

VARIABLES CLÍNICAS, GENÉTICAS Y DE PERSONALIDAD COMO PREDICTORES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTIDEPRESIVO:

Estudio paralelo de un ensayo clínico controlado de fluvoxamina e imipramina

Oscar Benassini+,
Beatriz Camarena*,
Benjamín Cruz++,
Carlos Cruz*,
Juan Ramón de la Fuente**,
Rodolfo Guajardo+*,
Gerardo Heinze*,
Karen Herrera*,
Helen Dolengevich*,
Alejandro Madrigal+*,
Francisco Páez*,
Humberto Nicolini*

Summary

In this paper, we show the results of a parallel study to the project "Efficacy and safety of fluvoxamine and imipramine in the treatment of major depression". This study was double blind, controlled and multicentric. We analyzed different clinical variables, personality and molecular genotypes in predicting pharmacological response. The final sample had 40 depressed patients 14 (35%) males and 26 (65%) females with a diagnosis of major depression according to DSMIV criteria.

Our results indicate: The number of previous episodes and suicidal attempts significantly correlate with severity. Depressive patients scored significantly different to controls in the PE subscale of the TPQ. Also, the RD-TPQ subscale predicted pharmacological response. Side effects were significantly correlated with higher scores in those TPQ scales associated with personality disorders.

From the genetic perspective, none of the molecular genotypes predicted pharmacological response.

Key words: Depression, genetics, personality, TPQ.

Resumen

En este trabajo se reportan los resultados de un estudio paralelo al proyecto de eficacia y seguridad de la fluvoxamina v.s imipramina en el tratamiento de la depresión mayor. El estudio fue doble ciego, controlado y multicéntrico, y se ana-

+ Hospital General de Hermosillo, Servicio Estatal de Salud Mental.

++ Hospital Psiquiátrico "Villahermosa".

* Instituto Mexicano de Psiquiatría.

** En el momento de la elaboración del estudio, Facultad de Medicina, UNAM.

+* En el momento de la elaboración del estudio, Laboratorios Upjohn.

Correspondencia: Dr. Humberto Nicolini. División de Investigaciones Clínicas, Instituto Mexicano de Psiquiatría, Calzada México-Xochimilco No. 101, Col. San Lorenzo Huipulco, 14370, México, DF.

lizaron variables clínicas, genotipos moleculares y depresión en la predicción de la respuesta antidepressiva. La muestra final quedó conformada por 40 sujetos, 14 (35%) hombres y 26 (65%) mujeres, con el diagnóstico de depresión mayor unipolar de acuerdo al DSMIV.

Nuestros resultados indican que: el número de episodios previos e intentos suicidas correlacionaron con la severidad. Los pacientes deprimidos tuvieron una diferencia significativa en la escala de PE del ITC contra los controles. También, la escala del ITC-DR predijo la respuesta farmacológica. La presencia de efectos secundarios correlacionaron con un aumento en el puntaje de las escalas del ITC que están en relación directa con la presencia de trastornos de personalidad.

Desde el punto de vista genético, ninguno de los genotipos moleculares estudiados predijo la respuesta farmacológica.

Palabras clave: Depresión, genética, personalidad, ITC.

Introducción

La depresión tiene una alta prevalencia dentro de la población general. En la bibliografía internacional se reporta una frecuencia del 10% (2,36). En México, los reportes de la consulta externa en cuanto a la frecuencia de pacientes con diagnóstico de depresión, durante 1989 y hasta 1990 en el Instituto Mexicano de Psiquiatría, son de 50.1% (17). Estas cifras colocan claramente a los trastornos depresivos entre los trastornos psiquiátricos más frecuentes.

Indudablemente los trastornos depresivos son heterogéneos, de ahí que exista una amplia gama de tratamientos, los cuales van desde psicoterapias cognoscitivas e interpersonales hasta de privación del sueño, terapia luminosa, medicamentos antidepressivos, terapia electroconvulsiva (TEC), y psicocirugía (18,23,44). Es por esto que el psiquiatra debe de seleccionar el tratamiento

óptimo para cada paciente en el curso temprano de la enfermedad (22, 25).

Otro campo de intensa investigación es la búsqueda de posibles predictores de la respuesta al tratamiento donde se han explorado diferentes tipos de variables como son las biológicas, las clínicas, las psicológicas y las sociales (6, 8, 13, 16, 22, 25, 26, 30, 44).

Personalidad en la depresión mayor

A nivel de predictores psicológicos de respuesta, la personalidad ha sido sin duda uno de los aspectos más estudiados y controversiales. Quitkin reporta que los pacientes que cumplan con los criterios de depresión atípica y trastorno limítrofe de la personalidad, van a ser los más beneficiados con la terapia farmacológica mediante el uso de antidepresivos tricíclicos (39).

Por otro lado, se ha descrito que algunos trastornos de la personalidad predicen respuestas inadecuadas a los tratamientos antidepresivos. Sakado y cols. (42) reportaron que cualquier trastorno de personalidad afecta la respuesta antidepresiva, pero resaltan que los principales trastornos que propician una inadecuada respuesta, son aquéllos del grupo "A" del DSM-III-R en especial el trastorno de personalidad esquizoide.

La personalidad abordada desde la perspectiva dimensional, y no categórica, ha sido relacionada con la

aparición de la depresión y con la respuesta a su tratamiento (9, 10, 27, 29, 39, 42, 47). Recientemente, Cloninger y cols. (11, 12) proponen un modelo de personalidad multidimensional basado en el temperamento y el carácter. Estos autores diseñaron un instrumento para el estudio de la personalidad que es el Inventario del Temperamento y Carácter (ITC) (cuadro 1), dicho instrumento ya ha sido traducido y validado en español (43).

En el ITC, se valoran cuatro dimensiones del temperamento: 1) búsqueda de novedades (BN), 2) evitación del daño (ED), 3) dependiente a la recompensa (DR), y 4) persistencia (PE). Estas dimensiones se han respaldado en estudios etológicos y genéticos. Por ejemplo el gene del receptor a dopamina D4 (DRD4), se ha relacionado con BN, en específico, la variante 4,7 se asocia a elevados puntajes de BN mientras que la variante 4,4 se asocia a puntajes bajos de BN, y se manifiestan en edades tempranas de la vida de los individuos (7, 38).

Adicionalmente, el instrumento evalúa tres dimensiones del carácter, el cual se consolida hasta la edad adulta y se ve influenciado por el desempeño social y personal. Otro factor importante en su desarrollo son los autoconceptos como son: autonomía individual, integración a la humanidad, y el formar parte del universo. Cada uno de estos autoconceptos corresponden respectivamente a las siguientes dimensiones del ITC:

CUADRO 1
ITC

Dimensión de la Personalidad	Puntaje Alto	Puntaje Bajo
<i>Temperamento</i>		
Evitación de daño (ED)	Preocupación y pesimismo; temor y duda; timidez; fatigable	Relajado y optimista; intrépido y confiado; activo; vigoroso
Búsqueda de novedades (BN)	Explorador y curioso; impulsivo; extravagante y entusiasta; desordenado	Indiferente; reflexiona; economizador y reservado; ordenado y metódico
Dependiente de recompensa (DR)	Sentimental y afectuoso; dedicado y apegado; dependiente	Práctico y calculador, distraído y despegado; independiente
Persistencia (PE)	Industrioso y diligente; trabajador; ambicioso y vencedor; perseverante y perfeccionista	Inactivo y perezoso; se da por vencido, fácilmente; modesto; pragmático y renunciador
<i>Carácter</i>		
Autodirección (AD)	Maduro y fuerte; responsable y digno de confianza; determinante; pecuniario y efectivo; autoaceptado; hábitos congruentes con metas a largo plazo	Inmaduro y frágil; culpable y no digno de confianza; inerte e inefectivo; competidor con sí mismo; hábitos incongruentes; con metas a largo plazo
Cooperatividad (CO)	Socialmente tolerante; empático; ayudador, compasivo y constructivo; ético y moral	Socialmente intolerante; crítico; no ayuda; vengativo y destructivo; oportunista
Autotrascendencia (AT)	Inteligente y paciente; creativo; autoolvidadizo; unido con el universo; espiritual; comunicativo y cumplido	Impaciente, inimaginativo y autoconsciente; orgulloso y sin humildad; materialista; confuso e incumplido

autodirección (AD), cooperatividad (CO), y autotranscendencia (AT) (12).

Estudios realizados con este instrumento, han reportado que la escala de ED se encuentra en estrecha relación con cambios del afecto y de la ansiedad (47). También se ha evaluado a esta escala como predictor de la respuesta farmacológica antidepresiva y se ha encontrado que los pacientes deprimidos no respondedores tienen puntajes mayores en la escala ED en comparación con los respondedores (9, 10, 13).

De manera adicional se ha encontrado que existe una buena respuesta en los pacientes que tienen alto puntaje en las escalas de ED y DR (27, 29).

Factores genéticos y bioquímicos en la depresión

A través de estudios en familiares, de concordancia entre gemelos mono y dicigóticos, y de correlación entre sujetos adoptados y sus parientes biológicos, se ha sugerido que factores genéticos podrían jugar un papel importante en la causalidad de los trastornos afectivos (18, 36). Por otra parte, estudios farmacológicos, endocrinológicos y de imagenología cerebral, han arrojado datos que sugieren una posible disfunción en distintos sistemas de neurotransmisión, incluyendo a los adrenérgicos, dopaminérgicos y serotoninérgicos (16, 19, 22, 30, 33, 34, 40, 41, 44).

Dentro de los predictores biológicos, se han estudiado enzimas, hormonas y precursores como el 5-hidroxitriptofano (6, 30,35). Por ejemplo, Hsiao y cols. (25), compararon los tres metabolitos de las monoaminas (ácido homovanílico, ácido 5-hidroxi-indolacético y el 3-metoxi-4-hidroxifeniletileneglicol (MHPG) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes deprimidos antes y después del tratamiento farmacológico. Los autores reportan que los 3 metabolitos mantuvieron niveles semejantes antes y después del tratamiento en los sujetos respondedores, mientras que en los no respondedores,

no existió esta correlación. Por otro lado, existen diversos estudios en donde sugieren que los niveles de MHPG urinarios predicen la respuesta de antidepresivos (6, 16, 20, 24, 30, 33). Esto se desprende de la hipótesis de que en la depresión existe una depleción cerebral de monoaminas, y por lo tanto, bajos niveles urinarios de MHPG. Sin embargo, existen discrepancias con respecto a este tema ya que se ha sugerido que la depresión deficiente de serotonina se caracteriza por altos niveles urinarios de MHPG (6, 24, 28). Además, existen estudios en donde no han encontrado diferencias significativas de los niveles urinarios de MHPG entre pacientes deprimidos y sujetos normales (30).

Davidson y cols. (16) reportan que los niveles bajos de catecol o-metiltransferasa en los glóbulos rojos predicen la respuesta a imipramina, sin embargo, existen otros trabajos en donde difieren estos resultados (22).

La clonación reciente de los genes humanos que codifican para los diferentes receptores a serotonina y dopamina permite utilizarlos como herramientas moleculares útiles en el estudio de la depresión mayor (DM). Es por esto que entre los predictores biológicos más promisorios se encuentran los genotipos moleculares (23, 39). En otras enfermedades psiquiátricas, como la esquizofrenia se ha encontrado que algunos genotipos en particular el alelo C102 del gen para el receptor 5-HT_{2a}, predice la falta de respuesta a clozapina (4). Los sujetos homocigotos para el alelo C102, fueron con mayor frecuencia no respondedores. Lo que indica que la variación alélica de los genes que codifican para los receptores de neurotransmisores pueden influenciar en la respuesta clínica de medicamentos psicotrópicos.

Con base en la evidencia mencionada anteriormente, es que se decide la evaluación molecular de algunos de los genes en la cascada metabólica que se ha presumido interfieren en la depresión, como serían aquellos genes del sistema dopaminérgico y serotoninérgico (14, 15, 37).

CUADRO 2
Calificaciones del itc en pacientes deprimidos

	BN	ED	DR	PE	CO	AD	AT
Muestra (n)	40	40	40	40	40	40	40
Promedio	48.66	63.53	47.39	44.07	44.16	42.73	48.06
Desv. estandard	8.25	10.22	8.16	8.34	8.02	10.75	9.23
Err. estandard	1.30	1.62	1.29	1.32	1.27	1.70	1.46
Mediana	47.8	65.30	47.75	46.80	45.40	42.40	48.10
Mínimo	31.20	34.40	33.00	25.80	27.40	17.10	32.20
Maximo	64.50	81.50	64.80	62.60	59.30	63.70	64.00

BN = Búsqueda de la novedad
ED = Evitación del daño
DR = Dependiente de recompensa
PE = Persistencia
CO = Cooperatividad
AD = Autodirección
AT = Autotranscendencia

Justificación

Es de suma importancia realizar estudios con respecto a los genotipos moleculares y rasgos de personalidad presentes en los pacientes con depresión mayor, ya que de esta manera se puede llegar a un mejor entendimiento, tanto de la enfermedad como del tratamiento de los pacientes deprimidos.

El presente estudio se llevó a cabo con el fin de estudiar la posible presencia de predictores de respuesta a tratamiento antidepressivo tomando en cuenta como variables el genotipo molecular y la personalidad.

Material y métodos

Diseño

El presente proyecto se hizo como un trabajo paralelo al proyecto de eficacia y seguridad de la fluvoxamina vs imipramina en el tratamiento de la depresión mayor. Este estudio fue doble ciego, controlado y multicéntrico

Sujetos

Se reclutaron 63 pacientes de ambos sexos con diagnóstico de depresión mayor. Para el grupo control se incluyeron 80 sujetos de ambos sexos sin ningún diagnóstico psiquiátrico. El estudio se llevó a cabo en las siguientes sedes: Hospital Psiquiátrico "Villahermosa" en Villahermosa, Tabasco; en el Servicio Estatal de Salud Mental de Hermosillo, Sonora; y en la División de Investigación y de Servicios Clínicos del Instituto Mexicano de Psiquiatría en la Ciudad de México.

Criterios de selección

Se incluyeron a pacientes del sexo masculino o femenino cuya edad comprendiera entre 18 y 65 años y que cumplieran con los criterios diagnósticos para depresión según el DSM-III-R (1). Se requirió una puntuación basal mínima de 18 en la Escala de Hamilton para Depresión, así como una puntuación mínima de 8 para las Escalas de Raskin para Depresión y Covi para Ansiedad (5). Después de una semana de lavado con placebo se les aplicó nuevamente estas tres escalas con el fin de excluir a aquellos pacientes que tuvieran una disminución en la puntuación de más del 25%. Cada paciente requería de una muestra sanguínea para determinar su genotipo molecular y debía de contar con un cuestionario del ITC en español (43) para determinar su tipo de personalidad.

Se excluyeron a mujeres embarazadas, mujeres lactando o aquellas mujeres en edad fértil que no tuvieran un control prenatal adecuado. La presencia de otros diagnósticos psiquiátricos como esquizofrenia, ansiedad, trastorno bipolar, ciclotimia, abuso de sustancias (excepto nicotina) o si había elevado riesgo suicida, se consideraron como criterio de exclusión. También se excluyeron a pacientes que padecieran alguna enfermedad médica no psiquiátrica concomitante y a aquellos pacientes que no tuvieran muestra sanguínea para

determinar su genotipo o bien que no hubieran completado el ITC.

Procedimiento

A todos los pacientes se les practicó una historia clínica médica y psiquiátrica completas, se les realizó un electrocardiograma (ECG), una biometría hemática completa y una química sanguínea. Se les evaluó con las escalas de Hamilton, Raskin, Covi y la CGI antes de iniciar el tratamiento, cada semana y al terminar el estudio. Se les aplicó el ITC en una sola ocasión. Los pacientes fueron divididos aleatoriamente en dos grupos, uno para fluvoxamina y otro para imipramina.

Los pacientes fueron sometidos a una semana de lavado farmacológico y posteriormente se les administró el tratamiento fluvoxamina/imipramina (FVX/IMI) durante seis semanas iniciando con 50 mg en la primera semana y se fue aumentando la dosis paulatinamente hasta llegar a la dosis ideal individual, no administrando una dosis mayor de 200 mg/día. Al final del estudio se realizó una monitorización de efectos secundarios.

A todos los pacientes se les tomó una muestra sanguínea con el fin de estudiar el genotipo molecular. Se determinó el polimorfismo 5HT2a/MspI mediante la reacción de cadena de la polimerasa (PCR) de un fragmento genómico correspondiente a los nucleótidos 24 a 318 del mencionado gene receptor a serotonina (37). También se genotipó por PCR el polimorfismo DRD2/TaqI-A; DRD3/MspI; y DRD4 (15). A los sujetos del grupo control únicamente se les aplicó el ITC y se excluyó la presencia de trastornos psiquiátricos por medio de entrevista clínica y autorreporte.

Metodología estadística

Se utilizaron las siguientes pruebas de estadística: ANOVA, prueba de T, chi cuadrada y Mann-Whitney.

Resultados

Número de sujetos

De los 63 pacientes, se excluyeron a 23 sujetos. De éstos, 10 abandonaron el estudio sin causa específica, 3 lo abandonaron por efectos secundarios, 2 presentaron una disminución de más del 25% en la puntuación de la Escala de Hamilton en la semana de lavado, 3 por la presencia de una enfermedad médica concomitante y 5 sujetos porque no completaron el ITC.

Datos demográficos

La muestra final quedó conformada por 40 sujetos, 14 (35%) hombres y 26 (65%) mujeres, con una edad media de 35.85 ± 13.35 . Con respecto a su estado civil, 14 (35%) eran solteros, 16 (40%) estaban casados o en unión libre, 8 (20%) estaban divorciados o separados y 2 (5%) eran viudos. La escolaridad de los sujetos fue: 10 (25%) sólo cursaron la educación primaria, 15 (37.5%) cursaron secundaria, 7 (17.5%) cursaron preparatoria y 8 (20%) cursaron estudios superiores.

Episodio actual

La duración del episodio actual se cuantificó en semanas; 3 (7.5%) tuvieron una duración de 0-10 semanas, 9 (22.5%) tuvieron una duración de 11-19 semanas y 28 (70%) tuvieron una duración de 20 semanas o más.

Episodios previos

En cuanto al número de episodios previos: 26 (65%) presentaron de 0 a 3 episodios previos, 12 (30%) presentaron de 4 a 6 y sólo 3 (5%) presentaron 7 o más episodios.

Tratamientos previos

También se consideró el número de tratamientos previos: 15 (37.5%) nunca habían recibido tratamiento farmacológico y 25 (62.5%) habían recibido uno o más tratamientos previos a su ingreso al estudio.

Intentos suicidas

Con respecto al número de intentos suicidas previos, 15 (37.5%) nunca habían presentado un intento suicida, 8 (20%) habían presentado uno o más y 17 (42.5%) carecían de esta información.

Efectos secundarios

De los 40 sujetos, 21 (52.5%) presentaron efectos secundarios durante o al final del estudio, 16 (40%) no presentaron ningún efecto secundario y 3 (7.5%) carecían de esta información.

Escalas

En cuanto a las escalas de severidad, el Hamilton inicial de la muestra fue de 28.10 ± 5.47 , el Hamilton final fue de 6.73 ± 6.11 , el CGI inicial fue de 4.93 ± 0.80 , el CGI final fue de 1.69 ± 0.92 , el Raskin inicial fue de 12.05 ± 1.65 , el Raskin final fue de 4.13 ± 1.79 , el Covi inicial fue de 11.15 ± 1.82 , el Covi final fue de 4.79 ± 2.34 .

Respuesta

De los 40 sujetos, 33 fueron respondedores y 7 fueron no respondedores. Consideramos como respondedores a aquellos sujetos que concluyeron el estudio con una calificación del Hamilton máxima de 7, y como no respondedores a quienes tuvieron una calificación final del Hamilton de 8 o mayor. La dosis final para ambos grupos fue de 111.25 ± 69.33 .

Los sujetos con episodios depresivos previos tratados farmacológicamente, tuvieron un puntaje de Hamilton inicial (29.5 ± 5.8) significativamente mayor que los que no tenían episodios previos (25.6 ± 3.8) ($p = 0.02$, $F = 5.2$).

El Hamilton inicial también se asoció con la presencia de intentos suicidas previos. Encontramos que los pacientes con intento suicida tuvieron significativamente mayores puntajes en el Hamilton inicial (32.3 ± 6.7) que

los que no tuvieron intento suicida (26.4 ± 4.7) ($p = 0.02$, $F = 6.1$).

El CGI (severidad) se correlacionó significativamente con la duración del episodio actual, los sujetos que tenían una duración de 52 semanas o menos, tenían un cuadro menos severo (5.1 ± 0.67), y los que tenían 53 semanas o más presentaron mayor severidad (4.6 ± 0.83) ($p = 0.02$, $F = 5.4$).

Genotipos moleculares

A todos los pacientes se les tomó una muestra sanguínea de la cual se extrajo el ADN genómico y se determinaron los genotipos moleculares. Mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se determinaron los polimorfismos de los genes 5HT2a/MspI, DRD2/TaqI-A, DRD3/MscI y DRD4/VNTR (15, 32, 37).

5HT2A: Observamos que para 5HT2A, 5 pacientes eran homocigotos para el genotipo 1-1 (12.5%) y 21 (52.5%) lo eran para el 2-2, mientras que 14 (35%) eran heterocigotos 1-2. La frecuencia del alelo 1 fue de 0.3 y del alelo 2 fue de 0.7.

DRD2: Para el DRD2, 13 pacientes presentaron el genotipo 1-1 (32.5%), 17 fueron heterocigotos, con los alelos 1-2 (42.5%) y 10 homocigotos 2-2 (25%). La frecuencia del alelo 1 fue de 0.53 y del 2 de 0.46.

DRD3: Con respecto al DRD3, uno de los genotipos no amplificó, por lo que $n = 39$. Se observaron 7 homocigotos 1-1 (17.9%), 12 con 2-2 (30.7%) y 20 heterocigotos 1-2 (51.2%). El alelo 1 tuvo frecuencia de 0.43 y el 2 de 0.56.

DRD4: Por último, debido a que el DRD4 presenta mayor número de alelos, existieron más combinaciones: 2 pacientes mostraron genotipo 2-4 (5%), 20 presentaron genotipo 4-4 (50%), 14 con genotipo 4-7 (35%), 2 con genotipo 7-7 (5%), 1 con genotipo 5-6 (2.5%) y 1 con 6-8 (2.5%). El alelo 2 tuvo una frecuencia de 0.025, el 4 de 0.7, el 7 de 0.35, el 5 de 0.125, el 6 de 0.25 y el 8 de 0.125.

Ninguno de los genes estudiados se asoció a la predicción de la respuesta al tratamiento farmacológico.

Personalidad

Al realizar una comparación entre el ITC de los pacientes deprimidos (cuadro 2) y el ITC de sujetos sanos (43), se encontró una diferencia significativa en las escalas de ED ($p = .0001$, $t = -4.66$, $GL = 121$), DR ($p = .0001$, $t = -3.80$, $GL = 121$), AD ($p = 0.002$, $t = -3.17$, $GL = 121$) y CO ($p = .0001$, $t = -8.58$, $GL = 121$), sin embargo no encontramos ninguna diferencia en las escalas de BN, AT y PE ($p = .092$, $t = 1.70$, $GL = 121$; $p = .125$, $t = -1.54$, $GL = 121$; $p = .494$, $t = -.69$, $GL = 121$).

Los sujetos con intentos suicidas tuvieron significativamente menores puntajes en la escala de CO (40.7 ± 7.3) que aquellos sin intentos (47.3 ± 7.6) ($p = 0.05$, $F = 4.0$). Al relacionar la personalidad como predictor de respuesta, encontramos la única escala que significativamente predice la respuesta farmacológica es DR (Mann-Whitney $p = 0.0221$). Por otro lado, existió una correlación negativa significativa entre la escala de PE y el Hamilton inicial ($r = -0.50$, $p = 0.001$).

Por otro lado, encontramos que al comparar el ITC de los sujetos deprimidos (fig. 1) que sí presentaron efectos secundarios ($n = 21$, 53%) durante el estudio, con los sujetos controles, las escalas de ED ($p = .0001$, $t = -3.65$, $G. = 105$), Dr ($p = .001$, $t = -3.28$, $GL = 105$), AD ($p = .001$, $t = -3.34$, $GL = 105$) y CO ($p = .0001$, $t = -8.53$, $GL = 105$) fueron altamente significativas, contrario a las escalas de BN ($p = .278$, $t = 1.09$, $GL = 105$), AT ($p = .164$, $t = -1.40$, $GL = 105$) y PE ($p = .144$, $t = -1.47$, $GL = 105$).

Discusión

La puntuación elevada en el Hamilton inicial correlacionó significativamente con la presencia de episodios previos, así como con la existencia de intentos suicidas previos, lo que demuestra que es un parámetro fidedigno para medir la severidad en el episodio de depresión mayor. De la misma forma el CGI (Valoración Clínica Global), correlacionó significativamente con respecto a la duración del episodio actual (mayor duración, con mayor severidad).

En el estudio de los genes, el análisis de los datos no mostró diferencia significativa para ninguno de los sistemas polimórficos estudiados. El análisis de los genotipos moleculares se realizó de manera muy minuciosa. Se revisaron los expedientes de todos los pacientes para que los datos fueran correctos y así poder recuperar los faltantes. Después de esto, se analizó la base de datos obtenida y se purgó para que todos los pacientes mostraran un registro de datos completo.

En un análisis estadístico detallado en cuanto a los datos que tenemos de los genotipos moleculares y las subescalas de temperamento y carácter del ITC, no se encontró tampoco ninguna relación significativa.

No encontramos que algunos de los genes estudiados se asocie a las variables de respuesta farmacológica. Sin embargo, estos datos pudieron ser el resultado de un número muy elevado de respondedores (más del 80%). Cabe resaltar, que en la bibliografía se reporta un número promedio de respondedores del 60 al 75% (22,28). Otra consideración sería el tamaño de la muestra total, que fue pequeña (40 pacientes).

En el campo de la personalidad, los resultados demuestran que desde su perspectiva, la única escala que predijo significativamente la respuesta farmacológica fue la de DR. Este dato es importante porque puede dar al clínico una proyección más específica sobre el comportamiento de su paciente en cuanto a la respuesta farmacológica antidepressiva, antes de iniciar el tratamiento.

En otros reportes de la bibliografía, se encuentra que el temperamento (BN, DR y ED), predice la respuesta farmacológica, pero sólo si las tres tienen bajo puntaje, estos índices predicen un tratamiento extremadamente favorable, pero si los pacientes tienen elevado ED y bajo DR, el pronóstico a la respuesta farmacológica es muy pobre (10, 27, 29, 47).

Eysenk (21) refiere que los sujetos con altos puntajes en neuroticismo, predicen un peor pronóstico en la respuesta farmacológica. Por otro lado, Joffe y cols., reportan que un puntaje bajo en ED predice a los respon-

dedores (27). En nuestro estudio, encontramos que los pacientes con episodios depresivos previos sometidos a tratamientos farmacológicos, tenían mayor severidad en su episodio actual que aquellos sujetos que nunca habían sido tratados con medicamentos. Asimismo, los sujetos deprimidos que calificaron más alto en la escala de PE tenían menor severidad en el episodio actual. Cloninger (11) califica a estos sujetos como industriales, trabajadores, persistentes, estables, a pesar de la frustración o la fatiga, y tienen un nivel elevado de perseverancia. Esto podría explicar la menor severidad de sus episodios, si suponemos que estos pacientes tienen una estabilidad emocional a pesar de la fatiga o frustración que pudiera ocasionar una recaída de su enfermedad.

Los sujetos con intentos suicidas previos tuvieron un menor puntaje en la escala de CO que aquellos que no los tuvieron. Cloninger (12) refiere que un bajo puntaje en la escala de CO, contribuye sustancialmente a que el sujeto padezca un trastorno de personalidad concomitante, además los sujetos con bajo puntaje tienden a presentar desinterés e intolerancia a la sociedad, deseo de venganza, y desinterés en proporcionar ayuda. Además estos sujetos tienden a ver al mundo hostil y extraño. Si un sujeto no tolera a sus semejantes, si se siente extraño en el mundo, y además padece un trastorno de personalidad, podríamos entender su deseo de suicidarse. Esto resulta clínicamente importante porque con esta escala podemos detectar a los sujetos que presentan un riesgo potencial a realizar intentos suicidas.

Nuestros resultados reportan que los sujetos deprimidos que sí presentaron efectos secundarios, comparados con los sujetos sin efectos colaterales, presentaron un alto puntaje en dos escalas del temperamento: ED y DR, y en dos escalas del carácter: AD y CO. Estos mismos resultados se aplican cuando comparamos el ITC de los sujetos deprimidos con el de los controles, lo cual podría explicarse ya que los sujetos con efectos secundarios son una submuestra ($n = 21$) de más del 50% de la muestra original ($n = 40$).

Cloninger refiere que los sujetos con este perfil (elevado ED y DR) tienden a ser pasivos, sumisos, manipulados indirectamente y dependientemente demandantes (12). Esto sugeriría que los sujetos presentaron efectos secundarios no sólo por el medicamento sino por su necesidad de demandar atención; esta situación también se podría aplicar para los pacientes deprimidos en contraste con los sujetos normales. Por otro lado la escala AD es el mayor determinante sobre la presencia o ausencia de un trastorno de personalidad (11, 27, 47), de acuerdo al DSM-IV eje II. El concepto básico de autodirección se refiere a la habilidad de un individuo de controlar, regular, y adaptar su conducta a una situación acorde a los valores y metas individuales. Lo que indica que los sujetos con efectos secundarios pudieran padecer con mayor frecuencia trastornos del eje II de DSM-IV.

Conclusiones

- 1) Los pacientes deprimidos contra los controles tuvieron una diferencia significativa en la escala de PE.

- 2) El número de episodios previos e intentos suicidas correlacionaron con la severidad.
- 3) Nuestros resultados demuestran que la escala del ITC-DR predijo la respuesta farmacológica.
- 4) La presencia de efectos secundarios correlacionaron con un aumento en el puntaje de escalas que están en relación directa con la presencia de trastornos de personalidad, lo que sugiere que los efectos secundarios no son resultado exclusivo del me-

dicamento, si no que también influyen los rasgos de personalidad premórbida.

- 5) Desde el punto de vista genético, ninguno de los genotipos moleculares estudiados predijo la respuesta farmacológica.

Agradecimientos

Este trabajo fue apoyado por un donativo de los Laboratorios Upjohn.

REFERENCIAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders*, 4a edición, American Psychiatric Press, 1994.
2. ANGST J: Epidemiología de trastornos afectivos, *Salud Mental*, 15:1-5, 1992.
3. ANDREASEN NC, RICE J, ENDICOTT J, y cols: Familial rates of affective disorder. A report from the National Institute of Mental Health Collaborative Study, *Arch Gen Psych*, 44:461-469, 1987.
4. ARRANZ M, COLLIER D, SODHI M, BALL D, ROBERTS G, PRICE J, SHAM P, KERWIN R: Association between clozapine response and allelic variation in 5HT2a receptor gene. *The Lancet*, 346:281-282, 1995.
5. BECH P: Rating scales for affective disorders. Their validity and consistency. *Acta Psychiat Scand*, 64 (Suppl.) 295, 1981.
6. BECKMANN H, GOODWIN FK: *Urinary MHPG in subgroups of depressed patients and normal controls. Neuropsychobiology*, 6:91-100, 1980.
7. BENJAMIN J, LIL, PATERSON C, GREENBER B, MURPHY DL, HAMER D: *Dopamine D4 receptor gene associations with normal personality traits*. Abstracts of the 1995 World Congress on Psychiatry Genetics, 5:S36. 1995.
8. BOUGEROL T: Facteurs sémiologiques et psychologiques prédictifs de la réponse aux antidépresseurs. *L'Encéphale*, XVII:377-386, 1991.
9. BROWN SL, SVRAKIC DM, PRZYBECK TR, CLONINGER CR: The relationship of personality to mood and anxiety states: a dimensional approach. *J Psychiat Res*, 26:197-211, 1992.
10. CHIEN AJ, DUNNER D. L., The tridimensional personality questionnaire in depression: state versus trait issues. *J Psychiat Res*, 30(1):21-27, 1996.
11. CLONINGER RC: A systematic method for clinical description and classification of personality variants, *Arch Gen Psychiatry*, 44:573-588, 1987.
12. CLONINGER RC, SVRAKIC DM, PRZYBECK TR: A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry*, 50:975-990, 1993.
13. CONTI L, DELLO'OSSO L: Clinical predictors of response to fluvoxamine, imipramine, and placebo. *New Trends in Exp. Clin Psychiat*, V:221-229, 1989.
14. CRUZ C, CAMARENA B, MEJIA J, EROZA V, KERSENOVICH D, DE LA FUENTE JR, NICOLINI H: The dopamine D2 receptor gene TaqIAI polymorphism and alcoholism in a Mexican population. *Arch Med Res*, 26(2):421-426, 1995.
15. CRUZ C, CAMARENA B, OROZCO B, PAEZ F, DE LA FUENTE JR, NICOLINI H: DRD4 gene polymorphism in OCD with and without tics. *Neurosciences Letters*, (231):1-4, 1997.
16. DAVIDSON JRT, McLEOD MN, WHITE HL, RAFT D: Red blood cell catechol omethyltransferase and response to imipramine in unipolar depressive women. *Am J Psychiatry*, 133:952-955, 1976.
17. DE LA FUENTE R: Estado actual y perspectivas: una década de actividades. *Salud Mental*, 13:1-6, 1990.
18. DE LA FUENTE JR, NICOLINI H: Revisión de los marcadores biológicos en psiquiatría. *Acta Psiquiátrica y Psicológica de América Latina*, 39(2):117-122, 1993.
19. D'HAENEN HA, BOSSUYT A: Dopamine D2 receptors in depression measured with single photon emission computed tomography. *Biol Psych*, 35:128-132, 1994.
20. EBERT M H, POST RM, GOODWIN FK: Effect of physical activity on urinary MHPG excretion in depressed patients. *Lancet*, 2:766, 1972.
21. EYSENCK HJ, EYSENCK BJ: *Manual of the Eysenck Personality Questionnaire*, Hodder and Stoughton, Kent, 1975.
22. FAHNDRICH E: Clinical and biological parameters as predictors for antidepressant drug response in depressed patients. *Pharmacopsychiatry*, 16:179-185, 1983.
23. HOLDEN C: Depression: the news isn't depressing. *Science*, 254:1450-1452, 1991.
24. HOLLISTER LE, PRUMSACK JJ, RUDORFER MV, LINNOILA M, POTTER WZ: Asthma and alcohol withdrawal as sources of artifact in urinary excretion of MHPG. *Commun Psychopharmacol*, 4:135-140, 1980.
25. HSIAO JR, AGREN H, BARTKO JJ, RUDORFER MV, LINNOILA M, POTTER WZ: Monoamine neurotransmitter interactions and prediction of antidepressant response. *Arch Gen Psychiatry*, 44:1078-1083, 1987.
26. JARVIK LF, READ SL, MINTZ J, NESHKES R: Pretreatment orthostatic hypotension in geriatric depression: predictor of response to imipramine and doxepin. *J of Clin Psychopharmacol*, 3:368-372, 1983.
27. JOFFE RT, BAGBY MR, LEVITT A J, REGAN JJ, PARKER JD A: The Tridimensional Personality Questionnaire in major depression. *Am J Psychiatry*, 150:959-960, 1993.
28. JOYCE PR, PAYKEL ES: Predictors of drug response in depression. *Arch Gen Psychiatry*, 46:89-99, 1989.
29. JOYCE PR, MULDER RT, CLONINGER CR: Temperament predicts clomipramine and desipramine response in major depression. *J Affect Disord*, 30:35-46, 1994.
30. KELWALA S, JONES D, SITARAM N: Monoamine metabolites as predictors of antidepressant response: a critique. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatric*, 7:229-240, 1983.
31. KENDLER KS, EAVES LJ, WALTERS EE y cols: The identification and validation distinct depressive syndromes in a population-based sample of female twins. *Arch Gen Psych*, 53:391-399, 1996.
32. LANNENFELT L, SOKOLOFF P, MARTRES MP y cols: Amino acid substitution in the dopamine D3 receptor as a useful polymorphism for investigating psychiatric disorders. *Psych Gen*, 2:249, 256, 1992.
33. MAAS JW, LANDIS DH: In vivo studies of metabolism of norepinephrine in central nervous system. *J Pharmacol Ex Ther*, 163:147-162, 1968.
34. MAAS JW: Clinical and biochemical heterogeneity of depressive disorders. *Ann Intern Med*, 88:556-563, 1978.
35. MANN JJ, MALONE KM, DIEHL DJ y cols: Demonstration in vivo of reduced serotonin responsivity in the brain of untreated depressed patients. *Am J Psych*, 153(2):174-182, 1996.
36. NICOLINI H, DE LA FUENTE JR: Epidemiología genética

- y molecular de los trastornos psiquiátricos. *Rev Fac Medicina, UNAM*, 37(2):58-70. (G.II), 1994.
- 37 NICOLINI H, CAMARENA B, CRUZ C, OROZCO B, WEISSBECKER K, DE LA FUENTE JR, SIDENBERG D: DRD2, DRD3 and 5HT2 genes polymorphisms in obsessive-compulsive disorder. *Molecular Psychiatry*, 16(1):461-465, 1996.
 - 38 NOVICK O, EBSTEIN R, UMANSKY R, PRIEL B, OSHER Y, BELMAKER RH: D-4 receptor polymorphism associated with personality variation in normals. Abstracts of the 1995 World Congress on Psychiatry Genetics, 5:S36, 1995.
 - 39 GLIVIE AD, MBATTERSBY S, BUBB VJ, y cols: Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. *Lancet*, 347(16):731-733, 1996.
 - 40 QUITKIN FM: Poids des facteurs de personnalité dans la dépression. *L'Encéphale*, XIX:491-491, 1993.
 - 41 RIBEIRO S, TANDON R, GRUNHAUS L, GREDEN JL: The DST as a predictor of outcome in depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 150:1618-1629, 1993.
 - 42 ROY A, KAROUM F, POLLACK S: Marked reduction in indexes of dopamine metabolism among patients with depression who attempt suicide. *Arch Gen Psych*, 49:447-450, 1992.
 - 43 SAKADO ST, SATO S: Is there any specific personality disorder or personality disorder cluster that worsens the short-term treatment outcome of major depression? *Am Psychiatr Scand*, 88:342-349, 1993.
 - 44 SANCHEZ DE CARMONA MF, PAEZ NICOLINI H: Estudio de traducción y confiabilidad del inventario de Temperamento y Carácter (ITC). *Salud Mental*, 19(supl):5-9, 1996.
 - 45 SOTSKY SM, GLASS DR, SHEA T, PILKONIS P, COLLINS J, ELKIN I, WATKINS J, IMBER S: Patient predictors of response to psychotherapy and pharmacotherapy: finding in the NIMH treatment of depression collaborative research program. *Am J Psychiatry*, 148:997-1008, 1991.
 - 46 STRAKOWSKY SM, DUNAYEVICH E, KECK PE, MCELROY SL: Affective state dependence of the tridimensional personality questionnaire. *Psychiatry Res*, 59:209-214, 1995.
 - 47 STRAKOWSKI SM, FAEDDA GL, TOHEN M, GOODWIN DC, SOTLL A L: Possible affective-state dependence of the tridimensional personality questionnaire in first-episode psychosis. *Psychiatry Res*, 41:215-226, 1992.
 - 48 SVRAKIC DM, PRZYBECK TR, CLONINGER CR: Mood states and personality traits. *J Affect Disord*, 24:217-226, 1992.