

Enfermedad cerebro-vascular y depresión

Jorge Augusto Franco López¹

Resumen

Introducción: la enfermedad cerebro-vascular (ECV) y la depresión son dos entidades que presentan una relación bidireccional, es decir, existen numerosos hallazgos que muestran que las personas que presentan ECV tienen mayor incidencia y prevalencia de depresión, comparadas con población sin ECV; a su vez, una buena cantidad de estudios muestran que la depresión es un factor de riesgo independiente para la presencia de enfermedad cardiovascular y ECV. *Objetivo:* revisar las dos caras de la moneda: la relación bidireccional entre la depresión y los trastornos neurológicos. *Método:* se compararon algunas diferencias clínicas entre la depresión post-ECV y la depresión primaria. *Conclusión:* la depresión en pacientes con afecciones neurológicas continúa siendo una entidad subdiagnosticada, y es importante cambiar el enfoque y entender la depresión como una enfermedad cerebral, y no solamente como una respuesta a situaciones adversas de la vida.

Palabras clave: depresión, trastorno depresivo, trastornos cerebrovasculares.

Title: Cerebrovascular Disorders and Depression

Abstract

Introduction: Cerebrovascular disease and depression exhibit a bidirectional relationship since numerous findings show that persons with cerebrovascular disorders have a larger incidence and prevalence of depression compared to population without the disorders. Also a large number of studies have shown that depression is an independent risk factor for both cardiovascular and cerebrovascular disease. *Objective:* To review the bidirectional relationship between depression and neurological disorders. *Method:* Clinical differences between post-stroke depression and primary depression were found and compared. *Conclusions:* Depression in patients with neurological disorders continues to be underdiagnosed. It is important to shift the focus and view depression as a cerebral disease and not just as a response to adverse life situations.

Keywords: Depression, depressive disorder, cerebrovascular disorders.

¹ Médico psiquiatra, Universidad El Bosque, Colombia. Fellow en Neuropsiquiatría, University of Illinois, Estados Unidos. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

Introducción

Bastantes hallazgos han mostrado que la relación entre la depresión y varios trastornos neurológicos, entre ellos la enfermedad cerebro-vascular (ECV), es bidireccional, es decir, no solamente los trastornos depresivos son una complicación frecuente de la ECV, sino que múltiples estudios han encontrado que la depresión es un factor de riesgo independiente para la presencia de ECV y otras patologías como enfermedad coronaria, hipertensión arterial, diabetes, entre otras. Además, los pacientes que tienen ECV y depresión presentan tasas mayores de mortalidad, morbilidad y pobre recuperación cognitiva y neurológica (1). El objetivo del presente artículo es revisar las dos caras de la moneda.

Esta relación bidireccional entre la depresión y los trastornos neurológicos no se limita a la ECV, también ha sido descrita la relación entre depresión y epilepsia, depresión y enfermedad de Parkinson, así como depresión y trauma craneoencefálico (2-3).

Impacto de la enfermedad cerebro-vascular en la depresión

Prevalencia de depresión post-ECV

Los trastornos del estado de ánimo, especialmente la depresión, son una complicación frecuente de la ECV. Varios estudios han calculado una prevalencia de depresión post-ECV

de entre 30% y 50% después de un infarto cerebral, donde la más frecuente se da pasados entre tres y seis meses (1,4-5). La prevalencia varía de acuerdo con la población estudiada (hospitalizada, centros de rehabilitación o comunidad), con el momento en que se realiza la evaluación (inmediatamente post-ECV, al mes, seis meses, un año, etc.), con las herramientas de tamizaje usadas y con las categorías diagnósticas empleadas (depresión mayor, depresión menor o distimia).

Robinson (1) analizó cuatro estudios basados en la comunidad, y estimó una prevalencia de todos los tipos de depresión de 31,8% (rango de 30%-44%). Estudios en población hospitalizada varían de 25% a 47% (6), y en centros de rehabilitación, de 35% a 72% (7). Paul y cols. evaluaron una muestra de 978 pacientes con ECV, y de los 441 sobrevivientes a los cinco años post-ECV (45%), encontraron que 17% de ellos se encontraban deprimidos, de los cuales solamente el 22% estaban recibiendo un tratamiento con fármacos antidepresivos (8).

Manifestaciones clínicas de la depresión post-ECV

Se han descrito dos categorías mayores de trastornos depresivos en pacientes con historia de ECV: la primera, la que se diagnóstica y reconoce con más frecuencia, la depresión post-ECV, que a su vez se puede presentar como un episodio depresivo mayor, menor o distimia.

La segunda, llamada depresión vascular, ha sido descrita por varios investigadores como un cuadro depresivo de aparición tardía (después de los 65 años de edad), en personas que han tenido eventos cerebro-vasculares isquémicos o hemorrágicos evidentes o silenciosos, o en personas en las cuales se evidencia enfermedad isquémica en la sustancia blanca subcortical bilateral.

DEPRESIÓN POST-ECV

En general, las manifestaciones clínicas de la depresión post-ECV son similares a las de un episodio depresivo de inicio tardío, con la excepción de que en el primer grupo se evidencia más retardo psicomotor. Lipsey y cols. (9) encontraron que la presencia de retardo psicomotor en los pacientes con depresión post-ECV era la única característica que los diferenciaba de pacientes con depresión idiopática, quienes a su vez reportaban más anhedonia y mayores dificultades en atención y concentración.

La gravedad de este tipo de depresión se correlaciona con las alteraciones en las actividades de la vida diaria durante la fase aguda y crónica. Gainotty, Azzoni y Marra (10) refirieron que los pacientes con depresión post-ECV presentan con mayor frecuencia reacciones catastróficas, labilidad afectiva y variaciones diurnas del afecto, en comparación con pacientes con depresión idiopática.

Es importante tener en cuenta que tanto la depresión como la mayoría de trastornos neurológicos tienen en común la presencia de síntomas vegetativos (por ejemplo, cambios en apetito, sueño e interés sexual), lo cual puede confundir el diagnóstico y llevar a falsos positivos, especialmente cuando se usan escalas como el Inventario de depresión de Beck y la Escala de depresión de Hamilton, que contienen varios ítems correspondientes a síntomas vegetativos. La Escala de ansiedad y depresión hospitalaria evalúa síntomas claramente depresivos (desesperanza, minusvalía o tristeza) sin tener en cuenta los vegetativos, por lo cual sería más adecuada para hacer tamizaje en este tipo de población.

Varios estudios han mostrado que el curso de la depresión post-ECV tiende a ser crónico. Por ejemplo, síntomas de depresión mayor identificados en 27% de pacientes con ECV persistieron durante más de un año, y síntomas de depresión menor, durante un periodo mayor a dos años (11). La duración de los síntomas depresivos también parece estar relacionada con el territorio vascular afectado. Starkstein y cols. (12) encontraron que la duración de los síntomas depresivos en pacientes con un ECV en el territorio de la arteria cerebral media (ACM) era más prolongada en comparación con pacientes que tenían afectada la circulación posterior. A los seis meses, el 82% de los pacientes con depresión post-ECV de la ACM

continuaban deprimidos, mientras que solamente el 20% del segundo grupo tenían síntomas.

Dos estudios han demostrado una correlación significativa entre el grado de secuelas cognitivas y neurológicas y la gravedad de los síntomas depresivos; sin embargo, esta asociación ha sido inconsistente en estudios que tienen en cuenta períodos de evaluación más prolongados (13).

Depresión vascular

Alexopoulos y cols. (14) han descrito la existencia de un cuadro clínico definido, consistente, en la presencia de síntomas depresivos de inicio tardío en pacientes con signos clínicos o neurorradiológicos de enfermedad de pequeños vasos difusa bilateral y con factores de riesgo como hipertensión arterial, diabetes, estenosis carotídea, fibrilación auricular e hiperlipidemia. Clínicamente, la depresión vascular aparece después de la edad de 65 años, en pacientes con historia de depresión o sin ésta, y por lo general presentan mayores alteraciones neuropsicológicas (disfunción ejecutiva), retardo psicomotor, pobre introspección y menos antecedentes familiares de cuadros afectivos.

Esta forma de depresión no ha sido universalmente reconocida o aceptada. Rainer y cols. (15) estudiaron una cohorte de casos y controles, consistente en 51 individuos con depresión mayor o menor de inicio

tardío, y 204 controles, ajustando variables como edad, sexo, nivel educativo y sitio de residencia. Se compararon puntajes de lesiones cerebrales, atrofia mediotemporal, agrandamiento de los ventrículos, factores de riesgo para enfermedad vascular, así como síntomas depresivos y cognitivos.

Los autores encontraron que los sujetos deprimidos tenían menores puntajes en la evaluación de funciones ejecutivas. No encontraron relación alguna entre el diagnóstico de depresión y algún tipo de lesión cerebral; pero sí una relación estadísticamente significativa entre atrofia cerebral y depresión. Los autores concluyen que no hay relación entre lesiones isquémicas menores o hiperintensidades en la sustancia blanca y depresión, lo que cuestiona el concepto de depresión vascular (15).

Impacto de la depresión post-ECV en la calidad de vida de los pacientes

La presencia de depresión post-ECV influye en la calidad de vida de los pacientes, en múltiples niveles, entre ellos: (i) recuperación de los síntomas cognitivos, (ii) recuperación en actividades de la vida diaria, (iii) riesgo de morbilidad y mortalidad, (iv) participación en programas de rehabilitación y adherencia a tratamientos y (v) costos y utilización de servicios médicos.

Como se mencionó, se ha encontrado una asociación significativa entre la presencia de depresión y la menor recuperación de alteraciones cognitivas post-ECV. Starkstein y cols. (12) demostraron que los pacientes con este tipo de depresión tenían mayor déficit cognitivo que los pacientes post-ECV sin depresión con lesiones de igual tamaño y en la misma ubicación. Esta asociación sólo pudo ser demostrada en lesiones del hemisferio izquierdo. Robinson y cols. (1) también encontraron una asociación entre depresión y alteraciones cognitivas, incluso dos años después de la ECV.

Wade, Legh-Smith y Hewet (16) encontraron que los pacientes con depresión post-ECV tenían mayor mortalidad en un 50%, comparado con pacientes sin depresión. Múltiples estudios han encontrado que el tratamiento farmacológico de la depresión se asocia con una mayor recuperación cognitiva y en actividades de la vida diaria, en comparación con los pacientes que no reciben tratamiento o que no responden a este. Robinson y cols. (1) mostraron que los pacientes tratados con fluoxetina o nortriptilina tenían mayor tasa de sobrevivencia a los seis años (61%), comparados con pacientes que recibieron placebo.

Jia y cols. (17) evaluaron de manera retrospectiva el impacto de la depresión post-ECV en el uso de servicios médicos en 5.825 veteranos, de los

cuales 41% presentaban depresión. Este equipo encontró que los pacientes tenían significativamente mayor número de hospitalizaciones y de días de estancia hospitalaria, así como mayor frecuencia de visitas ambulatorias, comparados con el grupo de pacientes post-ECV sin depresión ($p < 0,0001$).

Tratamiento farmacológico de la depresión post-ECV

En un metanálisis reciente hecho por Chen y cols. (18), se identificaron un total de 1.320 pacientes de 16 estudios controlados, distribuidos aleatoriamente, que cumplían los criterios de inclusión en la revisión. La tasa de respuesta global en el grupo intervención y en el grupo placebo fue de 65,18% (234/359) y 44,37% (138/311), respectivamente. La diferencia de tasas global fue de 0,23 (95% IC: 0,03 a 0,43), lo cual indica una tasa de respuesta significativamente mayor en el grupo intervención, comparada con el grupo placebo.

Desde la situación basal hasta el final, los pacientes en el grupo intervención tenían un mejoría significativamente mayor en los síntomas depresivos, comparados con los pacientes del grupo placebo. Una mayor duración de los tratamientos se asoció positivamente con el grado de mejoría en los síntomas depresivos (correlación de Spearman [r]=-0,93, $p=0,001$). Contrario a lo

visto en otros estudios, y a lo mencionado en el presente artículo, no se encontraron datos consistentes para los efectos antidepresivos positivos en cuanto a la recuperación de los trastornos neurológicos y la mejoría en las actividades de la vida diaria.

Los resultados de este metanálisis y de diferentes estudios sugieren que el uso de antidepresivos en pacientes con diagnóstico de D-ECV se asocia a una mejoría en los síntomas depresivos, y que una mayor duración de los tratamientos antidepresivos puede asociarse con una mayor reducción de los síntomas depresivos. Los fármacos que tienen mayor número de estudios en esta población son: nortriptilina (no disponible en Colombia), fluoxetina, y sertralina.

La otra cara de la moneda: ¿es la depresión un factor de riesgo para ECV?

Estudios prospectivos recientes han mostrado una asociación entre depresión y mayor incidencia de hipertensión arterial, enfermedad coronaria, diabetes y mortalidad por causas cardiovasculares (19-26). Gump y cols. (27) siguieron a 12.866 hombres durante 18 años y encontraron que aquellos que presentaban mayor número de síntomas depresivos —medidos con la Escala de depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos de Estados Unidos (CES-D, por su

sigla en inglés)—, presentaban un riesgo significativamente mayor de mortalidad cardiovascular (hazard ratio: 1,21) y de mortalidad por ECV (hazard ratio: 2,03). En un seguimiento de 29 años, Jonas y Mussolino (28) mostraron que los individuos que reportaban cinco o más síntomas de depresión tenían 50% más posibilidades de morir por causas relacionadas con ECV.

En la más reciente publicación sobre el tema, Salaycik y cols. (29) realizaron un estudio prospectivo durante ocho años con 4.120 sujetos. Usaron la CES-D para medir síntomas depresivos. Encontraron que éstos son un factor de riesgo, independiente para la presencia de ECV en personas menores de 65 años de edad. Además, el riesgo para desarrollar un evento cerebro-vascular isquémico fue 4,21 veces mayor en las personas con depresión. Estos hallazgos son independientes de la presencia de otros factores de riesgo vasculares.

Mecanismos probables

¿Como podemos explicar esta asociación? Se han propuesto dos diferentes mecanismos para explicar el mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y ECV en pacientes deprimidos: los mecanismos directos y los mecanismos indirectos. Entre los primeros se cuentan: (i) hiperactividad simpático-adrenal;

(ii) disminución de la variabilidad cardiaca; (iii) inestabilidad ventricular; (iv) marcadores biológicos, entre ellos activación plaquetaria y proteínas inflamatorias, y (v) isquemia del miocardio en respuesta al estrés mental.

En los mecanismos indirectos, adicionalmente, la depresión refuerza otros factores de riesgo cardiovascular como (i) mayor consumo de tabaco y alcohol en pacientes deprimidos y (ii) menor autocuidado en alimentos, actividad física y adherencia a los tratamientos. También es probable que la depresión, al aumentar el riesgo de hipertensión arterial, indirectamente aumente el de ECV. Algunos autores consideran la asociación entre depresión y la aparición posterior de eventos cerebrales isquémicos; de aquí viene la hipótesis de la depresión vascular. De acuerdo con esta teoría, la enfermedad de pequeños vasos secundaria a hipertensión arterial o diabetes afecta circuitos subcorticales-frontales, lo cual genera síntomas depresivos.

Se han encontrado alteraciones en la agregación plaquetaria en pacientes deprimidos, especialmente en las concentraciones plasmáticas, aumentadas de factor 4 y ??-tromboglobulina. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) inhiben la actividad plaquetaria. El tratamiento con ISRS en pacientes con enfermedad coronaria se ha asociado con menor activación

plaquetaria y endotelial, lo cual se traduce en menor morbilidad y mortalidad.

En resumen, existen múltiples factores que se pueden potenciar mutuamente, algunos actúan de manera directa y otros lo hacen indirectamente. El mecanismo exacto no se ha dilucidado.

Conclusiones

Existen numerosos hallazgos que muestran la relación bidireccional entre los trastornos del estado de ánimo, especialmente la depresión y la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular. Por lo tanto, no solamente los pacientes con ECV presentan mayores tasas de depresión, comparados con la población general, sino que los pacientes deprimidos tienen mayor riesgo de tener diferentes enfermedades como hipertensión arterial, diabetes, enfermedad coronaria, ECV, entre otras.

El impacto negativo que ejerce la depresión en la calidad de vida, proceso de recuperación, morbilidad y mortalidad de estos pacientes, además de su alta prevalencia, nos obliga a estar alerta e identificar su presencia oportunamente e instaurar un tratamiento farmacológico y de respaldo adecuado. Desafortunadamente, la depresión en pacientes con afecciones neurológicas continúa siendo una entidad

subdiagnosticada, y es importante cambiar el enfoque y entender la depresión como una enfermedad cerebral, y no solamente como una respuesta a situaciones adversas de la vida.

Referencias

1. Robinson RG. Poststroke depression: prevalence, diagnosis, treatment and disease progression. *Biol Psychiatry*. 2003;54:376-87.
2. Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Cascino G. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol*. 2000;47(2):246-9.
3. Franco J. Evaluación diagnóstica del trauma craneoencefálico. *Cuadernos de Psiquiatría de Enlace*. 2002;(15).
4. Eastwood MR, Rifat SL, Nobbs H, Ruderman J. Mood disorder following cerebrovascular accident. *Br J Psychiatry*. 1989;154:195-200.
5. Burvill PW, Johnson GA, Jamrozik KD, Anderson CS, Stewart-Wynne EG, Chakera TM. Prevalence of depression after stroke: the perth Community Stroke Study. *Br J Psychiatry*. 1995;166(3):320-7.
6. Singh A, Black SE, Herrmann N, Leibovitch FS, Ebert PL, Lawrence J, et al. Functional and neuroanatomic correlations in poststroke depression: the Sunnybrook Stroke Study. *Stroke*. 2000;31(3):637-44.
7. Schwartz JA, Speed NM, Brunberg JA, Brewer TL, Brown M, Greden JF. Depression in stroke rehabilitation. *Biol Psychiatry*. 1993;33(10):694-9.
8. Paul S, Dewey H, Sturm J, MacDonell RA, Thrift AG. Prevalence of depression and use of antidepressant medication at 5-years poststroke in the North East Melbourne Stroke Incidence Study. *Stroke*. 2006;37(11):2854-5.
9. Lipsey JR, Robinson RG, Pearlson GD, Rao K, Price TR. Nortriptyline treatment of post-stroke depression: a double-blind study. *Lancet*. 1984;1(8372):297-300.
10. Gainotto G, Azzoni A, Marra C. Frequency, phenomenology and anatomical-clinical correlates of major post-stroke depression. *Br J Psychiatry*. 1999;175:163-7.
11. Morris PLP, Robinson RG, Raphael B. Prevalence and course of depressive disorders in hospitalized stroke patients. *Int J Psychiatry Med*. 1990;20:349-64.
12. Starkstein SE, Robinson RG, Berther ML, Price TR. Depressive disorders following posterior circulation as compared with middle cerebral artery infarcts. *Brain*. 1988;11:375-87.
13. Downhill J, Robinson RG. Longitudinal assessment of depression and cognitive impairment following stroke. *J Nerv Ment Dis*. 1994;182:425-31.
14. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. Vascular depression hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(10):915-22.
15. Rainer MK, Mucke HA, Zehetmayer S, Krampla W, Kuselbauer T, Weissgram S, Jungwirth S. Data from the VITA study do not support the concept of vascular depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(6):531-7.
16. Wade DT, Legh-Smith J, Hewer RA. Depressed mood after stroke, a community study of its frequency. *Br J Psychiatry*. 1987;151:200-5.
17. Jia H, Damush TM, Qin H, Ried LD, Wang X, Young LJ, et al. The impact of poststroke depression on healthcare use by veterans with acute stroke. *Stroke*. 2006;37(11):2796-2801.
18. Chen Y, Guo JJ, Zhan S, Patel NC. Treatment effects of antidepressants in patients with post-stroke depression: a meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2006 Dec;40(12):2115-22.
19. Kanner A, Barry J. Depression in stroke: cause and consequence of brain dysfunction. In: Gilliam F, Kanner A, Sheline Y. *Depression and brain dysfunction*. London: Taylor & Francis; 2006. p. 159-71.
20. Carod-Artal F. Are mood disorders a stroke risk factor? *Stroke*. 2007 Jan;38:1-3.

21. Jonas BS, Franks P, Ingram DD. Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension?: longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Fam Med.* 1997;6:43-9.
22. Davidson K, Jonas BS, Dixon KE, Markovitz JH. Do depression symptoms predict early hypertension incidence in young adults in the CARDIA study? *Arch Intern Med.* 2000;160:1495-1500.
23. Ford DE, Mead LA, Shane PP, Cooper-Patrick L, Wang N-Y, Klag MJ. Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: the Precursors Study. *Arch Intern Med.* 1998;158:1422-6.
24. Ferketich AK, Schwartzbaum JA, Frid DJ, Moeschberger ML. Depression as an antecedent to heart disease among women and men in the NHANES I Study. *Arch Intern Med.* 2000;160:1261-8.
25. Penninx BWJH, Beekman ATF, Honig A, Deeg DJH, Schoevers RA, van Eijk JTM, et al. Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58:221-7.
26. Wassertheil-Smoller S, Shumaker S, Ockene J, Talavera GA, Greenland P, Cochrane B, et al. Depression and cardiovascular sequelae in postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 2004;164:289-98.
27. Gump BB, Matthews KA, Eberly LE, Chang YF. Depressive symptoms and mortality in men: results from the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Stroke.* 2005;36:98-102.
28. Jonas BS, Mussolino ME. Symptoms of depression as a prospective risk factor for stroke. *Psychosom Med.* 2000;62:463-71.
29. Salacyik KJ, Kelly-Hayes M, Beiser A, Nguyen AH, Brady S, Kase CS, et al. Depressive symptoms and risk of stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 2007;38:16-21.

Recibido para evaluación: 26 de febrero de 2007

Aceptado para publicación: 3 de mayo de 2007

Correspondencia
Jorge Augusto Franco López
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Colombia
Calle 48 No. 39-234
Bucaramanga, Colombia
jorge@mipsiquiatra.com