

La definición más común utilizada para comprender la depresión está consignada en la cuarta edición del “manual estadístico de desórdenes mentales” (de la Asociación Psiquiátrica Americana, 1994) (DSM- IV). Esta puede incluir la presencia de tristeza, disminución marcada del interés, disminución de sensaciones placenteras o del propósito por su consecución, cambios en los hábitos alimenticios, insomnio o hipersomnia, agitación psicomotora, sensación de fatiga o pérdida de energía, sentimientos de minusvalía o culpa, alteración en la habilidad para concentrarse e ideación suicida, entre otros.

Cuando algunos de los anteriores criterios se asocia a otras alteraciones de la condición médica del paciente incluidas las patologías neurológicas, éstas serán clasificadas como: “trastornos del humor secundarios a una condición médica específica” (Ej: epilepsia, Alzheimer, Parkinson). Sin embargo, esta definición ofrece algunas desventajas en la medida en que muchos trastornos neurológicos cursan con “apatía”. En resumen, los trastornos del humor secundarios a ... pueden ser de diferentes tipos, e incluir síntomas depresivos mayores, menores, características maniáticas, distimia o características mixtas.

En aras de la simplicidad, en la siguiente revisión nos referiremos a esta condición como síndrome depresivo.

La depresión es muy común dentro de los pacientes que sufren padecimientos neurológicos. Cuando está presente, el síndrome depresivo aumenta significativamente el espectro del síntoma neurológico, aumenta la incapacidad, retarda la rehabilitación, interfiere con la medicación convencional, y puede influir negativamente en el núcleo familiar del enfermo.

Diversos estudios demuestran que el síndrome depresivo es frecuentemente subdiagnosticado en los pacientes neurológicos a pesar de ser sus características clínicas similares dentro de las diversas patologías atendidas por el neurólogo (Tabla 1). Por otro lado, muchos medicamentos prescritos por esta especialidad pueden causar o exacerbar el síndrome depresivo (Tabla 2). De manera análoga algunos trastornos neurológicos suelen asociarse con mayor frecuencia al síndrome depresivo que otros (Tabla 3).

Tabla 1. *Síntomas físicos frecuentemente asociados con depresión dentro de la consulta neurológica.*

Cefalea	Alteración en la concentración
Trastornos del sueño	o en la atención
Palpitaciones	Transpiración
Astenia	Lumbalgia
Temblor atípico	Ansiedad
Disnea	Vértigo

Tabla 2. Medicaciones utilizadas en neurología frecuentemente asociadas con síndrome depresivo.

Antihipertensivos	Barbitúricos
Alfametildopa	Quimioterapéuticos
Beta-Bloqueadores	Glucocorticoides
Clonidina	Inductores del sueño
Reserpina	Benzodiazepinas
Anfetaminas*	

* Su administración o en retiro abrupto.

Tabla 3. Trastornos neurológicos frecuentemente asociados con síndrome depresivo.

Demencias	Enfermedad vascular cerebral
Enfermedad de Parkinson	Parálisis supranuclear progresiva
Esclerosis múltiple	Enfermedad de Huntington
Trauma craneoencefálico	Hematoma subdural crónico
Epilepsia	

Depresión en Alzheimer

Algunos estudios en donde se aplican los criterios para depresión mayor (DsM-IV 1994) revelan que 10% a 20% de los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) sufren de esta forma de depresión. Sin embargo, otras investigaciones sugieren que al aplicar criterios más laxos (depresión menor, distimia, ansiedad o trastorno ansioso), el porcentaje puede ser mayor. La depresión en la EA implica un peor pronóstico, en la medida en que existe un incremento en la incapacidad funcional.

Clínicamente, la depresión en la EA. se asocia con ansiedad, apatía, sensación de minusvalía, trastornos del sueño y pérdida de peso. Estos síntomas deben diferenciarse de los síntomas cognoscitivos, característicos de la EA, es por esto que suelen ser mucho más evidentes en los estadíos iniciales de la enfermedad, y no son obviamente indistinguibles y mucho menos importantes cuando los trastornos cognoscitivos se hacen más severos. Otros síntomas neuropsiquiátricos comúnmente hallados en el paciente con Alzheimer incluyen apatía, agitación, ansiedad, irritabilidad, alteración en la percepción e interpretación de todos los estímulos externos, alucinaciones y euforia. Paralelamente, se ha sugerido que es más viable encontrar la tríada: depresión, agitación y psicosis en pacientes con EA que la presencia de estos síntomas de manera aislada. Estudios postmortem de pacientes con depresión prominente en el espectro de la EA, revelan una reducción significativa de aminas biogénicas en el locus ceruleus (norepinefrina), en el núcleo rafé dorsal (serotonina) y en la sustancia nigra (dopamina).

Depresión en enfermedad cerebrovascular

Más de 50% de los pacientes afectados con eventos vasculares cerebrales suelen tener depresión significativa, particularmente posterior a un infarto cerebral.

Suele presentarse en individuos jóvenes y se diferencia de la depresión idiopática

por la presencia de síntomas psicomotores, un aumento en la frecuencia de la anhedonia, y mayor incapacidad en la concentración que en el grupo idiopático.

La localización de la lesión parece ser de vital importancia con respecto a las características y a la duración del síndrome depresivo; es así como, lesiones isquémicas en la corteza frontal izquierda se asocian con una mayor incidencia a depresión, que las encontradas en aquellas lesiones más posteriores en el hemisferio izquierdo, o en el hemisferio derecho anterior o posterior.

De manera análoga, pequeñas lesiones isquémicas subcorticales en el hemisferio izquierdo estarían asociadas con una mayor frecuencia al síntoma depresivo que las lesiones subcorticales del hemisferio derecho.

Depresión en esclerosis múltiple

Los pacientes afectados por esclerosis múltiple, suelen presentar síntomas depresivos tanto de origen endógeno como reactivo. La prevalencia estimada puede alcanzar entre 27% y 54%, superando la encontrada en otra variedad de trastornos neurológicos que cursan con depresión, como esclerosis lateral amiotrófica, trauma raquimedular y distrofias musculares.

Característicamente, los síntomas de “incontinencia emocional” y “bella indiferencia”, suelen ser prominentes dentro del espectro de los disturbios emocionales encontrados en estos pacientes. También llama la atención que en donde predominan las lesiones cerebrales sobre las medulares, los síntomas de corte depresivo son más evidentes, así como el hecho que se presenten con mayor frecuencia durante los períodos de exacerbación de la enfermedad.

Depresión en epilepsia

Como en otros trastornos neurológicos, los síntomas depresivos encontrados en el paciente epiléptico, obedecen a múltiples factores que incluyen la patología cerebral intrínseca, el rango de incapacidad funcional secundario, y los efectos de las medicaciones, entre otros.

La asociación entre “epilepsia” y “depresión” ha sido objeto de múltiples estudios; sin embargo, la prevalencia encontrada entre estas dos variables es inconsistente, informando una variación entre 11 y 55%; esta diferencia estadística puede deberse a la diversidad de escalas utilizadas, así como a las características de la patología subyacente, pese a que no se haya encontrado hasta el momento una diferencia entre el tipo de crisis (parcial compleja, generalizada secundaria, primaria generalizada), y la duración y la frecuencia de los ataques respecto de la prevalencia de la depresión. Sin embargo, se ha especulado que los síndromes epileptiformes de origen temporal guardarían una mayor relación con la depresión, así como la administración de fenobarbital y vigabatrín con respecto a otras medicaciones. Paradójicamente, estudios con carbamazepina en depresión en pacientes no epilépticos han demostrado que esta medicación posee actividad antidepressiva.

Finalmente, es perentorio recalcar que los pacientes con epilepsia presentan una propensión a desarrollar síntomas suicidas cinco veces mayor que la población normal.

Depresión en enfermedad de Parkinson

Si bien James Parkinson escribió en su ensayo sobre la Parálisis Agitante que “el sensorio y el intelecto se encuentran indemnes en la enfermedad de Parkinson” (1817), hoy en día reconocemos a la depresión como un trastorno cognoscitivo específico, caracterizado por ansiedad, apatía, fatiga, y trastornos del sueño.

La presencia de síntomas depresivos en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP), puede alcanzar hasta 90% de los mismos. Así se puede constatar en los artículos publicados con esta referencia entre 1981 y 1990, utilizando criterios diagnósticos del DSM-III. En otros estudios más recientes (Belza et al 1993, Gerber et al 1992, Hamilton et al 1996, Starkstein et al 1990 y Cummnings 1992) se detectó enfermedad depresiva en 40 a 50%. Sin embargo, síntomas consecuentes a una depresión menor, con formas de distimia, se encontraron con mayor frecuencia que los síntomas característicos de una depresión mayor, que se presenta en pacientes con EP, por disforia, pesimismo, irritabilidad, ideación suicida, y ansiedad, con baja incidencia de sentimientos de culpa y autorreproches, alucinaciones o delirios. Se ha observado que a mayor bradicinesia y rigidez se presenta una propensión más elevada a desarrollar síntomas depresivos mayores, a pesar de que no se haya podido establecer una relación directa entre el déficit motor y la aparición de la depresión, lo que haría pensar que la depresión no es enteramente reactiva al déficit motor.

Característicamente, los pacientes con EP presentan muerte de células monoaminérgicas en el tronco del encéfalo: sustancia nigra, rafé dorsal, locus ceruleus, con la subsecuente disminución de la neurotransmisión dopaminérgica, serotoninérgica, y noradrenérgica, respectivamente. En contraste, se ha encontrado en pacientes con depresión mayor una disminución de la actividad de los sistemas noradrenérgicos y serotoninérgicos. Paralelamente, los pacientes con EP muestran no solamente una disminución de la serotonina en la corteza cerebral y el hipocampo, sino también una reducción de sus principales metabolitos en el líquido cefalorraquídeo. Este hallazgo, podría denotar una vulnerabilidad neurobiológica al desarrollo de la depresión en los pacientes con EP, si tenemos en cuenta que en los sujetos sanos la disminución de la actividad serotoninérgica medida por técnicas biofarmacológicas produce síntomas depresivos similares a los observados en la clínica.

La disminución dopaminérgica se ha correlacionado con alteración en la motivación, la anticipación y la respuesta. Mientras que la disminución del 5HT podría tener relación con trastornos del sueño, el apetito, la irritabilidad y la impulsividad. Finalmente de la disminución de noradrenalina podría depender la disminución de la adaptación al estrés.

En suma, la anhedonia, la apatía, los sentimientos de inutilidad, trastornos sexuales, alteraciones del sueño con pérdida de la auto-estima, podrían sintetizar el cuadro depresivo en la EP.

Es importante diferenciar que algunos elementos observados en la depresión o en los síndromes ansiosos, también son característicos en pacientes con Parkinson que carecen de enfermedad depresiva. Por ejemplo: la lentitud, la apariencia triste, la somnolencia, la pérdida de peso, la sudoración y el temblor, el aumento de la

frecuencia urinaria, la falta de concentración y la apatía. En la Tabla 4 se resume el manejo del síndrome depresivo.

Tabla 4. Manejo del síndrome depresivo en algunas patologías neurológicas.

Patología	Tratamiento de elección
Enfermedad de Parkinson	Bupropión, selegilina ISRS, olanzapina*, clozapina*
Fibromialgia, dolor crónico	Nefazodone, mirtazepina, ISRS
Quimioterapia por cáncer, náusea crónica	Mirtazepina
Enfermedad cerebrovascular	Nortriptilina, bupropión, ISRS
Demencia	Bupropión, venlafaxine, ISRS
Migraña	Tricíclicos, trazodone, nefazodone, mirtazepina
Epilepsia	ISRS, IMAO
Agresión impulsiva improvocada	ISRS

*si coexisten con signos psicotiformes.

Clasificación y características de los antidepresivos

Antidepresivos heterocíclicos

La Imipramina fue el primer tricíclico registrado en el año de 1958. En los años siguientes medicaciones con características similares fueron liberadas al mercado. Se cree que la acción terapéutica de estos fármacos se deba a su injerencia sobre receptores de norepinefrina y serotonina. Sin embargo, también son bloqueadores alfa (hipotensión ortostática y taquicardia) y tienen efectos antihistamínicos (sedación y ganancia de peso), y anticolinérgicos (efectos atropínicos, incluyendo delirium).

Al margen de lo anterior, todos los heterocíclicos tienen efectos quinidínicos, en términos de retardar la conducción cardíaca, lo que implicaría que todos los pacientes mayores de 40 años que reciban esta medicación, deben ser sometidos por lo menos a un ECG, previo a su formulación. Debido a su efecto sedante es mejor formularlos en las horas de la noche. Algunos tricíclicos como la doxepina son una alternativa interesante para el manejo de la depresión y la ansiedad asociadas con enfermedad orgánica (Tabla 5).

Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina

Las evidencias que demuestran que la actividad serotoninérgica es preponderante en la respuesta antidepresiva se remontan a los experimentos practicados en pacientes depresivos con paraclorofenilalanina a mediados de los años 70. Esta sustancia que bloquea selectivamente la triptófano – hidroxilasa y por este mismo camino inhibe la síntesis de 5HT, producía una rápida recaída en pacientes

Tabla 5. Antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos.

Medicación	Promedio dosis mg/día
Amitriptilina	150 – 300
Nortriptilina	75 – 150
Protriptilina	15 – 60
Trimipramina	150 – 300
Imipramina	150 – 300
Desipramina	150 – 300
Doxepin	100 – 300
Amoxapina	150 – 600
Maprotilina	150 – 225
Clomipramina	150 – 250

depresivos en remisión tratados con imipramina. Esto demostró que la disponibilidad del 5HT es fundamental para la estabilidad del humor (eutimia) y para la producción de los efectos antidepresivos de los psicofármacos.

Los inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS) (Tabla 6) son eficaces en el tratamiento de diversas formas clínicas y de severidad de la enfermedad depresiva, tanto en el manejo agudo, como en el crónico, indiferentemente de la edad del paciente afectado. Tienen un muy bajo perfil de efectos adversos en relación con otro grupo de antidepresivos, lo que explica su gran tolerabilidad, salvo por la disfunción sexual que es característica de este grupo. No obstante lo anterior, pueden producir ansiedad, temblor y akatisia. Son eficaces en cuadros clínicos frecuentemente asociados con la depresión, como los trastornos de ansiedad, especialmente el trastorno de ansiedad por pánico y los trastornos obsesivo compulsivos.

Tabla 6. Dosificación y forma de administración de los ISRS.

ISRS	Dosis (mg/día)	Dosis max. (mg/día)	Administración
Sertralina	50 – 100	200	1 Toma mañana/noche
Citalopram	20 – 60	80	1 Toma, mañana
Fluvoxamina	100-200	300	1 Toma, noche
Paroxetina	20 – 40	60	1 Toma, mañana
Fluoxetina	20 – 40	80	1 Toma, mañana

Individualmente, demuestran diferente selectividad y afinidad por transportadores de monoaminas, diferente estructura química, siendo su común denominador la acción sobre el sistema serotoninérgico. No producen efectos sedativos importantes ni interactúan a manera de potenciación sinérgica con otros depresores del sistema nervioso central como el alcohol.

Merecen especial atención algunas interacciones con otros medicamentos. Se debe evitar, en lo posible, su coadministración con selegilina y con algunos medicamentos heterocíclicos.

La fluoxetina y la paroxetina son potentes inhibidores del citocromo P 450.

Por esta razón, y teniendo en cuenta que este sistema enzimático hepático metaboliza sustancias endógenas e innumerables fármacos, podría dramáticamente incrementar los niveles de carbamazepina, neurolépticos en general y algunos heterocíclicos. La fluvoxamina inhibe el sistema CYP 1A2.

En consecuencia, puede aumentar los niveles de los heterocíclicos coadministrados, al igual que de la clozapina.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Este grupo es uno de los más antiguos en el mercado de los antidepresivos. Sin embargo, su interacción con la tiramina y los conocidos efectos indeseables como las crisis hipertensivas limitan considerablemente su acción. Por esta razón, no deben administrarse con simpaticomiméticos ni con otras medicaciones con actividad serotoninérgica, pues pueden inducir un síndrome serotoninérgico.

Otra sería la interacción medicamentosa que puede resultar incluso fatal, de su coadministración con meperidina.

Las medicaciones más características de este grupo son: fenelzine y trancilipromina. La selegilina, un inhibidor específico de la MAO-B, usualmente prescrito a pacientes con EP y en otras entidades neurodegenerativas por su efecto dopaminomimético e hipotéticamente neuroprotector, es metabolizado a proanfetaminas y desmetil- selegilina.

De lo anterior se desprende que puede tener efectos positivos sobre la depresión en estas entidades, sin ser propiamente un medicamento antidepresivo. Si es suministrado por encima de los 15 mg/día puede perder su especificidad sobre la MAO-B.

Antidepresivos atípicos

Trazodone

En la actualidad es particularmente utilizado como un inductor del sueño. A su muy específica acción sedante se añade el riesgo de inducir ortostatismo. Existe una variación considerable en su dosis óptima, lo que dificulta mucho su prescripción. Posee acción antagonista 5-HT₂ y puede inhibir la recapturación 5-HT.

Nefazodone

De similar mecanismo de acción al trazodone, este antidepresivo inhibe la recapturación de serotonina y tiene acción antagonista a nivel de los receptores 5HT₂. Se diferencia de otros antidepresivos en que no altera el sueño MOR. Puede causar náusea, cefalea y sedación.

Bupropión

Este antidepresivo atípico puede tener acción dopaminomimética, por lo cual podría ser el antidepresivo de elección en la EP. Por esta misma razón, está contraindicado en pacientes con depresión psicótica. Es el que menos ocasiona alteraciones secundarias sobre la actividad sexual.

Venlafaxine

Esta medicación inhibe la recapturación de NE, 5-HT y DA. Aparte de ser un

antidepresivo de primera línea, parece tener acción en pacientes refractarios lo que lo cataloga como una alternativa razonable en este tipo de dificultades. Puede producir náusea durante la primera semana de prescripción e hipertensión dosis – dependiente. La dosis recomendada es de 75 mg/día dividido en dos dosis.

Mirtazapina

Esta reciente medicación tiene acción antagónica alfa 2 y puede llevar al incremento en la NE y en la actividad del 5-HT. Puede producir sedación y ganancia de peso.

En síntesis, el tratamiento farmacológico de la depresión asociado a patologías neurológicas debe incluir una elección cuidadosa tanto del tipo de antidepresivo como del tiempo a ser utilizado. La fase aguda del tratamiento, cuyo objetivo es revertir el síndrome depresivo, no debe durar menos de ocho semanas con las dosis adecuadas. Posteriormente, vendría una fase de mantenimiento cuyo propósito es estabilizar la respuesta antidepresiva y evitar las recaídas y no debe durar menos de seis meses. La siguiente etapa tenderá a evitar nuevos episodios depresivos (recurrencias). Dependiendo de los antecedentes del paciente puede durar entre uno y cinco años.

Finalmente, sobrevendrá la fase de suspensión del fármaco, que siempre ha de ser lenta (entre seis meses y un año). Tanto el neurólogo, como otros profesionales de la salud –no psiquiatras–deberán agudizar el interrogatorio en busca de síntomas depresivos asociados al motivo de consulta, ya que es muy frecuente el sub diagnóstico por parte de los mismos. Adicionalmente, lo ideal para el manejo de estas asociaciones es contar con el concurso de un psiquiatra o neuropsiquiatra, quien será definitivamente el especialista más capacitado para el seguimiento de las depresiones asociadas a patologías neurológicas.

Bibliografía

- A Practical Review of Psychopharmacology for the Neurologist. Laurence B Guttmacher. AAN 1998 Sillabi . Annual Education Program.
- **Scatzberg AF, Cole JO, De Battista C.** Manual of Clinical Psychopharmacology, Third Edition. Washington: American Psychiatric Press; 1997.
- **Bech P.** Acute therapy in depression. *J Clin Psychiatry* 1993;8 (Suppl):18-27.
- **Lader M.** Quality of treatment: What do new antidepressants offer? *Int Clin Psychopharmacol*;1995;10 (Suppl 1):5-9.
- Antidepressants in neurological practice. Steven Duvovsky. University of Colorado Denver. AAN 1999 Sillabi. Annual Education Program.
- The diversity of depression in neurologic disorders. Lisa M Shulman. University of Miami School of Medicine. AAN 1999 Sillabi. Annual Education Program.
- American Psychiatric Association. Practice Guidelines of Major Depression in Adults. *Am J Psychiatry*; 1993;150(Suppl): 1-26.
- American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. DSM-4 Washington, DC: American Psychiatric Association;1994.
- **Covington J.** Depression and chronic fatigue in patients with chronic pain. *Primary Care* 1991;18:341-358.
- **Cummings J.** Depression in Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 1992;149:443-454.
- **Horn S.** Some Psychological Factors in Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37:27-31.
- **Kral V.** The Relationship between senile dementia (Alzheimer's type) and depression. *Can J Psychiatry* 1993; 28: 304 –306.
- **Méndez MF, Cummings JI, Benson F.** Depression in epilepsy. Significance and phenomenology. *Arch Neurol* 1986;43: 766 770.