

ACTUALIZACION POR TEMAS

La prueba de supresión con dexametasona en psiquiatría

Juan Ramón de la Fuente*

Héctor Ortega*

Summary

The dexamethasone suppression test (DST) has been subjected to an in depth evaluation and as a consequence, a number of technical, physiological and clinical factors, known to affect its results, have been identified. The authors review some of them in the context of their own experience. Basic biostatistical concepts are reviewed prior to their discussion.

The DST, while of a limited clinical power as a diagnostic test, may be of some value for the differential diagnosis in selected populations. It may also help to monitor for possible relapses in patients who fail to maintain normal suppression after successful treatment. There is an association between failure of the test to normalize and suicide risk, but this does not imply a casual relationship.

All things together, it appears that the controversy surrounding the DST has encouraged more research in the field and thus, it has been fruitful from that viewpoint. Whether clinicians will eventually use it on a routine basis or not, remains to be seen. It is likely that it will depend on the question they want to answer with it.

Resumen

La prueba de supresión con dexametasona (PSD) ha sido propuesta como una prueba de laboratorio que apoye el diagnóstico de depresión. Se ha aplicado a miles de pacientes en casi todo el mundo y aún no se ha alcanzado un consenso en cuanto a su utilidad real. En este trabajo se analizan algunos de los factores que han sido identificados como capaces de alterar los resultados de dicha prueba. Asimismo, se revisan algunos conceptos bioestadísticos fundamentales que permiten entender el impacto de tales factores.

En términos generales, la PSD tiene una buena especificidad, aunque su sensibilidad es relativamente baja. Su confianza diagnóstica dependerá fundamentalmente de la prevalencia de la depresión en la población que se estudia. No es, definitivamente, una prueba que pretenda sustituir el diagnóstico clínico, ni seleccionar el tipo de fármaco que deba usarse. No obstante, puede ser útil para el diagnóstico diferencial en algunos casos y para mantener al clínico en estado de alerta en relación a posibles recaídas y/o riesgo de suicidio.

En la década pasada aparecieron los primeros reportes sugestivos de que, finalmente, la psiquiatría contaría con una prueba de laboratorio que le permitiría al clínico documentar de una manera objetiva, confiable y relativamente accesible, cambios en el estado biológico de los pacientes deprimidos. Los estudios llevados a cabo en la Universidad de Columbia, en Nueva York, por Sachar y cols (47) y en la Universidad de Michigan, en Ann Arbor, por Carroll y cols (14, 15, 16), muestra-

ban elegantemente alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal de estos pacientes, y una respuesta anormal del mismo a la administración de dexametasona, un potente esteroide que, a dosis bajas, es capaz de inhibir la secreción de cortisol durante aproximadamente 24 hrs (18).

En los años subsiguientes, la prueba de supresión con dexametasona (PSD) se convirtió en uno de los temas más controvertidos de la psiquiatría moderna. A la fecha se ha aplicado en miles de pacientes psiquiátricos en todo el mundo, y se han publicado cientos de trabajos al respecto en prácticamente todas las revistas importantes de psiquiatría, medicina interna, endocrinología, neurociencias, etc. Nuestro grupo no ha sido ajeno a esa controversia (19, 20). De las discusiones en diversos foros nacionales e internacionales, han surgido propuestas y sugerencias, que a su vez han permitido afinar la metodología, interpretar adecuadamente los resultados y esclarecer algunas de las contradicciones más aparentes. Todo lo anterior hace conveniente que el tema se revise críticamente y se expongan con claridad las posibilidades y las limitaciones de la PSD.

Evaluación de las pruebas diagnósticas en psiquiatría

Si se revisa con cuidado la abundante literatura en relación a la PSD, queda claro que algunos conceptos bioestadísticos fundamentales, necesarios para evaluar correctamente su posible utilidad, aún no están integrados al pensamiento clínico.

En términos generales, los instrumentos de trabajo en la investigación clínica se desarrollan a partir de muestras de pacientes cuya condición patológica se diagnostica en forma independiente, para poder comparar y contrastar cómo se comporta el instrumento en otras poblaciones, ya sean de sujetos sanos o de pacientes con condiciones patológicas diferentes. Esta lógica permite eventualmente definir ciertos parámetros cuantitativos capaces de establecer resultados "normales" y "anormales".

La utilidad de tales instrumentos, independientemente de que sean pruebas de laboratorio, cuestionarios, escalas, etc., depende no solamente de su confiabilidad (capacidad de reproducción), sino también de su sensibilidad y de su especificidad (22). Estos dos últimos conceptos no son más que definiciones probabilísticas que se refieren a la proporción de sujetos con el diagnóstico que nos interesa, que en este caso sería

*División de Investigaciones Clínicas, Instituto Mexicano de Psiquiatría. Calz. México-Xochimilco 101, Tlalpan 14370 México, D.F.

depresión mayor si queremos seguir los criterios del DSM-III, en los que la prueba resulta anormal (sensibilidad), y la proporción de sujetos que no tienen ese diagnóstico, en los que la prueba resulta normal (especificidad). Para calcular estas dos probabilidades es necesario establecer cuántos pacientes con el diagnóstico que nos interesa resultaron "normales" (falsos-negativos), y cuántos sin el diagnóstico resultaron "anormales" (falsos-positivos).

Ahora bien, en la práctica, lo que nos interesa saber es cómo se comporta el instrumento, en este caso la PSD, en la realidad en la que nos movemos. Es decir, no tanto lo que ocurre en grupos preseleccionados de enfermos y de sujetos sanos, que es un primer paso indispensable, sino en un escenario clínico, cualquiera que éste sea. En otras palabras, lo que nos interesa saber es cuál es la confianza diagnóstica de la prueba. La confianza diagnóstica, en términos estadísticos, no es más que el poder predictivo; es decir, el grado de acuerdo que existe entre el resultado de la prueba y el diagnóstico. Obviamente la proporción de pacientes con un diagnóstico determinado (prevalencia), va a variar según el escenario, de ahí que una alta prevalencia de la enfermedad que nos interesa estudiar tienda a aumentar la confianza diagnóstica de la prueba y, por el contrario, una baja prevalencia tienda a disminuirla (6). En el cuadro 1 se simplifican algunos de estos conceptos estadísticos y se dan las fórmulas correspondientes para calcularlos.

CUADRO 1. Distribución de sujetos y fórmulas elementales para evaluar pruebas diagnósticas. Adaptado de Baldessarini, RJ y cols. (6)

DIAGNOSTICO			
Resultado de la prueba	Positivo	Negativo	Total
Positivo	a	b	a + b
Negativo	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	N

Sensibilidad $a / (a + c)$	Falsos negativos $c / (a + c)$
Especificidad $d / (b + d)$	Falsos positivos $b / (b + d)$
Poder predictivo positivo $a / (a + b)$	Prevalencia $(a + c) / N$

En el cuadro 2 se ilustra el impacto que tiene la prevalencia, en este caso de la depresión mayor, sobre el poder predictivo de la PSD. El mismo procedimiento en una institución como el Instituto Mexicano de Psiquiatría, en donde la prevalencia de depresión mayor es alta, muestra claramente sus limitaciones en otra institución como el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, en donde la prevalencia de depresión mayor es baja.

CUADRO 2. Efecto de la prevalencia de depresión mayor sobre el poder predictivo positivo (PPP) de la prueba de supresión con dexametasona (IMP = Instituto Mexicano de Psiquiatría; INNSZ = Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán)

Institución	Prevalencia	Sensibilidad	Especificidad	PPP
IMP	56%	36%	56%	84%
INNSZ	3%	36%	56%	11%

La capacidad de una prueba para predecir un diagnóstico determinado también depende mucho de su especificidad (6, 22), de tal suerte que una prueba poco específica (con muchos falsos-positivos) tiene poco valor diagnóstico, porque un resultado anormal no nos permitiría predecir con una seguridad razonable el diagnóstico del sujeto. Dicho lo anterior, será más fácil entender lo que sigue.

Factores que pueden influir en el resultado de la PSD

En el curso de los años se ha identificado una variedad de factores a los que se les pueden atribuir, en buena parte por lo menos, los resultados contradictorios reportados en la literatura (3, 5, 8, 10, 13, 45). Estos pueden agruparse en tres grandes rubros: los técnicos, los fisiológicos y los clínicos.

I. Factores técnicos. Entre éstos destacan fundamentalmente cuatro: la dosis de dexametasona que se usa, el criterio que se establece para diferenciar entre un resultado "normal" y uno "anormal", la hora en la que se colectan las muestras de sangre, y la forma como se cuantifica el cortisol plasmático.

Dosis de la dexametasona y criterios de anormalidad

Como puede observarse en la Figura 1, tanto la dosis del esteroide que se use, como el criterio mediante el cual se defina quién es normal y quién es anormal, van a influir sustancialmente en la sensibilidad y en la especificidad de la prueba.

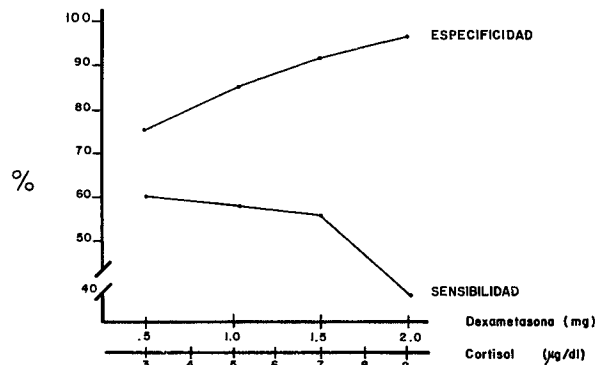


FIGURA 1. Efecto de la dosis de la dexametasona y de los niveles de cortisol posdexametasona sobre la sensibilidad y la especificidad de la PSD.

En una revisión reciente, Arana y cols. (3) estimaron el impacto que tenía el usar 1 ó 2 mg de dexametasona sobre la sensibilidad de la prueba en más de 5000 pacientes. Sus cálculos indican que la sensibilidad disminuyó de 43% a 31% cuando se usaron 2 mg en lugar de 1 mg. Como era de esperarse, con una dosis mayor la especificidad aumenta y disminuyen los falsos-positivos, pero a cambio de ello se pierde sensibilidad. Idealmente, los clínicos quisiéramos contar con pruebas que fueran altamente sensibles y altamente específicas, pero desafortunadamente esto ocurre pocas veces en la vida real; de ahí que, habitualmente, tenga que sacrificarse un poco de una para beneficio de

la otra, y eso parece ser que fue lo que ocurrió en el caso de la PSD. En efecto, al principio, en la mayoría de los estudios se usaban 2 mg, y con el fin de disminuir la proporción de falsos-negativos, es decir, la proporción de pacientes deprimidos que la prueba no detectaba, se bajó la dosis de dexametasona a 1 mg (11, 16).

Algo similar se observa en relación al punto de corte por arriba del cual el resultado de la prueba se considera "anormal" y que marca el límite de los resultados "normales". Hay que señalar que este criterio se establece empíricamente. Si el punto de corte se recorre hacia la izquierda (Figura 1), se gana en sensibilidad y se pierde en especificidad, y lo opuesto ocurre si se recorre hacia la derecha. Stokes y cols (51) mostraron recientemente en una muestra aproximada de 200 pacientes deprimidos, comparados con sujetos sanos, que la sensibilidad de la prueba bajaba de 40% a 24% si se utilizaba como criterio de "anormalidad" $9 \mu\text{g/dl}$, en lugar de $5 \mu\text{g/dl}$ (que ha sido el punto de corte convencionalmente aceptado), a cambio de lo cual sólo reducían las tasas de falsos-positivos de 10% a 6%.

En realidad, el punto de corte no solamente es arbitrario sino que debe de ajustarse dependiendo de la proporción de falsos-positivos que ocurra en el grupo comparativo. Por ejemplo, hay una proporción importante de sujetos mayores de 60 años de edad que, sin estar deprimidos, pueden tener niveles de cortisol posdexametasona un poco mayores a $5 \mu\text{g/dl}$ (36, 39). Por esta simple razón, en estos grupos debería aplicarse un criterio de no supresión más riguroso, digamos $\geq 7 \mu\text{g/dl}$. Este tipo de consideraciones podría explicar la alta tasa de falsos-positivos en pacientes con varios tipos de demencia (40, 41), y por qué la prueba no ha sido muy útil para identificar a aquéllos con pseudodemencia (36).

¿En qué horario debe de colectarse la sangre?

En sujetos normales y en pacientes con diversos tipos de patología no depresiva, se ha observado que 1 mg de dexametasona administrado por vía oral, suprime la secreción de cortisol en cerca del 90% de los casos por lo menos durante las 24 horas subsiguientes a la toma del esteroide (16, 18). Este efecto llega a durar hasta 36 hrs en algunos casos. Si bien la especificidad no parece modificarse sustancialmente durante ese período de 24 hrs. posteriores a la administración de 1 mg de dexametasona, sobre todo si se toma en la noche, la sensibilidad sí parece estar en función de la hora. De tal suerte, la mayor sensibilidad se observa entre las 13:00 y las 19:00 hrs subsiguientes; esto es, en la tarde del día siguiente (5). Por otro lado, muestras de sangre tomadas más de 24 hrs. después, incrementan el riesgo de resultados falsos-positivos aún en sujetos sanos (13).

Hay que recordar que desde hace más de 10 años Carroll y cols (14, 15) mostraron que la falta de supresión a la dexametasona no era un fenómeno de "todo o nada". Esto es, que había pacientes deprimidos capaces de suprimir la secreción de cortisol durante las primeras horas del día, mostrando posteriormente un

"escape" a esta supresión, sobre todo después de las 16:00 hrs. Así, si se toma sólo una muestra de sangre en la mañana (usualmente a las 08:00 hrs), la sensibilidad es sólo la mitad de la que se observaría si la muestra de sangre se hubiera obtenido a media tarde (25, 51).

Esta es también una fuente de variabilidad aparente cuando se revisa la literatura. Algunos autores (25, 49, 51) toman tres muestras de sangre, habitualmente a las 08:00, a las 16:00 y a las 23:00 horas y consideran positivo cualquier resultado $> 5 \mu\text{g/dl}$ en alguna de las muestras; en tanto que otros (2, 31, 33, 54) toman solamente dos muestras y aún hay quienes reportan sus resultados con una sola muestra (7, 44, 48).

Lo ideal sería tomar varias muestras durante las 24 hrs, lo cual implicaría tener al paciente hospitalizado con un cateter permanente, y esto no es fácil en la práctica. Pero el hecho es que si se toman varias muestras de sangre y se considera anormal cualquier valor por arriba del punto de corte establecido, la sensibilidad tenderá a mejorar invariablemente.

De lo anterior se desprende que una muestra de sangre no es suficiente, y que la de la mañana no es la más útil. Baldessarini y cols (5) sugieren tomar por lo menos dos muestras de sangre, una a las 16:00 horas y otra más tarde, de ser posible. De esta manera se puede identificar a más del 90% de los pacientes que sean, en efecto, no supresores.

Determinación de cortisol en plasma

Otra buena parte de la controversia en relación a la PSD, desde el punto de vista técnico, se debe a la forma en que se mide el cortisol (3, 5, 10, 13, 43). Existen dos métodos confiables para cuantificar el cortisol en plasma. Uno es a través del radioinmunoensayo (35, 51) y el otro a través de un ensayo de proteínas competitivas (16). En realidad, los dos pueden ser adecuados, siempre y cuando sean suficientemente sensibles para detectar variaciones que oscilen entre 1 y $10 \mu\text{g/dl}$. Este es uno de los puntos críticos de la prueba. La mayoría de los laboratorios tienen sus ensayos para medir cortisol, calibrados en rangos mucho más altos, los cuales son efectivos para corroborar diagnósticos de enfermedad de Cushing u otro tipo de endocrinopatías, pero resultan totalmente inadecuados para el caso que nos ocupa.

Maruta y cols (35) midieron los niveles de cortisol en el plasma de más de 250 pacientes por los dos métodos: el de "rutina" y otro más sensible, calibrado para medir con precisión niveles bajos del esteroide. Sus resultados muestran que en más de la mitad de los casos, el método de rutina identificó como "anormales" a los que el método más sensible identificó como "normales".

Los estuches de radioinmunoensayo comerciales permiten sin duda determinaciones rápidas, pero varían mucho entre ellos, dependiendo de las características del antisuero, y esto limita su confiabilidad. De ahí que, mientras el laboratorio no sea capaz de resolver este problema, es inútil querer hacer la PSD. Los resultados simplemente no serán confiables.

II. Factores fisiológicos. La PSD supone que la dexametasona es el agente supresor y el cortisol el producto suprimido. Como puede observarse en la Figura 2, en la que se esquematiza el funcionamiento del eje, en el hipotálamo se produce la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la cual actúa sobre la hipófisis anterior en donde se libera corticotropina (ACTH), la que a su vez estimula la corteza suprarrenal en donde se libera el cortisol. El cortisol libre en plasma, es decir, el que no está unido a proteínas, ejerce un efecto retroalimentador tanto sobre la hipófisis anterior como sobre el hipotálamo, a fin de mantener el eje en equilibrio (homeostasis). Cualquier alteración en el eje puede incidir en los resultados de la prueba, y en el caso de la depresión, lo que se ha tratado de establecer es en dónde está el origen del problema.

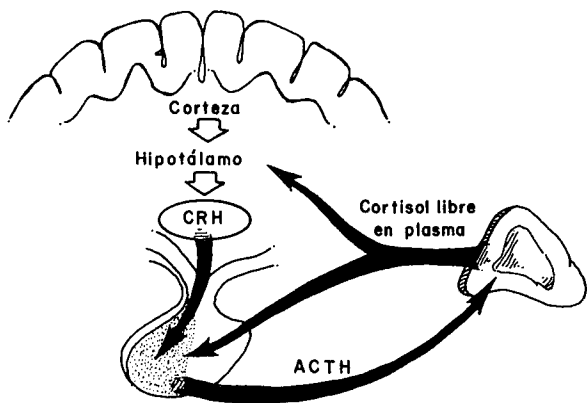


FIGURA 2. Esquema del eje hipotálamo hipófisis suprarrenal
 CRH = Hormona liberada de corticotropina
 ACTH = Hormona adrenocorticotrópica, corticotropina

La evidencia apunta hacia el hipotálamo (27, 30, 33, 38, 44, 46, 55) e inclusive hacia estructuras superiores (1, 14), aunque también hay quienes sugieren que puede llegar a desarrollarse cierta hiperplasia de la corteza suprarrenal (26). Se han reportado niveles aumentados de CRH en el líquido cefalorraquídeo de pacientes deprimidos (38), así como una respuesta aumentada de cortisol, pero no de ACTH, a la administración de CRH sintético (26). Esto sugiere que las estructuras corticotrópicas a nivel de la hipófisis anterior son normales y que probablemente responden adecuadamente al mecanismo retroalimentador del cortisol, en tanto que a nivel de la corteza suprarrenal, la respuesta, es decir, la secreción de cortisol, sí está aumentada cuando se estimula tanto con CRH como con ACTH (26, 46). Este mecanismo explicaría, entre otros hechos, por qué ha habido poca correlación entre los niveles de cortisol y de ACTH después de la PSD (3). También es posible que las dificultades inherentes al ensayo de ACTH (32) contribuyan a confundir un poco más las cosas en esta relación, ya de por sí compleja, entre CRH, ACTH, cortisol y dexametasona.

Por otro lado, existen datos que sugieren que el metabolismo de la dexametasona no es igual en todos los pacientes (3, 4, 9). Esta puede ser otra fuente importante de variabilidad. En efecto, como puede obser-

varse en el Cuadro 3, los pacientes que no suprimen, es decir, aquellos que se consideran anormales, tienden a tener niveles plasmáticos más bajos de dexametasona, tanto en la mañana como en la tarde, en comparación con aquellos sujetos que suprimen adecuadamente.

CUADRO 3 Niveles plasmáticos de dexametasona en pacientes supresores y no supresores de la secreción de cortisol en respuesta a la dexametasona. Datos estimados de la literatura por Arana, GW y cols. (3)

Sujetos	Niveles Matutinos (n = 266)	Niveles Vespertinos (n = 248)
No supresores	164 ± 9 ng/dl*	58 ± 5 ng/dl*
Supresores	256 ± 19 ng/dl	128 ± 9 ng/dl

*Significativamente diferentes de los supresores ($p < 0.001$)

No se sabe a ciencia cierta a qué se deben estas diferencias farmacocinéticas. Pueden ser a nivel de la absorción, la biodisponibilidad o la eliminación de la dexametasona, y también puede ser que algunos pacientes la metabolicen más rápido, y que éstos sean los que muestren una respuesta anormal (no supresión) a la prueba (3, 4, 9, 10).

Teóricamente este problema es soluble. Se requieren estudios cinéticos de la dexametasona en sujetos sanos, pacientes deprimidos y de otro tipo, ya que estas variaciones también se han observado en pacientes con endocrinopatías diversas (37). Una posible consecuencia es que si el problema radica, en efecto, en la forma heterogénea como se metaboliza la dexametasona, esto podría explicar la baja sensibilidad de la PSD en pacientes deprimidos. En todo caso, habría que estudiar con cuidado el primer paso entérico y/o hepático del metabolismo de la dexametasona.

Otra posibilidad sería que los pacientes más severamente deprimidos metabolizaran más rápidamente la dexametasona y entonces tuvieran más posibilidades de ser positivos (no supresores) a la prueba. Esto, sin embargo, es poco probable, ya que no parece haber diferencias sustanciales entre la severidad de los pacientes deprimidos con resultados normales o anormales a la PSD (3, 5, 7, 53). Aunque hay algunos estudios (11, 28) que sugieren que estos últimos tienen, en términos generales, puntuaciones más altas en la escala de depresión de Hamilton, las diferencias encontradas, aunque a veces estadísticamente significativas, no parecen ser clínicamente significativas (3, 5, 46).

III. Factores Clínicos. Ya se mencionó que la edad de los pacientes debe ser tomada siempre en cuenta. La sensibilidad de la prueba es el doble en los sujetos mayores de 60 años que en los menores de 18 (5). También el peso y la dieta parecen ser importantes. La pérdida de peso, por sí misma, puede ser un factor que contribuya a dar resultados anormales (8, 9, 21), y en tanto que ésta es una característica frecuente (aunque no siempre presente) de los estados depresivos, es importante establecer con más precisión qué tanto puede alterar el resultado de la PSD.

Otro aspecto que debe vigilarse cuidadosamente, sobre todo con pacientes no hospitalizados, es que

sigan las instrucciones cuidadosamente. Los problemas pueden empezar si el paciente no toma la dexametasona, lo cual obviamente dará un resultado falso-positivo. La cuantificación de niveles de dexametasona en plasma podría ser una forma de corroborar que el paciente tomó el esteroide; sin embargo, éste es un procedimiento complejo y poco accesible. Algunos autores ingeniosamente han marcado las tabletas de dexametasona con un colorante, como el azul de metileno, el cual aparecerá en la orina del paciente si es que, en efecto, tomó la pastilla (3). Sin embargo, la forma más práctica de evitar este problema (más común de lo que aparenta), es explicándole cuidadosamente al paciente de qué se trata el procedimiento y cuál es su importancia y, de ser posible, asegurarse de que un familiar cercano se responsabilice de recordarle que tome su medicamento a la hora indicada (habitualmente a las 23:00 horas).

La importancia del diagnóstico

Un resultado normal en la PSD no descarta el diagnóstico de depresión mayor. Esta aseveración basta para subrayar la importancia del diagnóstico clínico. De hecho, para establecer realmente la especificidad de la PSD, ha sido necesario comparar lo que ocurre en pacientes con otros diagnósticos. Como puede observarse en el Cuadro 4, la especificidad de la prueba es estupenda en sujetos sanos, y muy baja en pacientes demenciados. Ahora bien, clínicamente es irrelevante distinguir entre pacientes deprimidos y sujetos sanos, en tanto que es muy importante distinguir entre una depresión y una demencia que se inicia. La PSD no sería de utilidad para esto último, ya que la tasa de falsos-positivos es de más del 40% (5).

CUADRO 4 Especificidad de la prueba de supresión con dexametasona en controles y diversos grupos de pacientes psiquiátricos. Datos estimados de la literatura por Carroll, BJ (13) y Arana, GW y cols. (3)

Diagnóstico	No. de estudios	No. de pacientes	Especificidad
Sujetos sanos	31	1130	92%
Ansiedad	4	76	88%
Esquizofrenia	25	275	86%
Alcoholismo	10	355	80%
Demencia	11	180	57%

En algunos grupos selectos de pacientes, como pueden ser aquellos que han sufrido un accidente vascular cerebral, en los que es común que aparezcan síntomas depresivos, o en pacientes con dolor crónico que también tienen con frecuencia manifestaciones depresivas, la PSD parece ser bastante específica, y podría ayudar al clínico a decidir si es o no conveniente darles antidepresivos (23, 24, 34, 42).

Otro problema común en la clínica, en donde la PSD ha mostrado tener cierto valor, ha sido en los casos de pacientes con cuadros psicóticos agudos (5, 13). El diagnóstico diferencial no es fácil en muchos de estos casos. La PSD parece ser capaz de diferenciar las psicosis afectivas de las psicosis esquizofrénicas con

una confianza diagnóstica de más del 80%. En contraste, ésta se reduce a tan sólo el 65% cuando se trata de diferenciar a pacientes con psicosis esquizoafectivas (3, 5).

Toda la información recabada tiende a fortalecer la importancia del diagnóstico clínico, no sólo para saber a quién hacerle la prueba sino también para saber a quién no. Al respecto, un área que requiere más estudio es la de los pacientes con depresión "secundaria" a otros padecimientos. Es posible que la PSD tenga, dentro de este contexto (psiquiatría de enlace), una mayor utilidad que la que se le ha comprobado hasta la fecha. En el trabajo de interconsulta y enlace es importante recordar que ciertas condiciones, como la diabetes, y ciertos medicamentos, como los anticonvulsivantes y la reserpina, producen resultados falsos-positivos a la PSD (12, 16, 29).

Respuesta terapéutica

La posibilidad de que la PSD pudiera tener un valor predictivo en cuanto a la respuesta a las diversas formas de tratamiento farmacológico de los estados depresivos, es más débil de lo que pareció en un principio. En efecto, datos recientes muestran que las diferencias observadas no alcanzan un nivel de significancia estadística (3, 10, 13). La respuesta a fármacos antidepresivos oscila entre el 76% y el 82% en aquellos pacientes con una PSD anormal, y entre 64% y 74% en aquellos con una PSD normal. Otro estudio reciente muestra que hay una mayor proporción de respuesta al placebo en aquellos pacientes que tienen una prueba normal (50). Este hallazgo sugiere la posibilidad de que las diferencias entre ambos grupos pudieran ser mayores a lo estimado.

Lo que sí parece ser un hecho es que una respuesta persistentemente anormal a la PSD se asocia con frecuencia a recaídas (52), y que ocurre comúnmente en pacientes con riesgo suicida. Varios estudios independientes han mostrado que casi todos los pacientes deprimidos que se suicidaron eran no-supresores (17, 28, 53). Sin embargo, hay que ser muy cautos al interpretar estos resultados, que de ninguna manera significan que la normalización de la PSD "proteja" contra el suicidio, y ni siquiera que sea ésto una razón para suspender el tratamiento.

En todo caso, la información disponible sugiere que los pacientes que sigan teniendo una respuesta anormal a la PSD, a pesar de haber mejorado clínicamente, deben seguir bajo tratamiento y vigilancia estrecha por parte del médico, con el fin de detectar oportunamente posibles recaídas, así como factores de riesgo de suicidio.

Conclusiones

La PSD representa uno de los intentos más importantes de la psiquiatría por contar con una prueba de laboratorio que apoye un diagnóstico clínico. Sin embargo, no es posible hoy en día afirmar que tal intento haya logrado sus objetivos. No obstante, la prueba tiene su valor, y la controversia que ha despertado entre los psiquiatras ha sido muy estimulante.

La revisión de algunos de los factores que más comúnmente alteran el resultado de la PSD, permite formular las conclusiones y sugerencias siguientes:

1. Hay que estar seguros de que el paciente tomó la dexametasona a la hora indicada.
2. En términos generales, es conveniente usar 1 mg de dexametasona.
3. Conviene colectar por lo menos dos muestras de sangre posdexametasona, de ser posible en la tarde y en la noche.
4. La determinación de los niveles plasmáticos de cortisol debe hacerse con una técnica que sea sensible en los niveles bajos (1-10 µg/dl).
5. El punto de corte debe establecerse en cada laboratorio, según sus propios resultados con grupos comparativos.
6. La PSD no debe usarse como prueba diagnóstica.
7. Un resultado normal no descarta el diagnóstico de depresión mayor.
8. La normalización de la PSD no implica que deba suspenderse el tratamiento.
9. Los pacientes que persistan con resultados anor-

males deben ser sujetos de una vigilancia más estrecha, pues tienen un mayor riesgo de recaídas y posiblemente de suicidio.

10. Los resultados de la PSD, ya sean normales o anormales, deben interpretarse siempre dentro del contexto clínico.

Hace 50 años se introdujo en la medicina la prueba de tolerancia a la glucosa, y aún se desconocen muchos aspectos del metabolismo de los carbohidratos y se discuten los criterios diagnósticos y la clasificación de la diabetes. Sin embargo, no hay duda de que esta prueba es útil, y de que los internistas y endocrinólogos han aprendido a usarla juiciosamente y a interpretarla en beneficio de sus enfermos. Los psiquiatras tenemos mucho menos tiempo con la PSD, y ciertamente aún discutimos sobre la fisiopatología de la depresión, sus criterios diagnósticos y su clasificación. Si nos guiáramos por analogía, convendría mantener una actitud abierta y hacer un esfuerzo por tratar de integrar al pensamiento clínico los conocimientos que surgen del laboratorio.

REFERENCIAS

1. ABOU-SALEH MT: Dexamethasone suppression test in psychiatry: Is there a place for an integrated hypothesis? *Psychiatric Dev* 3: 275-306, 1985.
2. AMSTERDAM JD, WINOKOUR A, CAROFF SN: The dexamethasone suppression test in outpatients with primary affective disorder and healthy control subjects. *Am J Psychiatry* 139: 287-291, 1982.
3. ARANA GW, BALDESSARINI RJ, ORNSTEEN M: The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 42: 1193-1204, 1985.
4. ARANA GW, WOKMAN RJ, BALDESSARINI RJ: Association between low plasma levels of dexamethasone and elevated levels of cortisol in psychiatric patients given dexamethasone. *Am J Psychiatry* 141: 1619-1620, 1984.
5. BALDESSARINI RJ, ARANA GW: Does the dexamethasone suppression test have clinical utility in psychiatry? *J Clin Psychiatry* 46 (2, Sec 2): 25-29, 1985.
6. BALDESSARINI RJ, FINKLESTEIN S, ARANA GW: The predictive power of diagnostic test and the effect of prevalence of illness. *Arch Gen Psychiatry* 40: 569-573, 1983.
7. BAUMGARTNER A, GRAF KJ, KURTEN I: Serial dexamethasone suppression tests in psychiatric illness: Part II. A study in major depressive disorder. *Psychiat Res* 18: 25-43, 1986.
8. BAUMGARTNER A, HAACK D, VESCEI P: Serial dexamethasone suppression tests in psychiatric illness: Part III. The influence of intervening variables. *Psychiat Res* 18: 46-64, 1986.
9. BERGER M, PIRKE KM, DOER P y cols: Influence of weight loss on the dexamethasone suppression test. *Arch Gen Psychiatry* 40: 585-586, 1983.
10. BRADDOCK L: The dexamethasone suppression test: Fact and artefact. *Brit J Psychiatry* 148: 363-374, 1986.
11. BROWN WA, JOHNSTON R, MAYFIELD D: The 24 hour dexamethasone suppression test in a clinical setting: Relationship to diagnosis, symptoms, and response to treatment. *Am J Psychiatry* 136: 543-547, 1979.
12. CAMERON OG, KRONFOL Z, GREDEN JF, CARROLL BJ: Hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity in patients with diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry* 41: 1090-1095, 1984.
13. CARROLL BJ: Dexamethasone suppression test: A review of contemporary confusion. *J Clin Psychiatry* 46 (2 Sec 2): 13-24, 1985.
14. CARROLL BJ, CURTIS GC, MENDELS J: Neuroendocrine regulation in depression: I. Limbic system-adrenocortical dysfunction. *Arch Gen Psychiatry* 33: 1039-1044, 1976.
15. CARROLL BJ, CURTIS GC, MENDELS J: Neuroendocrine regulation in depression: II. Discrimination of depressed from nondepressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 33: 1051-1058, 1976.
16. CARROLL BJ, FEINBERG M, GREDEN FJ y cols: A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia: Standardization, validation, and clinical utility. *Arch Gen Psychiatry* 38: 15-22, 1981.
17. CARROLL BJ, GREDEN JF, FEINBERG M: Suicide, neuroendocrine dysfunction and CSF 5-HIAA concentrations in depression. En: *Recent Advances in Neuropsychopharmacology*, Angrist B, Burrows GP, Lader M y cols. Pergamon Press, Nueva York, 1981.
18. CRAPO L: Cushing's syndrome: A review of diagnostic tests. *Metab* 28: 955-977, 1979.

19. DE LA FUENTE JR, SALIN-PASCUAL R, BERLANGA C, NAVARRO LM: En busca de marcadores biológicos de trastornos afectivos. *Acta Psiquiat Psicol Amer Lat* 31: 17-24, 1985.
20. DE LA FUENTE JR, SEPULVEDA-AMOR J: Does ethnicity affect DST results? *Am J Psychiatry* 143: 275-276, 1986.
21. ELDESTEIN CK, ROY-BYRNE P, FAWSY IF y cols: Effects of weight loss on the dexamethasone suppression test. *Am J Psychiatry* 140: 338-341.
22. FEINSTEIN AR: Clinical biostatistics XXXI. On the sensitivity, specificity, and discrimination of diagnostic tests. *Clin Pharmacol Ther* 17: 104-116, 1975.
23. FINKLESTEIN S, BENOWITZ LI, BALDESSARINI RJ y cols: Mood vegetative disturbance and dexamethasone suppression test after stroke. *Ann Neurol* 12: 463-468, 1982.
24. FRANCE RD, KRISHNAN KR, HOUPJT JL, MALTBIE AA: Differentiation of depression from chronic pain with the dexamethasone suppression test and DSM-III. *Am J Psychiatry* 141: 1577-1579, 1985.
25. GOGGANS FC, WILSON WR, GOLD MS, POTTASH ALC: Effect of multiple time point sampling on the sensitivity of the dexamethasone suppression test. *Am J Psychiatry* 140: 909-910, 1983.
26. GOLD PW, LORIAUX L, ROY A y cols: Responses to corticotropin releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing disease. *New Eng J Med* 314: 1329-1334, 1986.
27. HOLSBOER F, BARDELEBEN V, GERKEN A y cols: Blunted corticotropin and normal cortisol response to human corticotropin releasing factor in depression. *New Eng J Med* 311: 1127, 1984.
28. HOLSBOER F, LIEBL R, HOFSCHUSTER E: Repeated dexamethasone suppression test during depressive illness: Normalization of test result compared with clinical improvement. *J Affect Dis* 4: 93-101, 1982.
29. HUDSON JI, HUDSON MS, ROTHSCHILD AJ y cols: Abnormal results of the dexamethasone suppression tests in nondepressed patients with diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry* 41: 1086-1089, 1984.
30. JIMERSSON DC, INSEL TR, REUS VI, KOPIN IJ: Increased plasma MHPG in dexamethasone-resistant depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 40: 173-176, 1982.
31. KLEIN HE, SEIBOLD B: DST in healthy volunteers and after sleep deprivation. *Acta Psychiatr Scand* 72: 16-19, 1985.
32. KRIEGER DT: Plasma ACTH and corticosteroids. En: *Endocrinology* Vol. 2 Degroot LJ, Cahill GF, Martin L y cols (ed). Grune & Stratton Inc. Nueva York, 1980 pp. 1139-1156.
33. LINKOWSKI P, MENDLEWICZ J, LECLERG R y cols: The 24 hour profile of adrenocorticotropin and cortisol in major depressive illness. *J Clin Endocrinol Metab* 61: 429-438, 1985.
34. LIPSEY JR, ROBINSON RG, PEARLSON GD y cols: The dexamethasone suppression test and mood following stroke. *Am J Psychiatry* 142: 318-323, 1985.
35. MARUTA T, NEWMAN DC, JIANG NS: Clinical use of the dexamethasone suppression test for psychiatric disorders. *Mayo Clin Proc* 58: 524-527, 1983.
36. McKEITH IG: Clinical use of the DST in a psychogeriatric population. *Brit J Psychiatry* 145: 389-393, 1984.
37. MEIKLE AW: Dexamethasone suppression tests: Usefulness of simultaneous measurement of plasma cortisol and dexamethasone. *Clin Endocrinol* 9: 147-160, 1984.
38. NEMEROFF CB, WIDERLOV E, BISSETTE G y cols: Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 226: 1342-1344, 1986.
39. OXENBURG GF, POMARA N, McINTYRE IC y cols: Aging and cortisol resistance to suppression by dexamethasone. A positive correlation. *Psychiatry Res* 10: 125-130, 1983.
40. POMARA N, OXENBURG GF, McINTYRE IM y cols: Does severity of dementia modulate response to dexamethasone in individuals with primary degenerative dementia? *Biol Psychiat* 19: 1481-1487, 1984.
41. RASKIND M, PESKIND E, RIVARD MF y cols: Dexamethasone suppression test and cortisol circadian rhythm in primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 139: 1468-1471, 1982.
42. REDDING M, ORTO L, WILLENSKY P y cols: The dexamethasone suppression test: an indicator of depression in stroke but not a predictor of rehabilitation outcome. *Arch Neurol* 42: 209-212, 1985.
43. ROSENBAUM AH, SCHATZBERG AF, MacLAUGHLIN RA y cols: The dexamethasone suppression test in normal control subjects: Comparisons of two assays and effects of age. *Am J Psychiatry* 141: 872-874, 1984.
44. RUBIN AL, PRICE LH, CHARNEY DS, HENINGER GR: Noradrenergic function and the cortisol response to dexamethasone in depression. *Psychiat Res* 15: 5-15, 1985.
45. RUBIN RT: The prospects for clinical psychoneuroendocrinology: Has the curtain been drawn across the neuroendocrine window? *Psychol Med* 15: 451-454, 1985.
46. RUBIN RT, POLAND RE: Pituitary-adrenocortical and pituitary-gonadal function in affective disorder. En: *Neuroendocrinology and Psychiatric Disorder*, Brown GM y cols (ed). Raven Press, Nueva York, 1984 pp. 151-164.
47. SACHAR FJ, HELLMAN L, ROFFWARG HP: Disrupted 24 hour patterns of cortisol secretion in psychotic depression. *Arch Gen Psychiatry* 28: 19-24, 1973.
48. SCHLESSER MA, WINOKOUR G, SHERMAN BM: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity

- in depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 37: 737-743, 1980.
49. SHERMAN B, PFOHL B, WINOKOUR G: Circadian analysis of plasma cortisol levels before and after dexamethasone administration in depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 41: 271-275, 1984.
 50. SHRIVASTAVA RV, SCHWIMMER R, BROWNE WA, ARITO M: DST predicts poor placebo response in depression. Proceedings of the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Resumen NR 94. Dallas, Texas. Mayo 18-24, 1985.
 51. STOKES PE, STOLL PM, KOSLOW SH y cols: Pretreatment DST and hypothalamic-pituitary-adrenocortical function in depressed patients and comparison groups. *Arch Gen Psychiatry* 41: 257-267, 1984.
 52. TARGUM SD: Persistent neuroendocrine dysregulation in major depressive disorder: A marker for early relapse. *Biol Psychiat* 19: 305-317, 1984.
 53. TARGUM SD, ROSEN L, CAPODANNO AE: The dexamethasone suppression test in suicidal patients with unipolar depression. *Am J Psychiatry* 140: 877-879, 1983.
 54. ZIMMERMAN M, CORYELL W, PFOHL B: The validity of the dexamethasone suppression test as a marker for endogenous depression. *Arch Gen Psychiatry* 43: 347-355, 1986.
 55. ZIS AP, HASKOFF RF, ALBALA AA y cols: Opioid regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal function in depression. *Arch Gen Psychiatry* 42: 383-386, 1985.