando el programa informático SPM5 (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm), el cual permite incorporar la región de interés, automáticamente y sin sesgo del observador, en imágenes dinámicas individuales de TEP con [^{18}F]-DOPA. Se utilizó un análisis gráfico de Patlak para calcular las constantes de flujo entrante de [^{18}F]-DOPA (valores K_1^{cer}) al cuerpo estriado (23) a fin de establecer el índice de la capacidad de síntesis de dopamina en relación con la captura en la región de referencia (el cerebelo) en las porciones izquierda y derecha combinadas.

Se efectuó un análisis estadístico de imagen basado en vóxeles para confirmar de manera independiente los resultados derivados del análisis por región de interés y para determinar si existieron diferencias subregionales. Se construyeron mapas paramétricos de las constantes de flujo entrante de [^{18}F]-DOPA a partir de imágenes corregidas por movimiento utilizando un proceso de modelado cinético basado en ondículas (*wavelet*) que incrementa el coeficiente de señal a ruido sin afectar de manera significativa la resolución (ver Howes *et al.* [4]). Tras la normalización de las imágenes paramétricas, los análisis estadísticos se efectuaron utilizando el programa SPM5, restringido

al cuerpo estriado por medio de una máscara, a fin de examinar las diferencias entre grupos. Los resultados presentados fueron analizados con una corrección por comparaciones múltiples ($p < 0.05$, tasa de error por familia) y, en un análisis adicional de sensibilidad, sin corrección.

Análisis Estadístico

Llevamos a cabo pruebas preliminares a fin de explorar la homogeneidad de la varianza, las pendientes de regresión, la normalidad y la confiabilidad de las mediciones de las covariables. La prueba de Kolmogorov-Smirnov confirmó que los datos se distribuyeron normalmente. Para determinar si existió un efecto del grupo en los valores K_i^{cer} del cuerpo estriado y en los datos demográficos, del volumen estriatal y clínicos, se efectuaron análisis de varianza y pruebas de la t independientes cuando fue preciso. Cuando se detectaron efectos de grupo significativos, se llevaron a cabo pruebas de la t planeadas e independientes recurriendo a la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples a fin de examinar las diferencias en los valores K_i^{cer} entre grupos. Para evaluar si el efecto se vio influido por la medicación, se efectuó un análisis de covarianza adicional con la dosis diaria de la medicación (en equivalentes de clorpromazina) agregada como covariable. La variable independiente fue el grupo y las variables dependientes fueron los valores K_i en el cuerpo estriado y en sus tres subdivisiones. Se utilizó un umbral de significancia bilateral de 0.05 en todos los análisis.

Resultados

En la Tabla 1 se presentan las características demográficas y clínicas y en la Tabla 2 se resume el uso de antipsicóticos. No se observaron diferencias entre grupos en la edad, el género, el grupo racial, el peso, la dosis de radiación recibida, el tabaquismo, la duración de la enfermedad ni las dosis de la medicación. Además, no se registraron diferencias entre grupos en el volumen estriatal total ni en ninguna de sus subdivisiones.

La Figura 1 muestra la media de la capacidad de síntesis de dopamina en los tres grupos. El análisis de la varianza identificó un

efecto de grupo estadísticamente significativo en los valores K_i^{cer} correspondientes al cuerpo estriado completo ($F = 5.4$, $gl = 2, 33$, $p = 0.01$) y a cada una de sus subdivisiones asociativa ($F = 6.7$, $gl = 2, 33$, $p = 0.004$), límbica ($F = 4.0$, $gl = 2, 33$, $p = 0.03$) y sensitivomotora ($F = 3.4$, $gl = 2, 33$, $p = 0.05$). En la Tabla 3 se presentan las medias de los valores K_i^{cer} .

Debido a que uno de los pacientes en el grupo sensible al tratamiento presentó valores K_i^{cer} particularmente altos, repetimos el análisis excluyendo a dicho sujeto. El efecto de grupo siguió siendo significativo en la totalidad del cuerpo estriado ($F = 4.2$, $gl = 2, 32$, $p = 0.02$) y en su subdivisión asociativa ($F = 6.4$, $gl = 2, 32$, $p = 0.005$), pero no en las otras subdivisiones estriatales.

Con el objeto de evaluar el efecto de la medicación antipsicótica, el análisis se repitió añadiendo la dosis de la medicación (en equivalentes de clorpromazina) al momento de la tomografía como una covariable. Los efectos de grupo sobre los valores K_i^{cer} en el cuerpo estriado completo ($F = 7.2$, $gl = 1, 22$, $p = 0.01$) y en las subdivisiones asociativa ($F = 10.2$, $gl = 1, 22$, $p = 0.005$) y límbica ($F = 6.4$, $gl = 1, 22$, $p = 0.02$) permanecieron significativos, pero dejó de existir una diferencia significativa en la subdivisión sensitivomotora.

Comparaciones entre Grupos

Grupo resistente versus grupo sensible al tratamiento. Después de ajustar por comparaciones múltiples, los valores K_i^{cer} fueron significativamente mayores en el grupo sensible al tratamiento que en el grupo resistente en el cuerpo estriado completo ($p = 0.02$, corregido; tamaño de efecto = 1.11) y en las subdivisiones asociativa ($p = 0.008$, corregido; tamaño de efecto = 1.31) y límbica ($p = 0.03$, corregido; tamaño de efecto = 1.04). No se detectó ninguna diferencia significativa en la subdivisión sensitivomotora.

También se observaron valores K_i^{cer} significativamente superiores en el grupo sensible al tratamiento frente al grupo resistente en el análisis correspondiente basado en vóxeles, con un valor máximo

TABLA 1. Características Demográficas y Clínicas de los Pacientes con Esquizofrenia Resistente al Tratamiento, Pacientes Sensibles al Tratamiento y Voluntarios Sanos^a

Variable	Pacientes con Enfermedad Resistente al Tratamiento (N = 12)		Pacientes Sensibles al Tratamiento (N = 12)		Voluntarios Sanos (N = 12)	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Edad (años)	45.7	9.8	44.0	11.9	44.2	8.9
Peso (kg)	80.9	19.2	83.0	20.7	80.9	23.3
Radioactividad inyectada (MBq)	180.0	5.5	183.6	4.3	183.4	5.6
Actividad específica (GBq/μmol)	0.025	0.017	0.033	0.015	0.035	0.019
Duración de la enfermedad (años)	16.1	8.6	16.2	10.1		
Dosis de la medicación (equivalentes de clorpromazina en mg/día)	396.1	157.5	283.9	159.14		
Escala de Síndromes Positivos y Negativos						
Puntaje total	104.3	10.6	50.7	5.8		
Puntaje de síntomas positivos	26.2	3.8	11.9	2.4		
Puntaje en la Evaluación Global del Funcionamiento	47.5	3.9	67.5	4.5		
Volumen estriatal total (mm ³)	15,590.9	1,675.2	16,424.1	1,818.9	16,773.6	1,870.1
Volumen estriatal asociativo (mm ³)	9,644.0	1,165.5	10,185.0	1,164.1	10,005.0	1,768.2
Volumen estriatal límbico (mm ³)	1,953.1	262.3	1,965.5	348.0	2,013.1	269.3
Volumen estriatal sensitivomotor (mm ³)	4,260.2	928.6	4,189.6	513.5	4,394.4	459.6
	N	%	N	%	N	%
Masculino	5	41.6	6	50.0	5	41.6
Fumador	3	25.0	4	33.3	3	25.0
Grupo racial						
Blanco	5	41.6	4	33.3	6	50.0
Negro	6	50.0	7	58.3	4	33.3
Asiático	1	8.3	1	8.3	2	16.7

^a Sin diferencias significativas entre grupos en ninguna variable.

TABLA 2. Uso de Antipsicóticos en Pacientes con Esquizofrenia Resistente al Tratamiento y en Pacientes Sensibles al Tratamiento^a

Antipsicótico	Pacientes con Enfermedad Resistente al Tratamiento (N = 12)		Pacientes Sensibles al Tratamiento (N = 12)	
	N	%	N	%
Olanzapina	3	25.0	2	16.7
Quetiapina	2	16.7	1	8.3
Amisulprida	1	8.3	1	8.3
Risperidona	1	8.3	0	0.0
Risperidona de liberación prolongada	2	16.7	3	25.0
Aripiprazol	0	0.0	1	8.3
Clorpromazina	1	8.3	0	0.0
Zuclopentixol decanoato	1	8.3	3	25.0
Flupentixol decanoato	1	8.3	1	8.3

^a Ausencia de diferencias significativas entre grupos.

en la cabeza del núcleo caudado ($p = 0.039$), la cual se ubica dentro de la subdivisión asociativa del cuerpo estriado (Figura 2). La diferencia fue significativa un $p < 0.05$, corregida por comparaciones múltiples utilizando la tasa de error por familia. El contraste grupo resistente > grupo sensible al tratamiento no mostró diferencias significativas, incluso a un umbral estadístico no corregido ($p < 0.05$, sin corrección).

Grupo sensible al tratamiento versus voluntarios sanos. Los valores K_1^{cer} fueron significativamente elevados en el grupo sensible al tratamiento en comparación con el grupo de voluntarios sanos, tras los ajustes por comparaciones múltiples, en el cuerpo estriado completo ($p = 0.02$, corregido; tamaño de efecto = 1.12) y en la subdivisión asociativa ($p = 0.01$, corregido; tamaño de efecto = 1.24), pero no en las subdivisiones límbica ni sensitivomotora. De manera similar, el análisis basado en vóxeles reveló valores K_1^{cer} significativamente superiores en el grupo sensible al tratamiento en comparación con el grupo de voluntarios sanos, con un valor máximo en el núcleo caudado ($p = 0.037$, corregido por la tasa de error por familia). El contraste basado en vóxeles del grupo de voluntarios sanos con el grupo sensible al tratamiento no mostró diferencias significativas, incluso a un umbral no corregido ($p < 0.05$ sin corregir).

Grupo resistente al tratamiento versus voluntarios sanos. No se detectó ninguna diferencia significativa en la media de los valores K_1^{cer} estriatales entre el grupo resistente al tratamiento y los voluntarios sanos ni en el cuerpo estriado completo ni en sus subdivisiones. Esto se confirmó con el análisis subsecuente basado en vóxeles respecto al contraste del grupo resistente al tratamiento > grupo de voluntarios sanos y al contraste del grupo de voluntarios sanos > grupo resistente al tratamiento, incluso a un umbral no corregido ($p < 0.05$, sin corregir).

Discusión

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que ha aportado evidencia directa que indica que la capacidad de síntesis de dopamina en la esquizofrenia es más baja en los pacientes con enfermedad resistente al tratamiento que en aquellos que exhiben una buena respuesta a la medicación antipsicótica. Esto sugiere que los tratamientos que involucran el antagonismo de los receptores de dopamina pueden ser efectivos en los pacientes que

presentan una elevación de la capacidad de síntesis de dopamina pero menos útiles en pacientes en quienes la capacidad de síntesis de dopamina es relativamente normal.

Limitaciones

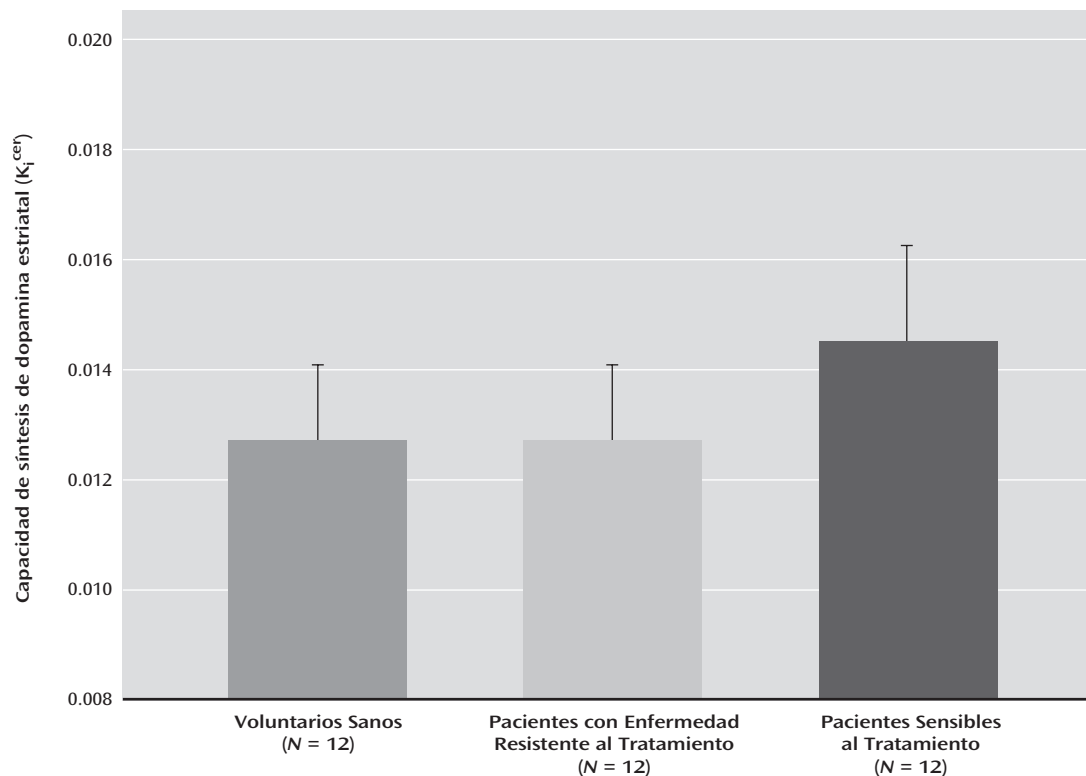
Una potencial limitación de nuestro estudio radica en que los pacientes estaban siendo medicados de manera crónica, lo cual puede haber influido en la capacidad de síntesis de dopamina presináptica (24). Los dos grupos de pacientes fueron pareados tanto por la dosis de la medicación al momento del estudio como por la duración total del tratamiento. La media de la dosis diaria fue más elevada en el grupo resistente al tratamiento (reflejando su mala respuesta al tratamiento), pero la diferencia en la dosis no resultó estadísticamente significativa y las diferencias entre grupos en los valores K_1^{cer} permanecieron significativas tras la introducción de la dosis como covariable. Otra posible limitación estriba en que nuestros pacientes fueron medicados con diversos tipos de fármacos antipsicóticos que pudieron haber afectado de manera distinta la síntesis de dopamina. No obstante, los grupos se homologaron relativamente bien en términos de la generación y tipo de antipsicóticos (ver Tabla 2). A dos de nuestros pacientes, uno en el grupo resistente al tratamiento y otro en el grupo sensible al tratamiento, se les administraba amisulprida, la que a dosis inferiores a 200 mg al día puede incrementar la transmisión de dopamina a través de un bloqueo preferencial de los autorreceptores presinápticos tipo D_2 (25). Sin embargo, dado que estos pacientes fueron tratados con dosis muy superiores (800 mg y 600 mg al día, respectivamente) a los niveles en que se presenta una acción presináptica preferencial y se ubicaban en grupos diferentes, es poco probable que nuestros resultados se hayan visto afectados. Sólo uno de nuestros pacientes (en el grupo sensible al tratamiento) estaba tomando aripiprazol, el cual tiene la peculiaridad de ser un agonista parcial de los receptores de dopamina (25). Teóricamente, los agonistas parciales deberían reducir la capacidad de síntesis de dopamina, reflejada en un valor K_1^{cer} más bajo, aunque en la práctica se ha observado poco efecto neto durante la administración crónica de aripiprazol en ratas (26). Dado que el paciente tratado con aripiprazol formaba parte del grupo sensible al tratamiento, una disminución en el valor K_1^{cer} más bien habría reducido que contribuido a las diferencias intergrupales que observamos entre los grupos sensibles y resistentes al tratamiento. Además, puesto que los valores K_1^{cer} en dicho individuo resultaron similares a la media del valor K_1^{cer} en el grupo, es poco probable que la inclusión del individuo tratado con aripiprazol haya causado un efecto importante sobre los resultados globales.

En vista de que los tamaños de los grupos fueron relativamente modestos, también debe considerarse la posibilidad de que la ausencia de diferencias en la capacidad de síntesis de dopamina entre el grupo resistente al tratamiento y los voluntarios sanos pudiera reflejar una potencia estadística limitada. Sin embargo, datos de estudios previos en esquizofrenia sugieren que el tamaño de efecto correspondiente a la elevación en la capacidad de síntesis de dopamina utilizando el mismo protocolo de PET es relativamente considerable (> 1) (4,27), y un cálculo formal de la potencia indicó que un tamaño muestral de 12 sujetos por grupo confería una potencia del 80% para detectar un tamaño de efecto > 0.7 , utilizando una prueba de la t bilateral de dos grupos y un umbral de significancia de 0.05.

Capacidad de Síntesis Presináptica de Dopamina en la Esquizofrenia Resistente al Tratamiento

La ausencia de una elevación en la capacidad de síntesis presináptica de dopamina en el cuerpo estriado en los pacientes

FIGURA 1. Media de la Capacidad de Síntesis de Dopamina en el Cuerpo Estriado Completo en Pacientes con Esquizofrenia Resistente al Tratamiento, Pacientes Sensibles al Tratamiento y Voluntarios Sanos^a



^a El grupo resistente al tratamiento mostró una capacidad de síntesis de dopamina significativamente menor que el de los que respondían al tratamiento ($p = 0.02$, corregido por comparaciones múltiples). No hubo diferencias significativas entre los pacientes resistentes al tratamiento y los voluntarios sanos. Las barras de error indican la desviación estándar.

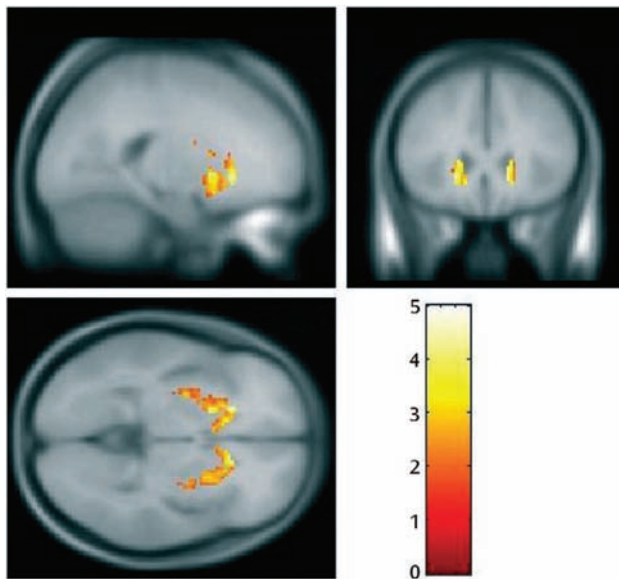
TABLA 3. Comparación de las Medias de los Valores K₁^{cer} Estriales Presinápticos entre Pacientes con Esquizofrenia Resistente al Tratamiento, Pacientes Sensibles al Tratamiento y Voluntarios Sanos

Estructura Cerebral	Pacientes con Enfermedad Resistente al Tratamiento (N = 12)		Pacientes Sensibles al Tratamiento (N = 12)		Voluntarios Sanos (N = 12)		Análisis	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	F (gl = 2,33)	p
Cuerpo estriado completo	1.3×10^{-2}	0.14×10^{-2}	1.4×10^{-2}	0.18×10^{-2}	1.3×10^{-2}	0.14×10^{-2}	5.38	0.01
Estriado asociativo	1.2×10^{-2}	0.14×10^{-2}	1.4×10^{-2}	0.15×10^{-2}	1.2×10^{-2}	0.14×10^{-2}	6.71	0.004
Estriado límbico	1.3×10^{-2}	0.17×10^{-2}	1.5×10^{-2}	0.23×10^{-2}	1.3×10^{-2}	0.17×10^{-2}	4.02	0.03
Estriado sensitivomotor	1.4×10^{-2}	0.2×10^{-2}	1.6×10^{-2}	0.24×10^{-2}	1.4×10^{-2}	0.15×10^{-2}	3.38	0.05

con enfermedad resistente al tratamiento podría proporcionar una explicación en cuanto a la ineffectividad del tratamiento antipsicótico en este grupo. Nuestros hallazgos concuerdan con estudios que examinaron el ácido homovanílico plasmático en pacientes antes del tratamiento con antipsicóticos: los niveles fueron más elevados en el grupo sensible al tratamiento que en el grupo resistente al tratamiento (15). Asimismo, Abi-Dargham y colaboradores (7) encontraron que niveles sinápticos de dopamina más elevados, determinados por la ocupación de los receptores D₂, se vincularon con una respuesta superior al tratamiento antipsicótico. Existe evidencia de estudios en animales que indica que el tratamiento crónico con antipsicóticos antagonistas de la dopamina induce un aumento en la expresión de receptores D₂, lo cual puede disminuir la eficacia del tratamiento antipsicótico y puede derivar en

hipersensibilidad intercurrente a la dopamina (28,29). No se ha esclarecido plenamente si esta elevación en los niveles de receptores D₂ puede posteriormente afectar la síntesis de dopamina en los pacientes con enfermedad resistente al tratamiento. Nuestro estudio fue transversal y por lo tanto no puede determinar si la capacidad de síntesis de dopamina presináptica era normal en los pacientes del grupo resistente al tratamiento al comenzar la enfermedad ni si inicialmente era anormal, pero luego ocurrió algún cambio y entonces los síntomas psicóticos persistentes dejaron de estar relacionados con un exceso de dopamina en el cuerpo estriado. Kolakowska y colaboradores (30) observaron que, en la mayoría de sus pacientes con enfermedad resistente al tratamiento, la respuesta al tratamiento antipsicótico había sido insuficiente en el curso completo de la enfermedad, lo cual los llevó a concluir que la

FIGURA 2. Capacidad Superior de Síntesis de Dopamina Estriatal en los Pacientes con Esquizofrenia Sensibles al Tratamiento en Relación con los Pacientes con Enfermedad Resistente al Tratamiento^a



^a Las imágenes muestran una capacidad aumentada de síntesis de dopamina en los pacientes sensibles al tratamiento ($N = 12$) en relación con los pacientes con enfermedad resistente al tratamiento ($N = 12$). El incremento más significativo fue en la cabeza del núcleo caudado ($p = 0.039$, corregido por la tasa de error por familia).

respuesta al tratamiento estaba vinculada más bien con el tipo que con el estadio de la esquizofrenia. Para establecer si las diferencias en la severidad de la disfunción de la dopamina preceden a la exposición a los antipsicóticos se requerirán estudios prospectivos de respuesta terapéutica a largo plazo en pacientes inicialmente sin antecedentes de medicación.

Capacidad de Síntesis Presináptica de Dopamina Más Elevada en los Pacientes Sensibles al Tratamiento

Observamos una capacidad de síntesis presináptica de dopamina significativamente superior en los pacientes que mostraron una buena respuesta a los antipsicóticos, observándose el efecto más pronunciado en la subdivisión asociativa del cuerpo estriado, en concordancia con evidencia previa (4,5,31). Si bien la elevación en el grupo sensible al tratamiento coincide con algunos estudios con TEP en pacientes crónicos (27,32), existen reportes contradictorios de otros estudios en pacientes crónicos estables con esquizofrenia que no encontraron ninguna elevación significativa de la dopamina (33,34). Sin embargo, dichos estudios no distinguieron específicamente entre los pacientes con una buena respuesta a los antipsicóticos y aquellos con enfermedad resistente al tratamiento, lo cual puede explicar la discrepancia en los resultados. De este modo, los estudios que encontraron una elevación de la dopamina pudieron haber incluido predominantemente individuos sensibles al tratamiento y aquellos que no reportaron elevaciones pueden haber incluido más pacientes con enfermedad resistente al tratamiento.

Una explicación tentativa respecto a la capacidad de síntesis de dopamina paradójicamente alta en una situación de relativa remisión sintomática podría estribar en que en el contexto de la

exposición crónica al antagonismo de los receptores D_2 , dichos pacientes no presentan una mejora en la transmisión debido al bloqueo ambiental de los receptores D_2 postsinápticos. Sin embargo, no queda claro si los fármacos antipsicóticos normalizan la capacidad de síntesis de dopamina. En un estudio (35) se encontró que el tratamiento agudo incrementó la capacidad de síntesis de dopamina, aunque en otro estudio (36) no se observó ningún efecto global. Por otro lado, Gründer y colaboradores (37) han reportado que el tratamiento con antipsicóticos a más largo plazo disminuye la capacidad de síntesis presináptica de dopamina y estudios preclínicos (38,39) han mostrado que los antipsicóticos inducen un bloqueo de despolarización retardada de las neuronas presinápticas dopaminérgicas, un efecto que es inducido más aceleradamente en un modelo de esquizofrenia en ratas que muestra un incremento en la actividad de las neuronas dopaminérgicas en comparación con ratas en estado natural. Sin embargo, el estudio de Gründer y colaboradores (37) no incluyó voluntarios sanos; por lo tanto, si bien los antipsicóticos redujeron la capacidad de síntesis de dopamina, se desconoce si el tratamiento antipsicótico normalizó la síntesis de dopamina o no. Nuestro estudio y algunos otros ensayos (4,27), aunque no todos (34), que involucraron pacientes tratados con antipsicóticos, sugieren que la capacidad de síntesis de dopamina no es normalizada completamente por el tratamiento antipsicótico. Finalmente, el tamaño del efecto observado en nuestro grupo sensible al tratamiento se aproxima al observado en estudios previos de la capacidad de síntesis de dopamina en la esquizofrenia, incluidos aquellos que involucraron pacientes libres de medicación o sin antecedentes de medicación (4). Por lo tanto, de manera global, estos hallazgos sugieren que la medicación no explica la elevación observada en el grupo sensible al tratamiento.

Conclusiones

Los presentes datos indican que los pacientes con esquizofrenia cuya enfermedad es resistente al tratamiento con antipsicóticos presentan niveles relativamente normales en la capacidad de síntesis de dopamina en comparación con los niveles en los pacientes cuyos síntomas responden al tratamiento. Esto sugiere que o bien los pacientes con enfermedad resistente al tratamiento comienzan con una fisiopatología subyacente distinta o que los antipsicóticos ejercen un efecto en su capacidad de síntesis de dopamina; no obstante, dicho efecto no reduce los síntomas. Dado que nuestro estudio fue de diseño transversal e incluyó a una pequeña muestra de pacientes medicados, nuestros resultados necesitan ser reproducidos, idealmente en estudios prospectivos de grandes muestras de pacientes sin tratamiento previo con antipsicóticos. Los estudios futuros deben determinar la implicación de otros neurotransmisores. En particular, la evidencia de que la deficiencia en la función del glutamato puede contribuir a la fisiopatología de la esquizofrenia y a la eficacia de clozapina en pacientes que no han respondido al tratamiento con antagonistas de D_2 más potentes sugiere que los cambios en el sistema del glutamato y su interacción con otros neurotransmisores pueden ser factores importantes en este subgrupo (40).

Recibido el 31 de enero de 2012; revisión recibida el 15 de mayo de 2012; aceptado el 18 de junio de 2012 (doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12010144). Del Department of Psychosis Studies, Biomedical Research Centre, Institute of Psychiatry, King's College, Londres; y el Psychiatric Imaging Group, Clinical Science Centre, Imperial College, Hammersmith Campus, Londres. Correspondencia: Dr. Demjaha (arsime.demjaha@kcl.ac.uk).

El Dr. Murray ha recibido pago de honorarios como conferenciante de AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Eli Lilly y Roche. El Dr. Kapur ha recibido apoyo mediante subvenciones otorgadas por o ha prestado sus servicios como asesor, conferenciante o consultor a AstraZeneca, Bioline, Bristol-Myers Squibb, Glaxo-SmithKline, Jansen, Eli Lilly, Lundbeck, NeuroSearch, Otsuka, Pfizer, Roche, Servier y Solvay Wyeth. El Dr. Howes ha recibido subvenciones de entidades de beneficencia para investigaciones promovidas por el investigador o ha fungido como conferenciante en reuniones organizadas por AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Janssen-Cilag y Eli Lilly. Los doctores Demjaha y McGuire reportan no tener relaciones financieras con intereses comerciales.

Financiado por la subvención U.1200.04.007 del Medical Research Council; el National Institute for Health Research Biomedical Research Centre for Mental Health; y un premio estratégico otorgado al Dr. Kapur por el Medical Research Council.

Los autores agradecen a los participantes y al personal en el Hammersmith Hospital, particularmente a Hope McDewit, Stephanie McKnight y Andrew Blyth.

Referencias

- Lindenmayer JP: Treatment refractory schizophrenia. *Psychiatr Q* 2000; 71: 373-384
- Howes OD, Kapur S: The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. *Schizophr Bull* 2009; 35:549-562
- Howes OD, Montgomery AJ, Asselin MC, Murray RM, Grasby PM, McGuire PK: Molecular imaging studies of the striatal dopaminergic system in psychosis and predictions for the prodromal phase of psychosis. *Br J Psychiatry Suppl* 2007; 51:s13-s18
- Howes OD, Montgomery AJ, Asselin MC, Murray RM, Valli I, Tabraham P, Bramon-Bosch E, Valmaggia L, Johns L, Broome M, McGuire PK, Grasby PM: Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66:13-20
- Howes OD, Bose SK, Turkheimer F, Valli I, Egerton A, Valmaggia LR, Murray RM, McGuire P: Dopamine synthesis capacity before onset of psychosis: a prospective [18F]-DOPA PET imaging study. *Am J Psychiatry* 2011; 168:1311-1317
- Howes O, Bose S, Turkheimer F, Valli I, Egerton A, Stahl D, Valmaggia L, Allen P, Murray R, McGuire P: Progressive increase in striatal dopamine synthesis capacity as patients develop psychosis: a PET study. *Mol Psychiatry* 2011; 16:885-886
- Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D, Zea-Ponce Y, Gil R, Kegeles LS, Weiss R, Cooper TB, Mann JJ, Van Heertum RL, Gorman JM, Laruelle M: Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:8104-8109
- Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Gil R, D'Souza CD, Erdos J, McCance E, Rosenblatt W, Fingado C, Zoghbi SS, Baldwin RM, Seibyl JP, Krystal JH, Charney DS, Innis RB: Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:9235-9240
- Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S: Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157:514-520
- Talbot PS, Laruelle M: The role of in vivo molecular imaging with PET and SPECT in the elucidation of psychiatric drug action and new drug development. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12:503-511
- Creese I, Burt DR, Snyder SH: Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science* 1976; 192:481-483
- Kapur S, Zipursky R, Jones C, Shami CS, Remington G, Seeman P: A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:553-559
- Abi-Dargham A, Laruelle M: Mechanisms of action of second generation antipsychotic drugs in schizophrenia: insights from brain imaging studies. *Eur Psychiatry* 2005; 20:15-27
- Wolkin A, Barouche F, Wolf AP, Rotrosen J, Fowler JS, Shiue CY, Cooper TB, Brodie JD: Dopamine blockade and clinical response: evidence for two biological subgroups of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1989; 146:905-908
- Duncan E, Wolkin A, Angrist B, Sanfilippo M, Wieland S, Cooper TB, Rotrosen J: Plasma homovanillic acid in neuroleptic responsive and nonresponsive schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1993; 34:523-528
- McGuffin P, Farmer A, Harvey I: A polydiagnostic application of operational criteria in studies of psychotic illness: development and reliability of the OPCRIT system. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:764-770
- Conley RR, Kelly DL: Management of treatment resistance in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 50:898-911
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA: The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13:261-276
- Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR: What does the PANSS mean? *Schizophr Res* 2005; 79:231-238
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994
- Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR: Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 2005; 162:441-449
- Martinez D, Slifstein M, Broft A, Mawlawi O, Hwang DR, Huang Y, Cooper T, Kegeles L, Zarahn E, Abi-Dargham A, Haber SN, Laruelle M: Imaging human mesolimbic dopamine transmission with positron emission tomography, part II: amphetamine-induced dopamine release in the functional subdivisions of the striatum. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23:285-300
- Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD: Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983; 3:1-7
- Carlsson A, Lindqvist M: Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1963; 20:140-144
- Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA: Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry* 2005; 10:79-104
- Der-Ghazarian T, Charntikov S, Varela FA, Crawford CA, McDougall SA: Effects of repeated and acute aripiprazole or haloperidol treatment on dopamine synthesis in the dorsal striatum of young rats: comparison to adult rats. *J Neural Transm* 2010; 117:573-583
- McGowan S, Lawrence AD, Sales T, Quested D, Grasby P: Presynaptic dopaminergic dysfunction in schizophrenia: a positron emission tomographic [18F]fluorodopa study. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:134-142
- Samaha AN, Seeman P, Stewart J, Rajabi H, Kapur S: "Breakthrough" dopamine supersensitivity during ongoing antipsychotic treatment leads to treatment failure over time. *J Neurosci* 2007; 27:2979-2986
- Ginovart N, Wilson AA, Hussey D, Houle S, Kapur S: D2-receptor upregulation is dependent upon temporal course of D2-occupancy: a longitudinal [11C]-raclopride PET study in cats. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34:662-671
- Kolakowska T, Williams AO, Ardern M, Reveley MA, Jambor K, Gelder MG, Mandelbrote BM: Schizophrenia with good and poor outcome, I: early clinical features, response to neuroleptics, and signs of organic dysfunction. *Br J Psychiatry* 1985; 146:229-239
- Kegeles LS, Abi-Dargham A, Frankle WG, Gil R, Cooper TB, Slifstein M, Hwang DR, Huang Y, Haber SN, Laruelle M: Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:231-239
- Reith J, Benkelfat C, Sherwin A, Yasuhara Y, Kuwabara H, Andermann F, Bachneff S, Cumming P, Diksic M, Dyve SE, Etienne P, Evans AC, Lal S, Shevell M, Savard G, Wong DF, Chouinard G, Gjedde A: Elevated dopa decarboxylase activity in living brain of patients with psychosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:11651-11654
- Shotbolt P, Stokes PR, Owens SF, Touloupoulou T, Picchioni MM, Bose SK, Murray RM, Howes OD: Striatal dopamine synthesis capacity in twins discordant for schizophrenia. *Psychol Med* 2011; 41:2331-2338
- Elkashaf AM, Doudet D, Bryant T, Cohen RM, Li SH, Wyatt RJ: 6-(18F)-DOPA PET study in patients with schizophrenia: positron emission tomography. *Psychiatry Res* 2000; 100:1-11
- Vernaleken I, Kumakura Y, Cumming P, Buchholz HG, Siessmeier T, Stoeter P, Müller MJ, Bartenstein P, Gründer G: Modulation of [18F]fluorodopa (FDOPA) kinetics in the brain of healthy volunteers after acute haloperidol challenge. *Neuroimage* 2006; 30:1332-1339
- Ito H, Takano H, Takahashi H, Arakawa R, Miyoshi M, Kodaka F, Okumura M, Otsuka T, Suhara T: Effects of the antipsychotic risperidone on dopamine synthesis in human brain measured by positron emission tomography with L-[beta-11C]DOPA: a stabilizing effect for dopaminergic neurotransmission? *J Neurosci* 2009; 29:13730-13734
- Gründer G, Vernaleken I, Müller MJ, Davids E, Heydari N, Buchholz HG, Bartenstein P, Munk OL, Stoeter P, Wong DF, Gjedde A, Cumming P: Subchronic haloperidol downregulates dopamine synthesis capacity in the brain of schizophrenic patients in vivo. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28:787-794
- Grace AA, Bunney BS, Moore H, Todd CL: Dopamine-cell depolarization block as a model for the therapeutic actions of antipsychotic drugs. *Trends Neurosci* 1997; 20:31-37
- Valenti O, Cifelli P, Gill KM, Grace AA: Antipsychotic drugs rapidly induce dopamine neuron depolarization block in a developmental rat model of schizophrenia. *J Neurosci* 2011; 31:12330-12338
- Carlsson A, Waters N, Holm-Waters S, Tedroff J, Nilsson M, Carlsson ML: Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41:237-260