

THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

SELECCIÓN DE ARTÍCULOS - EDICIÓN MEXICANA



**Pertenencia a Pandillas, Violencia
y Morbilidad Psiquiátrica**
Jeremy W. Coid, M.D. *et al.* 6

**Activación Tálamo-Cortical y
Conectividad Durante la
Preparación para la Respuesta
en Adultos con TDAH**
Suzanne M. Clerkin, Ph.D., M.S.C.R. *et al.* 14

**Moderadores del Desenlace de la
Depresión en Edades Avanzadas:
Un Metanálisis a Nivel de Pacientes**
J. Craig Nelson, M.D. *et al.* 21

**Duración de las Recidivas,
Intensidad del Tratamiento
y Pérdida de Tejido Cerebral en
la Esquizofrenia: Un Estudio
Prospectivo Longitudinal con RMN**
Nancy C. Andreasen, M.D., Ph.D. *et al.* 28

**Noviembre 2013
Volumen 2 • Número 1**

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-12131574-AA

THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

Editorial

Dr. Salvador Gonzalez Gutiérrez

Director Médico - CAIYRAD

Representante Regional - AMESAD

Artículos

- 6 **Pertenencia a Pandillas, Violencia y Morbilidad Psiquiátrica.**
Gang Membership, Violence, and Psychiatric Morbidity.

Jeremy W. Coid, Simone Ullrich, Robert Keers, Paul Bebbington, Bianca L. DeStavola, Constantinos Kallis, Min Yang, David Reiss, Rachel Jenkins, Peter Donnelly.

- 14 **Activación Tálamo-Cortical y Conectividad Durante la Preparación Para la Respuesta en Adultos Con TDAH.**
Thalamo-Cortical Activation and Connectivity During Response Preparation in Adults With Persistent and Remitted ADHD.

Suzanne M. Clerkin, Kurt P. Schulz, Olga G. Berwid, Jin Fan, Jeffrey H. Newcorn, Cheuk Y. Tang, Jeffrey M. Halperin.

- 21 **Moderadores del Desenlace de la Depresión en Edades Avanzadas: Un Metanálisis a Nivel de Pacientes.**
Moderators of Outcome in Late-Life Depression: A Patient-Level Meta-Analysis.
J. Craig Nelson, Kevin L. Delucchi, Lon S. Schneider.

- 28 **Duración de las Recidivas, Intensidad del Tratamiento y Pérdida de Tejido Cerebral en la Esquizofrenia: Un Estudio Prospectivo Longitudinal con RMN.**
Relapse Duration, Treatment Intensity, and Brain Tissue Loss in Schizophrenia: A Prospective Longitudinal MRI Study.
Nancy C. Andreasen, Dawei Liu, Steven Ziebell, Anvi Vora, Beng-Choon Ho.
-

Iniciamos nuestro segundo año consecutivo de la edición mexicana de la revista que presenta los resultados en español de los trabajos publicados en el órgano oficial de la Asociación Psiquiátrica Americana (*American Journal of Psychiatry*). Seguimos la dinámica de efectuar una selección mensual de los artículos que consideramos de interés para el medio psiquiátrico nacional, considerando tanto a quienes han concluido su formación como a aquellos que se encuentran en proceso de la especialización. En esta ocasión se presenta un *collage* de cuatro temas de diferentes áreas psicopatológicas que van desde la investigación psicosocial, pasando por el área clínica, hasta llegar a la investigación básica.

Uno de los problemas más comunes e importantes que enfrenta la sociedad y en particular los profesionales de las ciencias sociales y del comportamiento (psiquiatría y salud mental) y que implica muchas actividades –tanto de prevención como de asistencia, rehabilitación e investigación–, es el relacionado con la violencia en sus múltiples formas.

Mucho se habla sobre la comorbilidad que se presenta en las personas que por una u otra razón generan respuestas violentas. En este contexto, el estudio de Jeremy W. Coid M.D. y cols. acerca de los sujetos violentos que actúan en pandilla y sus procesos comórbidos resulta de gran trascendencia y seguramente motivará múltiples replicas. Sobresalen los cambios que a través del tiempo se ven en la forma de violencia en pandilla que demuestran una frialdad afectiva y un pobre sentido de lo que es la vida misma. Preocupa que se encuentren cada vez más adolescentes que están totalmente integrados a los grupos violentos y a las pandillas. En ellos se aprecia una pobre comprensión de lo que son los valores humanos y conductas y comportamientos antisociales. Los resultados del estudio de Coid y cols. muestran datos que difícilmente podrían encontrarse en países en vías de desarrollo, donde los altos índices de violencia han dado paso a las llamadas “tribus urbanas” (Mara salvatrucha) cargadas de una gran violencia.

En el estudio llama la atención que se observa que la población estudiada solicita crecientemente servicios médicos especializados y tal demanda es más alta en grupos de superior violencia, así como el hecho de encontrar datos de ansiedad y cuadros psicóticos en primer instancia y que se otorga un valor secundario a los trastornos depresivos, el abuso de sustancias e incluso a la personalidad antisocial.

Por su parte, el equipo encabezado por Suzanne M. Clerkin puso a prueba la hipótesis que afirma que los correlatos neuronales de los procesos generados por estímulos, como la preparación para la respuesta, están asociados con el inicio del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), en tanto que se distinguen de los mecanismos neurales asociados con la recuperación.

El artículo de Nelson y cols., trata sobre la identificación de los factores que moderan los resultados en la depresión mayor en edades avanzadas y de los pacientes en quienes los antidepresivos ejercen efectos clínicamente significativos. Concluyen que si bien los pacientes de edad avanzada con una duración prolongada de la enfermedad y depresión de moderada a severa parecen beneficiarse con los antidepresivos en comparación con placebo, en los ancianos con una corta duración de la enfermedad los antidepresivos parecen carecer de efectividad.

La Dra. Andreasen y cols., mediante estudios longitudinales con RMN estructural, se dio a la tarea de investigar la relación entre la pérdida de tejido cerebral en pacientes con esquizofrenia y la cantidad y duración de las recidivas, así como la intensidad del tratamiento recibido, a lo largo de varios años. Los resultados aportan información valiosa sobre un dilema que enfrentan los médicos: si bien la prevención de las recidivas es importante, debe sustentarse con las menores dosis posibles de medicación.

Confiamos en que estos artículos resulten de su interés y sean útiles para una mejor atención de nuestros pacientes.

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

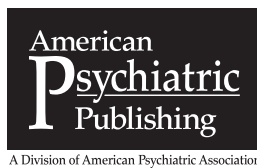
Director Médico y Director Ejecutivo James H. Scully, Jr., M.D.

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

Pertenencia a Pandillas, Violencia y Morbilidad Psiquiátrica

Jeremy W. Coid, M.D.

Simone Ullrich, Ph.D.

Robert Keers, Ph.D.

Paul Bebbington, M.D.

Bianca L. DeStavola, Ph.D.

Constantinos Kallis, Ph.D.

Min Yang, M.D.

David Reiss, M.D.

Rachel Jenkins, M.D.

Peter Donnelly, M.D.

Objetivo: Los miembros de las pandillas participan en numerosas actividades de alto riesgo asociadas con morbilidad psiquiátrica, en particular aquéllas que se relacionan con la violencia. Los autores investigaron los vínculos entre la pertenencia a pandillas, el comportamiento violento, la morbilidad psiquiátrica y la utilización de los servicios de atención de la salud mental.

Método: Los autores llevaron a cabo una encuesta transversal de 4,664 hombres de 18 a 34 años en Gran Bretaña usando un muestreo de ubicación aleatoria. La encuesta realizó un muestreo que favoreció a los hombres de áreas con altos niveles de violencia y actividades pandilleriles. Los participantes contestaron cuestionarios que abarcaron la pertenencia a pandillas, la violencia, la utilización de servicios de atención a la salud mental y diagnósticos psiquiátricos que se midieron utilizando instrumentos de escrutinio homologados.

Resultados: Los hombres violentos y los miembros de pandillas exhibieron prevalencias más elevadas de trastornos mentales y utilización de servicios psiquiátricos que los hombres no violentos, aunque

la prevalencia de la depresión resultó más baja. Los pensamientos rumiativos violentos, la victimización violenta y el temor de victimización ulterior explican los altos niveles de psicosis y trastornos de ansiedad en los miembros de las pandillas y la utilización de servicios entre los miembros de las pandillas y otros hombres violentos. Las asociaciones con el trastorno de personalidad antisocial, el abuso de sustancias y los intentos de suicidio se explicaron por factores distintos a la violencia.

Conclusiones: Los miembros de pandillas exhiben niveles excesivamente altos de morbilidad psiquiátrica, lo cual genera una pesada carga sobre los servicios de atención a la salud mental. El trauma y el temor a una mayor violencia, excepcionalmente prevalente entre los miembros de las pandillas, se asocian con la utilización de los servicios de salud. Será preciso evaluar la pertenencia a pandillas en el caso de los individuos que se presenten en los servicios de atención a la salud en áreas con altos niveles de violencia y actividad pandilleril. Es factible que los profesionales de la salud desempeñen una importante función para desalentar las actividades de las pandillas.

(*Am J Psychiatry* 2013; 170:985–993)

La violencia constituye una característica definitoria de la pertenencia a las pandillas (1,2), aunada a una extensa criminalidad y al abuso de sustancias (3). Las pandillas callejeras se han hecho cada vez más evidentes en las ciudades del R.U. (1,4), exhibiendo similitudes con las pandillas de EUA, en donde las fluctuaciones de las actividades pandilleriles corresponden a cambios en los índices de homicidios (5), de la violencia juvenil y de la victimización (6,7). El control de las armas ha dado lugar a bajos índices de homicidios en que intervengan armas de fuego en el Reino Unido, aunque se estima que los miembros de las pandillas llevan a cabo la mitad de todos los tiroteos y 22% de los crímenes violentos serios en Londres (1). Se afirma que la propagación de la violencia relacionada con las pandillas se parece a un modelo de “infección medular” epidemiológica (8), donde a través de un proceso de contagio social (9) en el cual las pandillas tasan y responden a las acciones violentas sumamente visibles de otras pandillas, ejercen represalias e intentan dominar mediante la retribución violenta (10). La violencia resulta necesaria para construir y mantener la posición personal e imponer la cohesión del grupo, representa un medio para acceder al sexo y el dinero mediante el robo y la intimidación y podría constituir una fuente de excitación. Es esencial para que las pandillas organizadas ordenen los mercados de drogas locales (11). La violencia pandilleril representa un importante problema de salud pública. Los miembros de las pandillas no solamente comprometen a las instituciones de justicia penal (1), sino también al sistema de atención a la salud, a través de múltiples puntos de ingreso, en particular los servicios de traumatología (2). Hasta donde sabemos, no existen investigaciones previas que hayan estudiado si la violencia

pandilleril se relaciona con la morbilidad psiquiátrica (además del abuso de sustancias) o si genera cargas sobre los servicios de salud mental. Los estudios epidemiológicos han demostrado que la morbilidad psiquiátrica se asocia con el comportamiento violento (12–15), aunque los mecanismos implicados son complejos y no se comprenden cabalmente. Además de la violencia hacia los demás, la violencia pandilleril es capaz de ocasionar elevados niveles de victimización traumática y temor a la violencia (16).

A través de su violencia, los miembros de las pandillas se ven potencialmente expuestos a múltiples factores de riesgo de morbilidad psiquiátrica. Nuestro objetivo en el presente estudio consistió en investigar las asociaciones entre la pertenencia a pandillas, el comportamiento violento y la morbilidad psiquiátrica en una muestra representativa de hombres jóvenes a nivel nacional e identificar los factores que las explican. Examinamos los vínculos entre los comportamientos violentos, las actitudes hacia la violencia y las experiencias violentas, con un rango de trastornos mentales y la utilización de los servicios de atención a la salud mental. Con el fin de identificar los efectos específicos de la pertenencia a las pandillas, comparamos a miembros de pandillas con hombres jóvenes que eran violentos, pero que no pertenecían a ninguna banda.

Método

Recopilación de Datos

Realizamos la encuesta en 2011. Se basó en un muestreo de ubicaciones al azar, una forma avanzada de muestreo de cuotas que ha demostrado que

reduce los sesgos introducidos cuando los entrevistadores eligen una ubicación en la cual realizar el muestreo. Las unidades individuales de muestreo (zonas censales de 150 hogares cada una) fueron seleccionadas al azar dentro de las regiones británicas, en proporción con su población. La encuesta básica arrojó una muestra representativa de hombres jóvenes (18–34 años) de Inglaterra, Escocia y Gales. Además, se realizaron cuatro encuestas de refuerzo. Primero se seleccionó a jóvenes negros y de minorías étnicas procedentes de áreas con un 5% mínimo de habitantes negros y de minorías étnicas. En segundo término se eligió a jóvenes de los niveles sociales más bajos (grados D y E, según la definición de la Sociedad de Investigación de Mercados, con base en el jefe del hogar: trabajadores manuales semi-calificados, no calificados y ocasionales; así como pensionados y beneficiarios de la previsión social) procedentes de áreas en las cuales hubiese un mínimo de 30 hombres entre 18 y 64 años en dichos niveles sociales. Las encuestas de refuerzo finales se basaron en áreas de dos ubicaciones caracterizadas por la elevada pertenencia a pandillas de los habitantes, el distrito londinense de Hackney y el este de Glasgow, en Escocia. En cada tipo de encuesta se aplicaron los mismos principios de muestreo.

Para la presente encuesta se adaptó un cuestionario auto-aplicado experimental utilizado en una encuesta anterior. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los individuos que contestaron la encuesta. Los cuestionados respondieron en privado el cuestionario con papel y lápiz, y recibieron £5 por su participación.

Parámetros de la Encuesta

Se utilizó el Cuestionario de Escrutinio para la Psicosis (*Psychosis Screening Questionnaire*) (17) con el objeto de identificar a los participantes con psicosis; un escrutinio positivo fue aquel en el cual se cumplieran tres o más criterios. Las preguntas de la Entrevista Clínica Estructurada para el Cuestionario de Escrutinio para Trastornos de Personalidad del DSM-IV (*Structured Clinical Interview for DSM-IV Personality Disorders Screening Questionnaire*) (18) identificaron el trastorno de personalidad antisocial.

Se utilizó la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) (19) para definir la ansiedad y la depresión con base en una calificación ≥ 11 en la semana anterior. Se emplearon los puntajes ≥ 20 en la Prueba de Identificación de Trastornos por la Ingesta de Alcohol (*Alcohol Use Disorders Identification Test*) (20) y los puntajes ≥ 25 en la Prueba de Identificación de Trastornos por el Uso de Drogas (*Drug Use Disorders Identification Test*) (21) con el fin de identificar el alcoholismo o la drogadicción, respectivamente.

Se le preguntó a los participantes si alguna vez habían tratado de matarse deliberadamente. También se les preguntó si actualmente estaban tomando alguna medicación psicotrópica por prescripción médica, si habían consultado a un médico por problemas de salud mental en el transcurso de los últimos 12 meses, si alguna vez habían consultado a un psiquiatra o psicólogo, o si en alguna ocasión habían ingresado a un hospital psiquiátrico.

Pertenencia a Pandillas y Violencia

Todos los participantes fueron interrogados sobre su comportamiento violento, incluyendo si habían participado en “una riña, atacado o golpeado intencionalmente a alguien en los últimos cinco años” como se hizo en encuestas anteriores sobre violencia (13,15). Se buscó información sobre el número de incidentes violentos en que habían participado y sus actitudes hacia la violencia y sus experiencias con ella. Además se les preguntó, “¿Eres actualmente miembro de una pandilla?” Para su inclusión en el estudio, los miembros de pandillas tenían que confirmar su pertenencia a ellas y cumplir con una o más de las siguientes situaciones: actividades delincuenciales serias o fallos condenatorios, participación con amigos en actividades delincuenciales o participación en riñas entre pandillas durante los últimos cinco años.

Los participantes fueron divididos en tres grupos mutuamente excluyentes según su participación en hechos de violencia y su pertenencia a pandillas: 1) hombres no violentos — participantes que no reportaron comportamiento violento a lo largo de los últimos cinco años y ninguna pertenencia a pandillas; 2) hombres violentos — participantes que reportaron ejercer la violencia en los últimos cinco años, aunque sin pertenencia a pandillas ni participación en riñas entre pandillas; y 3) miembros de pandillas.

Análisis Estadístico

Inicialmente comparamos las características demográficas de los hombres no violentos, de los hombres violentos y de los miembros de pandillas utilizando regresiones logísticas con el fin de identificar potenciales factores de confusión. Se efectuaron tres análisis en que se comparó a los hombres no violentos con los hombres violentos, a los hombres no violentos con los miembros de pandillas y a los hombres violentos con los miembros de pandillas.

Se establecieron las diferencias entre los hombres no violentos, los hombres violentos y los miembros de pandillas con respecto a la psicopatología y la

utilización de servicios realizando análisis de regresión logística en los tres grupos comparativos. Se establecieron las tendencias lineales incorporando la pertenencia a grupos como variable ordinal. Se efectuaron tres análisis, como se hizo anteriormente, destinados a comparar a los hombres no violentos con los hombres violentos, a los hombres no violentos con los miembros de pandillas y a los hombres violentos con los miembros de pandillas.

Por último, investigamos si las asociaciones entre 1) la pertenencia a pandillas, 2) la violencia y 3) la psicopatología o la utilización de servicios se explicarían por las actitudes hacia la violencia, las experiencias de victimización y las características de los comportamientos violentos. Primero se identificaron las potenciales variables explicativas examinando su asociación con 1) la pertenencia a pandillas o la violencia y 2) la psicopatología o la utilización de servicios. Las variables fueron seleccionadas exclusivamente si ambas asociaciones resultaron significativas a un nivel alfa de 0.05 y después se incorporaron en un modelo ajustado, con la pertenencia a grupos como la variable independiente y la psicopatología o la utilización de servicios como la variable dependiente. Examinamos el porcentaje de reducción en los momios basales de cada trastorno mental y el tipo de utilización de servicios tras añadir cada una de las variables potencialmente explicativas en la siguiente ecuación: $(\beta_{\text{sin ajustar}} - \beta_{\text{ajustada}}) / \beta_{\text{sin ajustar}} \times 100$. En un modelo final se incorporaron simultáneamente todas las variables explicativas. Se utilizaron las comparaciones entre los coeficientes ajustados respecto a la basal y los coeficientes ajustados completamente a fin de estimar el grado en que la asociación entre la pertenencia a grupos y la psicopatología o la utilización de servicios respondían a la variable explicativa.

El tipo de encuesta fue incluido como covariable en todos los análisis con el objeto de controlar las diferencias entre las muestras. También utilizamos errores estándar robustos a fin de explicar las correlaciones entre las áreas encuestadas debido al agrupamiento dentro de los códigos postales. En todos los análisis se adoptó un nivel alfa de 0.05. Todos los análisis se realizaron en el programa Stata, versión 12 (StataCorp, College Station, Tex.).

Resultados

Demografía y Muestreo

La muestra ponderada incluyó a 4,664 hombres entre 18 y 34 años: 1,822 (39.1%) de la encuesta principal; 969 (20.8%) de la muestra de minorías étnicas; 555 (11.9%) de la muestra de hombres de clases sociales más bajas; 624 (13.4%) de Hackney y 694 (14.9%) del Este de Glasgow. De la muestra total, 3,285 (70.4%) no reportaron violencia alguna a lo largo de los últimos cinco años, 1,272 (27.3%) reportaron haber atacado a otra persona o la participación en una riña y 108 (2.1%) reportaron pertenecer actualmente a una pandilla.

En promedio, los hombres violentos eran más jóvenes que los no violentos, un mayor número nació en el R.U. y se encontraban desempleados, y una cantidad más reducida eran negros o del subcontinente indio. Asimismo, los miembros de pandillas eran más jóvenes que los hombres no violentos, con menos probabilidades de ser solteros y de no haber nacido en el R.U., y con más probabilidades de encontrarse desempleados, de ser negros y del subcontinente indio. En comparación con los individuos violentos que no pertenecían a pandillas, un inferior número de miembros de pandillas eran solteros y no habían nacido en el R.U., en tanto que el número de sujetos pertenecientes a minorías étnicas fue superior (Tabla 1).

Morbilidad Psiquiátrica y Utilización de Servicios

La Tabla 2 resume la morbilidad psiquiátrica y la utilización de servicios de los hombres no violentos, los hombres violentos y los miembros de pandillas. Los datos muestran un marcado gradiente: la morbilidad psiquiátrica y la utilización de servicios resultaron infrecuentes entre los hombres no violentos, pero aumentaron progresivamente de los hombres violentos que no pertenecían a pandillas a los miembros de pandillas. Dicho gradiente quedó confirmado en todos los resultados ($p < 0.001$) con excepción de la depresión.

Se utilizaron los tres conjuntos de análisis pareados con el objeto de explorar las relaciones con más detalle (Tabla 2). Los hombres violentos difirieron significativamente de los hombres no violentos en todos los parámetros de la psicopatología con excepción de la drogadicción y en todas las variables relacionadas con la utilización de servicios. Las diferencias entre los miembros de pandillas y los hombres no violentos por

TABLA 1. Características Demográficas de los Hombres Violentos y No Violentos y de los Miembros de Pandillas

Característica	Hombres No Violentos		Hombres Violentos		Miembros de Pandillas		Hombres Violentos Comparados con Hombres No Violentos		Miembros de Pandillas Comparados con Hombres No Violentos		Miembros de Pandillas Comparados con Hombres Violentos	
	N	%	N	%	N	%	Razón de Momios Ajustada		Razón de Momios Ajustada		Razón de Momios Ajustada	
							IC del 95%	IC del 95%	IC del 95%	IC del 95%		
No nacidos en el R.U.	520	16.1	102	8.1	5	4.6	0.76*	0.58, 0.99	0.15***	0.06, 0.38	0.19**	0.07, 0.51
Solteros	1,944	59.9	862	68.1	70	57.7	1.16	0.97, 1.39	0.45**	0.27, 0.74	0.38***	0.23, 0.65
Desempleados	1,128	35.1	542	43.8	51	50.4	1.23*	1.04, 1.45	1.96**	1.21, 3.16	1.59	0.97, 2.61
Origen étnico												
Blancos (referencia)	1,961	59.8	980	77.1	37	34.1						
Negros	473	14.4	135	10.6	53	49.3	0.62**	0.45, 0.85	9.81***	5.50, 17.48	15.9***	8.57, 29.50
Subcontinente indio	788	24.0	143	11.2	16	15.3	0.41***	0.29, 0.57	2.36*	1.15, 4.87	5.78***	2.71, 12.30
Otro	57	1.7	13	1.0	1	1.2	0.62	0.30, 1.28	2.3	0.52, 10.29	3.74	0.75, 18.75
Tipo de encuesta												
Principal (referencia)	1,228	37.4	575	45.2	19	17.8						
Minorías étnicas	786	23.9	175	13.8	8	7.9	0.85	0.58, 1.24	0.27*	0.10, 0.74	0.32*	0.11, 0.89
Clases sociales bajas	350	10.7	190	14.9	16	14.6	1.06	0.84, 1.33	2.41*	1.09, 5.33	2.28*	1.04, 5.01
Londres, Hackney	459	14.0	111	8.7	54	49.9	0.66*	0.48, 0.90	4.04**	1.83, 8.92	6.16***	2.86, 13.26
Este de Glasgow	462	14.1	221	17.4	11	9.8	0.83	0.63, 1.08	2.39	0.84, 6.82	2.89*	1.01, 8.25
	Media	DE	Media	DE	Media	DE						
Edad (años)	26.6	4.9	25.4	5.0	25.1	5.3	0.96***	0.94, 0.97	0.93**	0.88, 0.98	0.97	0.92, 1.02

*p < 0.05. **p < 0.01. ***p < 0.001.

lo que se refiere a la psicopatología y la utilización de servicios resultaron considerablemente superiores (Figura 1). Tras el ajuste, la depresión resultó significativamente menos prevalente entre los miembros de las pandillas y los hombres violentos. Los miembros de pandillas exhibieron significativamente menos probabilidades que los hombres violentos de deprimirse, aunque manifestaron niveles más elevados de otros trastornos mentales, con excepción de la psicosis y los trastornos de ansiedad. Asimismo, las probabilidades de que reportaran la utilización de todas las modalidades de servicios resultaron significativamente mayores con respecto a los hombres violentos (Tabla 2).

Actitudes Hacia la Violencia y la Victimización y Características del Comportamiento Violento

Los hombres violentos difirieron del grupo no violento de referencia en sus actitudes hacia la violencia y la victimización violenta, como lo muestra la Tabla 2. Sin embargo, se registraron superiores diferencias entre los miembros de las pandillas y los hombres no violentos. Los miembros de pandillas exhibieron probabilidades significativamente mayores que los hombres no violentos de haber sido víctimas de violencia y de temer la victimización violenta ulterior. Asimismo, mostraron más probabilidades de experimentar rumiaciones violentas y de encontrarse más dispuestos a actuar violentamente si se les faltaba al respeto. Dichas actitudes y experiencias también resultaron significativamente más probables en los miembros de pandillas que en los hombres violentos. Las características de la violencia entre los miembros de las pandillas también difirieron considerablemente de aquéllas en los hombres violentos que no pertenecían a pandillas. Los miembros de las pandillas reportaron incidentes significativamente más violentos y mayores probabilidades de haber sufrido fallos condenatorios previos por violencia, de reportar el uso de violencia instrumental y de sentirse excitados por la violencia (Tabla 2).

Explicación de los Vínculos Entre la Psicopatología, la Utilización de Servicios y la Violencia/Pertenencia a Pandillas

Los hombres violentos y los miembros de pandillas mostraron probabilidades significativamente superiores de reconocer actitudes positivas hacia la violencia, un incremento en la victimización violenta y características de violencia más severas (Tabla 2). Muchas de estas mismas variables se asociaron significativamente con la psicopatología

y la utilización de servicios (véase la Tabla S1 en el suplemento de datos que acompaña a la edición en línea de este artículo). En consecuencia, investigamos si las variables relativas a la violencia explicarían los elevados índices de psicopatología y utilización de servicios entre los hombres violentos y los miembros de pandillas.

La Tabla 3 presenta el cambio en los momios de la psicopatología y la utilización de servicios entre los hombres violentos tras dar cuenta de sus actitudes hacia la violencia y sus experiencias de victimización violenta (el porcentaje de cambio en los momios explicado por las mencionadas variables). Una vez que se dio cuenta de las rumiaciones violentas, el temor a la victimización y la victimización violenta, algunas de las relaciones previamente observadas entre los hombres violentos y la psicosis se redujeron considerablemente en magnitud y ya no fueron significativas. Estas mismas variables también explicaron la elevada probabilidad en dicho grupo de haber consultado a un psiquiatra o psicólogo y de haber sido admitidos en hospitales psiquiátricos. Sin embargo, estas reducciones no se observaron con algunos de los resultados clínicos: los trastornos de ansiedad, el alcoholismo, el trastorno de personalidad antisocial, el intento de suicidio, la consulta con un médico general y el uso de medicación psicotrópica se redujeron en cuanto a su magnitud, pero continuaron siendo significativos.

Se observó un patrón similar cuando se comparó a los miembros de las pandillas contra los hombres no violentos (Tabla 4), añadiendo el que la prevalencia discrepante de los trastornos de ansiedad también se explicó por las reflexiones violentas, el temor a la victimización y el ser víctima de violencia.

La comparación de los miembros de pandillas y los hombres violentos (véase las Tablas S2 y S3 en el suplemento de datos en línea) mostró que los índices más elevados de trastorno de personalidad antisocial, intento de suicidio, consulta con un psiquiatra o psicólogo y de hospitalización psiquiátrica quedaron sustancialmente explicados por sus actitudes positivas hacia la violencia, sus superiores experiencias de victimización y las características de su comportamiento violento.

Discusión

Observamos niveles excesivamente elevados de morbilidad psiquiátrica y la utilización asociada de servicios de salud entre los

TABLA 2. Asociaciones Independientes de la Violencia y la Pertenencia a Pandillas con la Morbilidad Psiquiátrica y la Utilización de Servicios^a

Parámetro	Hombres No Violentos		Hombres Violentos		Miembros de Pandillas		Hombres Violentos Comparados con Hombres No Violentos		Miembros de Pandillas Comparados con Hombres No Violentos		Miembros de Pandillas Comparados con Hombres Violentos	
	N	%	N	%	N	%	Razón de Momios		Razón de Momios		Razón de Momios	
							Ajustada	IC del 95%	Ajustada	IC del 95%	Ajustada	IC del 95%
Morbilidad psiquiátrica												
Psicosis ^b	25	0.8	61	4.9	26	25.1	2.94**	1.49, 5.78	4.16**	1.50, 11.59	1.42	0.54, 3.68
Ansiedad ^b	343	10.6	242	19.2	63	58.9	1.83***	1.39, 2.42	2.25*	1.09, 4.65	1.23	0.61, 2.45
Depresión ^b	303	9.4	107	8.5	21	19.7	0.65*	0.44, 0.97	0.18**	0.05, 0.63	0.27*	0.08, 0.89
Alcoholismo ^b	191	6.0	174	14.2	68	66.6	1.63**	1.14, 2.34	6.49***	3.04, 13.87	3.97***	1.90, 8.30
Drogadicción ^b	26	0.8	61	5.0	59	57.4	1.40	0.59, 3.33	12.71***	3.64, 44.37	9.06***	3.60, 22.83
Trastorno de personalidad antisocial ^b	117	3.6	359	29.2	86	85.8	8.84***	6.75, 11.58	57.39***	23.94, 137.62	6.49***	2.73, 15.43
Intento de suicidio ^c	94	2.9	121	9.7	35	34.2	3.32***	2.40, 4.60	13.09***	7.74, 22.16	3.94***	2.34, 6.63
Utilización de servicios psiquiátricos^c												
Consultó a un médico	213	6.6	144	11.4	28	27.1	1.91***	1.48, 2.48	4.31***	2.33, 7.96	2.25**	1.21, 4.18
Consultó a un psiquiatra o psicólogo	40	1.2	45	3.6	13	12.1	2.71***	1.65, 4.47	7.75***	3.51, 17.10	2.86**	1.29, 6.32
Hospitalización psiquiátrica	76	2.4	63	5.0	21	20.7	2.21***	1.48, 3.29	7.80***	3.66, 16.62	3.53***	1.67, 7.46
Medicación psicotrópica	95	3.0	77	6.3	16	15.9	2.04***	1.44, 2.89	5.00***	2.23, 11.22	2.45*	1.11, 5.41
Actitudes hacia la violencia^c												
Violento ante la falta de respeto	272	9.3	513	46.7	87	87.3	8.84***	7.18, 10.89	68.27***	29.81, 156.34	8.10***	3.65, 17.97
Rumiaciones violentas	98	3.1	202	17.0	68	70.1	5.49***	4.10, 7.36	61.76***	34.71, 109.88	12.63***	7.33, 21.75
Victimización violenta^c												
Temor a la victimización violenta	510	16.3	236	19.5	67	65.4	1.32**	1.08, 1.62	8.84***	5.00, 15.62	6.69***	3.78, 11.86
Victimización violenta	281	8.6	410	32.2	41	38.6	4.96***	4.03, 6.10	10.37***	6.17, 17.45	2.09**	1.25, 3.50
Características de la violencia^c												
Número de incidentes violentos												
0			0	0	10	10.0					4.70***	2.21, 20.00
1			238	23.1	1	0.9						
2			336	32.6	10	9.9						
≥ 3			456	44.3	80	79.1						
Fallo condenatorio previo por violencia			208	16.4	37	34.6					7.54***	3.99, 14.23
Se excita con la violencia			203	16.4	58	62.8					7.87***	4.39, 14.13
Violencia instrumental			122	9.7	77	72.7					21.80***	12.20, 38.96

^a Todos los intervalos de confianza del 95% se computaron utilizando errores estándar robustos a fin de explicar las correlaciones dentro de las áreas de la encuesta debido al agrupamiento dentro de los códigos postales.

^b Ajustados respecto a todos los demás resultados clínicos de morbilidad psiquiátrica, nacidos fuera del R.U., ser solteros, desempleo, origen étnico, edad, Índice de Carencias Múltiples (un parámetro relativo de carencias a nivel de áreas pequeñas en el Reino Unido), y tipo de encuesta.

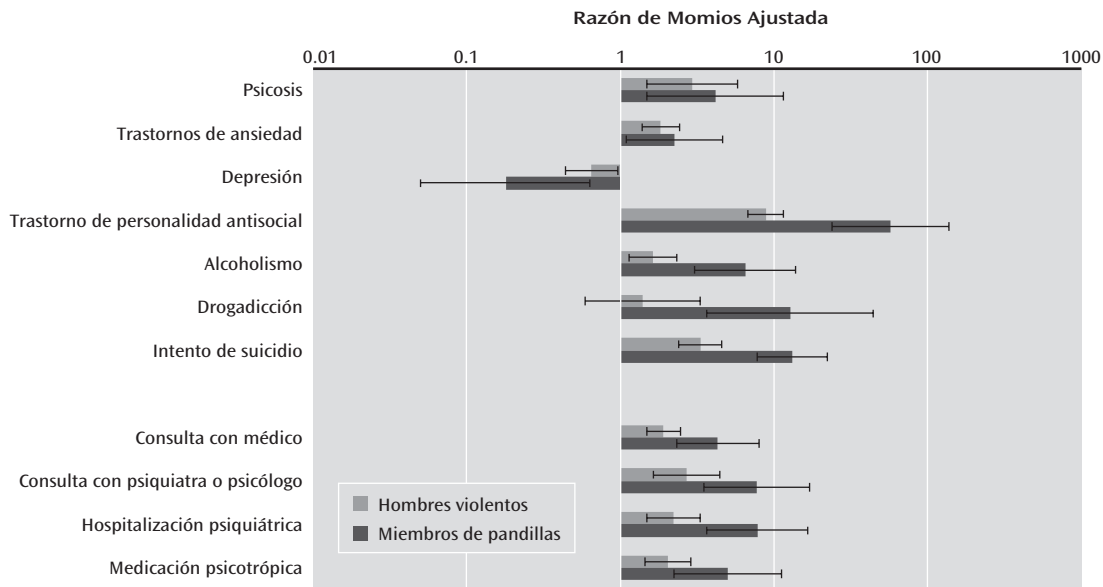
^c Ajustado respecto a nacidos fuera del R.U., ser solteros, desempleo, origen étnico, edad, Índice de Carencias Múltiples y tipo de encuesta.

* $p < 0.05$. ** $p < 0.01$. *** $p < 0.001$.

hombres británicos jóvenes que son miembros de pandillas. Las pandillas callejeras se concentran en las áreas urbanas centrales caracterizadas por carencias socioeconómicas, altos índices de criminalidad y múltiples problemas sociales (1). En Gran Bretaña, el 1% de los hombres entre 18 y 34 años son miembros de pandillas, en comparación con el 8.6% en el distrito londinense de Hackney, en donde uno de cada cinco hombres negros en dicho grupo etario reportaron pertenecer a pandillas. Nuestros hallazgos implican que los miembros de las pandillas hacen una importante contribución a la discapacidad en materia de salud mental y representan una carga sobre los servicios de atención a la salud mental en dichas áreas. Ello implica un relevante problema de salud pública que no se había reportado con anterioridad.

Observamos un marcado gradiente en el nivel de psicopatología en los tres grupos. En general, los trastornos mentales resultaron más prevalentes entre los hombres violentos y los miembros de pandillas que entre los hombres no violentos, y los dos grupos reportaron una utilización significativamente más elevada de servicios psiquiátricos. Sin embargo, la depresión fue *menos* prevalente entre los hombres violentos y los miembros de las pandillas. La violencia podría interpretarse como una de varias actividades de desplazamiento y de mecanismos para fortalecer la autoestima utilizados con el objeto de reducir los efectos nocivos de un ambiente negativo, incluyendo el maltrato infantil y el fracaso educativo (22). Sin embargo, tomando en cuenta que no podemos determinar la dirección de la asociación, resulta igualmente posible que los niveles más elevados de depresión hayan ocasionado una reducción de

FIGURA 1. Razones de Momios Ajustadas de Morbilidad Psiquiátrica y Utilización de Servicios en los Hombres Violentos y los Miembros de Pandillas Frente a los Hombres No Violentos como Grupo de Referencia^a



^a Las barras de error indican intervalos de confianza del 95

TABLA 3. Explicaciones de las Pruebas Sobre los Vínculos Entre la Pertenencia a Pandillas, la Violencia y la Psicopatología y la Utilización de Servicios: Hombres Violentos Comparados con Hombres No Violentos^a

Parámetro	Basal		Violentos Ante la Falta de Respeto			Rumiaciones Violentas		
	Razón de Momios	IC del 95%	Razón de Momios	IC del 95%	% ^b	Razón de Momios	IC del 95%	% ^b
Psicosis	2.94**	1.49–5.78	—	—	—	2.43*	1.19–4.98	18
Ansiedad	1.83***	1.39–2.42	—	—	—	1.79***	1.34–2.39	4
Depresión	0.65*	0.44–0.97	—	—	—	—	—	—
Alcoholismo	1.63**	1.14–2.34	—	—	—	1.56*	1.07–2.28	9
Trastorno de personalidad antisocial	8.84***	6.75–11.58	5.47***	4.01–7.45	22	7.50***	5.63–10.00	8
Intento de suicidio	3.32***	2.40–4.60	2.93***	1.94–4.43	10	2.74***	1.91–3.94	16
Consultó un médico	1.91***	1.48–2.48	—	—	—	—	—	—
Consultó un psiquiatra o psicólogo	2.71***	1.65–4.47	—	—	—	—	—	—
Hospitalización psiquiátrica	2.21***	1.48–3.29	—	—	—	1.81**	1.20–2.74	25
Medicación psicotrópica	2.04***	1.44–2.89	—	—	—	—	—	—

^a Todos los intervalos de confianza del 95% se computaron utilizando errores estándar robustos a fin de explicar las correlaciones dentro de las áreas de la encuesta debido al agrupamiento dentro de los códigos postales.

^b Porcentaje de cambio en el coeficiente beta (beta=log[razón de momios]) entre el modelo basal y el modelo ajustado final.

* $p < 0.05$. ** $p < 0.01$. *** $p < 0.001$.

la violencia porque los individuos deprimidos se inclinan menos a comportarse violentamente o son menos capaces de hacerlo.

Los hombres violentos no difirieron del grupo de referencia no violento con respecto a su prevalencia relativamente baja de drogadicción. Por contraste, más de la mitad de los miembros de pandillas dependían de las drogas. Ello no sorprende ante la extensa proporción de miembros de pandillas que participan activamente en la economía clandestina de las drogas.

Las asociaciones con el trastorno de personalidad antisocial no sorprendieron, en virtud de que la violencia antes de los 15 años que persiste hasta la edad adulta constituye un criterio para dicho diagnóstico. La frecuencia de la delincuencia y la violencia se incrementan durante el tiempo en que se pertenece a una pandilla (23). Es factible que las asociaciones con los intentos suicidas en el transcurso de la vida reflejen parcialmente otra morbilidad psiquiátrica, incluyendo los trastornos de ansiedad y la depresión. Sin embargo, también coinciden con la noción de que la violencia

impulsiva pudiera estar dirigida tanto hacia fuera como hacia adentro (24). La relación entre el alcoholismo y la violencia resulta sumamente compleja (25). Sin embargo, la ingesta intensa de alcohol constituye un aspecto ampliamente documentado de la vida de las pandillas (26) y un factor de riesgo sólidamente establecido del comportamiento violento.

Las altas prevalencias de trastornos de ansiedad y resultados positivos en el escrutinio de la psicosis entre los miembros de las pandillas resultaron inesperadas. Aunque la enfermedad psicótica y las hospitalizaciones psiquiátricas son más comunes en las áreas urbanas centrales, incluyendo aquellas que se caracterizan por violencia pandilleril, dichos factores podrían haber proporcionado apenas una explicación parcial. Este problema amerita una investigación más profunda.

Características de la Violencia

Los hombres jóvenes comúnmente reportan violencia y uno de cada tres integrantes de nuestra muestra representativa a nivel

TABLA 4. Explicaciones de las Pruebas Sobre el Vínculo Entre la Pertenencia a Pandillas, la Violencia y la Psicopatología y la Utilización de Servicios: Miembros de Pandillas Comparados con Hombres No Violentos^a

Parámetro	Basal		Violentos Ante la Falta de Respeto			Rumiaciones Violentas		
	Razón de Momios	IC del 95%	Razón de Momios	IC del 95%	% ^b	Razón de Momios	IC del 95%	% ^b
Psicosis	4.16**	1.50–11.59	—	—	—	3.46*	1.06–11.25	13
Ansiedad	2.25*	1.09–4.65	—	—	—	2.00	0.88–4.54	14
Depresión	0.18**	0.05–0.63	—	—	—	—	—	—
Alcoholismo	6.49***	3.04–13.87	—	—	—	5.05***	2.06–12.37	13
Drogadicción	12.71***	3.64–44.37	6.51**	1.81–23.38	26	10.76**	2.53–45.79	7
Trastorno de personalidad antisocial	57.39***	23.94–137.62	33.60***	11.98–94.28	13	45.26***	15.66–130.83	6
Intento de suicidio	13.09***	7.74–22.16	9.57***	5.10–17.98	12	5.92***	3.12–11.24	31
Consultó un médico	4.31***	2.33–7.96	—	—	—	—	—	—
Consultó un psiquiatra o psicólogo	7.75***	3.51–17.10	—	—	—	—	—	—
Hospitalización psiquiátrica	7.80***	3.66–16.62	—	—	—	5.60***	2.48–12.64	16
Medicación psicotrópica	5.00***	2.23–11.22	—	—	—	—	—	—

^a Todos los intervalos de confianza del 95% se computaron utilizando errores estándar robustos a fin de explicar las correlaciones dentro de las áreas de la encuesta debido al agrupamiento dentro de los códigos postales.

^b Porcentaje de cambio en el coeficiente beta (beta=log[razón de momios]) entre el modelo basal y el modelo ajustado final.

* $p < 0.05$. ** $p < 0.01$. *** $p < 0.001$.

Temor a la Victimización			Víctima de Violencia			Modelo Final		
Razón de Momios	IC del 95%	% ^b	Razón de Momios	IC del 95%	% ^b	Razón de Momios	IC del 95%	% ^b
2.91**	1.48–5.74	1	2.67**	1.34–5.32	9	2.04	0.99–4.21	34
1.76***	1.32–2.33	7	1.70***	1.28–2.26	12	1.58**	1.15–2.16	25
—	—	—	—	—	—	0.65*	0.44–0.97	0
—	—	—	—	—	—	1.56*	1.07–2.28	9
—	—	—	7.46***	5.65–9.85	8	4.43***	3.19–6.15	32
3.26***	2.33–4.55	2	2.47***	1.74–3.50	25	2.08**	1.34–3.23	39
—	—	—	1.56**	1.18–2.06	32	1.56**	1.18–2.06	32
2.44***	1.45–4.12	10	1.84*	1.08–3.16	39	1.70	0.98–2.97	47
1.95**	1.30–2.91	16	1.65*	1.05–2.58	37	1.28	0.80–2.07	69
1.81**	1.24–2.65	16	—	—	—	1.81**	1.24–2.65	16

Temor a la Victimización			Víctima de Violencia			Modelo Final		
Razón de Momios	IC del 95%	% ^b	Razón de Momios	IC del 95%	% ^b	Razón de Momios	IC del 95%	% ^b
3.83*	1.29–11.35	6	3.75*	1.29–10.85	7	2.77	0.76–10.14	28
1.66	0.76–3.62	38	2.15*	1.03–4.46	6	1.04	0.40–2.75	95
—	—	—	—	—	—	0.18***	0.05–0.63	0
—	—	—	—	—	—	5.05***	2.06–12.37	13
14.28***	4.24–48.13	–5	11.00***	3.24–37.36	6	5.46*	1.41–21.07	33
—	—	—	52.13***	21.80–124.64	2	22.64***	7.62–67.28	23
8.65***	4.97–15.04	16	8.90***	5.09–15.54	15	2.82*	1.25–6.34	60
—	—	—	3.25***	1.71–6.19	19	3.25***	1.71–6.19	19
3.61**	1.50–8.70	37	4.53***	1.96–10.51	26	2.26	0.92–5.52	60
3.42**	1.57–7.44	40	5.30***	2.38–11.80	19	1.96	0.78–4.92	67
2.73*	1.18–6.29	38	—	—	—	2.73*	1.18–6.29	38

nacional consignaron haber participado en una riña o haber atacado a alguien en los últimos cinco años. Consecuentemente, el temor a la victimización violenta resultó relativamente alto incluso entre los jóvenes británicos que no reportaron violencia. No obstante, se observaron índices significativamente altos de victimización violenta y temor a la victimización violenta entre los hombres violentos y todavía más altos entre los miembros de pandillas. Las rumiaciones violentas frecuentes y la propensión a reaccionar violentamente ante actos percibidos como faltas al respeto diferenciaron a los

hombres violentos de los no violentos, aunque el nivel más alto fue en los miembros de pandillas.

Hubo diferencias cuantitativas y cualitativas en la violencia de los miembros de pandillas y otros hombres violentos. La violencia instrumental (con un propósito determinado) constituyó una característica definitoria de la actividad pandilleril, al igual que la violencia reiterada. Asimismo, los miembros de pandillas exhibieron más probabilidades de reportar rumiaciones violentas, excitación a partir de la violencia y estar dispuestos a ser violentos ante la falta

de respeto. Consecuentemente, exhibieron superiores probabilidades de haber sufrido fallas judiciales condenatorias por violencia.

¿Podrían Explicarse las Asociaciones Con la Psicopatología y la Utilización de Servicios A Través de las Características de la Violencia?

Tomando en cuenta que los hombres violentos y los miembros de las pandillas exhibieron significativamente más probabilidades de manifestar actitudes positivas hacia la violencia, más experiencias violentas y temor a la victimización violenta, y que la violencia entre los miembros de las pandillas resultó cualitativamente diferente que la de los hombres violentos, investigamos si dichos factores explicarían el incremento en la morbilidad psiquiátrica y la utilización de servicios en los mencionados grupos. Descubrimos que ninguna de dichas variables explicó los elevados niveles de alcoholismo y drogadicción, trastorno de personalidad antisocial e intentos de suicidio ni los inferiores índices de depresión, lo cual indica que se explicarían por otras variables que no fueron medidas. Sin embargo, la combinación de rumiaciones violentas, experiencias de haber sido victimizados violentamente y temor a la victimización en el futuro explicó las asociaciones entre la pertenencia a pandillas y los trastornos de ansiedad y la psicosis. Los hombres violentos que no eran miembros de pandillas reportaron asimismo niveles significativamente más altos de trastornos de ansiedad. No obstante, en contraste con los miembros de pandillas, su ansiedad no se explicó por características violentas según se demostró en el caso de los miembros de las pandillas, lo cual sugiere que las causas de la ansiedad en los miembros de pandillas difieren de aquéllas de otros jóvenes violentos.

Los elevados niveles de consultas con psiquiatras o psicólogos entre los hombres violentos y los miembros de pandillas se explicaron por su temor a la victimización violenta y las experiencias que efectivamente habían vivido. Dichas variables, aunadas a las rumiaciones violentas, también explicaron sus elevados índices de admisión en hospitales psiquiátricos, lo cual apunta a la importancia de los traumas violentos al determinar la utilización de servicios. El trastorno de estrés postraumático (TEPT) constituye el resultado clínico psiquiátrico más frecuente ante la exposición a la violencia. Las encuestas epidemiológicas señalan que del 15% al 24% de aquellos expuestos desarrollarán TEPT y que el riesgo más alto se da tras un ataque violento (27). Es frecuente que ocurran síntomas psicóticos en el TEPT (28) y se han reportado de manera particularmente frecuente entre los veteranos de combates militares (29). Entre los síntomas adicionales se cuentan la ansiedad y el alcoholismo. Se ha sugerido que la pertenencia a pandillas incrementa el riesgo de estrés postraumático (30). Además, la combinación de TEPT y enfermedad psicótica se vincula con altos niveles de perturbación cognitiva, emocional y conductual, incluyendo rumiaciones y comportamientos violentos (31). Es probable que entre los miembros de las pandillas los altos niveles de trastornos de ansiedad y psicosis se explicaran por TEPT. Sin embargo, ello sólo explicaría parcialmente la elevada prevalencia de resultados positivos en los escrutinios de psicosis entre los miembros de pandillas. En el Reino Unido, es más probable que las hospitalizaciones psiquiátricas sean ocasionadas por psicosis que por TEPT. Las investigaciones posteriores deberán determinar si la elevada prevalencia de resultados positivos en los escrutinios para psicosis entre los miembros de las pandillas se habría explicado por la enfermedad psicótica o por TEPT severo con síntomas psicóticos.

Limitaciones

Nuestra encuesta contó con varias limitaciones, incluyendo la definición utilizada para determinar la pertenencia a las pandillas. Sin embargo, no se alcanzó un consenso sobre la definición debido a que las estructuras de las pandillas poseen considerable heterogeneidad. No obstante, incluimos tres de los cinco criterios de los organismos de justicia penal del R.U. (1) que pudieran abarcarse utilizando el auto-reporte y que comprenden de manera predominante a individuos

que deambulan por las calles y que se ven a sí mismos como un grupo discernible, participan en actividades delincuenciales o violentas, y que se encuentran en conflicto con pandillas similares. Sin embargo, como los participantes tenían entre 18 y 34 años y en el Reino Unido la edad promedio de pertenencia a las pandillas es de 15 años, será preciso considerar a los miembros de pandillas en el presente estudio como miembros “nucleares” que no han desistido al llegar a la adultez temprana. Se requieren estudios longitudinales a fin de investigar si la edad y el permanecer en la pandilla constituyeron factores clave en la determinación de nuestros hallazgos (32). Además, los estudios nacionales de vigilancia de las pandillas en EUA han observado tendencias longitudinales consistentes en un incremento de la prevalencia de pandilleros de 18 años y mayores.

El comportamiento violento en el curso de los cinco años anteriores también se evaluó mediante auto-reporte y no se incluyó información objetiva, como serían los datos sobre detenciones o fallos judiciales condenatorios. Es factible que el auto-reporte haya subestimado la verdadera prevalencia porque los comportamientos socialmente indeseables tienden a reportarse con menos frecuencia. Los diagnósticos también se derivaron de los cuestionarios de auto-reporte y no fueron confirmados mediante una entrevista clínica, aunque los instrumentos de auto-reporte se pueden comparar favorablemente con las evaluaciones de los médicos (33). Además, las prevalencias de trastornos mentales entre hombres jóvenes en dos encuestas realizadas anteriormente en Gran Bretaña (34,35) resultaron similares a las de los hombres no violentos en la presente encuesta.

Resultó difícil datar los episodios de trastornos mentales y no identificamos si los incidentes violentos se relacionaron con momentos en que había síntomas presentes. Sin embargo, el diseño basado en la comunidad y el extenso tamaño de la muestra nos permitió examinar las asociaciones entre diferentes categorías de trastornos mentales y de comportamiento violento, evitando de esta manera el sesgo de selección asociado con las muestras clínicas. Además, la dimensión de la muestra proporcionó la potencia estadística suficiente para poner a prueba modelos complejos y controlar respecto a factores de confusión derivados de las características demográficas y la comorbilidad.

Implicaciones

Nuestro estudio destaca un complejo problema de salud pública donde se intersecan la violencia, el abuso de sustancias y los problemas de salud mental entre los hombres jóvenes. Será preciso evaluar rutinariamente la pertenencia a pandillas y la participación en la violencia pandilleril en los hombres jóvenes que se presenten con morbilidad psiquiátrica en los servicios de atención a la salud en las áreas urbanas centrales con altos niveles de actividad pandilleril. El riesgo de recaída y el fracaso de las intervenciones son elevados entre aquéllos que regresan a las actividades pandilleriles y es necesario ayudar a los miembros de las pandillas a comprender los riesgos para su salud mental. La disposición a tomar represalias violentas ante la falta de respeto, la excitación a partir de la violencia y los beneficios de la violencia instrumental en el corto plazo dan lugar a ciclos ulteriores de violencia y riesgo de victimización violenta (36). Nuestro estudio sugiere que los mencionados factores pueden incrementar la ansiedad hasta un nivel que requiera tratamiento y aumentar el riesgo de síntomas psicóticos. El abuso de sustancias, aunque eleva temporalmente la excitación y reduce la ansiedad asociada, puede aumentar la ansiedad y los pensamientos paranoides en el largo plazo y verse acompañado de conductas adictivas adicionales (37).

Se requieren investigaciones adicionales sobre intervenciones efectivas destinadas a los miembros de pandillas con morbilidad psiquiátrica. Es probable que otros factores de riesgo que no se midieron en el presente estudio, pero a los cuales se ven expuestos los miembros de pandillas con más frecuencia contribuyan a la elevada prevalencia de la morbilidad psiquiátrica y la utilización de los servicios de atención de la salud; por ejemplo, la participación en la economía clandestina de las drogas y en la drogadicción, lo cual pudiera elevar

el riesgo de otros trastornos psiquiátricos independientemente de la participación en la violencia. No obstante, la victimización violenta y el temor a la violencia ulterior constituyeron explicaciones predominantes de los altos niveles de la utilización de servicios. La victimización violenta constituye un importante incentivo para dejar la pandilla (38), lo cual indica que los profesionales de la salud pueden tener una función esencial en ayudar a que los miembros de pandillas se desvinculen de las actividades pandilleriles.

Recibido el 10 de septiembre de 2012; revisión recibida el 19 de marzo de 2013; aceptado el 25 de abril de 2013 (doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12091188). De la Forensic Psychiatry Research Unit, Queen Mary University of London. Correspondencia: Dr. Coid (j.w.coid@qmul.ac.uk).

Ninguno de los autores reporta sostener relaciones financieras con intereses comerciales.

La encuesta fue financiada por el Maurice and Jacqueline Bennett Charitable Trust y el U.K. National Institute for Health Research (NIHR). Los Dres. Coid, Kallis, Keers y Ullrich recibieron apoyo a través de una Subvención de Programas para la Investigación Aplicada, programa RP-PG-0407-10500, del NIHR.

Referencias

- Government of the United Kingdom: Ending Gang and Youth Violence: A Cross-Government Report Including Further Evidence and Good Practice Case Studies. London, The Stationery Office, 2011
- Decker SH: Youth gangs and violent behaviour, in *The Cambridge Handbook of Violent Behavior and Aggression*. Edited by Flannery DJ, Vazsonyi A, Waldman ID. New York, Cambridge University Press, 2007, pp 388–402
- Thornberry TP, Freeman-Gallant A, Lizotte AJ, Krohn MD, Smith CA: Linked lives: the intergenerational transmission of antisocial behavior. *J Abnorm Child Psychol* 2003; 31:171–184
- Bullock K, Tilley N: Understanding and tackling gang violence. *Crime Prev Community Saf* 2008; 10:36–47
- Robinson PL, Boscardin WJ, George SM, Teklehaimanot S, Heslin KC, Bluthenthal RN: The effect of urban street gang densities on small area homicide incidence in a large metropolitan county, 1994–2002. *J Urban Health* 2009; 86:511–523
- Egley A, Howell J, Major AK: Recent patterns of gang problems in the United States: results from the 1996–2002 National Youth Gang Survey, in *American Youth Gangs at the Millennium*. Edited by Esbensen F-A, Tibbets SA, Gaines L. Prospect Heights, Ill, Waveland Press, 2004, pp 90–108
- Lynch JP: Trends in Juvenile Violence Offending: An Analysis of Victim Survey Data (Office of Juvenile Justice and Delinquency Bulletin). Washington, DC, US Department of Justice, Office of Justice Programs, 2002
- Laumann EO, Youm Y: Racial/ethnic group differences in the prevalence of sexually transmitted diseases in the United States: a network explanation. *Sex Transm Dis* 1999; 26:250–261
- Fagan J, Wilkinson DL, Davies G: Social contagion of violence, in *The Cambridge Handbook of Violent Behavior and Aggression*. Edited by Flannery DJ, Vazsonyi A, Waldman ID. New York, Cambridge University Press, 2007, pp 688–723
- Papachristos AV: Murder by structure: dominance relations and the social structure of gang homicide. *AJS* 2009; 115:74–128
- Howell JC, Decker SH: The Youth Gangs, Drugs, and Violence Connection (Juvenile Justice Bulletin). Washington, DC, Department of Justice, Office of Justice Programs, Office of Juvenile Justice and Delinquency Prevention, 1999
- Swanson JW, Holzer CE 3rd, Ganju VK, Jono RT: Violence and psychiatric disorder in the community: evidence from the Epidemiologic Catchment Area surveys. *Hosp Community Psychiatry* 1990; 41:761–770
- Stueve A, Link BG: Violence and psychiatric disorders: results from an epidemiological study of young adults in Israel. *Psychiatr Q* 1997; 68:327–342
- Corrigan PW, Watson AC: Findings from the National Comorbidity Survey on the frequency of violent behavior in individuals with psychiatric disorders. *Psychiatry Res* 2005; 136:153–162
- Coid J, Yang M, Roberts A, Ullrich S, Moran P, Bebbington P, Brugha T, Jenkins R, Farrell M, Lewis G, Singleton N: Violence and psychiatric morbidity in a national household population: a report from the British Household Survey. *Am J Epidemiol* 2006; 164:1199–1208
- Taylor TJ, Freng A, Esbensen F-A, Peterson D: Youth gang membership and serious violent victimization: the importance of lifestyles and routine activities. *J Interpers Violence* 2008; 23:1441–1464
- Bebbington PE, Nayan T: The Psychosis Screening Questionnaire. *Int J Methods Psychiatr Res* 1995; 5:11–19
- Ullrich S, Deasy D, Smith J, Johnson B, Clarke M, Broughton N, Coid J: Detecting personality disorders in the prison population of England and Wales: comparing case identification using the SCID-II screen and the SCID-II clinical interview. *J Forensic Psychiatry Psychol* 2008; 19:301–322
- Zigmond AS, Snaith RP: The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67:361–370
- Babor TF, Higgins-Bridle JC, Saunders JB, Monteiro M: *The Alcohol Use Disorders Identification Test*, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2001
- Berman AH, Bergman H, Palmstierna T, Schlyter F: Evaluation of the Drug Use Disorders Identification Test (DUDIT) in criminal justice and detoxification settings and in a Swedish population sample. *Eur Addict Res* 2005; 11:22–31
- Heitmeyer W, Anhut R: Disintegration, recognition, and violence: a theoretical perspective. *New Dir Youth Dev* 2008; 119:25–37
- Farrington DP, Loeber R: Epidemiology of juvenile violence. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2000; 9:733–748
- Dawes MA, Mathias CW, Richard DM, Hill-Kapturczak N, Dougherty DM: Adolescent suicidal behaviour and substance use: developmental mechanisms. *Subst Abuse* 2008; 2:13–28
- White HR: Alcohol, illicit drugs, and violence, in *Handbook of Antisocial Behavior*. Edited by Stoff DM, Breiling J, Maser JD. New York, John Wiley, 1997, pp 511–523
- Hunt GP, Laidler KJ: Alcohol and violence in the lives of gang members. *Alcohol Res Health* 2001; 25:66–71
- Wilcox HC, Storr CL, Breslau N: Posttraumatic stress disorder and suicide attempts in a community sample of urban American young adults. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66:305–311
- Braakman MH, Kortmann FA, van den Brink W: Validity of “post-traumatic stress disorder with secondary psychotic features”: a review of the evidence. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119:15–24
- David D, Kutcher GS, Jackson EI, Mellman TA: Psychotic symptoms in combat-related posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:29–32
- Li X, Stanton B, Pack R, Harris C, Cottrell L, Burns J: Risk and protective factors associated with gang involvement among urban African American adolescents. *Youth Soc* 2002; 34:172–194
- Sautter FJ, Brailey K, Uddo MM, Hamilton MF, Beard MG, Borges AH: PTSD and comorbid psychotic disorder: comparison with veterans diagnosed with PTSD or psychotic disorder. *J Trauma Stress* 1999; 12:73–88
- Silver E: Understanding the relationship between mental disorder and violence: the need for a criminological perspective. *Law Hum Behav* 2006; 30:685–706
- Witcher HU, Ustün TB, Kessler RC: Diagnosing mental disorders in the community: a difference that matters? *Psychol Med* 1999; 29:1021–1027
- Singleton N, Bumpstead R, O'Brien M, Lee A, Meltzer H: *Psychiatric Morbidity Among Adults Living in Private Households*. London, The Stationery Office, 2001
- McManus S, Meltzer H, Brugha T, Bebbington P, Jenkins R: *Adult Psychiatric Morbidity in England, 2007: Results of a Household Survey*. Leeds, National Centre for Social Research/NHS Information Centre, 2009
- Curry GD, Decker SH: *Confronting Gangs: Crime and Communities*. Los Angeles, Roxbury Press, 2003
- Schneider S, Peters J, Bromberg U, Brassen S, Miedl SF, Banaschewski T, Barker GJ, Conrod P, Flor H, Garavan H, Heinz A, Ittermann B, Lathrop M, Loth E, Mann K, Martinot JL, Nees F, Paus T, Rietschel M, Robbins TW, Smolka MN, Spanagel R, Ströhle A, Struve M, Schumann G, Büchel C; IMAGEN Consortium: Risk taking and the adolescent reward system: a potential common link to substance abuse. *Am J Psychiatry* 2012; 169:39–46
- Decker SH, Lavritsen JL: Leaving the gang, in *Gangs in America III*. Edited by Huff CR. Thousand Oaks, Calif, Sage Publications, 2002, pp 51–70

Activación Tálamo-Cortical y Conectividad Durante la Preparación Para la Respuesta en Adultos Con TDAH

Suzanne M. Clerkin, Ph.D., M.S.C.R.

Kurt P. Schulz, Ph.D.

Olga G. Berwid, Ph.D.

Jin Fan, Ph.D.

Jeffrey H. Newcorn, M.D.

Cheuk Y. Tang, Ph.D.

Jeffrey M. Halperin, Ph.D.

Objetivo: Se ha postulado que los correlatos neuronales de los procesos generados por estímulos, como la preparación para la respuesta, están asociados con el inicio del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), en tanto que se distinguen de los mecanismos neurales asociados con la recuperación. Los autores sometieron a prueba esta hipótesis en adultos con TDAH en remisión o persistente.

Método: Se efectuó un seguimiento longitudinal a 38 adultos jóvenes que fueron diagnosticados en la niñez con TDAH de tipo combinado (probandos) y 32 sujetos de comparación cuidadosamente pareados y se les realizó una IRM funcional mientras llevaban a cabo una tarea señalizada con tiempo de reacción relacionada con un evento. Los probandos se caracterizaron como individuos con TDAH persistente o en remisión. Las diferencias respecto a la activación tálamo-cortical y la conectividad funcional durante la preparación de la respuesta entre los sujetos de comparación, los probandos con TDAH persistente y aquéllos con TDAH en remisión se evaluaron mediante el contraste de la activación neural y la conectividad funcional durante los eventos señalizados o no señalizados.

Resultados: Los probandos mostraron una menor activación relacionada con la señal que los sujetos

de comparación en el tálamo, la corteza cingulada anterior, el área motora suplementaria, el lóbulo parietal inferior y la corteza prefrontal dorsolateral, a pesar de presentar patrones generales de activación similares. No hubo diferencias respecto a la activación entre los individuos en el grupo con TDAH en remisión y aquéllos en el grupo con TDAH persistente en ninguna de las regiones sobre las que se formularon hipótesis. Sin embargo, la conectividad funcional relacionada con la señal entre el tálamo derecho y el tronco cerebral fue mayor en los sujetos de comparación frente a los probandos y la conectividad relacionada con la señal fue mayor entre el tálamo derecho y las regiones prefrontales en individuos con TDAH en remisión en relación con aquéllos con TDAH persistente.

Conclusiones: Se presentó una reducción en la activación tálamo-cortical durante la preparación para la respuesta en los adultos diagnosticados con TDAH en la niñez, independientemente de la remisión de los síntomas en la edad adulta, y podría ser generada en parte por una coordinación menos funcional entre el tronco cerebral y el tálamo. Una mayor integración funcional de la red tálamo-cortical podría equivaler a la recuperación sintomatológica.

(*Am J Psychiatry* 2013; 170:1011-1019)

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es un trastorno prevalente del desarrollo neurológico caracterizado por una falta de atención inapropiada para la edad y por hiperactividad/impulsividad. Hasta un 65% de los niños que fueron diagnosticados con TDAH seguirán mostrando niveles variables de síntomas de TDAH en la adultez (1), con un deterioro funcional (2) y cognitivo (3) significativo. Sin embargo, se conoce poco acerca de los mecanismos neurales que determinan la persistencia o la remisión del TDAH en la edad adulta y de los correlatos neurales de los déficits cognitivos que persisten a pesar de la remisión de la sintomatología (4). Una teoría sobre el desarrollo neurológico en relación con el TDAH postula que los procesos ascendentes que se desarrollan precozmente, tal como la preparación para la respuesta producida por un estímulo, juegan un papel primordial en el inicio del TDAH. Se ha propuesto la hipótesis de que estos déficits potencialmente causales son diferentes de los mecanismos de recuperación y, como tales, deberían permanecer relativamente estáticos a lo largo del tiempo (4).

La preparación para la respuesta generada por un estímulo abarca múltiples procesos neurocognitivos que permiten dar respuestas conductuales rápidas y apropiadas a las tareas, incluyendo la asignación de la atención, el mantenimiento de la tarea definida y la planeación motora. Estos procesos están mediados por una red tálamo-cortical que incluye el tálamo, el cuerpo estriado, la corteza cingulada anterior, el área motora suplementaria y la corteza prefrontal dorsolateral (5-7). Una preparación insuficiente de la respuesta se

manifiesta conductualmente como un tiempo de reacción lento y variable en diversas tareas tanto en niños (8) como en adultos (9) con TDAH y se ha asociado con un incremento en la activación del área motora presuplementaria y una activación prefrontal reducida en niños con TDAH (10). Los niños con TDAH también han mostrado una reducción en la activación de la corteza cingulada anterior, el putamen y la corteza motora suplementaria en respuesta a señales que apuntan hacia metas inminentes (11,12) y un decremento en la activación del tálamo, del ganglio basal y de la corteza parietal durante la asignación de atención (13,14). Los adultos con TDAH a quienes se ha dado un seguimiento prospectivo han mostrado una menor activación de la corteza prefrontal dorsolateral durante la asignación de la atención y una menor actividad del tálamo durante las tareas motoras simples (15,16). También se han reportado anomalías volumétricas en las regiones tálamo-corticales tanto en niños (17,18) como en adultos con TDAH (19,20), independientemente del estatus diagnóstico actual de los adultos diagnosticados con TDAH en la niñez (21). Se necesitan comparaciones similares de la función cerebral entre los adultos con y sin diagnósticos vigentes de TDAH a quienes se ha dado seguimiento prospectivo para dilucidar plenamente el papel de los déficits en la preparación de la respuesta, en la persistencia o remisión del TDAH.

Si los déficits en la preparación de la respuesta están asociados con el inicio del TDAH y son diferentes de los procesos neurales que subyacen al proceso de recuperación sintomática, tales déficits

deberían estar presentes en los adultos, independientemente de la remisión de los síntomas (4). Sin embargo, es posible que el desarrollo prolongado de la corteza prefrontal contribuya tanto a la remisión del TDAH como a un incremento en el control descendente de la preparación de la respuesta (4). Utilizamos una imagen por resonancia magnética funcional (IRMf) con una tarea señalizada con tiempo de reacción (5) para someter a prueba estas hipótesis en una muestra de adultos diagnosticados en la niñez con TDAH de tipo combinado a quienes se dio seguimiento prospectivo y en sujetos de comparación bien homologados sin antecedentes de TDAH. La muestra prospectiva permitió comparar individuos con TDAH en la niñez que presentaban una remisión sustancial de los síntomas contra aquéllos con TDAH persistente. Predijimos que los adultos con diagnóstico de TDAH en la niñez mostrarían menos activación que los sujetos de comparación a lo largo del sistema tálamo-cortical, incluyendo el tálamo, el cuerpo estriado, el lóbulo parietal, la corteza cingulada anterior y el área motora suplementaria. También predijimos que el incremento en el control descendente de la preparación de la respuesta estaría asociado con la remisión del TDAH, como se evidencia por la mayor activación de la corteza prefrontal dorsolateral en individuos con TDAH en remisión frente a aquéllos con TDAH persistente. Finalmente, se llevaron a cabo análisis exploratorios utilizando interacciones psicofisiológicas para poner a prueba la conectividad funcional dentro de la red tálamo-cortical durante la presencia o ausencia de señales en los sujetos de comparación y los probandos, así como en individuos con TDAH en remisión o persistente.

Método

Participantes

Los probandos provenían de una muestra de 169 niños diagnosticados con TDAH de tipo combinado entre 1990 y 1997 cuando tenían entre 7 – 11 años (edad promedio, 9.08 años [DE = 1.38]). Todos los niños presentaban síntomas elevados de TDAH en la escuela con base en la Escala de Evaluación IOWA de Conners para Maestros (22). El estatus psiquiátrico se confirmó con el Programa de Entrevista Diagnóstica para Niños (23). Los criterios de exclusión fueron enfermedad médica crónica; trastorno neurológico; diagnóstico de esquizofrenia, de trastorno del espectro autista o trastorno de tic crónico; escala completa de IQ < 70 y no hablar inglés. Sesenta probandos se reevaluaron en la edad adulta y 38 (63%, 32 hombres) proporcionaron datos utilizables del estudio imagenológico (edad promedio, 24.38 años [DE = 2.40]). Aquéllos que no proveyeron datos utilizables del estudio imagenológico se excluyeron como resultado de haber perdido la sesión del estudio de imagen (N = 2), por claustrofobia (N = 6), desempeño deficiente (N = 3), metal dentro del cuerpo (N = 3), anomalía cerebral estructural (N = 3), análisis toxicológico positivo (N = 1) o no haber dentro del escáner (N = 4).

No se encontraron diferencias significativas respecto a la escala completa de IQ en la niñez, la edad, la raza o las tasas de trastornos negativista-desafiante, de conducta o del estado de ánimo entre la muestra original y aquéllos evaluados en la adultez; una proporción mayor de individuos no examinados en la edad adulta tuvo trastornos de ansiedad en la niñez. De aquéllos con datos imagenológicos utilizables, 18 (47%) cumplían con los criterios del trastorno negativista-desafiante en la niñez y cuatro (10%) cumplían con los criterios del trastorno de la conducta en la niñez.

El grupo de comparación se reclutó durante un estudio de seguimiento de adolescentes. Los sujetos de comparación no tenían historia de TDAH en la niñez y no más de tres síntomas de falta de atención o de hiperactividad/impulsividad reportados por los padres en el Programa de Entrevista Diagnóstica para Niños. Otros trastornos psiquiátricos que se permitieron en la muestra original de TDAH no constituyeron criterios de exclusión. De los 85 sujetos de comparación adolescentes originales, 46 fueron reevaluados clínicamente en la edad adulta y 32 (68%, 27 hombres) proporcionaron datos de imagen utilizables (edad promedio, 24.38 años [DE = 2.40]). Los 14 individuos que no proporcionaron datos de imagen utilizables se excluyeron como resultado de haber sido diagnosticados en la adultez con TDAH inespecífico (N = 3), psicosis (N = 1), claustrofobia (N = 4), desempeño deficiente (N = 2), anomalía cerebral estructural (N = 2), análisis toxicológico positivo (N = 1) o no haber dentro del escáner (N = 1).

La valoración adulta tuvo lugar, en promedio, 15.58 años (DE = 2.17) después de la evaluación inicial de los probandos. El estudio fue aprobado por los comités de revisión institucionales de las organizaciones que tomaron parte. Se obtuvo por escrito el consentimiento informado de los participantes y se les compensó por su tiempo y gastos de viaje. El estatus psiquiátrico se evaluó con la Entrevista Clínica Estructurada para Trastornos del Eje I del DSM-IV (24), complementada con una entrevista semiestructurada compuesta por los 18 síntomas del TDAH del DSM-IV. Las pautas para la entrevista se adaptaron del Programa para Trastornos Afectivos y Esquizofrenia para Niños en Edad Escolar (25) y la Entrevista Diagnóstica de TDAH para Adultos según el DSM-IV de Conners (26). La entrevista adaptada mostró una sólida consistencia interna en nuestra muestra ($\alpha = 0.92$). Los probandos confirmaron un rango de 0 a 17 síntomas vigentes de TDAH (media = 6.18, DE = 4.63).

Con base en el estatus grupal en la niñez y la confirmación de síntomas en la edad adulta, clasificamos a los participantes en tres grupos: sujetos de comparación sin TDAH, individuos con TDAH persistente e individuos con TDAH en remisión. Los sujetos de comparación no tenían antecedentes de TDAH en la niñez, confirmaban no más de tres síntomas de falta de atención o hiperactividad/impulsividad en la adultez y no exhibían más de cinco síntomas. Los individuos con TDAH persistente cumplieron con los criterios del DSM-IV para TDAH de tipo combinado en la niñez, cumplieron los criterios del DSM-IV para TDAH (cualquier subtipo incluyendo el inespecífico) durante la edad adulta y confirmaron por lo menos tres síntomas de falta de atención y tres de hiperactividad/impulsividad durante la adultez. Los individuos con TDAH en remisión cumplieron con los criterios para TDAH de tipo combinado en la niñez, confirmaron no más de tres síntomas de falta de atención o de hiperactividad/impulsividad en la edad adulta y mostraban no más de cinco síntomas. Diecinueve (50%) probandos se clasificaron con TDAH en remisión y 16 (42%) con TDAH persistente. Tres probandos (8%) no cumplieron con los criterios ni para el grupo de TDAH en remisión ni para el de TDAH persistente y se excluyeron de los análisis. De los 16 con TDAH persistente, cinco (31%) tenían TDAH de tipo combinado, seis (38%) tenían TDAH de tipo inatento, uno (6%) tenía TDAH de tipo hiperactivo/impulsivo y cuatro (25%) tenía TDAH inespecífico. Los grupos no difirieron en cuanto a la prevalencia de otros trastornos, excepto a la de los trastornos de ansiedad, lo cual se explicó por más fobias simples en el grupo con TDAH persistente. Los sujetos de comparación tuvieron un estatus socioeconómico promedio significativamente más alto (27) que los probandos, mientras que los individuos con TDAH en remisión y aquéllos con TDAH persistente no difirieron con respecto al estatus socioeconómico. Las características de la muestra final se resumen en la Tabla 1.

Veinticinco probandos tenían antecedentes de tratamiento con psicoestimulantes. La duración de la terapéutica no difirió significativamente entre los grupos con TDAH en remisión (media = 2.61 años, DE = 2.78) y con TDAH persistente (media = 4.78 años, DE = 4.19); sin embargo, menos individuos con TDAH en remisión (N = 9; 47.0%) en relación con el TDAH persistente (N = 13; 81.3%) recibieron tratamiento ($\chi^2 = 4.27$, $p = 0.04$). Dos individuos con TDAH persistente estaban tomando psicoestimulantes al momento del estudio, pero se abstuvieron del tratamiento durante por lo menos 48 horas antes del estudio de imagen.

Los resultados positivos de la toxicología en orina para anfetaminas, opiáceos, y cocaína fueron motivo de exclusión. Los individuos se abstuvieron del uso de marihuana durante por lo menos 24 horas antes de la prueba imagenológica. Veintinueve participantes (12 sujetos de comparación y 17 probandos) tuvieron resultados positivos para la marihuana. Entre éstos, 12 reportaron que su último uso de marihuana tuvo lugar 24 horas antes de la prueba, 12 reportaron que su último uso de marihuana había sido 2 – 4 días antes de la prueba y cinco reportaron que su último uso de marihuana ocurrió 10 o más días antes de la prueba de imagen. Los patrones de uso de marihuana no difirieron entre los grupos ($\chi^2 = 7.62$, $p = 0.47$).

Procedimientos

Paradigma de tiempo de reacción señalizado. La tarea señalizada con tiempo de reacción (5) fue un paradigma relacionado con el evento consistente en cuatro corridas de 300 segundos que iniciaron y concluyeron con una cruz de fijación de 30 segundos, que fungía como una medida basal. Cada bloque contenía una serie de 120 letras, incluyendo 24 dianas ("X"), la mitad de las cuales iba precedida por una señal ("A"). La otra mitad de las dianas estuvo precedida por una letra que no constituía una señal ("B" a "H"), lo cual produjo un total de 48 blancos señalizados y 48 blancos sin señalizar a lo largo de todas las corridas. A las señales siempre siguió una diana. La tarea no incluyó pruebas en blanco o parciales, pues se ha demostrado que cambian la relación señal-diana y atenúan el efecto de las señales sobre la actividad neural (6). La tarea segregó temporalmente el efecto neural de las señales de advertencia y las dianas. Los estímulos se presentaron

TABLA 1. Características Clínicas y Demográficas en un Estudio de Activación Tálamo-Cortical y Conectividad Durante la Preparación de la Respuesta en TDAH

Característica	Sujetos de Comparación (N = 32)		TDAH (N = 35)			TDAH en Remisión (N = 19)		TDAH Persistente (N = 16)		
	Media	DE	Media	DE	p	Media	DE	Media	DE	p
Edad	24.38	2.40	24.60	2.04	0.68	24.74	2.10	24.44	2.02	0.66
Escala completa de IQ	102.81	15.78	96.94	16.15	0.13	98.53	16.68	95.06	15.83	0.51
Estatus socioeconómico	50.28	14.13	42.46	16.94	0.05	43.53	15.22	41.19	19.21	0.69
Entrevista Diagnóstica de TDAH para Adultos según el DSM-IV de Conners (número de síntomas)										
De falta de atención	45.09	8.37	55.42	12.65	< 0.001	49.29	11.54	61.94	10.55	< 0.01
De hiperactividad/impulsividad	42.78	6.23	52.61	12.50	< 0.001	45.65	9.43	60.00	11.18	< 0.001
Total de síntomas de TDAH	43.41	7.86	55.36	14.38	< 0.001	47.76	11.91	63.44	12.43	< 0.001
Entrevista semiestructurada de TDAH (número de síntomas)	0.81	1.26	6.26	4.82	< 0.001	2.52	1.84	10.69	3.16	< 0.01
	N	%	N	%	p	N	%	N	%	p
Hombres	27	84.4	29	82.9	0.83	17	89.5	12	75.0	0.51
Diestros	30	93.8	31	88.6	0.67	16	84.2	15	93.8	0.60
Raza					0.26					0.50
Caucásica	13	40.6	20	57.1		9	47.4	11	68.8	
Afro-americana	11	34.4	7	20.0		4	21.1	3	18.8	
Más de una raza	6	18.8	7	20.0		5	26.3	2	12.5	
Asiática	2	6.3	0	0		0	0	0	0	
Grupo étnico					0.24					0.88
Hispanico/latino	11	34.4	17	48.6		9	47.4	8	50.0	
Trastorno del estado de ánimo actual	4	12.5	8	22.9	0.27	3	15.8	5	31.3	0.42
Trastorno de ansiedad actual	8	25.0	8	22.9	0.83	1	5.3	7	43.8	0.01
Trastorno por consumo de sustancias actual	8	25.0	15	42.9	0.12	9	47.4	6	37.5	0.56

individualmente en la fijación durante 200 ms. El intervalo entre los estímulos se asignó pseudoaleatoriamente de 1,550 a 2,050 ms (media = 1,800 ms/bloque). Se indicó a los participantes que respondieran con el dedo índice derecho tan rápido como fuera posible a cada diana y se les dijo que algunas dianas estarían precedidas por una señal, la cual siempre vendría seguida por la diana. Los participantes practicaron con un bloque en una computadora de escritorio antes de la prueba imagenológica.

Adquisición de imágenes. Todos los participantes se sometieron a prueba en el mismo equipo para IRM dedicado a la cabeza 3.0-T Siemens Allegra (Siemens, Erlangen, Alemania). Se obtuvo un volumen anatómico del cerebro de alta resolución ponderado en T₂ en el plano axial con una secuencia turbo de pulsos espín-eco (TR = 4,050 ms, TE = 99 ms, ángulo de giro = 170°, campo de visión = 240 mm, matriz = 512 x 336, 40 cortes, grosor del corte = 4 mm, resolución en plano = 0.41 mm²). Las imágenes funcionales ponderadas en T₂ que representaban la señal BOLD (*blood-oxygen-level-dependent* – dependiente del nivel de oxígeno en sangre) se obtuvieron en las mismas 40 ubicaciones de los cortes que la imagen T₂ usando imágenes de gradiente eco-planar (TR = 2,500 ms, TE = 27 ms, ángulo de giro = 82°, matriz = 64 x 64, grosor del corte = 4 mm, intervalo = 4 mm, resolución en plano = 3.75 mm²). Las imágenes se obtuvieron con cortes ubicados paralelamente a la línea de la comisura anterior-comisura posterior. Los estímulos se proyectaron sobre una pantalla de retroproyección montada en la abertura central del cilindro del imán que se veía a través de un espejo en la bobina de cabeza.

Análisis estadístico

Desempeño. Se usaron análisis de varianza con diseños mixtos separados con el tipo de diana (señalizada o no señalizada) como un factor dentro de los sujetos y el grupo como un factor entre los sujetos para comparar las medidas del tiempo de la reacción y de la desviación estándar del tiempo de la reacción entre 1) los sujetos de comparación y los probandos y 2) los individuos con TDAH en remisión y persistente. Las diferencias entre grupos en cuanto a la tasa global de error y las tasas de errores de anticipación, comisión y omisión se evaluaron con pruebas *t*. Alfa se fijó en 0.05 para todos los análisis.

Neuroimágenes. Los datos de las imágenes se pre-procesaron y analizaron con SPM8 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, Londres, Reino Unido; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) implementado en una plataforma MATLAB (versión 13, Mathworks, Natick, Mass.). Cada serie temporal funcional se corrigió respecto al tiempo por cortes, se desplegaron y realinearon, se corrigió con la imagen estructural T₂, se normalizó según la plantilla del Instituto Neurológico de Montreal (MNI – *Montreal Neurological Institute*) y se suavizó espacialmente con un kernel gaussiano de 8 mm.

Para cada participante, los análisis de primer nivel se condujeron con un modelo lineal general para determinar la relación entre las señales BOLD relacionadas con el evento que se observaron y los regresores (o variables independientes) que representaban las respuestas neurales esperadas ante los eventos. Los regresores se crearon convolucionando un tren de funciones delta que representaban los eventos individuales de la prueba con la función de base predeterminada. Se incluyeron en el modelo los regresores que representaban señales, ausencia de señales (letras distintas a “A” y “X”) y dianas (“X”); si era necesario, los errores de anticipación (respuesta a la señal), de omisión (ausencia de respuesta frente a “X”) y de comisión también se incluyeron. Se consideraron seis parámetros de movimiento, creados durante la realineación, como variables sin interés. Un mapa de contraste para la señal menos la ausencia de señal se creó para cada participante y se incorporó en el análisis de nivel grupal.

La activación durante la preparación de la respuesta, definida por el contraste de la señal menos la ausencia de señal, se evaluó por separado para los sujetos de comparación y los probandos con pruebas *t* de una muestra. Las hipótesis *a priori* se examinaron con pruebas *t* de muestras independientes para comparar a: 1) los sujetos de comparación y los probandos y 2) los individuos con TDAH en remisión y persistente. Los mapas estadísticos por morfometría basada en vóxel resultantes se utilizaron como umbrales de significancia a una intensidad de altura de *p* < 0.01 y una extensión de 100 vóxeles con base en una simulación de Monte Carlo (28), que tomó en cuenta los parámetros de resolución de la imagen y el ancho completo de 8 mm a la mitad del máximo del parámetro de ventana y estableció que era necesaria una extensión de conglomerados de 100 vóxeles contiguos muestreados nuevamente (2 x 2 x 2 mm³) para corregir con respecto a las comparaciones de vóxeles múltiples a *p* < 0.01. A las coordenadas del MNI se les asignaron etiquetas anatómicas convirtiéndolas al sistema de Talairach y Tournoux (29).

Interacción psicofisiológica. La interacción psicofisiológica es un método basado en una regresión que pone a prueba las variaciones en la conectividad fisiológica entre las regiones cerebrales como función de los cambios en el contexto psicológico (30,31). Este análisis se llevó a cabo para cada participante con el fin de determinar la conectividad del tálamo derecho con todo el cerebro para eventos correctos señalizados y sin señalar. Se seleccionó el tálamo como una región semilla con base en la suposición de que la preparación de la respuesta impulsada por un estímulo es un proceso ascendente, en que el tálamo sirve como un punto crítico de entrada para la información en camino a la corteza. Además, seleccionamos el tálamo derecho como la semilla después de que nuestro análisis de los sujetos de comparación y de los probandos indicara una diferencia lateralizada hacia la derecha en cuanto a la activación del tálamo.

El volumen de interés de la semilla se definió como esferas con 8 mm de radio centradas en las máximas específicas de los sujetos que estuvieran dentro de los 4 mm de las máximas del grupo en el tálamo derecho (coordenadas: $x = 8$, $y = -12$, $z = 0$). El volumen de interés se restringió al tálamo usando una máscara derivada del Atlas Anatómico de Etiquetado Automático (aal.002) (32) y generado con la caja de herramientas del PickAtlas (33). La serie temporal del primer componente principal (*eigenvariate*) de la señal BOLD, ajustada para los efectos de interés, se extrajo del tálamo derecho (volumen promedio = 161 mm³).

Los datos de la serie temporal del primer componente principal (*eigenvariate*) del volumen semilla de interés se filtraron temporalmente y se corrigieron según la media como en un análisis de MPE (Mapeo Paramétrico Estadístico) convencional. Se utilizó la estimación bayesiana para deconvolucionar las series temporales de las señales BOLD con el fin de generar series temporales separadas de la señal neuronal para el volumen de interés con respecto a los eventos señalizados y no señalizados; así se generaron regresores que representaron las interacciones entre los factores psicológico y fisiológico, así como regresores separados que representaron los efectos principales del interés y de los cursos temporales basales para el tálamo derecho. Estos regresores se convolucionaron con desplazamiento hacia adelante con la función de la respuesta hemodinámica y luego se introdujeron en un modelo de regresión para eventos correctos con señalización y sin señalización para el tálamo derecho, junto con los seis parámetros de corrección del movimiento ingresados como eventos sin interés. Los mapas de contraste resultantes se introdujeron en pruebas *t* de una muestra de segundo nivel para evaluar la conectividad del tálamo derecho en los sujetos de comparación y los probandos, y se usaron pruebas *t* de muestras independientes para someter a prueba las diferencias en conectividad entre los sujetos de comparación y los probandos y entre los individuos con TDAH en remisión y aquellos con TDAH persistente.

Resultados

Desempeño

Los datos conductuales se presentan en la Tabla 2. El análisis del tiempo de reacción para los sujetos de comparación y los probandos reveló un efecto principal significativo del tipo de diana ($F = 857.72$, $gl = 1, 65$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.90$), pero no un efecto principal de grupo ($p = 0.12$, $\eta^2 = 0.03$) ni una interacción ($p = 0.15$, $\eta^2 = 0.002$). El análisis del tiempo de reacción para los individuos con TDAH en remisión y aquellos con TDAH persistente reveló un efecto principal significativo del tipo de diana ($F = 307.60$, $gl = 1, 33$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.90$), pero no un efecto principal de grupo ($p = 0.993$, $\eta^2 = 0.000002$) ni una interacción del tipo grupo-por-diana ($p = 0.25$, $\eta^2 = 0.004$). El análisis de la desviación estándar del tiempo de reacción para los sujetos de comparación y los probandos reveló un efecto principal significativo de grupo ($F = 5.69$, $gl = 1, 65$, $p < 0.02$, $\eta^2 = 0.01$), pero no un efecto principal del tipo de diana ($p = 0.08$, $\eta^2 = 0.46$) ni una interacción ($p = 0.08$, $\eta^2 = 0.05$). La comparación de la desviación estándar del tiempo de reacción para los individuos con TDAH en remisión y aquellos con TDAH persistente no reveló un efecto principal del tipo de diana ($p = 0.98$, $\eta^2 = 0.00002$), ni un efecto principal de grupo ($p = 0.07$, $\eta^2 = 0.002$), ni una interacción ($p = 0.73$, $\eta^2 = 0.004$). No se encontraron diferencias entre grupos significativas con respecto a los errores de comisión o de omisión.

Neuroimágenes

Los sujetos de comparación y los probandos mostraron patrones similares de activación tálamo-cortical durante la preparación de la respuesta (Figura 1; ver también la Tabla S1 en el suplemento de datos que acompaña la edición en línea de este artículo). En el caso de los sujetos de comparación, el conglomerado más grande de activación tuvo un pico en la corteza cingulada anterior (área de Brodmann [AB] 24) y se extendió al área motora suplementaria (AB 6), el putamen, el núcleo caudado y el tálamo. Los probandos tuvieron un conglomerado de activación grande con un pico en el área motora suplementaria (AB 6) que se extendió a la corteza cingulada anterior (AB 24) y un conglomerado de activación con un pico en el putamen que se extendió al tálamo. Los sujetos de comparación y los probandos también mostraron conglomerados superpuestos de activación relacionada con la señal bilateralmente en el lóbulo parietal inferior (AB 40), en regiones del lóbulo temporal y en el cerebelo, y ambos mostraron activación en la corteza prefrontal dorsolateral.

La comparación de los probandos y los sujetos de comparación reveló diferencias significativas en la activación relacionada con la señalización en varias regiones básicamente lateralizadas hacia la derecha (Tabla 3, Figura 1). Los sujetos de comparación tuvieron una mayor activación evocada por la señalización que los probandos en la corteza prefrontal dorsolateral (AB 9), el área motora suplementaria (AB 6), la corteza cingulada anterior (AB 24), el lóbulo parietal inferior (AB 40), el giro fusiforme (AB 37), el tálamo, el cuerpo estriado y el cerebelo. No hubo regiones de activación significativamente mayor para los probandos que para los sujetos de comparación. La comparación de individuos con TDAH persistente y de aquellos con TDAH en remisión no reveló diferencias significativas en la región tálamo-cortical acerca de las cuales se hubiese formulado la hipótesis de que estuvieran asociadas con la preparación de la respuesta. Sin embargo, hubo un conglomerado pequeño de mayor activación en la corteza insular posterior en el grupo con TDAH en remisión (Tabla 3).

Los sujetos de comparación y los probandos mostraron patrones diferentes de incremento de conectividad tálamo-cortical durante la señalización frente a la ausencia de señalización (ver Tabla S2 en el suplemento de datos en línea). Sin embargo, la única diferencia significativa entre los sujetos de comparación y los probandos fue una conectividad funcional mayor entre los primeros con respecto a la señalización en relación con la ausencia de señal entre el tálamo derecho y el tallo cerebral al nivel del puente de Varolio (Figura 2). Por contraste, los individuos con TDAH en remisión, comparados con aquellos con TDAH persistente, mostraron mayor conectividad con respecto a la señalización en relación con la ausencia de señal entre el tálamo derecho y varias áreas de la corteza prefrontal, incluyendo la corteza frontopolar bilateralmente (AB 10) y la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (AB 9/46) (Figura 2).

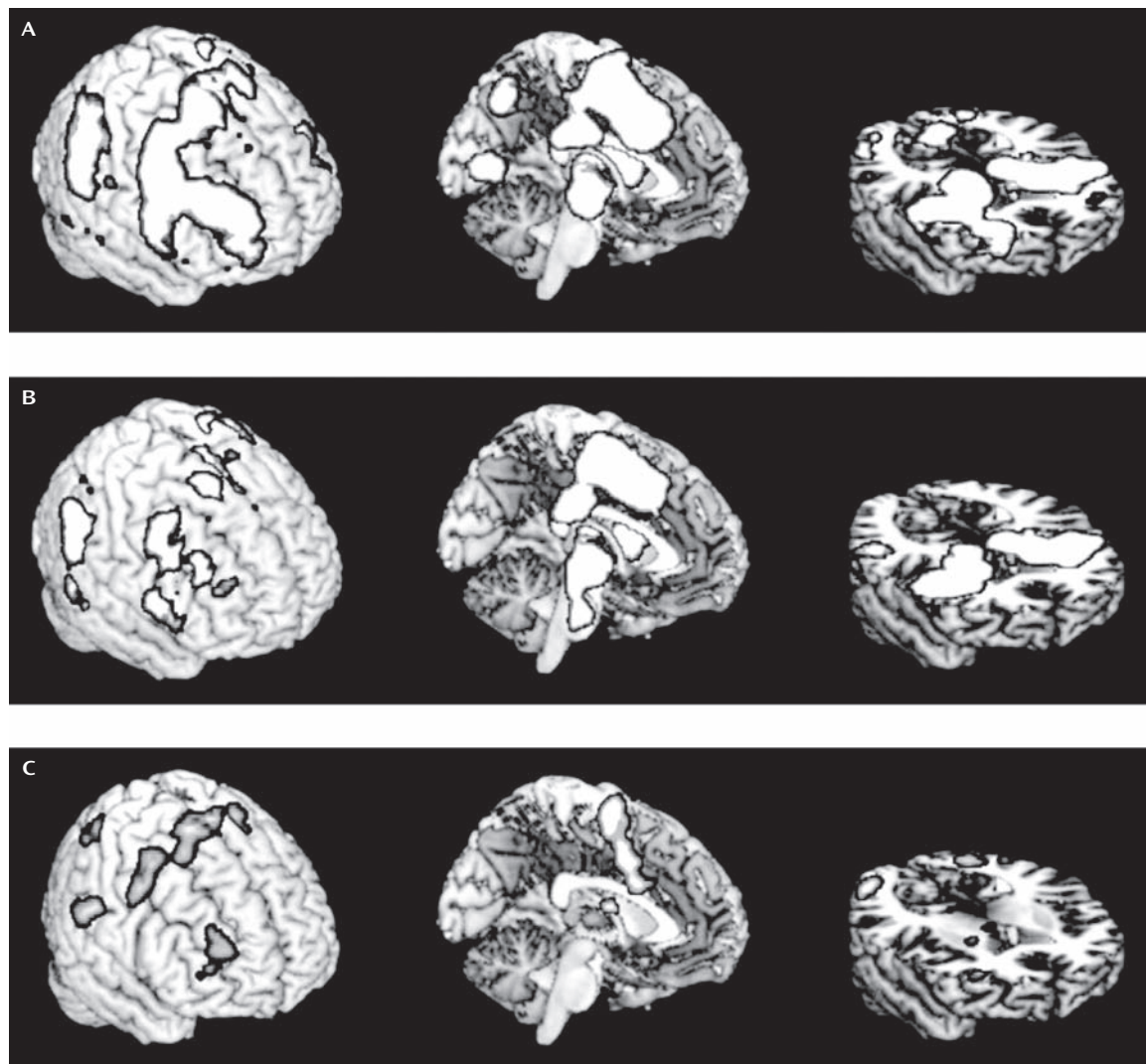
El patrón de resultados para todos los contrastes permaneció igual después de controlar por antecedentes de medicamentos, trastornos por uso de sustancias, trastornos de ansiedad y trastornos del estado de ánimo. Además, no hubo diferencias significativas

TABLA 2. Desempeño Muestra en un Estudio de Activación Tálamo-Cortical y Conectividad Durante la Preparación para la Respuesta en TDAH

Variable ^a	Sujetos de							
	Comparación (N = 32)		TDAH (N = 35)		TDAH en remisión (N = 19)		TDAH persistente (N = 16)	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Tiempo de reacción con diana señalizada	311.67	52.51	364.87	82.37	341.82	60.38	352.86	104.59
Tiempo de reacción con diana no señalizada	491.19	61.26	509.24	89.18	514.07	86.33	503.50	94.97
Desviación estándar del tiempo de reacción con diana señalizada	79.54	26.25	100.23	36.51	98.33	27.29	102.50	45.38
Desviación estándar del tiempo de reacción con diana no señalizada	93.19	23.94	100.26	24.45	100.17	23.29	100.37	26.53
Errores de comisión	0.11	0.28	0.27	0.49	0.24	0.51	0.30	0.49
Errores de omisión	4.30	5.64	6.39	6.93	4.82	4.93	8.66	8.92

^a Tiempos en milisegundos.

FIGURA 1. Regiones de Activación Significativamente Mayor para el Contraste Señalizado-No Señalizado en un Estudio de Preparación de la Respuesta en TDAH^a



^a Las imágenes provienen de sujetos de comparación (panel A), probandos (panel B), y sujetos de comparación menos probandos (panel C). El umbral de significancia se fijó en $p < 0.01$, con un umbral de extensión a 100 voxeles.

entre los individuos que reportaron usar marihuana en los días previos a la prueba de imagen y aquéllos que no lo hicieron.

Discusión

Los probandos y los sujetos de comparación mostraron patrones similares de activación neural durante la preparación de la respuesta, incluyendo una activación mayor para las señales en relación con la ausencia de señales en el tálamo, el cuerpo estriado, la corteza cingulada anterior, el área motora suplementaria y el lóbulo parietal inferior, lo cual indicó que los probandos no utilizaron regiones diferentes del cerebro para llevar a cabo la tarea. Sin embargo, en relación con los sujetos de comparación, los probandos mostraron un incremento en la variabilidad del tiempo de reacción para las dianas señaladas y menos activación en regiones asociadas con los procesos neurocognitivos vinculados a la preparación de la respuesta.

La menor activación entre los probandos frente a los sujetos de comparación en el tálamo y el lóbulo parietal inferior sugiere déficits en la atención sostenida y la detección de las dianas (13). Además, los déficits en la preparación motora entre los probandos en relación con los sujetos de comparación se pusieron en evidencia por la inferior activación en la corteza cingulada anterior, el área motora suplementaria y el culmen del cerebelo, el cual tiene conexiones con las regiones premotoras (34).

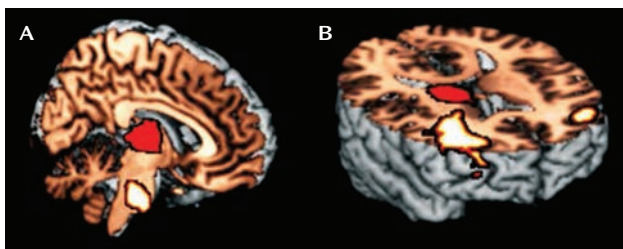
La activación deficiente de las regiones cerebrales mencionadas podría estar impulsada, en parte, por la conectividad funcional reducida entre el tálamo derecho y el tallo cerebral. La región del tallo cerebral identificada en nuestro análisis de conectividad potencialmente abarcó los núcleos motores córtico-pontino y ponto-cerebelar. La información utilizada en la planeación y la iniciación motoras se transmite al puente anterior por las fibras córtico-pontinas que se originan en las regiones motoras de la corteza y atraviesan el tálamo (35). Esta información se transmite al

TABLA 3. Diferencias Entre Grupos en la Activación Cerebral Durante la Preparación de la Respuesta^a

Contraste y Región	AB	Tamaño del Conglomerado	Coordenadas del MNI			t
			x	y	z	
Sujetos de comparación > probandos						
Área motora suplementaria	6	1,279	8	-2	68	4.56
Giro cíngulado anterior	24		6	6	42	4.02
Giro frontal medio	6	163	46	2	50	3.45
Giro frontal medio	10	217	34	48	18	3.90
Corteza prefrontal dorsolateral	9		32	42	30	2.73
Lóbulo parietal inferior	40	356	62	-30	24	3.92
Lóbulo parietal inferior	40	392	-64	-30	24	3.73
Giro fusiforme	19	112	26	-56	12	3.24
Tálamo		208	4	-4	14	3.15
Putamen			24	4	-2	2.97
Núcleo caudado			14	-2	14	3.07
Precuneo	7	318	-6	-74	38	2.99
Giro occipital medio	19	353	50	-64	-10	3.80
Cerebelo		408	-34	-56	-24	3.79
TDAH en remisión > TDAH persistente						
Ínsula posterior	13	125	44	-12	2	3.34

^a AB = Área de Brodmann; MNI (*Montreal Neurological Institute*) = Instituto Neurológico de Montreal. Significancia a $p < 0.01$, con el umbral de extensión fijado en 100 vóxeles.

FIGURA 2. Conectividad Funcional Durante la Señalización y la Ausencia de Señalización en un Estudio de Preparación de la Respuesta en TDAH^a



^a El panel A representa una mayor conectividad funcional durante la señalización en relación con la ausencia de señalización para los sujetos de comparación frente a los probandos entre el tálamo derecho (máscara mostrada en rojo) y el tallo cerebral al nivel del puente de Varolio ($x = 2, y = -26, z = -34$). El panel B representa una conectividad funcional significativamente mayor durante la señalización en relación con la ausencia de señalización para los individuos con TDAH en remisión frente a aquéllos con TDAH persistente entre el tálamo derecho (máscara mostrada en rojo) y la corteza prefrontal, incluyendo la corteza frontopolar izquierda ($x = -38, y = 44, z = 14$) y derecha ($x = 38, y = 36, z = 22$) (Área de Brodmann [AB] 10) y la corteza prefrontal dorsolateral (AB 46) izquierda ($x = -46, y = 46, z = 10$). El umbral de significancia se fijó a $p < 0.01$, con un umbral de extensión a 100 vóxeles.

cerebelo por el tracto ponto-cerebelar. Los probandos mostraron una conectividad menos funcional entre los nodos clave en este sistema preparatorio motor. Es concebible que el hallazgo sobre el tallo cerebral esté asociado con artefactos relacionados con el movimiento. Sin embargo, estamos razonablemente convencidos de que éste no es el caso porque añadimos regresores para controlar por el movimiento en nuestros análisis de conectividad. Todos los participantes mostraron menos de 2 mm de movimiento traslacional y no hubo diferencias respecto al movimiento entre los grupos.

La activación deficiente de la corteza prefrontal dorsolateral entre los probandos también indica un insuficiente control impulsado por

estímulos descendentes. La descarga persistente en los microcircuitos de la corteza prefrontal dorsolateral durante los periodos de demora fortalece la conectividad de la red y es responsable de la integración y mantenimiento de la información (36) y permite controlar la preparación de la respuesta a través de circuitos fronto-estriales y fronto-parietales (37). Aunque no se encontraron diferencias de activación en la corteza prefrontal entre los individuos con TDAH en remisión y aquéllos con TDAH persistente, los primeros mostraron mayor conectividad funcional para la señalización en relación con la ausencia de señalización entre el tálamo y las cortezas prefrontales frontopolar y dorsolateral. Aunque los déficits en la activación neural podrían estar vinculados más estrechamente con el estatus infantil que con el estatus adulto, el grado de integración funcional entre el tálamo derecho y las regiones prefrontales parece equivaler a la recuperación sintomatológica en la adultez.

Nuestros resultados son parcialmente consistentes con aquéllos de otros estudios que usaron tareas diferentes. Menor activación y conectividad funcional de los circuitos tálamo-cortical y córtico-estriatal durante la atención sostenida (16), control inhibitorio (15,16) e intercambio cognitivo (15) han sido reportados en adultos con un diagnóstico actual de TDAH a quienes se ha hecho un seguimiento prospectivo en relación con los sujetos de comparación. Sin embargo, la falta de diferencias de activación entre individuos con TDAH persistente y aquéllos con TDAH en remisión podría ser específica de la tarea y resultar de la naturaleza de nuestra tarea caracterizada por ser impulsada por estímulos. Dos estudios mediante IRMf compararon directamente la activación durante la inhibición de la respuesta en grupos pequeños de individuos con TDAH persistente y aquéllos con TDAH en remisión en la adolescencia (38) y la adultez (39). En la adolescencia existían tendencias lineales para la activación en el giro frontal inferior bilateralmente (AB 47) y el lóbulo parietal inferior izquierdo (AB 40), de tal manera que los individuos con TDAH persistente mostraron una activación mayor que aquéllos con TDAH en remisión, y los individuos con TDAH en remisión tuvieron una activación mayor que los sujetos de comparación (38). En la adultez, se observó una activación neural más alta durante la inhibición de la respuesta en individuos con TDAH en remisión en la corteza premotora y prefrontal, mientras que los individuos con TDAH persistente mostraron una activación más alta en los lóbulos temporales, el cerebelo y el tálamo (39). Por tanto, parece que los cambios en cuanto la activación neural durante un comportamiento dirigido hacia una meta podrían equivaler a la recuperación sintomatológica, mientras que la activación durante los procesos impulsados por estímulos siguen siendo deficientes a pesar de un aumento en la conectividad funcional y de una recuperación sintomática.

Nuestros resultados deben interpretarse dentro del contexto de varias consideraciones metodológicas. Veinticinco probandos tenían antecedentes de tratamiento con estimulantes y significativamente más individuos recibieron tratamiento en el grupo con TDAH persistente que en el grupo con TDAH en remisión. Sin embargo, los resultados de las imágenes permanecieron sin cambio después de controlar los antecedentes terapéuticos. Tampoco excluimos a los individuos con trastornos psiquiátricos distintos del TDAH ni del grupo con TDAH ni del de comparación, pero las tasas de esos otros trastornos estuvieron bien balanceadas a través de los grupos. Consideramos que este método de muestreo es benéfico. La mayoría de los individuos con TDAH presentan por lo menos un trastorno comórbido (40) y al evitar un grupo "super-normal" de sujetos de comparación, tenemos más confianza en que nuestras diferencias entre grupos sean atribuibles al TDAH más que a una psicopatología más generalizada. Además, nuestros resultados imagenológicos no cambiaron al controlar por el tratamiento u otros diagnósticos. Una porción amplia de nuestra muestra no sólo reportó usar crónicamente la marihuana, sino también usar marihuana en los días previos a la prueba. No se encontraron diferencias significativas respecto a la activación cerebral entre quienes reportaron usar marihuana antes de la prueba de imagen y quienes no lo hicieron. Por tanto, confiamos

en que nuestros resultados pueden atribuirse al TDAH y no al abuso de sustancias.

En conclusión, este estudio brinda evidencia de que el TDAH es un trastorno del desarrollo neurológico asociado con anomalías permanentes en la activación tálamo-cortical durante la preparación de la respuesta, a pesar de la remisión significativa de los síntomas, así como cambios adaptativos en la integración funcional de este circuito neural que equivalen a una recuperación sintomática. Se necesitan estudios prospectivos con datos provenientes de IRMF recopilados en múltiples puntos temporales para entender plenamente la trayectoria del desarrollo de los correlatos neurales de la preparación de la respuesta y otras funciones neurocognitivas en individuos con TDAH.

Recibido el 5 de julio de 2012; revisiones recibidas el 8 de noviembre de 2012, y el 12 de enero y el 6 de marzo de 2013; aceptado el 13 de marzo de 2013 (doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12070880). De los Departments of Psychiatry and Radiology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, y el Department of Psychology, Queens College, City University of New York. Dirigir la correspondencia a Dr. Clerkin (suzanne.clerkin@mssm.edu).

El Dr. Newcorn ha recibido subvenciones de Eli Lilly, Ortho-McNeil-Janssen, y Shire y emolumentos por asesoría o consultoría de Alcobra, Biobehavioral Diagnostics, Eli Lilly, Neos, Shionogi and Otsuka y Shire. Los otros autores no reportaron relaciones financieras con intereses comerciales.

Financiado por NIMH (R01MH060698 para J.M.H. y K01MH070892 para K.P.S.) y por NIH (5K12RR029885 para S.M.C.).

Los autores agradecen a los técnicos de IRM Hanna Oltarzewska y Frank Macaluso, así como a Joey Trampush, Seth Harty, Voula Galanopoulos, y Edyta Kruszewski por su ayuda para llevar a cabo este estudio.

Referencias

- Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K: The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *J Abnorm Psychol* 2002; 111:279-289
- Gjervan B, Torgersen T, Nordahl HM, Rasmussen K: Functional impairment and occupational outcome in adults with ADHD. *J Atten Disord* 2012; 16:544-552
- Halperin JM, Trampush JW, Miller CJ, Marks DJ, Newcorn JH: Neuropsychological outcome in adolescents/young adults with childhood ADHD: profiles of persisters, remitters, and controls. *J Child Psychol Psychiatry* 2008; 49:958-966
- Halperin JM, Schulz KP: Revisiting the role of the prefrontal cortex in the pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychol Bull* 2006; 132:560-581
- Clerkin SM, Schulz KP, Halperin JM, Newcorn JH, Ivanov I, Tang CY, Fan J: Guanfacine potentiates the activation of prefrontal cortex evoked by warning signals. *Biol Psychiatry* 2009; 66:307-312
- Fan J, Kolster R, Ghajar J, Suh M, Knight RT, Sarkar R, McCandliss BD: Response anticipation and response conflict: an event-related potential and functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 2007; 27:2272-2282
- Schulz KP, Bédard AC, Czarnecki R, Fan J: Preparatory activity and connectivity in dorsal anterior cingulate cortex for cognitive control. *Neuroimage* 2011; 57:242-250
- Vaurio RG, Simmonds DJ, Mostofsky SH: Increased intra-individual reaction time variability in attention-deficit/hyperactivity disorder across response inhibition tasks with different cognitive demands. *Neuropsychologia* 2009; 47:2389-2396
- Bédard AC, Trampush JW, Newcorn JH, Halperin JM: Perceptual and motor inhibition in adolescents/young adults with childhood-diagnosed ADHD. *Neuropsychology* 2010; 24:424-434
- Suskauer SJ, Simmonds DJ, Caffo BS, Denckla MB, Pekar JJ, Mostofsky SH: fMRI of intrasubject variability in ADHD: anomalous premotor activity with prefrontal compensation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47:1141-1150
- Cao Q, Zang Y, Zhu C, Cao X, Sun L, Zhou X, Wang Y: Alerting deficits in children with attention deficit/hyperactivity disorder: event-related fMRI evidence. *Brain Res* 2008; 1219:159-168
- Konrad K, Neufang S, Hanisch C, Fink GR, Herpertz-Dahlmann B: Dysfunctional attentional networks in children with attention deficit/hyperactivity disorder: evidence from an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2006; 59:643-651
- Tamm L, Menon V, Reiss AL: Parietal attentional system aberrations during target detection in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: event-related fMRI evidence. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1033-1043
- Rubia K, Smith AB, Brammer MJ, Taylor E: Temporal lobe dysfunction in medication-naive boys with attention-deficit/hyperactivity disorder during attention allocation and its relation to response variability. *Biol Psychiatry* 2007; 62:999-1006
- Cubillo A, Halari R, Ecker C, Giampietro V, Taylor E, Rubia K: Reduced activation and inter-regional functional connectivity of fronto-striatal networks in adults with childhood attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and persisting symptoms during tasks of motor inhibition and cognitive switching. *J Psychiatr Res* 2010; 44:629-639
- Cubillo A, Halari R, Giampietro V, Taylor E, Rubia K: Fronto-striatal underactivation during interference inhibition and attention allocation in grown-up children with attention deficit/hyperactivity disorder and persistent symptoms. *Psychiatry Res* 2011; 193:17-27
- Ivanov I, Bansal R, Hao X, Zhu H, Kellendonk C, Miller L, Sanchez-Pena J, Miller AM, Chakravarty MM, Klahr K, Durkin K, Greenhill LL, Peterson BS: Morphological abnormalities of the thalamus in youths with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2010; 167:397-408
- Qiu A, Crocetti D, Adler M, Mahone EM, Denckla MB, Miller MI, Mostofsky SH: Basal ganglia volume and shape in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2009; 166:74-82
- Seidman LJ, Valera EM, Makris N, Monuteaux MC, Boriell DL, Kelkar K, Kennedy DN, Caviness VS, Bush G, Aleardi M, Faraone SV, Biederman J: Dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex volumetric abnormalities in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 2006; 60:1071-1080
- Seidman LJ, Biederman J, Liang L, Valera EM, Monuteaux MC, Brown A, Kaiser J, Spencer T, Faraone SV, Makris N: Gray matter alterations in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by voxel based morphometry. *Biol Psychiatry* 2011; 69:857-866
- Proal E, Reiss PT, Klein RG, Mannuzza S, Gotimer K, Ramos-Olagastgi MA, Lerch JP, He Y, Zijdenbos A, Kelly C, Milham MP, Castellanos FX: Brain gray matter deficits at 33-year follow-up in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder established in childhood. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68:1122-1134
- Loney J, Milich R: Hyperactivity, inattention, and aggression in clinical practice, in *Advances in Developmental and Behavioral Pediatrics*. Edited by Wolraich M, Routh D. Greenwich, Conn, JAI Press, 1982, pp 113-147
- Shaffer D, Fisher P, Piacentini J, Schwab-Stone M, Wicks J: *Diagnostic Interview Schedule for Children-Parent Version (DISC-2.1P)*. New York, New York State Psychiatric Institute, 1989
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW: *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition (SCID-I/NP)*. New York, Biometrics Institute, New York State Psychiatric Institute, 2002
- Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, Williamson D, Ryan N: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:980-988
- Epstein JN, Johnson D, Conners CK: Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV. North Tonawanda, NY, Multi-Health Systems, 2006
- Nakao K, Treas J: Updating occupational prestige and socioeconomic scores: how the new measures measure up. *Sociol Methodol* 1994; 24:1-72
- Slotnick SD, Schacter DL: A sensory signature that distinguishes true from false memories. *Nat Neurosci* 2004; 7:664-672
- Talairach J, Tournoux P: *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. New York, Thieme Medical Publishers, 1988
- Friston KJ, Buechel C, Fink GR, Morris J, Rolls E, Dolan RJ: Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. *Neuroimage* 1997; 6:218-229
- Gitelman DR, Penny WD, Ashburner J, Friston KJ: Modeling regional and psychophysiological interactions in fMRI: the importance of hemodynamic deconvolution. *Neuroimage* 2003; 19:200-207
- Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M: Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 2002; 15:273-289
- Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH: An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage* 2003; 19:1233-1239
- Kelly RM, Strick PL: Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *J Neurosci* 2003; 23:8432-8444
- Ramnani N, Behrens TE, Johansen-Berg H, Richter MC, Pinski MA, Andersson JL, Rudebeck P, Ciccirelli O, Richter W, Thompson AJ, Gross CG, Robson MD, Kastner S, Matthews PM: The evolution of prefrontal inputs to the corticopontine system: diffusion imaging evidence from macaque monkeys and humans. *Cereb Cortex* 2006; 16:811-818
- Goldman-Rakic PS: Architecture of the prefrontal cortex and the central executive. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 769:71-83
- Dosenbach NU, Fair DA, Miezin FM, Cohen AL, Wenger KK, Dosenbach RA, Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Raichle ME, Schlaggar BL, Petersen SE: Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:11073-11078
- Schulz KP, Newcorn JH, Fan J, Tang CY, Halperin JM: Brain activation gradients in ventrolateral prefrontal cortex related to persistence of ADHD in adolescent boys. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44:47-54
- Schneider MF, Krick CM, Retz W, Henges G, Retz-Junginger P, Reith W, Rösler M: Impairment of fronto-striatal and parietal cerebral networks correlates with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) psychopathology in adults: a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study. *Psychiatry Res* 2010; 183:75-84
- Sobanski E, Brüggemann D, Alm B, Kern S, Deschner M, Schubert T, Philippen A, Rietschel M: Psychiatric comorbidity and functional impairment in a clinically referred sample of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 257:371-377

Moderadores del Desenlace de la Depresión en Edades Avanzadas: Un Metanálisis a Nivel de Pacientes

J. Craig Nelson, M.D.

Kevin L. Delucchi, Ph.D.

Lon S. Schneider, M.D.

Objetivo: Los autores trataron de identificar los factores que moderan los resultados en la depresión mayor en edades avanzadas y que identifican a los pacientes en quienes los antidepresivos ejercen efectos clínicamente significativos.

Método: Una revisión sistemática previa identificó 10 estudios controlados con placebo de antidepresivos de segunda generación en pacientes ambulatorios con trastorno depresivo mayor y que tenían 60 años o más. Para el presente estudio, los autores obtuvieron de los patrocinadores de los 10 ensayos los datos personales de los pacientes; entre ellos la edad, el sexo, la duración de la enfermedad (la edad al momento de la evaluación menos la edad al inicio), el curso (episodio único o depresión recurrente), la severidad basal de la depresión, la asignación de tratamiento y los resultados. Se estimaron y se analizaron modelos de regresión logística a fin de examinar la asociación de las potenciales variables moderadoras con la respuesta al tratamiento y la interacción grupo de tratamiento-respuesta.

Resultados: Se reunieron y se documentaron todas las variables moderadoras de siete de los 10 estudios

($N = 2,283$). Los análisis univariantes y multivariantes se restringieron a estos siete ensayos. La duración de la enfermedad fue la única variable relacionada significativamente con las diferencias fármaco-placebo en el modelo multivariante. En los pacientes con una duración de la enfermedad > 10 años, la severidad de la depresión basal también estuvo vinculada significativamente con las diferencias fármaco-placebo. En aquellos con una duración de la enfermedad > 10 años y un puntaje en la Escala de Hamilton para la Calificación de la Depresión ≥ 21 , la diferencia fármaco-placebo en las tasas de respuesta fue relativamente consistente (número necesario a tratar = 4). En el resto de los pacientes, la diferencia fármaco-placebo en las tasas de respuesta fue pequeña (46.3% en comparación con 41.5%).

Conclusiones: Los pacientes de edad avanzada con una duración prolongada de la enfermedad y depresión de moderada a severa parecen beneficiarse con los antidepresivos en comparación con placebo. Los antidepresivos parecen carecer de efectividad en los pacientes de edad avanzada con una duración corta de la enfermedad.

(*Am J Psychiatry* 2013; 170:651 - 659)

La depresión es un trastorno frecuente en los adultos mayores que reduce la calidad de vida, incrementa la incapacidad y aumenta el riesgo de suicidio (1-4). La depresión está relacionada frecuentemente con trastornos médicos comunes en los adultos mayores y puede agravar el curso de la enfermedad médica e incrementar la mortalidad (5-9).

Los antidepresivos han sido el puntal del tratamiento de la depresión en las edades avanzadas. En un metanálisis de 2008 de estudios controlados con placebo de antidepresivos de segunda generación en adultos de 60 años o más con depresión mayor, encontramos que los antidepresivos resultaron más efectivos que placebo, pero la ventaja fue modesta (10). Las tasas de respuesta combinadas fueron del 44.4% y 34.7% con los fármacos y con placebo, respectivamente, lo cual derivó en un número necesario a tratar de 11. Los hallazgos hacen que nos preguntemos si es posible determinar los factores que identifiquen a los pacientes que exhibirán una respuesta sólida a la medicación, así como a aquellos que no lo harán.

Los estudios de variables predictivas del resultado en la depresión en edades avanzadas son escasos. Algunos estudios no encontraron variables predictivas (11-13). En ensayos aislados se han sugerido algunas variables predictivas. Por ejemplo, en cuatro estudios, la edad avanzada fue una variable predictiva de un resultado más precario (14-17). Un estudio prospectivo controlado con placebo de pacientes de 75 años o más con depresión mayor no encontró ninguna ventaja significativa con citalopram en dicho grupo etario (18). En pruebas abiertas se ha asociado la superioridad de la carga médica con malos resultados (19-21), aunque en estudios controlados

con placebo no se ha encontrado un decremento en el efecto del fármaco en la fase aguda (22,23). Un ensayo reveló que la superioridad de la carga médica estuvo vinculada con tasas de recurrencia más elevadas durante el tratamiento de mantenimiento (24). Estos hallazgos enfatizan la importante diferencia que existe entre las variables predictivas del desenlace global y los moderadores de los efectos de los fármacos específicamente (diferencias fármaco-placebo). Se ha encontrado que un mayor grado de depresión basal predice una respuesta global más precaria (25), pero una bibliografía sustancial de estudios controlados con placebo en edades mixtas indica que los grados más altos de severidad suelen estar relacionados con diferencias fármaco-placebo más amplias en los puntajes del cambio (26-28). Se ha reportado que la depresión recurrente está vinculada con un menor grado de mejora global (29,30), pero en estudios con edades mixtas, se ha reportado que la depresión recurrente se asocia a diferencias superiores fármaco-placebo en las tasas de respuesta (31,32). Flint y Rifat (33) encontraron que la edad al inicio no fue predictiva del resultado en pacientes ancianos. Roose y colaboradores (18) encontraron evidencia que apuntaba a un efecto de la edad al inicio en las diferencias fármaco-placebo, pero la cantidad de pacientes con inicio precoz fue pequeña y el efecto no fue significativo. En muestras de múltiples edades, el sexo femenino estuvo relacionado con mejores resultados globales en estudios abiertos (34), pero el sexo masculino estuvo asociado con diferencias superiores fármaco-placebo (35). Los ensayos abiertos de depresión en edades avanzadas han encontrado que la depresión con ansiedad predice un resultado global más precario (36,37),

pero un metanálisis a nivel de estudios encontró que la depresión con ansiedad no estuvo vinculada con diferencias fármaco-placebo inferiores en pacientes ancianos deprimidos (38).

El deterioro cognitivo también ha recibido atención. Un metanálisis reciente de siete estudios controlados con placebo (39) y un estudio reciente a gran escala controlado con placebo de sertralina y mirtazapina (40) no encontraron efectos antidepressivos significativos en pacientes geriátricos deprimidos con demencia. Estudios abiertos (41-43) y un análisis secundario de un estudio controlado con placebo (44) encontraron tasas inferiores de respuesta antidepressiva en pacientes con depresión mayor que presentaban disfunción ejecutiva.

En el presente estudio, examinamos posibles moderadores de la respuesta antidepressiva en pacientes geriátricos deprimidos que participaron en estudios clínicos con asignación aleatoria controlados con placebo. Nuestro objetivo consistió en identificar variables que moderan las diferencias clínicamente significativas en la respuesta entre los antidepressivos y placebo. Específicamente, examinamos dos hipótesis: que la edad avanzada está vinculada con diferencias fármaco-placebo inferiores y que la edad menos avanzada al inicio o la duración prolongada de la enfermedad, la depresión recurrente y el mayor grado de severidad de la depresión basal están relacionados, cada uno, con diferencias superiores fármaco-placebo.

Método

En una revisión sistemática previa (10), identificamos 10 estudios controlados con placebo, publicados o presentados hasta diciembre de 2006, de antidepressivos de segunda generación (antidepressivos no tricíclicos) comercializados en los Estados Unidos. Requerimos que los estudios incluyeran pacientes de 60 años o más que presentaran trastorno depresivo mayor y que estuvieran viviendo en la comunidad y que los estudios no se restringieran a un trastorno médico (*v.gr.*, depresión posterior a evento vascular cerebral). Para tal ensayo, buscamos en las bases de datos de estudios clínicos de MEDLINE y Cochrane, examinamos las referencias bibliográficas citadas y buscamos presentaciones en reuniones nacionales a fin de identificar las 10 pruebas. Antes de efectuar el presente análisis, repetimos la búsqueda bibliográfica hasta diciembre de 2010. Para entonces, ya se habían publicado cuatro estudios que inicialmente se habían presentado como carteles, pero no encontramos nuevos ensayos que satisficieran nuestros criterios.

Con base en dicha revisión bibliográfica, seleccionamos factores que se han vinculado con la respuesta antidepressiva o con las diferencias antidepressivo-placebo y que normalmente se documentan en los estudios clínicos. Los factores fueron la edad, la edad al inicio de la enfermedad, el sexo, el curso de la enfermedad (episodio aislado o depresión recurrente), la severidad de la depresión basal y el deterioro cognitivo. Elegimos examinar la duración de la enfermedad calculada como la edad al momento de la evaluación menos la edad al inicio, en vez de utilizar un umbral etario al inicio, dado que esto resultaba más informativo en pacientes más viejos. Se examinaron dichos factores a fin de determinar si moderaban las diferencias entre la respuesta al fármaco y a placebo. No se incluyó la carga médica debido a que no se documentó de manera uniforme ni cuantitativa en los estudios que examinamos.

En nuestro metanálisis previo de eficacia antidepressiva (10), examinamos datos de resultados publicados a nivel de estudios. En el presente ensayo utilizamos datos individuales de los pacientes para las variables de interés, así como la asignación del tratamiento y los resultados en la Escala de Hamilton para la Calificación de la Depresión (HAM-D – *Hamilton Rating Scale for Depression*) (45) y la Escala de Montgomery-Åsberg para la Calificación de la Depresión (MADRS – *Montgomery-Åsberg Rating Scale for Depression*) (46).

Análisis Estadístico

La respuesta al tratamiento se definió como un cambio $\geq 50\%$ desde la calificación basal en las escalas HAM-D o MADRS. La severidad de la depresión basal se definió por medio del puntaje HAM-D de 17 incisos. Los puntajes de un estudio que utilizó la escala HAM-D de 24 incisos se convirtieron a puntajes HAM-D de 17 incisos mediante una estimación proporcional basada en los puntajes máximos posibles en pacientes no psicóticos. Para convertir los puntajes de MADRS a puntajes HAM-D de 17 incisos en un estudio, utilizamos un factor derivado de un estudio de depresión mayor en edades avanzadas en que se usaron ambas escalas (47). Los análisis se efectuaron con datos de las muestras de intención de tratamiento.

Primero efectuamos los análisis univariantes a fin de determinar la asociación de cada variable con la respuesta y con la interacción grupo de tratamiento-respuesta, controlando por el estudio. El término interacción en el modelo comprueba si la diferencia en la respuesta entre los grupos con placebo y con fármaco activo difiere como una función de la covariable. Por ejemplo, ¿es la diferencia en la respuesta entre los grupos con placebo y con fármaco activo la misma entre los hombres y las mujeres? Para facilitar las comparaciones entre variables, limitamos los análisis a los estudios que recopilaron datos de todas las variables. La edad, la severidad de la enfermedad y la duración del padecimiento se convirtieron en variables categóricas, lo cual normalizó su distribución y facilitó la inspección de las tasas de respuesta por categoría. Las mediciones de la edad y la severidad de la depresión conforme a la escala HAM-D se dividieron en cuartiles (las categorías de edad fueron 60 - 65, 66 - 69, 70 - 75 y 76 - 98 años; las categorías de los puntajes HAM-D fueron < 19 , 19 - 20, 21 - 23 y > 23). Debido a que aproximadamente un tercio de los pacientes presentaba una duración corta de la enfermedad (< 2 años), esta medida se dividió en terciles (< 2 , 2 - 10, > 10 años). La linealidad de la relación de la respuesta con el fármaco o con placebo se evaluó con las pruebas de Jonckheere-Terpstra (48). Los tamaños de efecto de la diferencia en las tasas de respuesta correspondientes a las categorías de variables se calcularon de la siguiente manera: $(2 \times \arcseno[\text{raíz cuadrada de la tasa de respuesta al fármaco}]) - (2 \times \arcseno[\text{raíz cuadrada de la tasa de respuesta a placebo}])$ (49). Las variables también se ingresaron en un modelo de regresión por medio de la estimación de máxima verosimilitud utilizando el procedimiento PROC LOGISTIC en SAS, versión 9.3 (SAS Institute, Cary, N.C.) con el objeto de estimar su asociación con la respuesta y con la interacción grupo de tratamiento-respuesta. En dos estudios con un comprador activo fusionamos los dos brazos activos de dichos estudios en un solo grupo de tratamiento activo. En un estudio que comparó dos formulaciones del mismo medicamento y uno que comparó dos posologías de un medicamento, combinamos los grupos con fármaco dentro del estudio.

Se examinaron potenciales covariables (tamaño muestral, cantidad de centros, número de brazos de tratamiento, año de publicación, duración del estudio, fármaco examinado y tasas de abandono), así como una variable categórica no ordenada que indicó el estudio al que se incorporó el participante. Varias covariables, como el tamaño muestral, fueron colineales con la variable estudio. Se examinaron otras covariables a fin de determinar su asociación con el resultado, pero ninguna se vinculó significativamente con la interacción grupo de tratamiento-respuesta. Como consecuencia, el estudio se ingresó como una covariable aislada en las regresiones.

Resultados

Los datos individuales de los pacientes respecto a las variables de interés se obtuvieron de los patrocinadores de los 10 estudios identificados en la búsqueda (18,47,50-57). En todos los estudios se recabó y se documentó la información referida a la edad, el sexo y la severidad de la depresión basal (Tabla 1). El curso de la enfermedad se documentó en ocho estudios y la edad al inicio en siete. En siete de los ensayos ($N = 2,283$) estuvieron disponibles los datos de todas las variables moderadoras y en nuestros análisis se utilizaron los datos de dichos estudios. En la Tabla 2 se resumen las características de las siete pruebas. La duración de los estudios osciló entre ocho y 12 semanas. En cinco estudios se examinaron inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y duloxetine y bupropión se examinaron en un estudio cada uno. Los siete ensayos incluyeron a un total de 2,488 pacientes (1,607 mujeres y 881 hombres), de los cuales 1,494 fueron tratados con el fármaco activo y 994 recibieron placebo. Todos los estudios fueron patrocinados por el fabricante del antidepressivo y obtuvieron puntajes Jadad de 4 ó 5, lo cual indica que los estudios fueron de calidad metodológica buena a excelente (58).

Solicitamos información acerca del estado cognoscitivo según el Mini-Examen Cognoscitivo (MMSE – *Mini-Mental State Examination*) (59), el cual se utilizó en todos los ensayos; no obstante, varios estudios únicamente documentaron si se alcanzó o no el umbral del MMSE sin registrar el puntaje. Cuatro ensayos incluyeron pacientes con puntajes en MMSE inferiores a 24, pero en ninguna de dichas pruebas hubo más de 10 pacientes en esa categoría. Por tanto, no evaluamos la influencia del puntaje en MMSE sobre los resultados.

TABLA 1. Características de los Pacientes en Estudios con Asignación Aleatoria Controlados con Placebo de Antidepresivos de Segunda Generación en la Depresión en Edades Avanzadas

Autores del Estudio (Referencia) ^a	Edad (años)			Duración de la Enfermedad (Años) ^b			Puntaje de Severidad de la Depresión ^c			Sexo		Curso de la Enfermedad ^d	
	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE	N	% Mujeres	N	% Recurrente
Incluidos en los análisis													
Rapaport <i>et al.</i> (53)	313	69.9	5.9	313	15.3	17.6	313	22.1	3.2	313	55.3	313	24.3
Roose <i>et al.</i> (18)	174	79.6	4.4	169	11.4	17.4	174	17.0	2.9	174	58.1	174	40.8
Kasper <i>et al.</i> (51)	514	74.9	6.6	514	6.8	11.5	514	19.9	2.7	514	75.9	464	41.8
Raskin <i>et al.</i> (55)	302	72.3	5.6	301	24.4	18.1	301	18.8	4.7	302	59.3	301	100
Bose <i>et al.</i> (47)	263	68.3	6.9	263	16.8	16.7	263	20.0	4.1	263	59.3	263	65.0
Rapaport <i>et al.</i> (56)	512	67.4	6.4	497	3.1	8.3	512	22.8	3.9	512	60.7	512	62.7
Hewett <i>et al.</i> (57)	410	71.1	5.7	278	14.6	14.8	408	26.4	4.7	410	72.4	410	67.8
Totales	2,488	71.4	7.0	2,335	11.8	15.9	2,485	21.5	4.7	2,488	64.6	2,437	57.9
Excluidos													
Tollefson <i>et al.</i> (50)	652	67.2	5.6	–	–	–	653	22.1	3.8	653	54.7	–	–
Schneider <i>et al.</i> (52)	712	69.7	6.6	–	–	–	712	21.4	2.7	712	55.8	712	54.6
Schatzberg <i>et al.</i> (54)	288	70.9	5.0	–	–	–	288	19.3	2.7	288	48.3	–	–

^a En los presentes análisis se incluyeron los estudios que tenían valores relacionados con todas las variables de interés; fueron excluidos los estudios que no recabaron los datos correspondientes a una de las variables de interés.

^b La duración de la enfermedad se calculó como la edad al momento de la evaluación menos la edad al inicio.

^c La severidad de la depresión se midió con la Escala de Hamilton para Calificación de la Depresión de 17 incisos.

^d El curso de la enfermedad se definió como episodio aislado o recurrente.

TABLA 2. Estudios con Asignación Aleatoria Controlados con Placebo de Antidepresivos de Segunda Generación en Pacientes de 60 Años y Mayores con Trastorno Depresivo Mayor^a

Autores del Estudio (Referencia) ^b	Criterios de Selección de Pacientes					Duración del Estudio (Semanas)	Escala de Resultados	Fármaco	N ^d	Abandono	
	Diagnóstico de Depresión ^c	Edad Mínima (Años)	Puntaje de Severidad de la Enfermedad al Ingreso	Puntaje MMSE	N					%	
Incluidos en los análisis											
Rapaport <i>et al.</i> (53)	DSM-IV	60	HAMD ₁₇ ≥ 18	≥ 25	12	HAMD ₁₇	Paroxetina LC	103	23	22.1	
							Paroxetina	103	30	28.3	
							Placebo	109	25	22.9	
Roose <i>et al.</i> (18)	DSM-IV (4 semanas)	75	HAMD ₂₄ ≥ 20	> 18	8	HAMD ₂₄	Citalopram	84	18	21.4	
							Placebo	90	11	12.2	
Kasper <i>et al.</i> (51)	DSM-IV (4 semanas)	65	MADRS ≥ 22	≥ 22	8	MADRS	Escitalopram	170	29	16.8	
							Fluoxetina	164	42	25.6	
							Placebo	180	20	11.1	
Raskin <i>et al.</i> (55)	DSM-IV	65	HAMD ₁₇ ≥ 18	≥ 20	8	HAMD ₁₇	Duloxetina	201	45	21.7	
							Placebo	102	24	23.1	
Bose <i>et al.</i> (47)	DSM-IV (4 semanas)	60	MADRS ≥ 22	≥ 24	12	HAMD ₁₇	Escitalopram	129	34	26.2	
							Placebo	134	25	18.7	
Rapaport <i>et al.</i> (56)	DSM-IV	60	HAMD ₁₇ ≥ 18	≥ 25	10	HAMD ₁₇	Paroxetina LC (12.5 mg/día)	163	39	23.8	
							Paroxetina LC (25 mg/día)	173	39	22.5	
							Placebo	179	53	29.6	
Hewett <i>et al.</i> (57)	DSM-IV	65	HAMD ₁₇ ≥ 18	≥ 25	10	MADRS	Bupropión LP	207	49	23	
							Placebo	203	46	22	
Excluidos											
Tollefson <i>et al.</i> (50)	DSM-III-R (4 semanas)	60	HAMD ₁₇ > 16	≥ 25	6	HAMD ₁₇	Fluoxetina	325	72	25.5	
							Placebo	329	65	19.3	
Schneider <i>et al.</i> (52)	DSM-IV (4 semanas)	60	HAMD ₁₇ ≥ 18	≥ 24	8	HAMD ₁₇	Sertralina	360	87	23.4	
							Placebo	368	65	17.3	
Schatzberg <i>et al.</i> (54)	DSM-IV (4 semanas)	65	HAMD ₂₁ ≥ 20	> 18	8	HAMD ₂₁	Venlafaxina	93	37	36	
							Fluoxetina	99	30	30	
							Placebo	96	23	24	

^a MMSE (*Mini-Mental State Examination*) = Mini-Examen Cognoscitivo; HAMD₁₇, HAMD₂₁ y HAMD₂₄ (17-, 24- and 24-item *Hamilton Depression Rating Scale*) = Escala de Hamilton para la Calificación de la Depresión de 17, 21 y 24 incisos; MADRS (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*) = Escala de Montgomery-Åsberg para la Calificación de la Depresión; LC = Liberación Controlada; LP = Liberación Prolongada.

^b En los presentes análisis se incluyeron los estudios de los que se obtuvieron los valores correspondientes a todas las variables de interés; fueron excluidos los estudios que no recabaron los datos correspondientes a una de las variables de interés.

^c El DSM-III-R y el DSM-IV requirieron una duración de los síntomas de dos semanas. Algunos estudios requirieron 4 semanas, como se indica.

^d Muestra de intención de tratamiento modificada con al menos una calificación posterior al tratamiento, proyección de la última observación.

Respuesta al Tratamiento

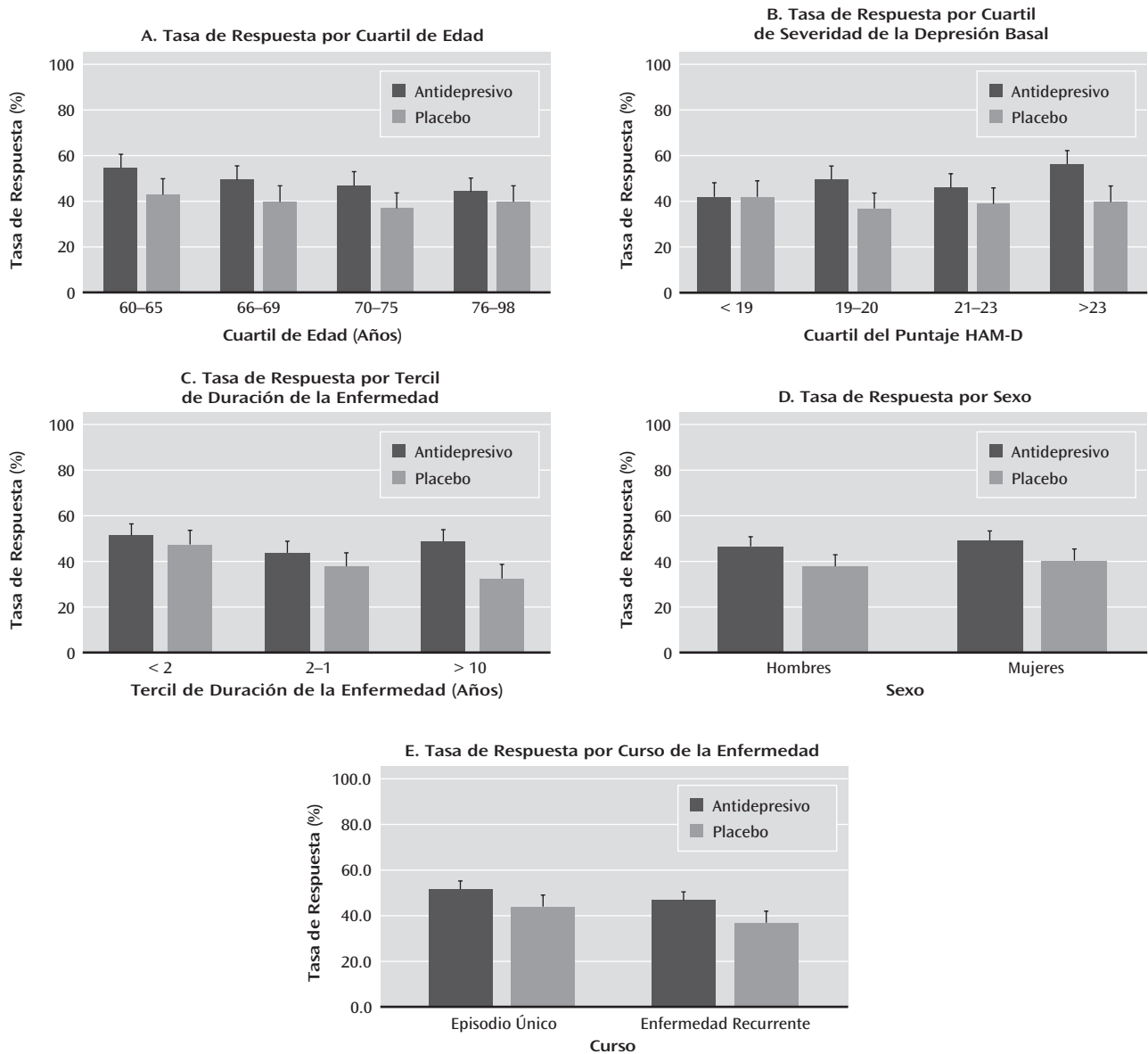
Las tasas de respuesta al fármaco activo y a placebo se examinaron utilizando los datos individuales de los pacientes controlando por el estudio. De manera global, el tratamiento con el fármaco activo resultó más efectivo que placebo (las tasas de respuesta fueron del 48.7% y el 40.0%, respectivamente; $\chi^2 = 17.30$, $gl = 1$, $p < 0.0001$).

Moderadores de la Respuesta

En la Figura 1 se resumen las tasas de respuesta por categoría con las cinco variables. Los análisis univariantes de la asociación de las variables con la interacción grupo de tratamiento-respuesta

indicaron que la duración de la enfermedad (χ^2 de Wald = 7.74, $gl = 2$, $p = 0.02$) y la severidad de la depresión basal (χ^2 de Wald = 7.96, $gl = 3$, $p = 0.047$) se vincularon significativamente con las diferencias fármaco-placebo. Se demostró una linealidad significativa en la relación de la duración de la enfermedad y las tasas de respuesta en el grupo con placebo ($z = -3.81$, $p = 0.0001$), pero no con la tasa de respuesta en el grupo con fármaco. La severidad de la depresión basal estuvo relacionada con la tasa de respuesta en el grupo con fármaco ($z = 3.40$, $p = 0.0007$), pero no en el grupo con placebo. El curso de la enfermedad (episodio aislado o depresión recurrente), el sexo y la edad no se asociaron significativamente con la interacción grupo de tratamiento-respuesta.

FIGURA 1. Tasas de Respuesta al Fármaco y a Placebo por Edad, Severidad de la Depresión, Duración de la Enfermedad, Sexo y Curso de la Enfermedad^a



^a Las categorías están definidas por cuantiles para la edad y la severidad, por terciles para la duración de la enfermedad y en términos de episodio único o depresión recurrente para el curso. La severidad se midió con la Escala de Hamilton para la Calificación de la Depresión de 17 incisos (HAM-D -17-item Hamilton Depression Rating Scale). La duración de la enfermedad se calculó como la edad al momento de la evaluación menos la edad al inicio. Las barras de error indican intervalos de confianza del 95%.

TABLA 3. Análisis de la Asociación de la Edad, la Duración de la Enfermedad, el Curso, el Sexo y la Severidad de la Depresión con la Interacción del Grupo de Tratamiento y la Respuesta, Controlando por el Estudio

Variable	Asociación con la Respuesta			Asociación con la Interacción Grupo de Tratamiento-Respuesta ^a		
	χ^2 de Wald	gl	<i>p</i>	χ^2 de Wald	gl	<i>p</i>
Grupo de Tratamiento	16.60	1	< 0.0001			
Edad ^b	4.30	3	0.23	0.86	3	0.84
Sexo	1.02	1	0.31	0.03	1	0.86
Duración de la enfermedad ^c	8.10	2	0.02	8.28	2	0.02
Curso (episodio único o depresión recurrente)	0.28	1	0.60	0.75	1	0.39
Severidad de la depresión ^b	3.94	3	0.27	7.61	3	0.055

^a La interacción grupo de tratamiento-respuesta refleja la diferencia fármaco-placebo.

^b La edad y la severidad de la depresión se evaluaron por cuartiles.

^c La duración de la enfermedad (calculada como la edad al momento de la valoración menos la edad al inicio) se evaluó por terciles.

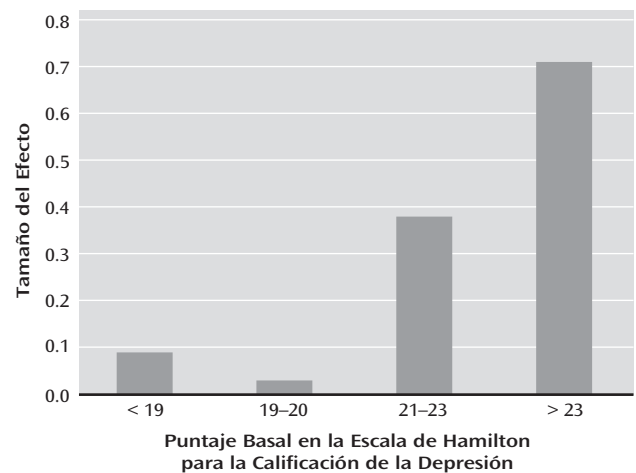
En la regresión logística multivariante, sólo la duración del padecimiento estuvo vinculada con la interacción del grupo de tratamiento y la respuesta; es decir, asociada con la diferencia fármaco-placebo (Tabla 3). También efectuamos una regresión multivariante usando como criterio de valoración el puntaje HAM-D (proyección de la última observación) como una variable dependiente continua e ingresando el puntaje basal como una covariable. La duración de la enfermedad permaneció asociada significativamente con la interacción grupo de tratamiento-respuesta ($F = 4.03$, $gl = 2$, $2,255$, $p = 0.02$). La edad, el sexo y el curso no mostraron asociaciones significativas. La fuerza de la relación de la severidad de la depresión con la interacción grupo de tratamiento-respuesta fue esencialmente la misma a la observada utilizando la respuesta como el desenlace ($F = 2.62$, $gl = 3$, $2,255$, $p = 0.049$).

Duración de la Enfermedad y Diferencias Fármaco-Placebo

Las diferencias fármaco-placebo fueron superiores en el tercil con una duración de la enfermedad > 10 años. Entre los pacientes con una duración del padecimiento > 10 años, una regresión logística en que se ingresaron la edad, el sexo, el curso de la enfermedad y la severidad de la depresión basal controlando por el estudio, demostró que la severidad también estuvo vinculada con la interacción grupo de tratamiento-respuesta (la diferencia fármaco-placebo) (χ^2 de Wald = 8.54, $gl = 3$, $p = 0.04$). En la Figura 2 se ilustra la interacción de la duración de la enfermedad y la severidad de la depresión con la diferencia del tamaño del efecto fármaco-placebo. En los 385 pacientes con una duración prolongada de la enfermedad (> 10 años) y depresión de moderada a severa (puntaje HAM-D ≥ 21), las tasas de respuesta fueron del 58.0% y el 31.4% en los grupos con fármaco y con placebo, respectivamente (el tamaño del efecto correspondiente a la diferencia fármaco-placebo fue de 0.54), pero en los pacientes restantes, el tamaño del efecto fue pequeño (tamaño de efecto = 0.09).

Discusión

Nuestros hallazgos sugieren que la duración de la enfermedad depresiva modera la respuesta a los antidepresivos en los pacientes de más de 60 años. Los pacientes con una duración de la enfermedad > 10 años mostraron diferencias fármaco-placebo superiores, en tanto que aquellos con una duración corta de la enfermedad no mostraron efecto del fármaco. En los pacientes con una duración de la enfermedad > 10 años, la severidad de la depresión basal contribuyó a las diferencias fármaco-placebo. La duración y la severidad de la enfermedad identifican a un subgrupo de pacientes con diferencias fármaco-placebo clínicamente significativas que derivan en un número necesario a tratar de 4. Aun así, sólo 385 de los 2,235 pacientes con depresión en edades avanzadas en estos siete estudios clínicos exhibieron una duración prolongada de la enfermedad y una severidad de la depresión cuando menos moderada. Es incierto si la

FIGURA 2. Tamaño del Efecto de las Diferencias Fármaco-Placebo, por Severidad de la Depresión, en Pacientes con Enfermedad Depresiva de Larga Duración (> 10 años)^a

^a El grado de severidad de la depresión está definido en cuartiles. La duración de la enfermedad se calculó como la edad al momento de la evaluación menos la edad al inicio.

proporción de pacientes con depresión de larga duración en estos estudios clínicos es similar a la observada entre pacientes de la población general. La edad, el sexo y el curso de la enfermedad (episodio aislado o depresión recurrente) no moderaron la respuesta en esta muestra.

Nuestros hallazgos son similares a los de estudios previos que examinaron las relaciones del curso y la severidad de la enfermedad con la respuesta al tratamiento en muestras no geriátricas. Dos estudios de antidepresivos en pacientes con depresión y cardiopatía (el Estudio del Antidepresivo Sertralina en Ataque Cardíaco [SADHART – *Sertraline Antidepressant Heart Attack Trial*] (31) y el estudio canadiense Evaluación Cardíaca Aleatoria de la Eficacia de los Antidepresivos y la Psicoterapia [CREATE – *Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy*] (32) encontraron que los antidepresivos resultaron más efectivos que placebo, pero análisis *post hoc* mostraron que los pacientes con un episodio aislado presentaron un alto índice de respuesta a placebo sin una ventaja incremental para el fármaco activo. Si bien estas dos muestras fueron de edades mixtas y utilizaron episodios aislados frente a cursos recurrentes para examinar las diferencias en la respuesta al fármaco y a placebo, ambas muestras fueron de sujetos en edad relativamente más avanzada (media de edades, 57 y 58 años) y los episodios aislados son más propensos a estar relacionados

con una duración de la enfermedad más corta que los episodios recurrentes. En ambos estudios, el tratamiento farmacológico mostró una ventaja en los pacientes con depresión recurrente. Con respecto a la severidad de la depresión, dos metanálisis de muestras con edades mixtas encontró que el tamaño del efecto de la media del puntaje de las diferencias fármaco-placebo aumentó con la severidad (27,28). El estudio SADHART también señaló que el fármaco activo no fue más efectivo que el placebo en pacientes con un puntaje HAM-D < 20.

En el presente estudio, los antidepresivos no ofrecieron ninguna ventaja sobre placebo en pacientes con una duración corta de la enfermedad (< 2 años); es decir, con depresión de inicio tardío. La tasa de respuesta a placebo en este grupo fue del 47.7%, significativamente más elevada que en aquellos con una duración prolongada de la enfermedad (32.8%). Este patrón de respuesta a placebo parece similar al observado en los estudios CREATEY SADHART en pacientes con episodios aislados y con episodios recurrentes de depresión. Los ensayos de depresión en edades avanzadas no se diseñaron a fin de examinar qué factores intervienen en la respuesta a placebo, pero estos datos sugieren que los pacientes con depresión de inicio tardío o bien son más propensos a remitir espontáneamente, o responden a los elementos de respaldo no específicos relacionados con las visitas frecuentes en los estudios clínicos.

La superioridad de los beneficios de los antidepresivos en pacientes con enfermedad de larga duración puede concordar con los modelos de depresión que enfatizan la presencia de un fenómeno de sensibilización con episodios repetidos de depresión (60). Es posible que los efectos neuroprotectores de los antidepresivos sean más importantes en dichos pacientes (61).

Nuestros hallazgos no indican qué es lo que explica la ausencia de efectos farmacológicos (diferencias fármaco-placebo) en la depresión de inicio tardío. Históricamente, la depresión de inicio tardío ha sido vinculada con enfermedad cerebral degenerativa, la cual puede reducir la efectividad de los antidepresivos. Estudios revisados previamente (39-44) encontraron que los pacientes deprimidos con disfunción ejecutiva o demencia por Alzheimer son menos sensibles a los antidepresivos. Sin embargo, en los estudios de antidepresivos controlados con placebo en pacientes deprimidos con enfermedad de Alzheimer, únicamente dos de los nueve ensayos examinados limitaron la selección a pacientes con depresión moderadamente severa (media del puntaje HAM-D > 20 o puntaje MADRS equivalente) (62, 63), y en las dos pruebas más grandes (40,64), aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes presentaban depresión de inicio tardío (P. Rosenberg y S. Banerjee, comunicación personal, 2011). No se ha explorado la efectividad de los antidepresivos en pacientes con Alzheimer que son similares a los sujetos del subgrupo con respuesta a la medicación identificado en este reporte (aquellos con enfermedad de larga duración y severidad de la depresión cuando menos moderada).

Si bien los pacientes con depresión en edades avanzadas y una corta duración de la enfermedad no mostraron un efecto de la medicación clínicamente significativo durante el tratamiento de la fase aguda, nuestros hallazgos no indican que el tratamiento con antidepresivos carezca de valor en este grupo. Aproximadamente la mitad de dichos pacientes no respondieron a la medicación ni a placebo y un tratamiento ulterior podría ser de utilidad. La fase aguda abierta de un estudio de tratamiento de mantenimiento aporta información a este respecto (24,65). Los pacientes que no remitieron tras ocho semanas de tratamiento con paroxetina pudieron someterse hasta a tres intentos de tratamiento complementario abierto con bupropión, nortriptilina o litio. El 60% de aquellos que recibieron el complemento se encontraban en su primer episodio de depresión y, con los tratamientos sucesivos, el 50% de ellos logró una remisión, lo cual sugiere un posible valor de la medicación complementaria en los pacientes con depresión en edades avanzadas en quienes fracasa el tratamiento inicial. Además, los estudios de tratamiento de mantenimiento sugieren el potencial valor de los antidepresivos en los pacientes con un primer episodio. Se ha reportado que

paroxetina con o sin complemento reduce la recurrencia en relación con placebo en muchos pacientes de edad avanzada en su primer episodio de depresión (24). En otro estudio de mantenimiento (66), se encontró que citalopram resultó más efectivo que placebo en la prevención de la recurrencia durante la fase de 48 semanas con asignación aleatoria. En dicho ensayo, el 85% de los pacientes no había experimentado episodios previos de depresión mayor, lo cual sugiere que el tratamiento de mantenimiento puede ser valioso por lo menos para algunos pacientes con un primer episodio. Por otro lado, Wilson y colaboradores (67) no encontraron ninguna ventaja significativa con sertralina en relación con placebo en un estudio de mantenimiento de dos años, en el cual el 72% de los participantes estaba experimentando su primer episodio. Estos estudios indican un posible papel para la medicación en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con un primer episodio de depresión en edades avanzadas.

Este análisis es en cierto modo singular. La mayoría de los metanálisis del tratamiento de la depresión a nivel de pacientes en lo individual se ha limitado a estudios efectuados por un patrocinador utilizando sus datos. Una excepción es el análisis de Fournier y colaboradores acerca de los efectos de la severidad de la enfermedad sobre el desenlace antidepresivo (28). En dicho análisis, los autores pudieron obtener datos de los pacientes en lo individual en seis de 23 estudios en el ámbito seleccionado. En el presente análisis, se obtuvieron los datos individuales de los pacientes en los 10 estudios controlados con asignación aleatoria de antidepresivos de segunda generación publicados en pacientes ambulatorios de más de 60 años con depresión mayor. Hasta donde sabemos, dichos ensayos representan el espectro completo de los estudios controlados con asignación aleatoria que satisfacen los criterios definidos.

El presente estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, el análisis se limitó a los datos recabados en común en los 10 estudios descritos. Pueden existir otras variables no documentadas en todos ellos, como las deficiencias cognitivas, las cuales también moderan la respuesta al tratamiento. Dichos estudios excluyeron a los pacientes con enfermedades médicas severas o inestables; sin embargo, se coincidió en lo que toca a las enfermedades médicas estables. Por ejemplo, en el estudio de Schneider y colaboradores de sertralina (52), el 93% de los pacientes presentaba enfermedad médica y el promedio de trastornos médicos fue de 4.3. Dichos individuos son representativos de muchos pacientes ambulatorios deprimidos de edad avanzada. Si bien los hallazgos pueden no generalizarse a los ancianos más frágiles, parece poco probable que este grupo de pacientes sería más sensible al tratamiento farmacológico.

Otra limitación son las dificultades para determinar la edad exacta al inicio de la depresión mayor, puesto que ninguna de las pruebas proporcionó una descripción detallada de la manera en que esto se determinó. La clasificación de la duración de la enfermedad como corta (< 2 años), moderada (2 - 10 años) o larga (> 10 años) puede atenuar la imprecisión de las estimaciones de la edad al inicio y proporcionar una precisión suficiente. También hemos de señalar que, en estos estudios con asignación aleatoria, cualesquier sesgo e imprecisión en estos datos están distribuidos aleatoriamente entre los tratamientos. Dichas categorías de duración de la enfermedad identificaron subgrupos con diferentes características fármaco-placebo. Si bien se requiere confirmación, la potencial importancia de la duración de la enfermedad en la moderación de las diferencias fármaco-placebo en estos estudios subraya la necesidad de contar con métodos confiables para evaluar la duración de la enfermedad y sugiere que esta medida se debería determinar rutinariamente.

Otra posible limitación de los datos es la gran magnitud del efecto del estudio como covariable sobre la respuesta. Dicha variable refleja otros aspectos de los estudios que no se tomaron en cuenta. Nosotros tratamos de controlar esto en nuestro modelo de regresión, lo cual nos permitió examinar la relación independiente de nuestras variables de interés con la respuesta. Además, si bien la variabilidad de la covariable que constituye el estudio pudo reflejar problemas de diseño o error de medición, también pudo indicar una heterogeneidad entre pacientes que podría mejorar las posibilidades de generalización.

Finalmente, reconocemos que nuestra revisión de moderadores es un análisis exploratorio *post hoc* que puede enfatizar excesivamente las características de los pacientes y de la depresión que son exclusivas de esta muestra. El valor predictivo de los moderadores y el modelo generado deberá ser replicado. Sin embargo, como se señaló antes, nuestros hallazgos son similares a los de metanálisis y estudios a gran escala previos con muestras de múltiples edades (27,28,31,32).

En resumen, los datos de siete estudios de fase aguda controlados con placebo efectuados en depresión a edades avanzadas sugieren que los antidepresivos no son efectivos en pacientes de edad avanzada con depresión de inicio tardío y corta duración. Los médicos deben reconsiderar la práctica predominante que estriba simplemente en prescribir un antidepresivo a estos pacientes. Sin embargo, los antidepresivos resultaron efectivos en los pacientes con enfermedad cuando menos moderadamente severa y con una duración más prolongada. Estos moderadores parecen ser útiles para adaptar el tratamiento al paciente.

Recibido el 16 de julio de 2012; revisiones recibidas el 8 de noviembre y 12 de diciembre de 2012; aceptado el 19 de diciembre de 2012 (doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12070927). Del Departamento de Psiquiatría, University of California San Francisco; y los Departamentos de Psiquiatría y de la Conducta y de Neurología, Keck School of Medicine y la Leonard Davis School of Gerontology, University of Southern California, Los Ángeles. Correspondencia: Dr. Nelson (craign@lppi.ucsf.edu).

El Dr. Nelson ha prestado sus servicios como consultor, asesor o conferenciante, ha recibido apoyo para la investigación o viáticos o ha participado en actividades de CME para AstraZeneca, Avanir, Bristol-Myers Squibb, Cenestra Health, Concept, Eli Lilly, Eli Lilly Global, Forest, Health Resources and Services Administration, Labopharm, Lundbeck, Medtronic, Merck, Merck Asia, Mylan/Dey Pharma, NIMH, Orexigen, Otsuka, Otsuka Asia, Pfizer, Sunovion y Theracos; ha proporcionado peritajes para Finnegan, Henderson *et al.* en representación de Eli Lilly y posee acciones en Atossa. El Dr. Schneider ha recibido honorarios como consultor de AC Immune, Allon, AstraZeneca, Baxter, Biogen-Idec, Chiesi, Elan, Eli Lilly, En Vivo, GlaxoSmithKline, Ibsen, Johnson & Johnson, Lundbeck, Merck, Pfizer, Roche, Takeda, Toyama y Zinfandel; él y la Universidad del Sur de California han recibido subvenciones para la investigación otorgadas por Baxter, Eli Lilly, Genentech, Novartis y Pfizer. El Dr. Delucchi reporta no tener relaciones financieras con intereses comerciales.

Referencias

- Blazer D, Hughes DC, George LK: The epidemiology of depression in an elderly community population. *Gerontologist* 1987; 27:281-287
- Bondareff W, Alpert M, Friedhoff AJ, Richter EM, Clary CM, Batzar E: Comparison of sertraline and nortriptyline in the treatment of major depressive disorder in late life. *Am J Psychiatry* 2000; 157:729-736
- Bruce ML, Seeman TE, Merrill SS, Blazer DG: The impact of depressive symptomatology on physical disability: MacArthur Studies of Successful Aging. *Am J Public Health* 1994; 84:1796-1799
- Conwell Y: Suicide, in *Late Life Depression*. Edited by Roose SP, Sackeim HA. Oxford, UK, Oxford University Press, 2004, pp 95-114
- Pratt LA, Ford DE, Crum RM, Armenian HK, Gallo JJ, Eaton WW: Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction: prospective data from the Baltimore ECA follow-up. *Circulation* 1996; 94:3123-3129
- Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG, Berkman LF: Depressive symptomatology and hypertension-associated morbidity and mortality in older adults. *Psychosom Med* 1995; 57:427-435
- Bruce ML, Leaf PJ, Rozal GP, Florio L, Hoff RA: Psychiatric status and 9-year mortality data in the New Haven Epidemiologic Catchment Area Study. *Am J Psychiatry* 1994; 151:716-721
- Pulska T, Pahkala K, Laippalla P, Kivelä SL: Major depression as a predictor of premature deaths in elderly people in Finland: a community study. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97:408-411
- Whooley MA, Browner WS; Study of Osteoporotic Fractures Research Group: Association between depressive symptoms and mortality in older women. *Arch Intern Med* 1998; 158:2129-2135
- Nelson JC, Delucchi K, Schneider LS: Efficacy of second generation antidepressants in late-life depression: a meta-analysis of the evidence. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16:558-567
- Small GW, Hamilton SH, Bystritsky A, Meyers BS, Nemeroff CB; Fluoxetine Collaborative Study Group: Clinical response predictors in a double-blind, placebo-controlled trial of fluoxetine for geriatric major depression. *Int Psychogeriatr* 1995; 7(suppl):41-53
- Georgotas A, McCue RE, Cooper T, Chang I, Mir P, Welkowitz J: Clinical predictors of response to antidepressants in elderly patients. *Biol Psychiatry* 1987; 22:733-740
- Nelson JC, Holden K, Roose SP, Salzman C, Hollander SB, Betzel JV: Are there predictors of outcome in depressed elderly nursing home residents during treatment with mirtazapine orally disintegrating tablets? *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22:999-1003
- Nelson JC, Mazure CM, Jatlow PI: Desipramine treatment of major depression in patients over 75 years of age. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15:99-105
- Salzman C: Practical considerations for the treatment of depression in elderly and very elderly long-term care patients. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(suppl 20):30-33
- Katon W, Russo J, Frank E, Barrett J, Williams JW Jr, Oxman T, Sullivan M, Cornell J: Predictors of nonresponse to treatment in primary care patients with dysthymia. *Gen Hosp Psychiatry* 2002; 24:20-27
- Mitchell AJ, Subramaniam H: Prognosis of depression in old age compared to middle age: a systematic review of comparative studies. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1588-1601
- Roose SP, Sackeim HA, Krishnan KRR, Pollock BG, Alexopoulos G, Lavretsky H, Katz IR, Hakkarainen H; Old-Old Depression Study Group: Antidepressant pharmacotherapy in the treatment of depression in the very old: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2004; 161:2050-2059
- Iosifescu DV, Nierenberg AA, Alpert JE, Smith M, Bitran S, Dording C, Fava M: The impact of medical comorbidity on acute treatment in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2003; 160:2122-2127
- Keitner GI, Ryan CE, Miller IW, Kohn R, Epstein NB: 12-month outcome of patients with major depression and comorbid psychiatric or medical illness (compound depression). *Am J Psychiatry* 1991; 148:345-350
- Löwe B, Schenkel I, Bair MJ, Göbel C: Efficacy, predictors of therapy response, and safety of sertraline in routine clinical practice: prospective, open-label, non-interventional post-marketing surveillance study in 1878 patients. *J Affect Disord* 2005; 87:271-279
- Evans M, Hammond M, Wilson K, Lye M, Copeland J: Treatment of depression in the elderly: effect of physical illness on response. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997; 12:1189-1194
- Sheikh J, Cassidy EL, Doraiswamy PM, Salomon RM, Hornig M, Holland PJ, Mandel FS, Clary CM, Burt T: Efficacy, safety, and tolerability of sertraline in patients with life-life depression and comorbid medical illness. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:86-92
- Reynolds CF 3rd, Dew MA, Pollock BG, Mulsant BH, Frank E, Miller MD, Houck PR, Mazumdar S, Butters MA, Stack JA, Schlermitzauer MA, Whyte EM, Gildengers A, Karp J, Lenze E, Szanto K, Bensasi S, Kupfer DJ: Maintenance treatment of major depression in old age. *N Engl J Med* 2006; 354:1130-1138
- Gildengers AG, Houck PR, Mulsant BH, Dew MA, Aizenstein HJ, Jones BL, Greenhouse J, Pollock BG, Reynolds CF 3rd: Trajectories of treatment response in late-life depression: psychosocial and clinical correlates. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25(suppl 1):S8-S13
- Khan A, Brodhead AE, Kolts RL, Brown WA: Severity of depressive symptoms and response to antidepressants and placebo in antidepressant trials. *J Psychiatr Res* 2005; 39:145-150
- Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT: Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008; 5:e45
- Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC, Fawcett J: Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA* 2010; 303:47-53
- Bosworth HB, Hays JC, George LK, Steffens DC: Psychosocial and clinical predictors of unipolar depression outcome in older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17:238-246
- Driscoll HC, Basinski J, Mulsant BH, Butters MA, Dew MA, Houck PR, Mazumdar S, Miller MD, Pollock BG, Stack JA, Schlermitzauer MA, Reynolds CF 3rd: Late-onset major depression: clinical and treatment-response variability. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20:661-667
- Glassman AH, Bigger JT, Gaffney M, Shapiro PA, Swenson JR: Onset of major depression associated with acute coronary syndromes: relationship of onset, major depressive disorder history, and episode severity to sertraline benefit. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:283-288
- Lespérance F, Frasere-Smith N, Koszycki D, Laliberté MA, van Zyl LT, Baker B, Swenson JR, Ghatavi K, Abramson BL, Dorian P, Guertin MC; CREATE Investigators: Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA* 2007; 297:367-379
- Flint AJ, Rifat SL: Effect of demographic and clinical variables on time to antidepressant response in geriatric depression. *Depress Anxiety* 1997; 5:103-107
- Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, Norquist G, Howland RH, Lebowitz B, McGrath PJ, Shores-Wilson K, Biggs MM, Balasubramani GK, Fava M; STAR*D Study Team: Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006; 163:28-40
- Khan A, Kolts RL, Thase ME, Krishnan KR, Brown W: Research design features and patient characteristics associated with the outcome of antidepressant clinical trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161:2045-2049
- Saghafi R, Brown C, Butters MA, Cyranowski J, Dew MA, Frank E, Gildengers A, Karp JF, Lenze EJ, Lotrich F, Martire L, Mazumdar S, Miller MD, Mulsant BH, Weber E, Whyte E, Morse J, Stack J, Houck PR, Bensasi S, Reynolds CF 3rd: Predicting 6-week treatment response to escitalopram pharmacotherapy in late-life major depressive disorder. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22:1141-1146
- Alexopoulos GS, Katz IR, Bruce ML, Heo M, Ten Have T, Raue P, Bogner HR, Schulberg HC, Mulsant BH, Reynolds CF 3rd; PROSPECT Group: Remission in depressed geriatric primary care patients: a report from the PROSPECT study. *Am J Psychiatry* 2005; 162:718-724
- Nelson JC, Delucchi K, Schneider LS: Anxiety does not predict response to antidepressant treatment in late life depression: results of a meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; 24:539-544
- Nelson JC, Devanand DP: A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled antidepressant studies in people with depression and dementia. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59:577-585

40. Banerjee S, Helliher J, Dewey M, Romeo R, Ballard C, Baldwin R, Bentham P, Fox C, Holmes C, Katona C, Knapp M, Lawton C, Lindesay J, Livingston G, McCrae N, Moniz-Cook E, Murray J, Nurock S, Orrell M, O'Brien J, Poppe M, Thomas A, Walwyn R, Wilson K, Burns A: Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 378:403-411
41. Kalayam B, Alexopoulos GS: Prefrontal dysfunction and treatment response in geriatric depression. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:713-718
42. Baldwin R, Jeffries S, Jackson A, Sutcliffe C, Thacker N, Scott M, Burns A: Treatment response in late-onset depression: relationship to neuropsychological, neuroradiological, and vascular risk factors. *Psychol Med* 2004; 34:125-136
43. 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
44. Sneed JR, Culang ME, Keilp JG, Rutherford BR, Devanand DP, Roose SP: Antidepressant medication and executive dysfunction: a deleterious interaction in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010; 18:128-135
45. Hamilton M: A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:56-62
46. Montgomery SA, Åsberg M: A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134:382-389
47. Bose A, Li D, Gandhi C: Escitalopram in the acute treatment of depressed patients aged 60 years or older. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16:14-20
48. Hollander M, Wolfe DA: *Nonparametric Statistical Methods*, 2nd ed. New York, John Wiley & Sons, 1999
49. Cohen J: *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Hillsdale, NJ, Lawrence Erlbaum, 1988
50. Tollefson GD, Bosomworth JC, Heiligenstein JH, Potvin JH, Holman S; the Fluoxetine Collaborative Study Group: A double-blind, placebo-controlled clinical trial of fluoxetine in geriatric patients with major depression. *Int Psychogeriatr* 1995; 7:89-104
51. Kasper S, de Swart H, Friis Andersen H: Escitalopram in the treatment of depressed elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13:884-891
52. Schneider LS, Nelson JC, Clary CM, Newhouse P, Krishnan KR, Shiovitz T, Weihs K; Sertraline Elderly Depression Study Group: An 8-week multicenter, parallel-group, double-blind, placebo-controlled study of sertraline in elderly outpatients with major depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1277-1285
53. Rapaport MH, Schneider LS, Dunner DL, Davies JT, Pitts CD: Efficacy of controlled-release paroxetine in the treatment of late-life depression. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:1065-1074
54. Schatzberg A, Roose S: A double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine and fluoxetine in geriatric outpatients with major depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14:361-370
55. Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, Sheikh J, Xu J, Dinkel JJ, Rotz BT, Mohs RC: Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007; 164:900-909
56. Rapaport MH, Lydiard RB, Pitts CD, Schaefer D, Bartolic EI, Iyengar M, Carfagno M, Lipschitz A: Low doses of controlled-release paroxetine in the treatment of late-life depression: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2009; 70:46-57
57. Hewett K, Chrzanoski W, Jokinen R, Felgentreff R, Shrivastava RK, Gee MD, Wightman DS, O'Leary MC, Millen LS, Leon MC, Briggs MA, Krishen A, Modell JG: Double-blind, placebo-controlled evaluation of extended-release bupropion in elderly patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol* 2010; 24:521-529
58. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ: Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12
59. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189-198
60. Post RM: Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry* 1992; 149:999-1010
61. Duman RS, Monteggia LM: A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006; 59:1116-1127
62. Lyketsos CG, DelCampo L, Steinberg M, Miles Q, Steele CD, Munro C, Baker AS, Sheppard JM, Frangakis C, Brandt J, Rabins PV: Treating depression in Alzheimer disease: efficacy and safety of sertraline therapy, and the benefits of depression reduction: the DIADS. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:737-746
63. de Vasconcelos Cunha UG, Lopes Rocha F, Avila de Melo R, Alves Valle E, de Souza Neto JJ, Mendes Brega R, Magalhães Scoralick F, Araújo Silva S, Martins de Oliveira F, da Costa Júnior AL, Faria Alves VX, Sakurai E: A placebo-controlled double-blind randomized study of venlafaxine in the treatment of depression in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24:36-41
64. Rosenberg PB, Drye LT, Martin BK, Frangakis C, Mintzer JE, Weintraub D, Porsteinsson AP, Schneider LS, Rabins PV, Munro CA, Meinert CL, Lyketsos CG; DIADS-2 Research Group: Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010; 18:136-145
65. Dev MA, Whyte EM, Lenze EJ, Houck PR, Mulsant BH, Pollock BG, Stack JA, Bensasi S, Reynolds CF 3rd: Recovery from major depression in older adults receiving augmentation of antidepressant pharmacotherapy. *Am J Psychiatry* 2007; 164:892-899
66. Klynsner R, Bent-Hansen J, Hansen HL, Lunde M, Pleidrup E, Poulsen DL, Andersen M, Petersen HE: Efficacy of citalopram in the prevention of recurrent depression in elderly patients: placebo-controlled study of maintenance therapy. *Br J Psychiatry* 2002; 181:29-35
67. Wilson KC, Mottram PG, Ashworth L, Abou-Saleh MT: Older community residents with depression: long-term treatment with sertraline: randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2003; 182:492-497

Artículo

Duración de las Recidivas, Intensidad del Tratamiento y Pérdida de Tejido Cerebral en la Esquizofrenia: Un Estudio Prospectivo Longitudinal con RMN

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

Dawei Liu, Ph.D.

Steven Ziebell, B.A.

Anvi Vora, M.D.

Beng-Choon Ho, M.D.

Objetivo: Estudios longitudinales con RMN estructural han mostrado que los pacientes con esquizofrenia experimentan una pérdida progresiva de tejido cerebral tras el inicio de la enfermedad. Se cree que las recidivas recurrentes desempeñan un papel en dicha pérdida, pero no se ha evaluado de manera rigurosa la relación entre las recidivas y las mediciones con RMN estructural. Los autores analizaron datos longitudinales a fin de examinar esta interrogante.

Métodos: Los autores estudiaron datos de 202 pacientes que fueron extraídos del Estudio Longitudinal de Iowa de primeros episodios de esquizofrenia. Dichos pacientes contaban con datos adecuados de RMN estructural (N = 659 evaluaciones) con imágenes obtenidas a intervalos regulares a lo largo de un promedio de siete años. Puesto que los datos de seguimiento clínico se obtuvieron a intervalos de seis meses, los autores pudieron calcular determinaciones de la cantidad

y la duración de las recidivas y relacionarlas con las mediciones por RMN estructural. Debido a que los niveles más elevados de la intensidad del tratamiento se han asociado a volúmenes inferiores de tejido cerebral, los autores también examinaron este efecto negativo en términos de años-dosis.

Resultados: La duración de las recidivas estuvo relacionada con decrementos significativos tanto en las medidas cerebrales generales (*v.gr.*, volumen cerebral total) como regionales (*v.gr.*, frontal). El número de recidivas no se asoció con las medidas cerebrales. También se observaron efectos significativos vinculados con la intensidad del tratamiento.

Conclusiones: Los periodos prolongados de recidiva pueden ejercer un efecto negativo en la integridad cerebral en la esquizofrenia, lo cual sugiere la importancia de implementar medidas anticipadas que puedan prevenir las recidivas y mejorar la adherencia al tratamiento. Al examinar el balance relativo de los efectos; es decir, la duración de la recidiva frente a la intensidad del tratamiento antipsicótico, el presente estudio arroja alguna luz sobre un inquietante dilema que enfrentan los médicos. La prevención de las recidivas es importante, pero debe sustentarse con las dosis más bajas posibles de medicación que controlen los síntomas.

(*Am J Psychiatry* 2013; 170:609-615)

La esquizofrenia es una de las enfermedades cerebrales más importantes que tratan los psiquiatras (1). Estudios que han comparado mediciones del volumen cerebral de los pacientes al momento del inicio de la enfermedad frente a voluntarios sanos han indicado que los pacientes presentan volúmenes promedio inferiores en muchas regiones, particularmente en los lóbulos frontales, lo cual sugiere que un proceso aberrante de neurodesarrollo contribuye al surgimiento de la enfermedad (2-6). Asimismo, estudios longitudinales han mostrado que la media de las diferencias en los volúmenes cerebrales sigue progresando a lo largo del tiempo (7-12). Nuestro propio programa, el Estudio Longitudinal de Iowa (ILS – *Iowa Longitudinal Study*), es el mayor entre los ensayos de este tipo y presenta las evaluaciones por resonancia magnética nuclear (RMN) más frecuentes y la duración más prolongada. Recientemente reportamos que los pacientes de ILS presentan una pérdida de tejido superior en el curso del tiempo frente a sujetos sanos de comparación (a lo cual denominamos “cambio cerebral progresivo”) y que tal cambio reviste una significancia funcional en el sentido de que está relacionado con la severidad de los síntomas psicóticos y los deterioros cognitivos (12). El foco de la atención científica se centra ahora en determinar por qué ocurre la pérdida de tejido y por qué sigue progresando.

La explicación es casi seguramente multifactorial, lo cual implica una diversidad de influencias genéticas y ambientales. Dado que la presentación clínica inicial (o surgimiento) normalmente ocurre durante la segunda o la tercera década de la vida, en la actualidad se considera que la pérdida de tejido cerebral puede deberse a aberraciones en los procesos de desarrollo neurológico que conforman el cerebro hacia su forma madura durante este periodo, como la poda de sustancia gris y un incremento en la mielinización (13-17). Pero dado que la pérdida de tejido continúa tras el inicio de la enfermedad, es probable que otros factores también puedan influir en la pérdida. Una explicación que se suele proponer indica que las recidivas que ocurren tras el surgimiento inicial pueden ejercer un efecto “tóxico” en el cerebro (9,18-21). Esta explicación se utiliza frecuentemente para argumentar en favor de la relevancia del manejo cuidadoso del tratamiento y la elección razonada de medicaciones con la intención de mejorar la adherencia (22).

A pesar de la importancia clínica que reviste evitar las recidivas recurrentes, se ha llevado a cabo poca investigación para determinar si el número o la duración de las recidivas están vinculados realmente con la pérdida de tejido cerebral. Hasta donde sabemos, ningún estudio ha examinado la relación entre las recidivas y la pérdida de tejido cerebral utilizando mediciones cerebrales cuantitativas con RMN estructural en un diseño longitudinal con mediciones repetidas. Es por ello que examinamos esta cuestión en la cohorte de 202 pacientes en quienes habíamos documentado previamente la

presencia de cambio cerebral progresivo (12). Estos pacientes fueron reclutados tras su presentación inicial por un trastorno del espectro de la esquizofrenia y se les dio seguimiento a intervalos regulares con estudios repetidos de RMN estructural hasta por 18 años.

Un componente crucial de un estudio de este tipo estriba en establecer una definición clínicamente significativa de la recidiva. Muchas definiciones que han sido empleadas en el pasado presentan defectos reconocidos. La rehospitalización, alguna vez un indicador consistente, ya no funciona adecuadamente en la era de la atención a la salud administrada y de las tendencias a evitar el internamiento. Un incremento del 25% en la severidad de los síntomas en una escala de valoración convencional –también en su momento un criterio utilizado frecuentemente–, presenta el defecto de que depende de la severidad inicial: por ejemplo, si para comenzar la severidad inicial es baja, un incremento del 25% seguiría siendo un puntaje bajo en la escala global, en tanto que una severidad inicial alta produciría un aumento mucho más amplio en el puntaje; no obstante, ambos casos se clasificarían como recidiva y reflejarían niveles muy distintos de severidad. Por tanto, un estudio clínico reciente llevado a cabo por Csernansky y colaboradores (22) desarrolló una definición de recidiva que ahora es reconocida como el criterio óptimo. Comprende seis componentes: además de la rehospitalización y los cambios en la escala de calificación, Csernansky y colaboradores incorporaron otros indicadores relevantes de la recidiva como las lesiones autoinfligidas deliberadamente, la conducta violenta, las ideas suicidas o la opinión de un médico de que el paciente se ha deteriorado visiblemente. Esta definición se desarrolló y se aplicó inicialmente en un estudio clínico que utilizó estimaciones de Kaplan-Meier de riesgo de recidiva como el criterio principal de valoración. Si bien constituye una mejora sustancial para los estudios clínicos, esta definición puede ser menos adecuada para un ensayo que examina las repercusiones de las recidivas en los cambios en el tejido cerebral, puesto que sólo permite al investigador estimar el tiempo hasta la recidiva o el número de recidivas. No proporciona una manera de medir qué tanto tiempo permaneció el paciente en un estado de recidiva. No obstante, se puede intuir que es muy probable que un periodo prolongado de recidiva pudiera tener un efecto más pronunciado en el tejido cerebral que uno breve. Consecuentemente, un segundo objetivo del presente estudio consistió en desarrollar una definición de recidiva que pudiera medir su duración y compararla con las consecuencias del número de recidivas sobre la pérdida de tejido cerebral.

Dado que las recidivas suelen motivar un incremento en la intensidad del tratamiento (*v.gr.*, dosis más elevadas de medicación antipsicótica), también es importante determinar si cualquier cambio observado en el volumen cerebral es más bien un efecto de la medicación que de la enfermedad. Nosotros y otros investigadores

hemos reportado hallazgos de que la intensidad del tratamiento está por sí misma asociada a la pérdida de tejido cerebral, con respaldo tanto de estudios en humanos como de investigación preclínica en monos y ratas (23-27). En un reporte (23) examinamos cuatro variables predictivas de pérdida de tejido cerebral: duración de la enfermedad, severidad de la enfermedad, intensidad del tratamiento antipsicótico (medida en años-dosis) y abuso de sustancias. Nuestro análisis examinó cada uno de estos factores por separado y controlando por los efectos de los otros tres; encontramos que la duración de la enfermedad y la intensidad del tratamiento son significativamente predictivas de pérdida tisular, en tanto que la severidad de la enfermedad tuvo un efecto inferior y el abuso de sustancias no tuvo ningún efecto. En dicho análisis, nuestra determinación de la severidad de la enfermedad fue relativamente general: un promedio de los puntajes mensuales en la Escala de Evaluación Global a todo lo largo del periodo de seguimiento. En el presente estudio, examinamos dos indicadores más poderosos de la severidad de la enfermedad: el tiempo de permanencia en recidiva y el número de recidivas.

Método

Pacientes y Evaluaciones

Estudiamos a 202 pacientes extraídos del ILS. El ILS se inició en 1987 y concluyó en 2007 e incluye una cohorte total de 542 pacientes con un primer episodio que fueron incorporados tras su presentación inicial por un trastorno del espectro de la esquizofrenia. El diagnóstico al ingreso se basó en la Evaluación Integral de los Síntomas y Antecedentes, una entrevista estructurada desarrollada para la investigación longitudinal (28). Se dio seguimiento a los pacientes en intervalos de seis meses tras el ingreso, con una evaluación por medio de una entrevista estructurada de seguimiento que documenta los síntomas clínicos, la función psicosocial y el tratamiento recibido a través del intervalo completo de vigilancia. Se efectuaron evaluaciones más intensivas (RMN estructural y pruebas cognitivas) al momento del ingreso y a 2, 5, 9, 12, 15 y 18 años. Para el presente estudio de recidivas seleccionamos una submuestra de 202 pacientes que contaban con al menos dos estudios de RMN estructural y seguimiento por cuando menos cinco años. Aproximadamente tres cuartas partes fueron hombres ($N = 148$). Más de la mitad ($N = 108$) nunca habían sido tratados con antipsicóticos al momento de su ingreso al estudio. La edad promedio de los pacientes a la primera aparición de síntomas psicóticos fue de 22.0 años ($DE = 5.9$); a la primera medicación antipsicótica, 24.5 años ($DE = 6.2$); y al momento de su ingreso al estudio, 25.8 años ($DE = 7.0$). Contaban con una media de escolaridad de 12.9 años ($DE = 2.2$) y sus padres con una media de 13.4 años ($DE = 2.8$).

A pesar de que pocos participantes se sometieron a estudios de resonancia magnética (RM) en los seis puntos de seguimiento, de cualquier modo obtuvimos un total de 659 estudios de imagen, los cuales fueron analizados en el presente ensayo. Obtuvimos 146 evaluaciones por RM al ingreso, cuatro a un año, 144 a dos años, 143 a cinco años, 100 a nueve años, 74 a 12 años, 35 a 15 años y 13 a 18 años. La media del número de estudios de RM por paciente fue de tres y el promedio de la duración del seguimiento fue de siete años. La cantidad decreciente de estudios de imagen en el curso del tiempo refleja el hecho que el ingreso al estudio ocurrió a una tasa de 20 - 30 pacientes por año a partir de su inicio, de modo que los pacientes que ingresaron al estudio más tardíamente tuvieron periodos de vigilancia más cortos. Si bien los 202 pacientes fueron sometidos a estudios de RM de ingreso, excluimos del análisis 56 RM de ingreso porque se efectuaron durante los primeros dos años del proyecto con un equipo Picker de campo bajo de 0.5 T y no produjeron datos susceptibles de ser comparados con los datos recabados con 1.5 T al ingreso en los 146 sujetos restantes ni con ninguno de los datos del seguimiento subsecuente.

Definición de Recidiva

Nuestra estrategia para la definición de la recidiva se basó en nuestro trabajo previo en el desarrollo de una definición de remisión de la esquizofrenia (29). Dicha definición, la cual ha logrado una amplia aceptación en estudios de investigación desde su publicación en 2005, está basada en los síntomas utilizados para definir el trastorno en el DSM-IV; la remisión se define como una severidad sintomática calificada como leve o inferior por un mínimo de seis meses. Para el presente estudio, desarrollamos una definición similar de recidiva basada en los síntomas. Definimos la recidiva utilizando un par convencional de escalas de valoración, la Escala para la Evaluación de Síntomas Positivos y la Escala para la Evaluación de Síntomas Negativos (30,31). Se consideró que

un paciente había experimentado una recidiva si desarrolló una calificación de moderadamente severa o muy severa, por cuando menos una semana, en cualquiera de los síntomas positivos o en al menos dos de los síntomas negativos. Conceptualmente, la recidiva debe ocurrir tras un periodo de mejoría, de modo que especificamos que dicho nivel de severidad debía ocurrir tras un periodo en que la severidad sintomática no fue superior a moderada. Para efectos de comparación, también utilizamos los criterios de Csernansky (22) a fin de identificar la cantidad de recidivas experimentadas por cada paciente. El periodo de vigilancia consistió en la totalidad del tiempo que cada sujeto permaneció en el estudio, el cual osciló entre cinco y 18 años. Por tanto, contamos con una visión integral de la relación entre las recidivas y el cambio en el tejido cerebral durante la evolución de la esquizofrenia.

Adquisición de Datos de RMN Estructural

Además del protocolo inicial con 0.5 T (excluido del presente análisis), utilizamos dos protocolos de RMN, a los cuales nos referiremos como MR5 y MR6 (12). Ambos son multimodales (*i.e.*, adquieren secuencias T_2 y/o de densidad proteica [DP], además de T_1), y de este modo proporcionan una discriminación óptima entre la sustancia gris, la sustancia blanca y el LCR. Para las pruebas con MR5, los datos de cada participante incluyeron imágenes ponderadas en T_1 , T_2 y DP obtenidas en un equipo Sigma GE de 1.5 T. Los estudios con MR6 se llevaron a cabo con un equipo Siemens Avanto de 1.5 T utilizando las secuencias T_1 y T_2 . Los sujetos continuaron en la misma secuencia a lo largo de todo el estudio; aquellos que iniciaron con un protocolo MR5 permanecieron bajo el mismo en todos los estudios de RM y aquellos que iniciaron con un protocolo MR6 también permanecieron en él. Las dos secuencias difieren principalmente en el espesor de los cortes y en la resolución en el plano; ambas se adquieren en el plano coronal. Los tamaños de vóxel en el protocolo MR5 son de $1.0 \times 1.0 \times 1.5$ mm para las imágenes en T_1 y de $1.0 \times 1.0 \times 3$ para las imágenes en T_2 ; los tamaños de vóxel en el protocolo MR6 son de $0.625 \times 0.625 \times 1.5$ mm para las imágenes en T_1 y de $0.625 \times 0.625 \times 1.8$ mm para las imágenes en T_2 .

Análisis de Imágenes

Las imágenes de RM se analizaron utilizando el programa informático BRAINS2, un programa desarrollado localmente que actualmente genera mediciones cuantitativas automatizadas de múltiples regiones cerebrales y tipos de tejido (32-38). Si bien el análisis BRAINS2 fue semiautomatizado por muchos años, recientemente avanzamos introduciendo algoritmos de procesamiento de imagen que eliminan la necesidad de una intervención manual en las etapas de realineamiento de imagen, muestreo de tejidos y edición enmascarada. Además, se ha agregado una corrección por falta de homogeneidad, normalización de la intensidad y rutinas de limpieza de máscara a fin de mejorar la precisión y la consistencia de los resultados. Esta rutina de procesamiento de imagen completamente automatizada es conocida como *AutoWorkup* (39). Con el objeto de eliminar cualquier artefacto de medición que pudiera ocurrir como resultado de una desviación del examinador a lo largo del tiempo y reducir cualquiera que pudiera deberse a actualizaciones en el equipo de resonancia magnética, recientemente analizamos de nuevo todas las imágenes utilizadas en el presente estudio por medio de este nuevo programa *AutoWorkup*.

Análisis estadístico

La duración de la recidiva se definió como la suma de la duración de todos los episodios de recidiva ocurridos entre dos evaluaciones por RM consecutivas. El cambio en el volumen cerebral se definió como la diferencia entre los volúmenes cerebrales en dos evaluaciones por RM consecutivas, normalizada por el volumen intracraneal. Se utilizó un modelo lineal de mediciones repetidas para elaborar un modelo de los cambios en el volumen cerebral; se presume que los cambios de volumen en un mismo sujeto están correlacionados. El modelo se configuró de tal modo que pudiéramos examinar los efectos de cada una de las covariables por separado y ajustar por los efectos de las otras. Las covariables consideradas en el modelo incluyeron el tiempo transcurrido entre dos evaluaciones por RM consecutivas, la duración de las recidivas, el sexo, la edad, el tipo de RM y la intensidad del tratamiento antipsicótico, de la siguiente manera:

Cambio en volumen entre dos evaluaciones consecutivas por RM
 $= \beta_0 + \beta_1$ tiempo transcurrido entre dos evaluaciones por RM (intervalo)
 $+ \beta_2$ duración de la recidiva dentro del periodo temporal de las evaluaciones por RM (intervalo) $+ \beta_3$ sexo $+ \beta_4$ edad $+ \beta_5$ tipo de RM $+ \beta_6$ intensidad del tratamiento antipsicótico (años-dosis) durante el intervalo $+ \text{error}$.

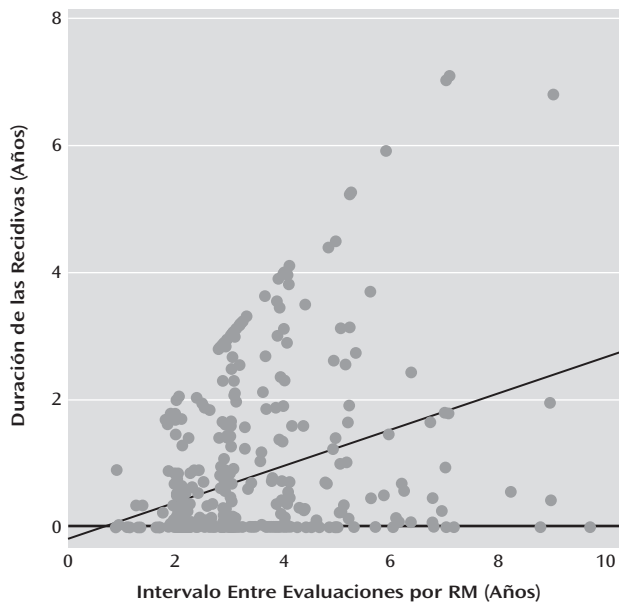
Nuestras principales variables de interés fueron el cambio en el volumen cerebral asociado a la duración de las recidivas dentro de cada intervalo

entre estudios de RM (β_2) y el cambio en el volumen cerebral asociado a la intensidad del tratamiento antipsicótico medida en años-dosis (β_6). β_2 indica la cantidad de pérdida de tejido por año en centímetros cúbicos. β_6 proporciona una medida de la cantidad de tejido perdido por año en centímetros cúbicos para un año-dosis de tratamiento antipsicótico; puesto que la mayoría de los sujetos recibió más de un año-dosis de tratamiento, reportamos los valores calculados mediante la multiplicación de la medición por un factor de 4, debido a que ésta fue la media del número de años-dosis entre los participantes. Los años-dosis se calcularon en equivalentes de haloperidol, de modo que los valores que reportamos representan la cantidad de pérdida de tejido asociada a la administración de 4 mg de haloperidol por día en el curso de un año. Nuestro análisis de la cantidad de recidivas utilizó la misma ecuación de regresión, pero sustituyendo el número por la duración como el valor β_2 . Se utilizó una tasa de descubrimientos falsos con el valor q de 0.1 para la corrección por comparaciones múltiples.

Resultados

De los 202 pacientes en nuestra submuestra, 157 experimentaron cuando menos una recidiva, 29 no presentaron ninguna y 16 permanecieron con un nivel de enfermedad persistentemente severa y no mejoraron lo suficiente como para que posteriormente pudieran recaer. Entre aquellos que recayeron, el promedio del número de recidivas fue de 1.64, con un rango de una a cuatro; la media de la duración de las recidivas fue de 1.34 años (DE = 1.40) y la duración máxima fue de 7.09 años. El patrón de recidivas a través del periodo de vigilancia se muestra en la Figura 1, la cual ilustra la duración de las recidivas contra cada uno de los intervalos entre las evaluaciones por RM (el intervalo entre cada una de las múltiples evaluaciones disponibles de cada uno de los pacientes). Como lo indica la figura, las fases incipientes de la enfermedad se caracterizan por múltiples recidivas de más corta duración. En el curso del tiempo, su número decrece, pero un subconjunto de pacientes experimentó recidivas prolongadas.

FIGURA 1. Diagrama de la Duración de las Recidivas por Intervalo entre Evaluaciones por RM en un Estudio Longitudinal de 202 Pacientes con Esquizofrenia^a



^a El diagrama de dispersión ilustra el patrón de recidivas sintomáticas en pacientes con esquizofrenia durante el periodo de seguimiento longitudinal. Se grafica la duración de las recidivas contra cada intervalo entre evaluaciones por RM (años). Las fases incipientes de la enfermedad se caracterizan por múltiples recidivas de más corta duración. RM, Resonancia Magnética.

TABLA 1. Efecto de la Duración de las Recidivas en el Intervalo entre Evaluaciones por RM sobre las Medidas del Volumen Cerebral en un Estudio Longitudinal de 202 Pacientes con Esquizofrenia

Medida del Volumen Cerebral	β_2^a	EE	Z	p
Cerebral				
Total	-1.55	0.61	-2.53	0.01
Sustancia gris	-0.78	0.53	-1.48	0.14
Sustancia blanca	-0.95	0.54	-1.77	0.07
LCR superficial	0.68	0.40	1.71	0.09
Lóbulo frontal				
Total	-0.99	0.34	-2.91	0.004
Sustancia gris	-0.37	0.26	-1.42	0.16
Sustancia blanca	-0.48	0.24	-2.02	0.04
Lóbulo temporal				
Total	-0.14	0.11	-1.21	0.23
Sustancia gris	-0.10	0.10	-1.00	0.32
Sustancia blanca	-0.17	0.08	-2.12	0.03
Lóbulo parietal				
Total	-0.34	0.20	-1.74	0.08
Sustancia gris	-0.22	0.13	-1.70	0.09
Sustancia blanca	-0.20	0.16	-1.22	0.22
Cociente ventrículo: cerebro	0.01	0.01	0.75	0.45

^a Decremento tisular durante los intervalos entre las evaluaciones por RM en razón de la duración de las recidivas en cc/año.

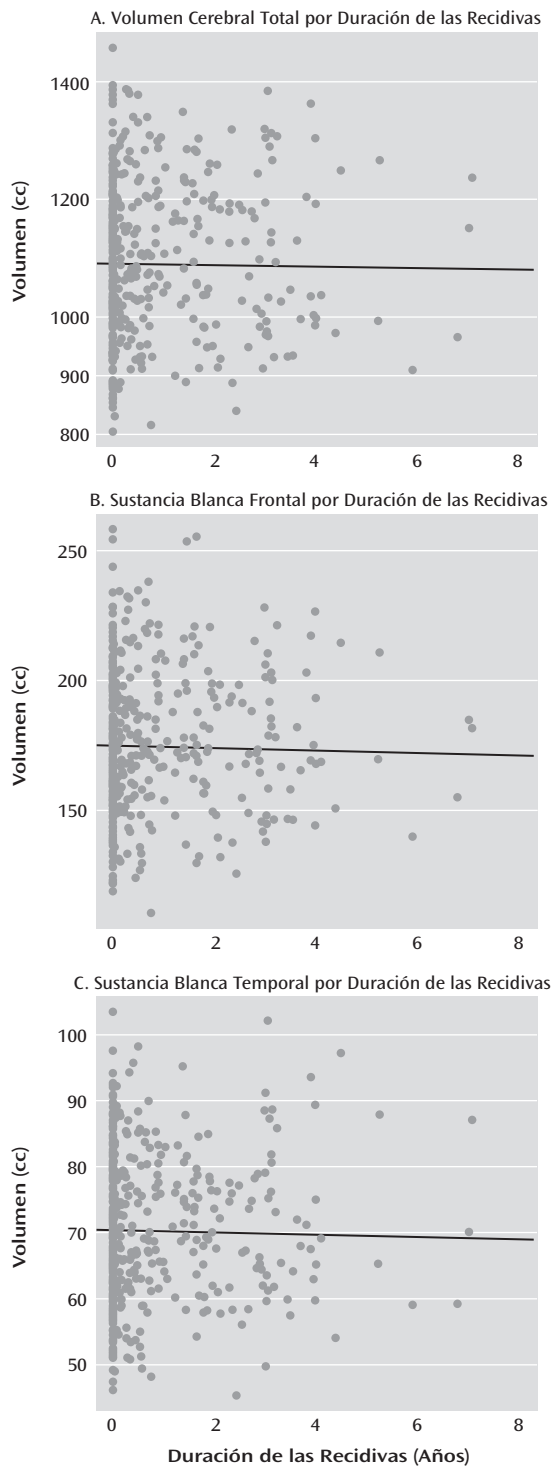
En la Tabla 1 y en Figura 2 se resume la relación entre la duración de las recidivas y el cambio en los volúmenes de tejido cerebral. La prolongación de la duración de las recidivas está vinculada significativamente con la pérdida tisular en algunas regiones cerebrales. Ésta incluye una medición general—decremento en volumen cerebral total—, así como mediciones más específicas; en particular, el lóbulo frontal y la sustancia blanca se ven afectados más prominentemente. En la Tabla 2 se ilustra el efecto del número de recidivas. No se observaron efectos significativos, lo cual indica que la duración de las recidivas es un indicador más significativo de “neurotoxicidad de la enfermedad” que el número de recidivas. Además, el valor de los coeficientes beta es sustancialmente inferior: una pérdida de tejido cerebral de 1.55 cc/año está relacionada con la duración de las recidivas, en tanto que la pérdida asociada al número de recidivas es de sólo 0.44 cc y la pérdida en otras regiones cerebrales es incluso inferior.

En la Tabla 3 se resume el efecto de la intensidad del tratamiento antipsicótico una vez ajustado por otros efectos. El análisis indica que la intensidad del tratamiento también se relaciona con los cambios en el volumen cerebral. Las relaciones estadísticamente significativas incluyen varias medidas generalizadas (volumen cerebral total, cociente ventrículo:cerebro, volúmenes totales temporal y frontal, así como volumen de la sustancia blanca parietal).

Discusión

Examinamos dos factores cruciales que pueden influir en la progresión de la enfermedad en la esquizofrenia: los efectos de las recidivas y los efectos del tratamiento. La determinación de si las recidivas poseen efectos “neurotóxicos” (y, por inferencia, si la prevención de las recidivas puede ser neuroprotectora) es una de las interrogantes fundamentales acerca de los mecanismos de progresión de la enfermedad que es preciso abordar en este campo. Examinamos la relación entre la duración y la cantidad de las recidivas y la pérdida de tejido cerebral en una amplia muestra de pacientes utilizando un poderoso diseño de regresión múltiple intraindividual. En este diseño, examinamos la duración y el número de las recidivas durante el intervalo entre las evaluaciones por RM utilizando determinaciones de la duración de las recidivas obtenidas antes de medir el cambio tisular, lo cual nos permitió deducir una posible relación predictiva. Encontramos que la duración de

FIGURA 2. Relaciones Entre los Volúmenes Cerebrales y la Duración de las Recidivas en un Estudio Longitudinal de 202 Pacientes con Esquizofrenia^a



^a La prolongación de la duración de las recidivas sintomáticas estuvo vinculada significativamente con valores inferiores en el volumen total del tejido cerebral (gráfico A; $\beta_2 = -1.55$ cc/año), en el volumen de sustancia blanca del lóbulo frontal (gráfico B; $\beta_2 = -0.48$ cc/año) y en el volumen de sustancia blanca del lóbulo temporal (gráfico C; $\beta_2 = -0.17$ cc/año). Las líneas de regresión lineal con pendientes negativas se generaron con base en mediciones longitudinales del volumen cerebral.

TABLA 2. Efecto del Número de Recidivas sobre las Medidas del Volumen Cerebral en un Estudio Longitudinal de 202 Pacientes con Esquizofrenia

Medida del Volumen Cerebral	β_2^a	EE	Z	p
Cerebral				
Total	-0.44	0.44	-0.99	0.32
Sustancia gris	0.02	0.30	0.05	0.96
Sustancia blanca	-0.46	0.38	-1.21	0.23
LCR	0.15	0.37	0.41	0.68
LCR superficial	-0.02	0.27	-0.05	0.96
Lóbulo frontal				
Total	-0.28	0.22	-1.24	0.22
Sustancia gris	-0.09	0.15	-0.63	0.53
Sustancia blanca	-0.18	0.16	-1.17	0.24
Lóbulo temporal				
Total	0.01	0.10	0.13	0.90
Sustancia gris	0.01	0.08	0.14	0.89
Sustancia blanca	0.00	0.05	0.03	0.97
Lóbulo parietal				
Total	-0.09	0.12	-0.72	0.47
Sustancia gris	0.01	0.08	0.16	0.88
Sustancia blanca	-0.10	0.09	-1.07	0.29
Cociente ventrículo: cerebro	0.01	0.01	1.65	0.10

^a Decremento tisular durante los intervalos entre evaluaciones por RM en razón del número de recidivas en cc/año.

TABLA 3. Efecto del Tratamiento Antipsicótico (Años-Dosis) durante el Intervalo entre Evaluaciones por RM sobre las Medidas del Volumen Cerebral en un Estudio Longitudinal de 202 Pacientes con Esquizofrenia

Medida del Volumen Cerebral	β_6^a	EE	Z	p
Cerebral				
Total	-0.56	0.24	-2.34	0.01
Sustancia gris	-0.12	0.21	-0.58	0.56
Sustancia blanca	-0.40	0.77	-1.51	0.13
LCR superficial	0.27	0.17	1.62	0.11
Lóbulo frontal				
Total	-0.28	0.12	-2.26	0.02
Sustancia gris	-0.12	0.12	-1.17	0.24
Sustancia blanca	-0.20	0.12	-1.78	0.07
LCR	0.08	0.12	0.57	0.57
Lóbulo temporal				
Total	-0.12	0.06	-2.22	0.03
Sustancia gris	-0.6	0.04	-1.31	0.19
Sustancia blanca	-0.02	0.04	-0.50	0.61
LCR	0.03	0.04	0.74	0.46
Lóbulo parietal				
Total	-0.12	0.08	-1.86	0.06
Sustancia gris	-0.02	0.05	0.44	0.66
Sustancia blanca	-0.14	0.05	-2.54	0.01
LCR	0.13	0.06	2.16	0.03
Cociente ventrículo: cerebro	0.008	0.003	2.44	0.01

^a Decremento tisular durante los intervalos entre evaluaciones por RM en razón de la intensidad del tratamiento antipsicótico (años-dosis) en cc/4 años-dosis.

las recidivas está estrechamente relacionada con la pérdida de tejido cerebral en múltiples regiones cerebrales en el curso del tiempo, evaluada con indicadores de la pérdida tisular generalizada (volumen cerebral total), así como de la pérdida en subregiones, particularmente en los lóbulos frontales. Por otro lado, el simple recuento del número de recidivas no tiene ningún valor predictivo.

El tratamiento con medicación antipsicótica ofrece la mejor esperanza de prevención de las recidivas; no obstante, algunos estudios han sugerido que niveles elevados de la intensidad del tratamiento antipsicótico están vinculados con una pérdida de tejido cerebral (23,25,26). Pudimos abordar esta cuestión mediante el uso

de un análisis de regresión que nos permitió evaluar, de manera simultánea e independiente, los efectos de la duración de las recidivas y de la intensidad del tratamiento antipsicótico sobre las mediciones del tejido cerebral. Encontramos que ambas contribuyen a la pérdida de tejido cerebral, pero que afectan regiones cerebrales hasta cierto punto distintas. Los efectos del tratamiento están distribuidos más difusamente, en tanto que los efectos de las recidivas están relacionados más acusadamente con cambios tisulares en el lóbulo frontal. Sin embargo, en ambos casos los efectos son relativamente menores.

En vista de que los hallazgos sugieren que las recidivas producen efectos negativos, en combinación con la realidad de que el tratamiento antipsicótico ofrece la mejor esperanza para prevenir las recidivas, ¿cómo deberían interpretarse estos resultados? Una ayuda para la interpretación consiste en examinar el tamaño de los valores *p*; éstos son a grandes rasgos equiparables tanto para los efectos de las recidivas como de la medicación, generalmente en el rango de 0.03 - 0.01, si bien la relación entre la duración de las recidivas y el volumen frontal total es superior (0.0036). La interpretación también debe tomar en cuenta la naturaleza de los coeficientes beta, puesto que representan cosas diferentes y no son comparables directamente. Los coeficientes beta en la Tabla 1 representan el cambio del tejido en cc/año; por ejemplo, la pérdida total de tejido cerebral asociada a la duración de las recidivas es de 1.55 cc/año, en tanto que la pérdida en el lóbulo frontal es de 0.99 cc/año. Los coeficientes en la Tabla 3 representan la cantidad de pérdida de tejido asociada a la intensidad del tratamiento; están expresados como cc/4 años-dosis en equivalentes de haloperidol, lo cual fue la cantidad promedio de tratamiento que recibieron estos pacientes. Por ejemplo, el tejido cerebral total se pierde a una tasa de 0.56 cc en pacientes tratados con un promedio de 4 mg de haloperidol durante un año. Estos cálculos se basan en un periodo de estudio relativamente prolongado de cinco a 18 años. La mayoría de los pacientes son medicados por periodos de tal magnitud. Cabe señalar que los efectos del tratamiento observados en estos pacientes son muy inferiores a los percibidos en pruebas con animales, los cuales se ubican en el rango del 10% (25-27).

Estos hallazgos tienen implicaciones clínicas importantes. Dado que confirman un trabajo previo que indicó que la intensidad del tratamiento se asocia a una pérdida de tejido cerebral, sugieren que los médicos deben hacer todo lo posible por utilizar la mínima dosis posible para controlar los síntomas. Puesto que también indican que las recidivas están vinculadas con una pérdida de tejido cerebral, confirman la relevancia de su prevención. Ofrecen una confirmación empírica a una conseja clínica ampliamente aceptada, pero que ha carecido de respaldo científico. Sugieren que la prevención de las recidivas tras la aparición inicial puede suponer beneficios clínicos significativos. Esto a su vez sugiere la importancia de hacer todo lo posible para asegurar la adherencia al tratamiento como una forma de prevenir las recidivas, comenzando decididamente al momento de la aparición de la enfermedad. La adherencia puede maximizarse de diversas maneras: con el mantenimiento de una buena relación de entendimiento y contacto de apoyo frecuente, la elección de medicamentos que presenten los efectos secundarios adversos menos complicados (como acatisia y efectos secundarios extrapiramidales) y el empleo de medicaciones inyectables de acción prolongada.

El presente estudio tiene varias limitaciones. Aunque empleamos un diseño estadístico sofisticado para desmenuzar las relaciones complejas, éstas no pueden ser desagregadas en su totalidad. Si bien nuestro modelo de regresión se configuró para examinar la relación entre las recidivas y la pérdida de tejido durante cada intervalo entre las evaluaciones por RM, debido a que utilizamos mediciones de las recidivas obtenidas *antes* del cambio cerebral para predecir la cantidad de pérdida tisular durante el intervalo, no podemos deducir en definitiva que el efecto sea causal; sólo podemos afirmar que la recidiva es predictiva. Aunque nuestro análisis de regresión teóricamente nos permitió examinar los efectos de las

recidivas y los efectos del tratamiento por separado, las recidivas y el tratamiento presentan otras relaciones asociadas que limitan las posibilidades de interpretación de nuestros resultados. Por ejemplo, una explicación alternativa puede ser que los pacientes que presentan una variante más severa de la enfermedad experimentan más recaídas y de más duración, quizá en virtud de que son menos sensibles al tratamiento y también son más propensos a experimentar mayores pérdidas de tejido cerebral.

Otra limitación radica en que el tratamiento es naturalista; sería preferible un protocolo con asignación aleatoria, pero sería imposible implementarlo a lo largo de periodos prolongados. No pudimos separar los efectos de los antipsicóticos de primera frente a los de segunda generación porque casi todos los pacientes habían sido tratados con ambos durante los largos periodos de vigilancia. Nuestros datos clínicos que resumen el número y la duración de las recidivas se recabaron a intervalos de seis meses y estuvieron disponibles en todos los puntos temporales en los 202 sujetos; sin embargo, la naturaleza retrospectiva de los datos es también una limitación. Esta limitación es subsanada en cierta medida por el hecho de que basamos las evaluaciones en todas las fuentes de información: reportes proporcionados por el paciente mismo, entrevistas con familiares y registros obtenidos de los médicos a cargo del tratamiento; también llevamos a cabo un estudio de la confiabilidad y validez de las evaluaciones retrospectivas que respalda su precisión (40). Si bien los datos de las evaluaciones por RM son abundantes, en un diseño óptimo habría estudios de RM de todos los pacientes en puntos temporales predeterminados; nuestro análisis de datos de los intervalos entre las evaluaciones por RM en cada paciente atenúa este problema, pero no lo resuelve en su totalidad. Hubo cierto grado de deserción, lo cual también limita la interpretación; no obstante, nuestra tasa de retención del 67% es respetable para un estudio de tan larga duración y no encontramos diferencias clínicas entre los pacientes que permanecieron en el estudio y aquellos que lo abandonaron.

En resumen, estos hallazgos ponen de relieve la importancia de identificar los mecanismos mediante los cuales las recidivas pueden derivar en pérdida de tejido cerebral. Varias teorías biológicas pueden explicar esta relación. Por ejemplo, se ha propuesto una hipótesis de tres factores: los eventos precoces derivan en displasias de vías neurales clave, en tanto los eventos de inicio un poco más tardío derivan en una eliminación excesiva de sinapsis, lo cual produce una alteración de la actividad glutamatérgica y dopaminérgica (41). Es posible que las recidivas puedan conducir a pérdida tisular por medio de excitotoxicidad inducida por sistemas glutamatérgicos o a estrés oxidativo mediado por sistemas dopaminérgicos (42,43). La desagregación de los mecanismos mediante los cuales las recidivas pueden derivar en pérdida de tejido cerebral requerirá de estudios clínicos rigurosos, de preferencia con asignación aleatoria de medicamentos que mejoren la adherencia al tratamiento (*v.gr.*, agentes inyectables de acción prolongada *versus* el tratamiento habitual) y que incorporen determinaciones de la duración de las recidivas en combinación con mediciones múltiples por imagen obtenidas a intervalos frecuentes en pacientes con un primer episodio en el curso de un periodo viable, como, por ejemplo, un año.

Recibido el 23 de mayo de 2012; revisiones recibidas el 18 de septiembre y el 22 de diciembre de 2012; aceptado el 14 de enero de 2013. (doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12050674). Del Psychiatric Iowa Neuroimaging Consortium, University of Iowa Carver College of Medicine, Iowa City. Correspondencia: Dr. Andreasen (nancy-andreasen@uiowa.edu).

La Dra. Andreasen ha recibido financiamiento de Janssen Scientific Affairs para la investigación iniciada por la investigadora. El Dr. Ho ha recibido subvenciones de apoyo a la investigación otorgadas por Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs, NIMH, NARSAD (Vicente Foundation Investigator) y el Nellie Ball Research Trust. Los demás autores reportan no tener relaciones financieras con intereses comerciales.

Referencias

- Murray CJL, Lopez AD, Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability From Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020. Cambridge, Mass, Harvard University Press, 1996
- Ellison-Wright I, Glahn DC, Laird AR, Thelen SM, Bullmore E: The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2008; 165:1015-1023
- Nopoulos P, Torres I, Flaum M, Andreasen NC, Ehrhardt JC, Yuh WTC: Brain morphology in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1721-1723
- Ho BC, Andreasen NC, Nopoulos P, Arndt S, Magnotta V, Flaum M: Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:585-594
- Lim KO, Tew W, Kushner M, Chow K, Matsumoto B, DeLisi LE: Cortical gray matter volume deficit in patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153:1548-1553
- Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Onitsuka T, Spencer MH, Yurgelun-Todd DA, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW: Progressive decrease of left Heschl gyrus and planum temporale gray matter volume in first-episode schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:766-775
- DeLisi LE, Sakuma M, Tew W, Kushner M, Hoff AL, Grimson R: Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res* 1997; 74:129-140
- Gur RE, Cowell P, Turetsky BI, Gallacher F, Cannon T, Bilker W, Gur RC: A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia: relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:145-152
- Lieberman J, Chakos M, Wu H, Alvir J, Hoffman E, Robinson D, Bilder R: Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 49:487-499
- Whitford TJ, Grieve SM, Farrow TF, Gomes L, Brennan J, Harris AW, Gordon E, Williams LM: Progressive grey matter atrophy over the first 2-3 years of illness in first-episode schizophrenia: a tensor-based morphometry study. *Neuroimage* 2006; 32:511-519
- Cahn W, Hulshoff Pol HE, Lems EB, van Haren NE, Schnack HG, van der Linden JA, Schothorst PF, van Engeland H, Kahn RS: Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:1002-1010
- Andreasen NC, Nopoulos P, Magnotta V, Pierson R, Ziebell S, Ho BC: Progressive brain change in schizophrenia: a prospective longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2011; 70:672-679
- Castle DJ, Murray RM: The neurodevelopmental basis of sex differences in schizophrenia. *Psychol Med* 1991; 21:565-575
- Fish B, Marcus J, Hans SL, Auerbach JG, Perdue S: Infants at risk for schizophrenia: sequelae of a genetic neurointegrative defect: a review and replication analysis of pandysmaturation in the Jerusalem Infant Development Study. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:221-235
- Weinberger DR: Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:660-669
- Feinberg I: Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res* 1982-1983; 17:319-334
- Andreasen N, Nasrallah HA, Dunn V, Olson SC, Grove WM, Ehrhardt JC, Coffman JA, Cosslett JH: Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43:136-144
- Wyatt RJ: Early intervention for schizophrenia: can the course of the illness be altered? *Biol Psychiatry* 1995; 38:1-3
- Ho BC, Alicata D, Mola C, Andreasen NC: Hippocampus volume and treatment delays in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1527-1529
- Ho B-C, Andreasen NC, Flaum M, Nopoulos P, Miller D: Untreated initial psychosis: its relation to quality of life and symptom remission in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157:808-815
- McEwen BS: Effects of adverse experiences for brain structure and function. *Biol Psychiatry* 2000; 48:721-731
- Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R; Risperidone-USA-79 Study Group: A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 2002; 346:16-22
- Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S, Pierson R, Magnotta V: Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68:128-137
- Andreasen NC, Pressler M, Nopoulos P, Miller D, Ho BC: Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs. *Biol Psychiatry* 2010; 67:255-262
- Dorph-Petersen KA, Pierri JN, Perel JM, Sun Z, Sampson AR, Lewis DA: The influence of chronic exposure to antipsychotic medications on brain size before and after tissue fixation: a comparison of haloperidol and olanzapine in macaque monkeys. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30:1649-1661
- Konopaske GT, Dorph-Petersen KA, Pierri JN, Wu Q, Sampson AR, Lewis DA: Effect of chronic exposure to antipsychotic medication on cell numbers in the parietal cortex of macaque monkeys. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32:1216-1223
- Vernon AC, Natesan S, Modo M, Kapur S: Effect of chronic antipsychotic treatment on brain structure: a serial magnetic resonance imaging study with ex vivo and postmortem confirmation. *Biol Psychiatry* 2011; 69:936-944
- Andreasen NC, Flaum M, Arndt S: The Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH): an instrument for assessing diagnosis and psychopathology. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:615-623
- 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
- Andreasen NC: The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). Iowa City, Iowa, University of Iowa, 1984
- Andreasen NC: The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Iowa City, Iowa, University of Iowa, 1984
- Andreasen NC, Cizadlo T, Harris G, Swayze V 2nd, O'Leary DS, Cohen G, Ehrhardt J, Yuh WT: Voxel processing techniques for the antemortem study of neuroanatomy and neuropathology using magnetic resonance imaging. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993; 5:121-130
- Andreasen NC, Rajarethinam R, Cizadlo T, Arndt S, Swayze VW 2nd, Flashman LA, O'Leary DS, Ehrhardt JC, Yuh WT: Automatic atlas-based volume estimation of human brain regions from MR images. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20:98-106
- Harris G, Andreasen NC, Cizadlo T, Bailey JM, Bockholt HJ, Magnotta VA, Arndt S: Improving tissue classification in MRI: a three-dimensional multispectral discriminant analysis method with automated training class selection. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23:144-154
- Magnotta VA, Andreasen NC, Schultz SK, Harris G, Cizadlo T, Heckel D, Nopoulos P, Flaum M: Quantitative in vivo measurement of gyrfication in the human brain: changes associated with aging. *Cereb Cortex* 1999; 9:151-160
- Magnotta VA, Bockholt HJ, Johnson HJ, Christensen GE, Andreasen NC: Subcortical, cerebellar, and magnetic resonance based consistent brain image registration. *Neuroimage* 2003; 19:233-245
- Magnotta VA, Harris G, Andreasen NC, O'Leary DS, Yuh WT, Heckel D: Structural MR image processing using the BRAINS2 toolbox. *Comput Med Imaging Graph* 2002; 26:251-264
- Magnotta VA, Heckel D, Andreasen NC, Cizadlo T, Corson PW, Ehrhardt JC, Yuh WT: Measurement of brain structures with artificial neural networks: two- and three-dimensional applications. *Radiology* 1999; 211:781-790
- Pierson R, Johnson H, Harris G, Keefe H, Paulsen JS, Andreasen NC, Magnotta VA: Fully automated analysis using BRAINS: AutoWorkup. *Neuroimage* 2011; 54:328-336
- Ho BC, Flaum M, Hubbard W, Arndt S, Andreasen NC: Validity of symptom assessment in psychotic disorders: information variance across different sources of history. *Schizophr Res* 2004; 68:299-307
- Keshavan MS: Development, disease, and degeneration in schizophrenia: a unitary pathophysiological model. *J Psychiatr Res* 1999; 33:513-521
- Velakoulis D, Wood SJ, McGorry PD, Pantelis C: Evidence for progression of brain structural abnormalities in schizophrenia: beyond the neurodevelopmental model. *Aust N Z J Psychiatry* 2000; 34(suppl):S113-S126
- Nuechterlein KH, Dawson ME, Ventura J, Gitlin M, Subotnik KL, Snyder KS, Mintz J, Bartzokis G: The vulnerability/stress model of schizophrenic relapse: a longitudinal study. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994; 382:58-64