

# Documento de Consenso SEP-SEN

---



Depresión  
en pacientes con  
enfermedades neurológicas

---

Patrocinado por



SOCIETAT ESPANOLA  
DE NEUROLOGIA

© Saned 2012

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

ISBN: 978-84-96835-63-4

Depósito legal: M-31754-2012

**saned.**  
GRUPO

Capitán Haya, 60. 28020 Madrid. Tel.: 91 749 95 06 Fax: 91 749 95 07

Anton Fortuny, 14 - 16 Edificio B 2º 2ª. 08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona). Tel.: 93 320 93 30 Fax: 93 473 75 41



# Índice

## DEPRESIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y OTRAS DEMENCIAS 9

1. Introducción .....	9
2. Epidemiología.....	11
3. Enfermedad de Alzheimer .....	11
4. Degeneración frontotemporal .....	11
5. Enfermedad por cuerpos de Lewy difusos.....	12
6. Degeneración corticobasal.....	13
7. Enfermedad de Huntington .....	13
8. Enfermedad de Parkinson .....	13
9. Demencia vascular.....	13
10. Cuidadores de pacientes con demencia.....	14
11. Valoración clínica de la depresión en la demencia .....	14
12. Orientación terapéutica .....	18
Bibliografía.....	24

## DEPRESIÓN EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON 25

1. La enfermedad de Parkinson .....	25
2. Depresión en la enfermedad de Parkinson.....	26
3. Clínica .....	27
4. Diagnóstico .....	29
5. Tratamiento de la depresión en la enfermedad de Alzheimer .....	31
6. Conclusiones.....	34
Bibliografía.....	35

## TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN POST-ICTUS Y DE LAS CEFALEAS 37

1. Tratamiento de la depresión post-ictus .....	37
2. Diagnóstico y tratamiento de las cefaleas.....	43
Bibliografía .....	52





## Prólogo

Bajo el término de depresión o trastornos depresivos englobamos un grupo complejo de entidades, cuya característica común es la presencia de una serie de síntomas y signos clínicos que constituyen el síndrome depresivo, entre los que destacan la tristeza patológica, el enlentecimiento psicomotor, y la alteración de una serie de ritmos circadianos y funciones biológicas. La depresión mantiene una relación etiológica tanto con factores de estrés ambiental, como con un amplio grupo de enfermedades somáticas, entre las que destacan las enfermedades cardiovasculares, neoplásicas y neurológicas.

Dentro de este último capítulo, las primeras descripciones clínicas de relación entre las enfermedades neurológicas y la depresión, u otras alteraciones afectivas, tienen una larga data. A principio del siglo XX, Emil Krapelin registró la coexistencia de síntomas depresivos en pacientes con enfermedad aterosclerótica cerebral. En 1922, Babinski describió la relación entre estados emocionales característicos y lesiones cerebrales específicas, como la aparición de euforia en casos de lesión del hemisferio derecho.

La depresión y la enfermedad neurológica pueden interactuar de varias maneras. De una manera un tanto simplista, podemos establecer que la depresión puede preceder a la aparición de enfermedades como las demencias, como ocurre en el caso de la enfermedad de Alzheimer. En estos casos, la depresión puede interpretarse como un factor de riesgo para la enfermedad neurológica, pero también como una manifestación precoz de la misma. Por otra parte, no es raro que la depresión se

manifieste como una sintomatología que acompaña a una enfermedad neurológica, como la enfermedad de Parkinson, o bien el trastorno depresivo puede seguir a una lesión cerebral, como ocurre en depresión que surge tras un accidente cerebrovascular. En estos casos, pueden estar implicados tanto mecanismos fisiopatológicos comunes, como la respuesta emocional adaptativa ante una enfermedad grave.

En cualquier caso, la aparición de la depresión es siempre una complicación grave en el curso de una enfermedad neurológica. Las consecuencias pueden consistir en agravamiento de la sintomatología, deterioro funcional, mal cumplimiento terapéutico, aumento del sufrimiento del paciente y de sus cuidadores, y riesgo de suicidio.

Por otra parte, la depresión en enfermedades neurológicas pasa desapercibida con frecuencia. Este hecho puede deberse a la dificultad intrínseca del diagnóstico, especialmente en casos de enfermedad neurológica con alteraciones de la motricidad y del lenguaje, pero también, con frecuencia, al estigma de la enfermedad mental, o a la atribución errónea de los síntomas a una circunstancia normal y pasajera en el curso de la enfermedad neurológica. También pueden influir atribuciones nihilistas con respecto a la aparición y al pronóstico de la depresión en las enfermedades neurológicas, a pesar de que muchos cuadros depresivos pueden evolucionar favorablemente si son tratados adecuadamente.

Estos hechos han llevado a la Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Neurología (SEP

y SEN, respectivamente), a plantearse la realización del presente texto, fruto del consenso entre especialistas pertenecientes a ambas sociedades. Su objetivo fundamental es proporcionar a los clínicos una herramienta para el diagnóstico y tratamiento de los trastornos depresivos en las enfermedades neurológicas. Es un hecho conocido que existen pocos datos procedentes de estudios rigurosos acerca de la depresión en enfermedades neurológicas. De ahí que la metodología de consenso haya parecido la más adecuada para abordar los problemas clínicos que plantea la depresión en las enfermedades neurológicas.

Finalmente, queremos señalar que este trabajo común supone un paso adelante en la colaboración entre ambas sociedades. A estas alturas del avance en el conocimiento de la fisiopatología neurobiológica, no cabe duda de que hay una amplia parcela de colaboración en el tratamiento de nuestros pacientes, que con una gran frecuencia, son los mismos. Por

otra parte, resulta evidente que el abordaje multidisciplinar es necesario en un gran número de entidades clínicas. Por todo ello, esperamos que el presente texto suponga una aportación más en lo que esperamos que sea un trabajo conjunto fructífero y duradero.

#### **Los coordinadores**

##### **Manuel Martín Carrasco**

Director del Instituto de Investigaciones Psiquiátricas. Centro de Investigación de la Fundación M<sup>a</sup> Josefa Recio (Hermanas Hospitalarias). Bilbao  
Secretario de la Sociedad Española de Psiquiatría

##### **Jorge Matfás-Guiu Guía**

Jefe de Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid  
Vicepresidente Primero y Responsable del Área Económica, Historia y Cultura de la Sociedad Española de Neurología

---

## Coordinadores

---

### Manuel Martín Carrasco

Director del Instituto de Investigaciones Psiquiátricas. Centro de Investigación de la Fundación M<sup>a</sup> Josefa Recio (Hermanas Hospitalarias). Bilbao  
Secretario de la Sociedad Española de Psiquiatría

### Jorge Matías-Guiu Guía

Jefe de Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid  
Vicepresidente Primero y Responsable del Área Económica, Historia y Cultura de la Sociedad Española de Neurología

---

## Autores

---

### Miquel Baquero Toledo

Servicio de Neurología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia  
Profesor asociado de la Universidad de Valencia  
Miembro de la Sociedad Española de Neurología

### Rocío García-Ramos García

Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid  
Profesora asociada de la Universidad Complutense de Madrid  
Miembro de la Sociedad Española de Neurología

### Francisco Javier Olivera Pueyo

Medicina Psicosomática - Programa de Psicogeriatría  
Hospital San Jorge. Huesca  
Miembro de la Sociedad Española de Psiquiatría

### Jesús Porta-Etessam

Unidad de Cefaleas. Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid  
Profesor asociado de la Universidad Complutense de Madrid  
Miembro de la Sociedad Española de Neurología

### José Ignacio Quemada Ubis

Director de la Red Menni de Daño Cerebral. Hospital Aita Menni. Mondragón. Guipúzcoa  
Miembro de la Sociedad Española de Psiquiatría

### Manuel Sánchez Pérez

Hospital Sagrat Cor. Martorell. Barcelona  
Miembro de la Sociedad Española de Psiquiatría





A stylized green brain graphic composed of thick, flowing lines, enclosed within a grey circular outline that tapers into a speech bubble shape pointing towards the title.

## Introducción

Manuel Martín Carrasco  
Jorge Matías-Guiu

Bajo el término de depresión o trastornos depresivos englobamos un grupo complejo de entidades, cuya característica común es la presencia de una serie de síntomas y signos clínicos que constituyen el síndrome depresivo, entre los que destacan la tristeza patológica, el enlentecimiento psicomotor, y la alteración de una serie de ritmos circadianos y funciones biológicas. La depresión mantiene una relación etiológica tanto con factores de estrés ambiental, como con un amplio grupo de enfermedades somáticas, entre las que destacan las enfermedades cardiovasculares, neoplásicas y neurológicas.

Dentro de este último capítulo, las primeras descripciones clínicas de relación entre las enfermedades neurológicas y la depresión, u otras alteraciones afectivas, tienen una larga data. A principio del siglo XX, Emil Krapelin registró la coexistencia de síntomas depresivos en pacientes con enfermedad aterosclerótica cerebral. En 1922, Babinski describió la relación entre estados emocionales característicos y lesiones cerebrales específicas, como la aparición de euforia en casos de lesión del hemisferio derecho.

La depresión y la enfermedad neurológica pueden interaccionar de varias maneras. De una manera un tanto simplista, podemos establecer que la depresión puede preceder a la aparición de enfermedades como las demencias, como ocurre en el caso de la enfermedad de Alzheimer. En estos casos, la depresión puede interpretarse como un factor de riesgo para la enfermedad neurológica, pero también como una manifestación precoz de la misma. Por otra parte, no es raro que la depresión se

manifieste como una sintomatología que acompaña a una enfermedad neurológica, como la enfermedad de Parkinson, o bien el trastorno depresivo puede seguir a una lesión cerebral, como ocurre en depresión que surge tras un accidente cerebrovascular. En estos casos, pueden estar implicados tanto mecanismos fisiopatológicos comunes, como la respuesta emocional adaptativa ante una enfermedad grave.

En cualquier caso, la aparición de la depresión es siempre una complicación grave en el curso de una enfermedad neurológica. Las consecuencias pueden consistir en agravamiento de la sintomatología, deterioro funcional, mal cumplimiento terapéutico, aumento del sufrimiento del paciente y de sus cuidadores, y riesgo de suicidio.

Por otra parte, la depresión en enfermedades neurológicas pasa desapercibida con frecuencia. Este hecho puede deberse a la dificultad intrínseca del diagnóstico, especialmente en casos de enfermedad neurológica con alteraciones de la motricidad y del lenguaje, pero también, con frecuencia, al estigma de la enfermedad mental, o a la atribución errónea de los síntomas a una circunstancia normal y pasajera en el curso de la enfermedad neurológica. También pueden influir atribuciones nihilistas con respecto a la aparición y al pronóstico de la depresión en las enfermedades neurológicas, a pesar de que muchos cuadros depresivos pueden evolucionar favorablemente si son tratados adecuadamente.

Estos hechos han llevado a la Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Neurología (SEP

y SEN, respectivamente), a plantearse la realización del presente texto, fruto del consenso entre especialistas pertenecientes a ambas sociedades. Su objetivo fundamental es proporcionar a los clínicos una herramienta para el diagnóstico y tratamiento de los trastornos depresivos en las enfermedades neurológicas. Es un hecho conocido que existen pocos datos procedentes de estudios rigurosos acerca de la depresión en enfermedades neurológicas. De ahí que la metodología de consenso haya parecido la más adecuada para abordar los problemas clínicos que plantea la depresión en las enfermedades neurológicas.

Finalmente, queremos señalar que este trabajo común supone un paso adelante en la colaboración entre ambas sociedades. A estas alturas del avance en el conocimiento de la fisiopatología neurobiológica, no cabe duda de que hay una amplia parcela de colaboración en el tratamiento de nuestros pacientes, que con una gran frecuencia, son los mismos. Por otra parte, resulta evidente que el abordaje multidisciplinar es necesario en un gran número de entidades clínicas. Por todo ello, esperamos que el presente texto suponga una aportación más en lo que esperamos que sea un trabajo conjunto fructífero y duradero.



# Depresión en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias

Miquel Baquero Toledo (SEN)  
Manuel Sánchez Pérez (SEP)

## 1. Introducción

En personas afectadas por enfermedades crónicas es relativamente corriente encontrar una frecuencia aumentada de síntomas depresivos. En el caso concreto de las enfermedades neurológicas, desde luego, esta norma no encuentra excepción; al contrario, la asociación es particularmente relevante en diversos sentidos. Por una parte, los síntomas depresivos pueden no ser meramente reactivos o producirse de la misma manera en que se dan en otras enfermedades crónicas, sino que pueden ser generados por mecanismos más cercanos a la biología; más en la línea de lo que clásicamente se ha tenido por organicidad y, por otra parte, estos síntomas pueden ser en patologías neurológicas, más si tienen repercusión sobre la cognición, particularmente relevantes en la expresión clínica y en el planteamiento terapéutico.

En el caso concreto de las enfermedades neurodegenerativas que afectan a la cognición, hay varias circunstancias destacables. Sobre todas, el hecho de que los síntomas depresivos pueden ser síntomas precoces del trastorno, lo que se ha dado en llamar ocasionalmente síntomas prodrómicos o, incluso en la terminología clásica, heraldos de la demencia. En algunas publicaciones, de hecho, se ha mostrado cómo podría determinarse un estado de afectación de funciones mentales no estrictamente cognitivas en personas en edades avanzadas cuya relevancia respecto a la posible evolución a demencia podría no ser muy distinta a la del deterioro cognitivo leve<sup>1</sup>. Otras veces, en cambio,

pueden ser efectos secundarios de medicaciones prescritas, o exacerbarse por ellas. Muchas veces, fundamentalmente para profesionales no familiarizados con la evaluación clínica de este tipo de pacientes, la tristeza y la falta de sensación de agrado, que constituyen el núcleo de los síntomas depresivos, resultan difíciles de diferenciar de otros síntomas de la esfera neuropsiquiátrica, y pueden confundirse con la aprensión o la preocupación desmedida de la ansiedad o, especialmente, de la falta de iniciativa y disminución de actividad motora y propositiva en las que consiste la apatía, más cuando en algunos casos todos estos síntomas coexisten. En cualquier caso, la presencia de síntomas depresivos viene a empeorar la calidad de vida de la persona enferma y contribuye a acentuar la discapacidad funcional que este grupo de trastornos produce en un grado significativo. Tanto es así que, en algunos casos, la carga de cuidados, tan relevante para familiares y cuidadores, sobre todo en este grupo de patología, viene a depender fundamentalmente de la presencia de esta sintomatología depresiva. Finalmente, debemos tener en cuenta que las personas con trastornos del estado de ánimo, aun en ausencia de otras enfermedades asociadas, buscan con más frecuencia la atención médica, aquejando muchas veces no la propia sintomatología depresiva sino diversos síntomas relativos a su estado físico.

El diagnóstico del síndrome depresivo tiene una complejidad ciertamente no desdeñable. En pacientes con enfermedades neurodegenerativas, o con sospecha de ella, la complejidad no es menor de la habitual y la aproxi-

mación clínica dista de ser sencilla. Por un lado, ciertos síntomas neurológicos pueden enmascarar la expresión del estado del ánimo, o viceversa, confundirse con manifestaciones propias de la depresión. De este modo, la relación entre la sintomatología cognitiva y la afectiva se interpreta en unos casos como etiológica causal y, en otros casos, como consecutiva, generando en la práctica clínica y en el análisis teórico amplios campos de confusión. Entre la expresión inicial con sintomatología depresiva de la enfermedad que causa afectación de la cognición y la constatación de que el trastorno afectivo motiva la falta de rendimiento cognitivo, con facilidad se generan controversias cuya conciliación dista de ser fácil. La aplicación de criterios diagnósticos estrictos de depresión, por otra parte, tiene como resultado el infradiagnóstico y la minusvaloración de la frecuencia e intensidad de los síntomas afectivos en este grupo de trastornos. La complejidad de las relaciones descritas favorece que se hayan desarrollado conceptos prácticos como el de síntomas psicológicos y conductuales de la demencia que ha promulgado la IPA (*International Psychogeriatric Association*). Como una postura práctica, los autores proponen, por todas estas consideraciones, favorecer el diagnóstico de depresión, o al menos el reconocimiento de los síntomas depresivos en enfermedades neurodegenerativas, con un objetivo doble: optimizar el planteamiento terapéutico de modo que pueda mejorarse el estado clínico de la persona afectada con todos los beneficios que ello puede conllevar de modo añadido al entorno inmediato y al conjunto de la sociedad y, por otra parte, reconocer debidamente la extensión de la afectación en todas las esferas. Por ello entendemos que la detección, la evaluación y la valoración de síntomas depresivos son especialmente relevantes en personas con enfermedades neurodegenerativas, que afectan a la cognición, o en las que este diagnóstico se sospecha.

La depresión, por otra parte, tiene no sólo expresión emocional, sino también cognitiva, neurovegetativa, motivacional, psicomotora y endocrina. Las bases fisiopatológicas no son bien conocidas.

Neurobiológicamente se han implicado en la depresión muchas estructuras anatómicas:

el sistema límbico, fundamentalmente en relación con la motivación, el placer y el sentido del logro; los circuitos frontosubcorticales, en relación con la planificación de objetivos, la iniciativa, la génesis de sensación de utilidad y esperanza, o su ausencia en otros casos; el hipotálamo, en aspectos relacionados con el sueño y los apetitos y las apetencias; el córtex frontal dorsolateral, en función de la velocidad psicomotora. Muchos de estos circuitos y áreas anatómicas sufren daños histológicos y funcionales como consecuencia de los procesos que provocan demencia. Las implicaciones neurobiológicas pueden llegar al nivel bioquímico y, de hecho, se han demostrado alteraciones bioquímicas típicas de la enfermedad de Alzheimer afectando a grupos de pacientes con depresión en edades avanzadas de la vida, y son abundantes las implicaciones de los sistemas colinérgico, serotoninérgico, adrenérgico y dopaminérgico en la génesis o mantenimiento de síntomas depresivos. Llama la atención que todavía no haya podido ser demostrado inequívocamente con las actuales técnicas de neuroimagen que la alteración histopatológica del proceso que causa el deterioro cognitivo afecte las vías frontosubcorticales en modo en que se lleguen a generar síntomas depresivos<sup>2</sup>. Todavía no conocemos estudios que relacionen los propios depósitos histopatológicos característicos de cada entidad nosológica [placas seniles y ovillos neurofibrilares en la enfermedad de Alzheimer; cuerpos de Lewy en la entidad que lleva su nombre; otras inclusiones en los distintos tipos del llamado complejo Pick o la degeneración frontotemporal (*sensu lato*)] con el desarrollo de los síntomas depresivos.

Para el clínico en general es de especial importancia:

- Incidencia, prevalencia y relevancia de los síntomas depresivos en estados de demencia y predemencia.
- Papel de la depresión en generar trastorno cognitivo y en modificar la apariencia clínica de las alteraciones neurológicas.
- Valor clínico de los trastornos depresivos en cuanto a pronóstico o a diagnóstico clínico.

## 2. Epidemiología

Resulta ya un tópico referirse a la demencia como la próxima pandemia del mundo desarrollado; pero en ningún caso deja de impresionar la magnitud de la afectación en cifras actuales y esperables en los próximos años, en lo que a la enfermedad de Alzheimer y trastornos relacionados se refiere. Las cifras de incidencia sobrepasan el 1% de la población en el grupo de edad mayor de 70 años y superan el 10% en las edades más avanzadas de la vida; y apenas inferior a ese nivel es la incidencia del deterioro cognitivo que no alcanza el grado de demencia<sup>3</sup>; las cifras de prevalencia global superan el 1% de la población general en países desarrollados.

## 3. Enfermedad de Alzheimer

Entidad clínico-patológica que constituye el paradigma de los trastornos que producen demencia. Clínicamente existe un deterioro de las funciones cognitivas, en general comenzando por la memoria y que abarca en el tiempo a todas ellas; patológicamente por la presencia histológica de ovillos neurofibrilares y placas seniles en un cerebro macroscópicamente atrófico. La estimación de la frecuencia de los síntomas depresivos en esta enfermedad es variable, encontrándose estudios extremos entre el 6 y el 86%, en función de la metodología de cada estudio. Con metodologías uniformes, por ejemplo determinando la existencia o no de síntomas depresivos con el cuestionario semiestructurado NPI (*Neuropsychiatric Inventory* de Cummings), se obtienen, en general, cifras superiores al 25% y no tan constantemente inferiores al 50%. No se deben confundir los síntomas depresivos con la mera apatía o con otros síntomas.

Se ha encontrado relación entre la presencia de síntomas depresivos y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer incluso desde la fase preclínica<sup>4</sup>. Los síntomas depresivos son frecuentes al inicio de la enfermedad, muchas veces aunque no se cumplan criterios genuinos de demencia. De hecho, las múltiples evi-

dencias existentes sobre la sintomatología depresiva en edades avanzadas pueden llevar a pensar que los síntomas depresivos podrían considerarse dentro del grupo de síntomas prodrómicos de la enfermedad de Alzheimer, en el que actualmente figuran casi exclusivamente los trastornos de memoria. En la misma línea, en el grupo de personas que tienen demostrada la alteración cognitiva adquirida aunque no en rango de demencia, por tanto sin cumplir criterios diagnósticos clásicos de enfermedad de Alzheimer, en el llamado deterioro cognitivo ligero, un 36% de casos presentan síntomas de tipo depresivo<sup>5</sup>. En fases de demencia leve y moderada la frecuencia de estos síntomas puede aumentar<sup>6</sup> y llegar a superar ligeramente el 50%; en fases avanzadas, en cambio, pierden relevancia. Realmente, en la práctica clínica común, cuando los síntomas depresivos son relevantes es en la fase inicial, e incluso en la prodrómica cuando los síntomas cognitivos todavía no tienen la intensidad que limita progresiva y gravemente la funcionalidad de las personas afectadas. En estas primeras fases, cuando los síntomas del déficit cognitivo no son tan graves como en fases posteriores, los síntomas depresivos pueden dominar la apariencia clínica. La asociación entre enfermedad de Alzheimer y síntomas depresivos quizá no sea tan frecuente como con otras entidades relacionadas con la enfermedad de Alzheimer; no obstante, como la enfermedad de Alzheimer es con diferencia la más prevalente de su grupo, la asociación entre enfermedad de Alzheimer y síntomas depresivos resulta extremadamente común. Cabe destacar que existen estudios que niegan todo tipo de valor a estas diferencias aquí citadas entre la prevalencia de síntomas depresivos o diagnóstico de depresión propiamente dicha en función del estado evolutivo<sup>7</sup>.

## 4. Degeneración frontotemporal

Entidad heterogénea, que corresponde, en realidad, a una agrupación sindrómica de distintos procesos neurodegenerativos, identificables con una variedad de histopatologías distintivas, cuyo punto en común es afectar con cierta pre-

dilección el lóbulo frontal. Crecientemente identificada en nuestro medio, su característica clínica diferencial con la enfermedad de Alzheimer es la prominencia de los cambios de la conducta sobre la afectación de la memoria en fases iniciales. Los síntomas depresivos se presentan en una frecuencia similar a la enfermedad de Alzheimer, y no es muy frecuente que sean extremadamente prominentes; los cambios conductuales relevantes suelen ser la apatía, la indiferencia, la desinhibición y los cambios en la conducta motora. En la investigación relacionada con la conducta social que el reconocimiento de la degeneración frontotemporal como grupo y, en general, los síntomas frontosubcorticales de la demencia han promovido recientemente, existe un creciente número de datos que sugieren que la evaluación de la capacidad de reconocimiento emocional de caras puede ser un factor que ayude a separar en fases precoces los casos con síntomas cognitivos o afectivos relacionados con trastornos neurodegenerativos de aquéllos no relacionados con este grupo de trastornos.

En realidad, muchos pacientes con degeneración frontotemporal muestran más apatía que propiamente depresión. La apatía puede generarse por la afectación de las estructuras anatómicas cerebrales profundas anteriores como la parte anterior del núcleo caudado o estriado y zonas corticales prefrontales como la ínsula anterior, la corteza opercular y las zonas de la unión temporofrontal o temporo-parietal. La falta de empatía que muestran particularmente las personas con degeneración frontotemporal parece corresponderse con alteraciones anatómicas más o menos precisas en áreas frontotemporales.

Merece destacarse que la apariencia contraria a la depresión, la euforia, que es muy poco frecuente en trastornos neurodegenerativos, puede verse con relativa frecuencia en personas afectas de degeneración frontotemporal, quizá más que en otras demencias debidas a otros procesos que también tengan capacidad de producir semiología frontal.

Más usual es la desinhibición, que también puede verse en otras entidades con semiología frontal o frontosubcortical, como la degeneración corticobasal o la propia enfermedad de Alzheimer.

## 5. Enfermedad por cuerpos de Lewy difusos

Entidad difícilmente distinguible de la enfermedad de Alzheimer, de la que algunos autores han considerado mera variedad. Histológicamente caracterizada por la presencia de cuerpos de Lewy, inclusiones intracitoplásmicas que caracterizan la apariencia anatomopatológica microscópica de la enfermedad de Parkinson. Dichas inclusiones, detectables en las neuronas de la pars compacta de la substantia nigra del mesencéfalo de personas afectadas por enfermedad de Parkinson, se presentan en la enfermedad por cuerpos de Lewy difusos en las neuronas de la corteza cerebral; y en dicha corteza cerebral también pueden verse las placas seniles características de la enfermedad de Alzheimer en cantidad y frecuencia muchas veces relevantes. Clínicamente reconocible en base a la presencia de un parkinsonismo espontáneo, de alucinaciones visuales y fluctuaciones en el rendimiento cognitivo; también por la presencia de síncopes, el trastorno del sueño REM y la intolerancia radical a los antipsicóticos, asociados a un trastorno cognitivo progresivo escasamente diferenciable de la enfermedad de Alzheimer, quizá con un ponderable trastorno visuoespacial más que el típico déficit de memoria episódica que caracteriza a la enfermedad de Alzheimer. La frecuencia de síntomas depresivos en esta entidad es similar a la encontrada en la enfermedad de Alzheimer, si bien está descrito que con mayor frecuencia alcanzan una gravedad clínicamente relevante y es más corriente que puedan cumplir criterios de episodio depresivo mayor. También se ha descrito que en fases precoces son más frecuentes que en la enfermedad de Alzheimer típica. La revisión de la literatura sustenta más bien que los síntomas depresivos aparecen en la enfermedad por cuerpos de Lewy difusos de manera similar en intensidad y frecuencia a la que aparecen en la enfermedad de Alzheimer<sup>8</sup>. Ni su presencia ni la intensidad de su presencia llegan a tener valor clínico en el momento de establecer el diagnóstico como sí lo tienen las alucinaciones visuales.

## 6. Degeneración corticobasal

---

Entidad más rara, cuyo diagnóstico histopatológico definido no tiene un correlato unívoco y distintivo en la práctica clínica. Este diagnóstico bastante inexacto *in vivo* se realiza a partir de la constatación de la existencia de un síndrome corticobasal, en el que los fenómenos de pérdida sensitiva de origen cortical, motilidad espontánea involuntaria, apraxia ideomotora, trastornos posturales en general distintivos de patología llamada clásicamente extrapiramidal, asimetría y el llamado *alien hand*, son bastante evidentes sobre otro tipo de trastornos más claramente cognitivos. De todos modos, incluso la mitad de los casos con este síndrome pueden corresponder histológicamente a enfermedad de Alzheimer y los casos con afectación bastante simétrica son escasamente distintivos del cuadro general de demencia por deterioro cognitivo progresivo de múltiples funciones cognitivas. Los síntomas depresivos son muy frecuentes en esta entidad, alcanzando a prácticamente tres cuartas partes de los casos; más frecuentes todavía que la apatía que tan común es en el grupo de trastornos relacionado con la enfermedad de Alzheimer<sup>9</sup>.

## 7. Enfermedad de Huntington

---

Diagnosticada modernamente en base a la constatación de la existencia de la expansión CAG del cromosoma 4 en el gen IT15 que codifica la proteína huntingtina, su característica clínica es la aparición de un deterioro cognitivo progresivo en edades adultas de la vida, a menor edad cuanto mayor es la expansión de dicho triplete, que se transmite en familias afectas de modo autosómico dominante con penetrancia variable según el tamaño de dicha expansión en las personas que la portan, y comúnmente asociada a movimientos anormales tipo corea que afectan más a la musculatura axial. Clínicamente bastante distintiva, actualmente es diagnosticable en su fase de portador asintomático o paucisintomático y muchas

veces es presenil. Los síntomas depresivos aparecen en una frecuencia similar a la de otros trastornos que cursan con demencia, aproximadamente en un 40% de casos; pero pueden ser muy relevantes y en cualquier caso la tasa de suicidios en pacientes con este trastorno es alta y supera en algunos estudios el 5%.

## 8. Enfermedad de Parkinson

---

Clínicamente no es un trastorno cognitivo, sino un trastorno motor: se define por la lentitud de movimientos, *vgr* bradicinesia, comúnmente asociada a rigidez y temblor de reposo. En esta enfermedad los síntomas depresivos son muy frecuentes y se tratarán en otra parte de la presente obra.

## 9. Demencia vascular

---

Los síntomas depresivos son frecuentes tras un ictus vascular, muchas veces son relevantes y cumplen criterios de depresión mayor. Estos síntomas vienen matizados por las secuelas cognitivas y motoras del propio ictus; quizá son más frecuentes en los casos en los que es el hemisferio dominante el afectado y cuanto más grave sea el ictus. Si bien en algunos casos el ictus puede producir un déficit cognitivo que cumpla con los criterios de demencia, en lo que se llama la demencia por infarto estratégico, otros muchos casos de depresión en demencia de origen vascular se generan por otro tipo de afectaciones. Se tiene por frecuente que la sintomatología depresiva es muy corriente en pacientes con encefalopatía aterosclerótica subcortical, que también puede evidenciarse con pruebas de neuroimagen pero que muchas veces cursa sin un ictus vascular cerebral clínicamente relevante. En este grupo de pacientes, y en la demencia multiinfarto, los síntomas depresivos y la ansiedad son mucho más frecuentes que en la enfermedad de Alzheimer; y la presencia de síntomas depresivos no guarda relación con la intensidad de la afectación cognitiva, tal y como se ve en ésta o como se evidencia en la

demencia por infarto estratégico. La opinión experta más corriente sobre pacientes con demencia vascular suele expresar que la depresión en la demencia vascular tiene una apariencia clínica similar a la depresión convencional, mientras que en otras demencias puede aparecer más bien como síntomas aislados o de alguna manera interpretables como depresivos, más que claramente depresivos.

## 10. Cuidadores de pacientes con demencia

Forman un colectivo con un gran riesgo de desarrollar trastorno depresivo: al menos cuatro veces aumentada su incidencia respecto a la población similar no sujeta a esta carga y hasta el 50% en el primer año<sup>10</sup>. Además puede ser especialmente importante el riesgo para las personas que socialmente pueden verse obligadas a asumir la carga, los cónyuges<sup>11</sup>. La carga sentida parece variar entre entidades, pareciendo superior en la degeneración frontotemporal que en la enfermedad de Alzheimer; también depende del grado de afectación de la persona enferma, siendo lógicamente mayor con el paso del tiempo. La alta

tasa de sintomatología depresiva entre este colectivo constituye, en cifras brutas, un importante grupo de personas afectas por síntomas depresivos cuya causa tiene un gran componente social y situacional, y que puede tener una actuación preventiva o terapéutica accesible y potencialmente efectiva cuya relevancia es muy necesario averiguar.

## 11. Valoración clínica de la depresión en la demencia

El reconocimiento de la depresión en la demencia ofrece en la práctica, como se ha mencionado más arriba, no pocas dificultades. Algunos intentos relativamente recientes han propuesto criterios para la identificación específica de la depresión en la enfermedad de Alzheimer<sup>12</sup>, aunque su impacto en la facilitación del diagnóstico en el paciente individual ha sido más bien escaso<sup>13</sup> (Tabla 1). A las dificultades propias del diagnóstico de una condición cuya sintomatología está constituida, esencialmente, por síntomas psicológicos de carácter subjetivo en pacientes con limitaciones en la capacidad para expresarlos, se añade, no pocas veces, cierta dificultad en otorgar la

**Tabla 1.** Criterios para el diagnóstico de depresión en una demencia tipo Alzheimer

### A. Al menos 3 de los siguientes:

1. Humor deprimido clínicamente significativo\*
2. Afecto o placer positivo disminuido en respuesta al contacto social o a las actividades cotidianas
3. Aislamiento o retirada social
4. Disrupción en apetito
5. Disrupción en sueño
6. Cambios psicómotores\*\*
7. Irritabilidad
8. Fatiga o pérdida de energía
9. Sentimientos de inutilidad, desesperanza o culpa
10. Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio

\* Síntomas presentes al menos 2 semanas, que afectan al funcionamiento del paciente, y, al menos, uno es: 1. Humor depresivo o 2. Afecto o placer positivo disminuido.

\*\* No se incluirán síntomas relacionados claramente con otra enfermedad médica o que sean claramente síntomas no afectivos de la demencia (por ejemplo, pérdida de peso por dificultades en la ingesta).

### B. Se reúnen todos los criterios para el diagnóstico de DTA

### C. Los síntomas causan un distrés o una disrupción clínicamente significativa en el funcionamiento

### D. Los síntomas no ocurren exclusivamente en el curso de un *delirium*

### E. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos de una sustancia

### F. Los síntomas no se deben a otros diagnósticos psiquiátricos mayores en el eje I

*Especificar:* con psicosis de la demencia tipo Alzheimer (DTA)/con otros síntomas psiquiátricos significativos/con historia previa de trastorno afectivo

Fuente: Olin JT et al<sup>12</sup>.



relevancia que estos síntomas merecen por sí mismos dado que se ven sumergidos entre la compleja sintomatología que comporta el deterioro cognitivo, funcional y conductual de estos enfermos (Figura 1).

Las características diferenciales de la depresión en los síndromes de demencia constatan a menudo que los pacientes con demencia presentan mayor dependencia emocional del ambiente y que pequeños cambios ambientales tienden a generar mayores niveles de estrés con respuestas de peor estado de ánimo, ansiedad y mayor preocupación. Por otro lado, cuando el ambiente se normaliza, los pacientes refieren menos síntomas depresivos. Esta observación ha llevado a algunos autores a individualizar el *síndrome de vulnerabilidad emocional en la demencia*, como condición clínica que explica mejor los síntomas depresivos en muchos de estos pacientes y cuestionaría la conceptualización de algunos síndromes depresivos en pacientes con demencia como auténticos cuadros depresivos.

Dentro de las características clínicas que los cuadros depresivos adquieren en el contexto de una demencia, una de ellas contribu-

ye a marcar ciertas diferencias con respecto a situaciones similares en pacientes no demenciados, en concreto la estabilidad temporal de los síntomas depresivos. La presencia de síntomas depresivos claros en un paciente con demencia puede remitir de manera espontánea en periodos relativamente breves de tiempo en un porcentaje elevado de casos. Esta característica clínica común, por otro lado, a muchos de los síntomas psiquiátricos de las demencias, puede tener implicaciones significativas a la hora de diseñar estrategias terapéuticas en estos pacientes. Para algunos autores, en base a lo expuesto, puede establecerse la consideración de tratar o no estos síntomas, especialmente en lo que a utilización de psicofármacos se refiere, en función del tiempo de duración de los mismos; concretamente, episodios depresivos de menos de 4 semanas de duración podrían ser susceptibles de no recibir un tratamiento psicofarmacológico, salvo, lógicamente, aquellos casos en los que estuvieran presentes síntomas de gravedad como riesgo de suicidio, aparición de conductas regresivas como el rechazo activo de la ingesta con riesgo de deshidratación y desnutrición, la agita-

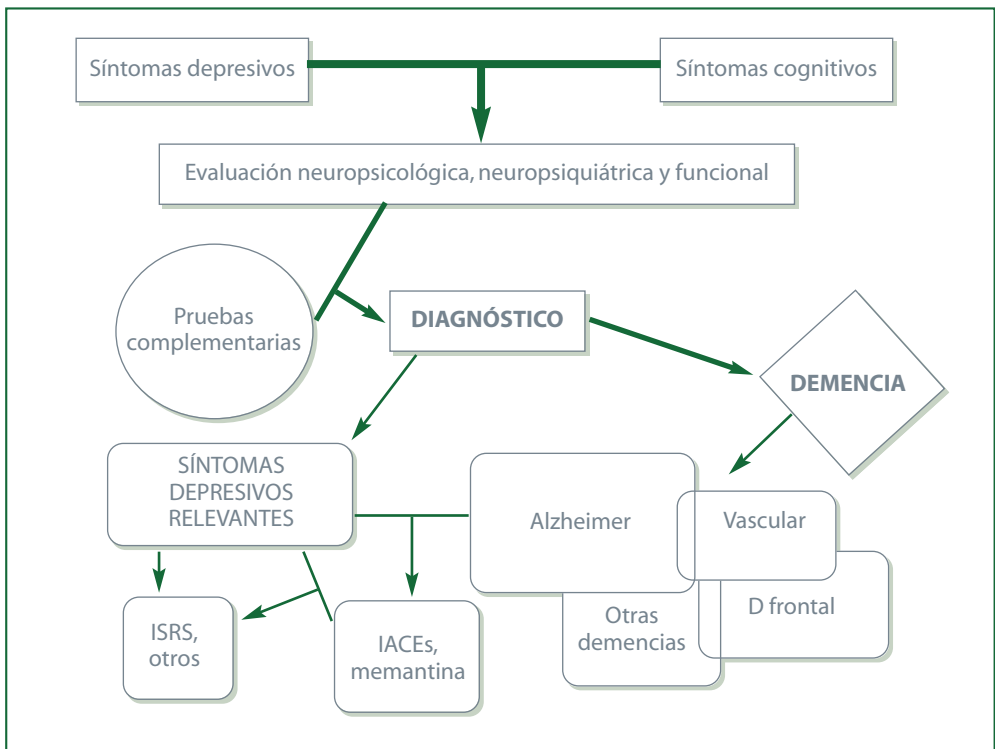


Figura 1. Algoritmo mínimo diagnóstico-terapéutico en personas con síntomas afectivos o síntomas cognitivos en los que se sospeche enfermedad que pueda producir demencia.

ción asociada o la presencia de episodios depresivos previos que requirieron ser tratados.

La apatía y los síntomas depresivos (estos últimos no siempre conformando un síndrome depresivo mayor completo) constituyen dos entidades de presentación muy frecuente en cualquier tipo de demencia. La ausencia de motivación e interés por el entorno, y por nuevos estímulos, constituye el núcleo sintomático principal de la apatía y suele estar presente también, en mayor o menor medida, en los síndromes depresivos. El solapamiento del síndrome amotivacional común a la apatía y a la depresión en los enfermos con demencia, dificulta habitualmente la labor de diagnóstico diferencial de esta condición por parte del clínico (Figura 2).

Existen dos momentos en el curso evolutivo de un síndrome de demencia en los que resulta particularmente útil la correcta diferenciación apatía y depresión. El primero está relacionado con las fases iniciales de los procesos de deterioro cognitivo en las que son especialmente frecuentes los cambios en la personalidad del paciente como único síntoma. En este caso, una progresiva actitud de desco-

nexión del ambiente, aparentemente sin justificación alguna, desconocida para el comportamiento habitual previo del sujeto, debería poner sobre aviso para la detección precoz de un proceso que puede producir demencia. El otro momento de interés para la correcta diferenciación de ambas condiciones tiene que ver con el abordaje elegido para tratarlas. Aunque en el manejo terapéutico de los diferentes síntomas psicológicos y conductuales de la demencia existen frecuentes estrategias comunes, la apatía y la depresión pueden responder de forma diferenciada a pautas farmacológicas y no farmacológicas distintas.

Desde el punto de vista clínico, en los casos en los que la apatía está presente de forma importante, ésta tiende a limitar o matizar la contundencia de otros síntomas más disruptivos que hayan podido darse previamente. En este sentido, podría decirse que la apatía contribuiría a mejorar la expresión de otros síntomas psiquiátricos o conductuales en los síndromes de demencias. Esta evolución puede apreciarse, principalmente, en algunos casos de demencia frontotemporal a lo largo de su progresión en el tiempo, con un predo-

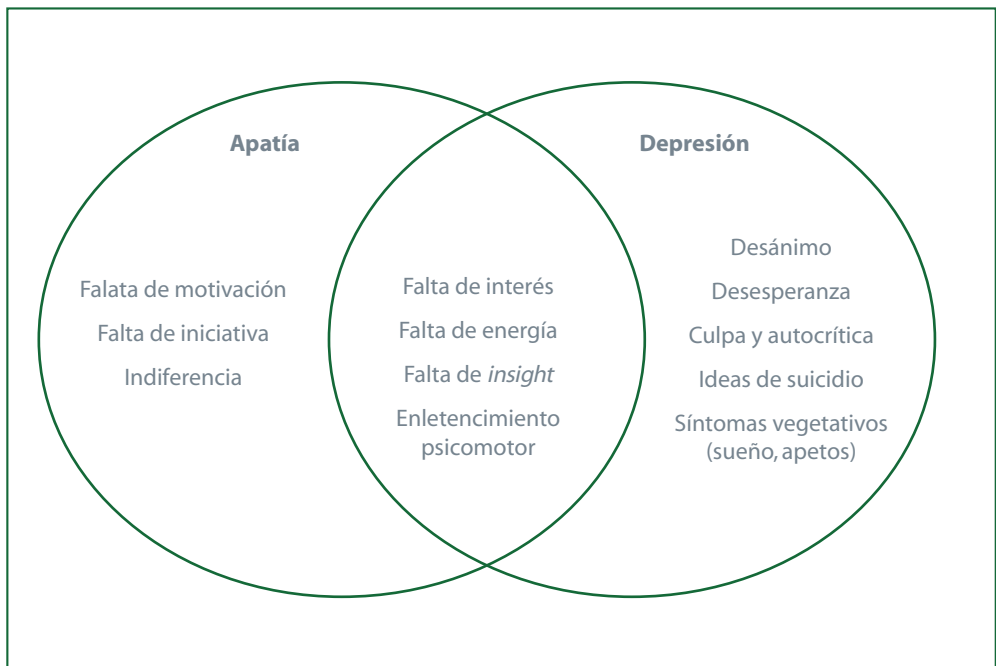


Figura 2. Puntos comunes y diferencias entre depresión y apatía.

minio inicial de conductas de carácter más psicopático que acaba en actitudes predominantemente apáticas.

En el diagnóstico diferencial entre los cuadros afectivos del anciano y la demencia, resulta ya clásica la consideración de la *pseudodemencia depresiva* o, más propiamente, el síndrome de demencia de la depresión, que se define, esencialmente, como un deterioro intelectual en un paciente con trastorno psiquiátrico primario. Los síntomas se asemejan, al menos en parte, a los de la demencia orgánica, la afectación intelectual es reversible y se da en ausencia de un proceso neuropatológico primario causante del deterioro cognitivo. Aunque la depresión es su causa más frecuente, puede darse en numerosos cuadros psiquiátricos (Tabla 2).

Se estima que entre un 18-57% de ancianos deprimidos tienen un síndrome de demencia y que alrededor de 8-15% de demencias diagnosticadas son en realidad depresiones. En seguimientos a 8 años hasta un 89% acaban evolucionando hacia una demencia. La presencia de pseudodemencia implica depresión con peor pronóstico.

De igual forma, en los cuadros maníacos, especialmente en los pacientes de más edad, puede darse la denominada *pseudodemencia maniaca*, que suele asociarse con frecuencia a un infradiagnóstico del trastorno afectivo de base al quedar sumergido en la impresión clínica del síndrome de demencia sin que éste haya sido confirmado mediante un adecuado proceso de evaluación diagnóstica. Recientes investigaciones han demostrado que, al igual

que sucede con la depresión unipolar, especialmente en pacientes ancianos con afectación cognoscitiva, también en el trastorno bipolar de inicio tardío ha podido documentarse una reducción del volumen del núcleo caudado, mayor que en sujetos controles, mediante resonancia magnética nuclear (RMN) sin que parezca guardar relación con el tiempo de duración o la edad de inicio de la enfermedad. Asimismo, se evidencia una mayor reducción del volumen cerebral total de los pacientes con inicio tardío de la enfermedad bipolar en relación con los que la iniciaron más precozmente.

Adicionalmente, la expresión clínica de diversos tipos de demencia puede incluir numerosos síntomas del espectro afectivo, así como manifestaciones conductuales de desinhibición que pueden ser observadas en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Pick, las demencias de origen vascular y, particularmente, las demencias frontotemporales (DFT). En este último grupo de demencias los síntomas del espectro maníaco han sido identificados en varios estudios, en comparación con la enfermedad de Alzheimer<sup>14</sup>. Cuando se han utilizado las subescalas de desinhibición y euforia del *Neuropsychiatric Inventory* (NPI)<sup>15</sup> se ha obtenido una prevalencia de la primera del 68% en DFT frente al 23% en enfermedad de Alzheimer y de la segunda del 36% frente al 7%. Cuando se ha realizado la misma comparación utilizando las subescalas de agresividad, trastornos afectivos, ansiedad y fobias, utilizando como instrumento de valoración el BEHAVE-AD de Reisberg, se ha encontrado una pre-

**Tabla 2.** Diferencias clínicas entre pseudodemencia depresiva y demencia

	<b>PSEUDODEMENCIA DEPRESIVA</b>	<b>DEMENCIA</b>
<b>Momento de inicio</b>	Preciso	Impreciso
<b>Instauración de síntomas</b>	Rápida	Lenta
<b>Historia de depresión</b>	Sí	No
<b>Antecedentes familiares</b>	Sí	No
<b>Quejas, falta de memoria</b>	Múltiples	Anosognosia
<b>Respuestas "no sé"</b>	Frecuentes	Raras
<b>Variación circadiana</b>	Sí	No
<b>Síntomas neurológicos</b>	No	Sí
<b>Memoria reciente vs remota</b>	Similar	Reciente peor
<b>Sentimientos de culpa</b>	Sí	No

valencia del 82,8% en DFT frente al 55,2% en enfermedad de Alzheimer. Algunos instrumentos específicos para la medición clínica de síntomas psiquiátricos en las demencias fronto-temporales como el *Frontal Behavioral Inventory* (FBI), identifican grupos de síntomas presentes en los estados maniformes como falta de atención, pérdida de *insight*, irritabilidad, jocosidad, conductas sociales inapropiadas, impulsividad, agresividad o hipersexualidad.

El trastorno bipolar y la demencia se han estudiado como entidades clínicas diferentes. En contraste con la depresión unipolar, los trastornos del espectro bipolar no han sido tenidos en cuenta con la misma frecuencia en el diagnóstico diferencial de la demencia. Recientes estudios proponen una aproximación entre los cuadros de inestabilidad del estado de ánimo de inicio en la edad tardía y la demencia a través de aspectos clínicos y neurobiológicos comunes entre ambas entidades, como el propuesto trastorno bipolar tipo VI o diátesis bipolar de la demencia<sup>16</sup>.

Aunque hasta ahora se atribuía a la demencia una baja tasa de suicidio, se sabe actualmente que las fases incipientes de una demencia pueden exponer a un mayor riesgo de conductas autolíticas. Estudios epidemiológicos recientes sugieren que la disfunción cognitiva leve o la demencia leve son frecuentes en los intentos suicidas, que la asociación de dos entidades frecuentes en la edad avanzada (depresión y disfunción cognitiva) incrementa el riesgo de suicidio y, finalmente, que la afectación de la capacidad cognitiva reduce la posibilidad de afrontar conflictos y aumenta las denominadas respuestas catastróficas en las que el paciente, atrapado en un conflicto que no comprende, o ante el que no es capaz de ver una salida, responde con una conducta autolesiva de carácter impulsivo en la mayor parte de ocasiones y, más raramente, con algún grado de premeditación o planificación. Esta condición parece especialmente relevante en situaciones de comunicación al paciente del diagnóstico de demencia.

En el diagnóstico y, sobre todo, en el seguimiento evolutivo de los pacientes ancianos deprimidos pueden resultar de ayuda las escalas de valoración de síntomas depresivos validadas para pacientes de más de 65 años.

En nuestro medio, la más utilizada es la escala de depresión geriátrica de Yesavage (GDS) de 30 ítems, con versiones breves de 15 ítems. Existen, incluso, versiones muy reducidas (5 ó 4 ítems), útiles para el *screening* o despistaje sistemático de síntomas depresivos en ancianos. En entornos asistenciales con escasez de tiempo para la exploración psicopatológica detenida, pueden resultar útiles estrategias de cribado sistemático que puedan identificar sujetos ancianos en riesgo de sufrir depresión y que merecerían un examen más detallado. Cuando el nivel cognoscitivo está comprometido, la validez de estas escalas está muy reducida, por lo que resulta preferible utilizar instrumentos validados en estas condiciones. Algunas de ellas se han desarrollado con el objetivo específico de la identificación de síntomas depresivos en la demencia, como la *Dementia Mood Assessment Scale* o, de uso más común en los últimos años, la subescala de depresión/disforia del inventario neuropsiquiátrico (NPI) de Cummings. Esta última, tras una pregunta de selección seguida de ocho preguntas de confirmación, establece una identificación clínica del síndrome, aunque con tendencia al sobrediagnóstico si se utiliza en estudios clínicos o epidemiológicos. Se han publicado validaciones para el uso en pacientes con demencia de la escala de Yesavage de 30 y de 15 ítems y, recientemente, en castellano las versiones de 15 y 5 ítems<sup>17</sup>. La más utilizada y validada en castellano es la escala de Cornell para valoración de síntomas depresivos en la demencia<sup>18</sup> y suele recomendarse su aplicación cuando la puntuación del *Mini Mental Estate Examination* (MMSE) sea igual o inferior a 18 puntos (Tablas 3 y 4 y Figura 3). Dada la dificultad en la valoración clínica de los síntomas depresivos en los pacientes con demencia, la familiarización con este tipo de instrumentos puede resultar de ayuda para el diagnóstico de la depresión y en su seguimiento terapéutico.

## 12. Orientación terapéutica

No debería, *a priori*, descartarse ningún tratamiento para los síntomas depresivos asocia-

**Tabla 3.** Prevalencia de depresión en demencia según el nivel de deterioro y la escala de valoración de depresión utilizada

EVALUACIÓN DE DEPRESIÓN EN DEMENCIA		
	MMSE $\geq$ 18%	MMSE $<$ 18%
Prevalencia de depresión	27,5-53,4	36,3-68,4
Consistencia interna	CSDD=MADRS ↑ GDS, NOSGER	CSDD=MADRS ↓ GDS, NOSGER

CSDD: escala de Cornell para la depresión en demencia  
 MADRS: escala de Montgomery-Agsberg para la depresión  
 GDS: escala de depresión geriátrica de Yesavage  
 NOSGER: *Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients*

**Tabla 4.** Escala de Cornell para evaluar depresión en pacientes con demencia**A. Signos relacionados con el estado de ánimo**

- Ansiedad
- Tristeza
- Incapacidad de reacción ante situaciones agradables
- Irritabilidad

**B. Alteraciones del comportamiento**

- Agitación
- Enlentecimiento
- Quejas físicas múltiples (excepto si son sólo gastrointestinales)
- Pérdida de interés (sólo si es de inicio reciente,  $<$  1 mes)

**C. Signos físicos**

- Pérdida de apetito
- Pérdida de peso (2 puntos si ha perdido  $>$  2 kg en un mes)
- Pérdida de energía

**D. Funciones cíclicas**

- Variación diurna del humor (peor por la mañana)
- Dificultad para conciliar el sueño
- Se despierta varias veces durante la noche
- Se despierta más pronto de lo que estaba acostumbrado

**E. Alteraciones del contenido del pensamiento**

- Suicidio
- Baja autoestima
- Pesimismo
- Ideación delirante congruente con el estado de ánimo

**PUNTUACIÓN**

- 0 = ausencia
- 1 = moderado/intermitente
- 2 = severo
- 9 = imposible de evaluar

- Detección de signos depresivos en lugar de los síntomas (conducta depresiva) observados durante la última semana
- Consta de 19 ítems con tres grados de intensidad (ausente, leve/inconstante, severo)
- Entrevista en dos etapas: cuidador y paciente
- Reentrevista al cuidador si hay discrepancias
- Puntuación según juicio clínico (no punto de corte)

dos a enfermedades neurológicas que cursan con trastornos cognitivos. Ello incluye, pues no sólo la usual farmacoterapia que seguidamente trataremos, sino también la terapia electroconvulsiva, por un lado, y la psicoterapia, por

otro lado. En cada caso merece que se estudien las posibilidades terapéuticas disponibles de manera individualizada, sin eliminar expresamente de dicho estudio ningún caso meramente por su estado evolutivo (Tabla 5).

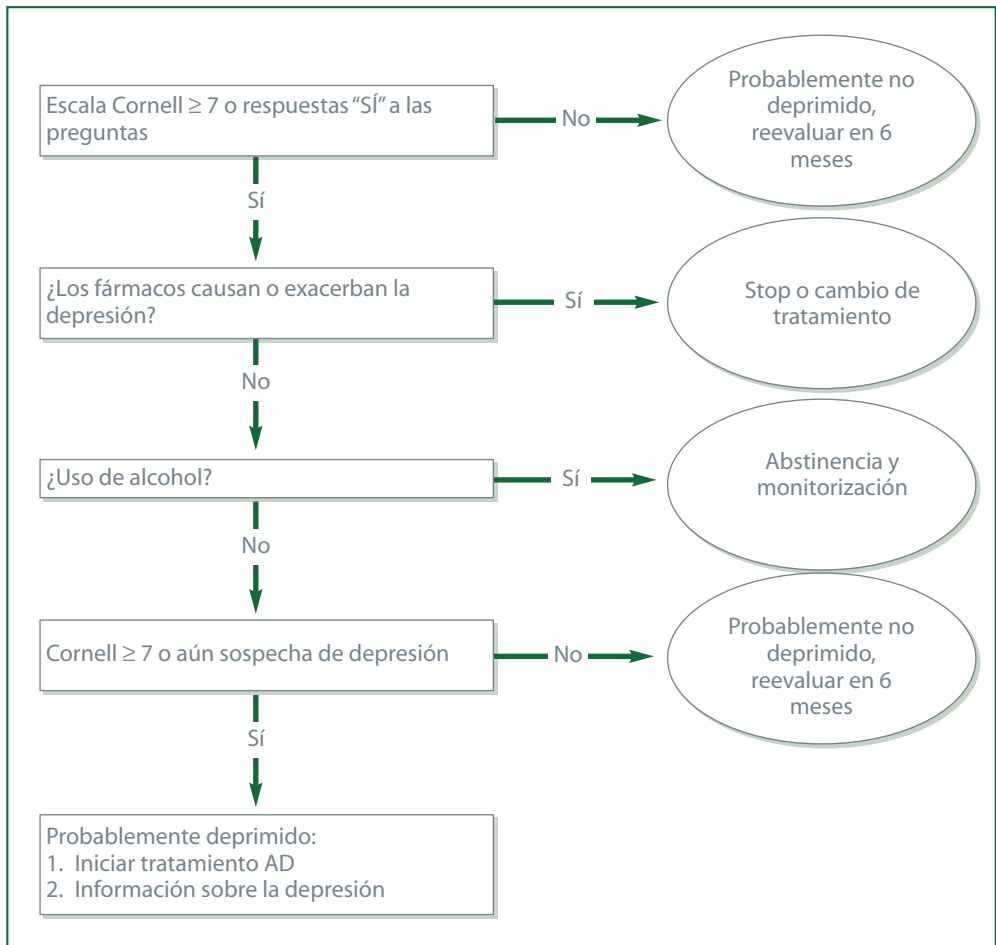


Figura 3. Uso de la escala de Cornell en la orientación diagnóstica y terapéutica de la depresión en la demencia.

Fuente: Codosh J. UCLA. 2002.

Hay que tener una cierta experiencia en el manejo de antidepresivos para acertar en el consejo terapéutico farmacológico en este grupo de personas que sufren esta clase de procesos. Es esencial contar con la complicidad del cuidador, que será muchas veces quien juzgue los beneficios y enfrente los efectos secundarios que puedan producir los fármacos usados. En líneas generales, sin desatender los cambios sobre el entorno físico, como promover actividad física, psíquica y social, y producir un entorno confortable en cuanto a sonoridad (evitando ruidos, quizá poniendo música) y luminosidad, y teniendo en cuenta que si el diagnóstico es enfermedad de Alzheimer se debe iniciar tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) y valorar la respuesta de todos los síntomas a este grupo de fármacos, muchas veces se indica el tratamiento antidepresivo.

En la mayoría de casos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), y similares, resultarán la opción terapéutica preferible. Esta opción puede apoyarse en algunos ensayos clínicos, siempre con escasa potencia estadística como para hacer recomendaciones generalizables a distintos grupos de casos; entre los fármacos investigados podemos destacar sertralina, citalopram y escitalopram, que en virtud de su menor propensión a establecer interacciones farmacológicas podrían ser preferibles a paroxetina, y desde luego a fluoxetina o fluvoxamina. El principal inconveniente del uso de estos fármacos es su propensión a generar hiporexia o anorexia y pérdida de peso. La pérdida de peso es un fenómeno que ocurre en este grupo de trastornos asociado a la progresión de la enfermedad neurodegenerativa, en lo que en tiempos se definió como trastornos consultivos; la dismi-

Tabla 5. Visión del uso de los antidepresivos en demencia

GRUPO	FÁRMACO	DOSIS	INDICACIÓN
<b>Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina</b>	Venlafaxina	50-300 mg	Depresión
	Milnacipram	Uso no propuesto	
	Mirtazapina	7,75-15 mg	Depresión, ansiedad
	Duloxetina	30-60 mg	Depresión
<b>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina</b>	Citalopram	10-40 mg	Depresión
	Fluoxetina	5-20 mg	Depresión
	Paroxetina	10-30 mg	Depresión, ansiedad
	Sertralina	50-150 mg	Depresión
	Escitalopram		Depresión
	Fluvoxamina, indalpina, tomoxetina, litoxetina, femoxetina, viloxazina	Uso no propuesto	
<b>Inhibidores de recaptación de noradrenalina</b>	Reboxetina, moclobemida	Uso no propuesto	
<b>IMAO-A reversible</b>	Medifoxamina, brofaromina, toloxatona	Uso no propuesto	
<b>Nefazodona</b>	Nefazodona	100-400 mg	Depresión, ansiedad
<b>Análogo melatonérgico</b>	Agomelatina	25-50 mg	Depresión
<b>Triazolopiridinas</b>	Trazodona	50-200 mg	Insomnio, agitación, depresión
<b>IMAO no selectivos</b>	Tranilcipromina Fenelzina Isocarboxazida	Uso no recomendado	
<b>Tricíclicos, aminas terciarias</b>	Amitriptilina, clomipramina, imipramina, trimipramina, amineptina, dothiepina	Uso no recomendado	
	Doxepina	25-50 mg	Depresión
<b>Tricíclicos, aminas secundarias</b>	Desipramina, protriptilina, lofepramina	Uso no recomendado	
	Nortriptilina	50-100 mg	Depresión
<b>Atípicos</b>	Tianeptina, amoxapina	Uso no recomendado	
<b>Tetracíclicos</b>	Mianserina	10-30 mg	Depresión, insomnio
	Maprotilina	10-50 mg	Depresión, insomnio
	Oxaprotilina	Uso no propuesto	
<b>Grupos diversos</b>	Ritanserina, gepirona // Ipsaparona, tandospirona, felsinoxan, fengabina // Sulpiride // Amisulpride, bupropion // Minaprina	Uso no propuesto	

nución del apetito alimentario que producen los ISRS tiene potencial para causar adelgazamiento y adelantar la caquexia terminal que caracteriza las últimas fases evolutivas de este grupo de enfermedades. Otro efecto secundario usual es el temblor, que puede aparecer o exacerbarse, comúnmente de tipo postural, si bien algunos de estos fármacos se han vinculado con la aparición de parkinsonismo. Los efectos digestivos mucho más raramente son conflictivos, y a veces puede ser positivo su efecto favorecedor de la motilidad intestinal. Los ISRS resultan propuestos en algunas ocasiones específicamente para la demencia frontotemporal, pero actualmente no encontramos datos para manifestar una preferencia del fármaco en función de la entidad nosológica probablemente causal del trastorno cognitivo. Venlafaxina y mirtazapina también pueden tener utilidad en el manejo de este grupo de pacientes. Carecen de la desventaja citada de generar anorexia; mirtazapina, incluso, puede ser valorada positivamente en este aspecto ya que puede aumentar el apetito. No obstante, su tolerancia en este grupo de pacientes es bastante pobre, como todas las medicaciones en particular, pero podría ser una tolerancia peor que la de los ISRS a dosis comparables. Duloxetina es un fármaco más reciente, que parece ser útil, si bien se ha asociado ocasionalmente con delirio. Agomelatina podría contribuir a regular el ritmo circadiano, pero no parece ser muy bien tolerado en personas afectadas por este grupo de trastornos.

Los antidepresivos tricíclicos son un grupo mal tolerado en el grupo de edad en el que se dan las situaciones clínicas que aquí tratamos y su potencialidad de agravar los trastornos de memoria, clínicamente evidenciable en numerosos casos y que desarrollan fundamentalmente en virtud de su efecto anticolinérgico, los hacen prácticamente contraindicados. La nortriptilina, que no está disponible en España como una formulación en monoterapia, posiblemente pueda ser la única opción útil. La trazodona puede ser útil, pero más en el manejo del insomnio y los trastornos ligeros de conducta que en la terapéutica de los propios síntomas depresivos.

En cualquier caso, siempre hay que procurar empezar el tratamiento con dosis bajas y

aumentar paulatinamente la dosis, vigilando la tolerancia, ajustando la dosis en el tiempo, con el objeto de minimizar el impacto clínico de los problemas de tolerancia y efectos secundarios, al tiempo que se puedan valorar también positivamente los posibles efectos deseables que se buscan con el uso del fármaco. Una recomendación que puede ser difícil de seguir en la práctica clínica común es vigilar estrechamente la evolución de cada caso, juzgando de manera continuada la pertinencia de la dosis, del fármaco usado y del propio uso de fármacos para la situación de cada paciente de modo continuado.

En edades avanzadas, en personas a riesgo de tener enfermedad neurodegenerativa, los síntomas depresivos pueden ser la primera manifestación de un proceso neurológico. En base a estos síntomas depresivos muchas veces no puede definirse la existencia de este proceso ni mucho menos distinguir los distintos procesos y diferenciarlos; pero esto probablemente pueda realizarse mediante el análisis del resto de datos clínicos y paraclínicos. En pacientes con alteración clínicamente más definida de trastorno neurodegenerativo, los síntomas depresivos pueden ser la mayor fuente de carga de trabajo para el entorno sociofamiliar de la persona afectada, empeorar la evolución notablemente y complicar enormemente el manejo y el tratamiento. Por ello, recomendamos vivamente la detección y el tratamiento de los síntomas depresivos, ya que siempre son cuanto menos potencialmente tratables; y siempre podemos ser capaces de proponer o encontrar una medida terapéutica que pueda influir positivamente en el estado del paciente o en la carga que éste genera en su entorno.

Si bien la recomendación general es suspender tratamientos cuya utilidad sea cuestionable e intentar evitar el uso crónico infundado, hay que tener en cuenta que la supresión de los antidepresivos en pacientes con demencia suele conllevar el empeoramiento de los síntomas depresivos y, en general, de los síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con demencia<sup>19</sup>.

En pacientes con enfermedad de Alzheimer, la recomendación terapéutica inequívoca inicial, también si existen síntomas depresivos,



es usar IACE. En cambio, usar IACE para tratar los síntomas depresivos en pacientes de edades avanzadas, si no cumplen criterios diagnósticos de enfermedad de Alzheimer, no es una opción terapéutica recomendable, más cuando expresamente se ha mostrado una opción inefectiva<sup>20</sup>.

Un número de pacientes con trastornos depresivos y cognitivos asocian también agresividad, agitación o sintomatología delirante que necesita ser controlada con antipsicóticos. En ese contexto, no podemos dejar de llamar a la prudencia en el uso de este tipo de tratamientos, cuyo uso implica asumir el riesgo de un aumento ligero de mortalidad en la persona a la que se le administra. Este aumento del riesgo de mortalidad, ligero pero evidente en los estudios, ha de ponderarse con la esperanza de vida en cada caso y la calidad de vida del paciente y de su entorno, como mínimo. Este aumento de la mortalidad con el uso de antipsicóticos especialmente en ancianos justifica que su prescripción en nuestro entorno esté regulada por el sistema de diagnóstico hospitalario o visado de inspección. Lo que es más difícil de explicar, y carece actualmente de sentido, es que dicha regulación se limite a los antipsicóticos atípicos cuando los antipsicóticos convencionales tienen aún un riesgo mayor de complicaciones y muerte y en cambio no están sujetos a esta regulación. Asumiendo que en un principio las razones económicas se sumaron a las científicas en el momento de la toma de decisiones políticas, actualmente no existen esas razones económicas y las científicas son mayoritariamente contrarias al uso de antipsicóticos convencionales respecto al uso de antipsicóticos atípicos, tanto como entre el uso de éstos y la abstención de su uso, cuando dicha abstención pueda producirse.

La terapia electroconvulsiva (TEC) constituye un eficaz medio terapéutico para las indicaciones en las que ha demostrado su eficacia -depresión mayor, manía, esquizofrenia catatónica- desde que fuera introducida por Hugo Cerletti en 1933. Uno de los principales grupos de pacientes que se benefician de esta técnica terapéutica son los de edad avanzada. En este grupo de pacientes son frecuentes los sínto-

mas de depresión mayor asociados a enfermedades neurológicas como corea de Huntington, enfermedad de Parkinson o deterioro cognitivo secundario a patología vascular cerebral, así como a procesos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer.

En el caso de la depresión asociada a la enfermedad de Alzheimer, la eficacia terapéutica de la TEC ha sido contrastada por diversos trabajos, incluso en ausencia de antecedentes previos de depresión. Las dificultades para la administración de psicofármacos eficaces o la necesidad de una rápida respuesta terapéutica ante un elevado riesgo de suicidio, constituyen dos indicaciones básicas de la TEC<sup>21</sup>.

Algunos autores defienden, incluso, su uso como prueba terapéutica ante síntomas y alteraciones conductuales posiblemente relacionadas con depresión subyacente como los gritos o las conductas regresivas. Los principales efectos adversos asociados a la TEC en pacientes con demencia están relacionados con el agravamiento de la afectación de memoria, sobre todo en relación al número de sesiones y la aplicación bilateral y a la posibilidad de presentar síndrome confusional agudo. Aunque no existen contraindicaciones absolutas debe actuarse con precaución en casos de hipertensión endocraneal, aneurisma cerebral, infección activa del sistema nervioso central o accidente cerebrovascular o traumatismo reciente.

Respecto a las opciones de tratamiento en el entorno cuidador, parece lógico ofrecer el soporte de la empatía del profesional y las opciones usuales de asistencia social. Deben ser contempladas las opciones de consejo familiar e individual; la participación en grupos de apoyo y la accesibilidad continua del consejo, cuando es necesario, han mostrado eficacia en movilizar redes sociofamiliares de apoyo, en disminuir los síntomas depresivos de los cuidadores e incluso en retardar la institucionalización de los casos de demencia, todo ello de modo coste-efectivo. En cambio, la intervención en reuniones de familiares con objeto de prevención del desarrollo de síntomas depresivos en los cuidadores de demencia no está claro que tenga esta clase de efectividad<sup>22</sup>.

## Bibliografía

1. Taragano FE, Allegri RF, Krupitzki H, Sarasola DR, Serrano CM, Loñ L, et al. Mild Behavioral Impairment and risk of dementia: a prospective cohort study of 358 patients. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(4):584-92.
2. Lind K, Jonsson M, Karlsson I, Sjögren M, Wallin A, Edman A. Depressive symptoms and white matter changes in patients with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21(2):119-25.
3. Caracciolo B, Palmer K, Monastero R, Winblad B, Bäckman L, Fratiglioni L. Occurrence of cognitive impairment and dementia in the community: a 9-year-long prospective study. *Neurology*. 2008;70(19 Pt 2):1778-85.
4. Berger AK, Fratiglioni L, Winblad B, Bäckman L. Alzheimer's disease and depression: preclinical comorbidity effects on cognitive functioning. *Cortex*. 2005;41(4):603-12.
5. Baquero M, Blasco R, Campos-García A, Fages E, Garcés M, Andreu-Català M. Estudio descriptivo de los trastornos conductuales en el deterioro cognitivo leve. *Rev Neurol*. 2004; 38(4):323-6.
6. Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J. The spectrum of behavioural changes in Alzheimer's disease. *Neurol*. 1996; 46(1):130-5.
7. Verkaik R, Nuyen J, Schellevis F, Francke A. The relationship between severity of Alzheimer's disease and prevalence of comorbid depressive symptoms and depression: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007; 1063-86.
8. Samuels SC, Brickman AM, Burd JA, Purohit DP, Qureshi PQ, Serby M. Depression in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Mt Sinai J Med*. 2004;71(1):55-62.
9. Litvan i, Cummings J, Mega M. Neuropsychiatric features of corticobasal degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65:717-721.
10. Joling KJ, van Marwijk HW, Smit F, van der Horst HE, Scheltens P, van de Ven PM, et al. Does a family meetings intervention prevent depression and anxiety in family caregivers of dementia patients? A randomized trial. *PLoS One*. 2012;7(1):e30936.
11. Rosness TA, Mjørud M, Engedal K. Quality of life and depression in carers of patients with early onset dementia. *Aging Ment Health*. 2011; 15(3):299-306.
12. Olin JT, Schneider LS, Katz IR, Meyers BS, Alexopoulos GS, Breitner JC, et al. Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2002;10:125-31.
13. Vilalta-Franch J, Garre-Olmo J, López Pousa S, Turón-Estrada A, Lozano-Gallego M, Hernández-Ferrándiz, et al. Comparison of different clinical diagnostic criteria for depression in Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(7):589-97.
14. Levy B. Improving memory without awareness: Implicit self-stereotyping in old age. *J Personality Soc Psychol*. 1996;71:1092-1107.
15. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J, et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurol*. 1994;44:2308-31.
16. Akiskal HS, Pinto O, Lara DR. Bipolarity in the Setting of Dementia: Bipolar Type VI? *Medscape Primary Care*. 2005;6(2).
17. Lucas-Carrasco R. Spanish versión of the Geriatric Depression Scale: reliability and validity in persons with mild-moderate dementia. *Int Psychogeriatrics*. 2012, 24:1284-90.
18. Pujol J, Azpiazu P, Salamero M, Cuevas R. Sintomatología depresiva en la demencia. Escala de Cornell: Validación de la versión en castellano. *Rev Neurol*. 2001;33(4):397-8.
19. Berg S, Selbaek G, Engedal K. Discontinuation of antidepressants in people with dementia and neuropsychiatric symptoms (DESEP study): double blind, randomised, parallel group, placebo controlled trial. *BMJ*. 2012 ;344:e1566.
20. McDermott CL, Gray SL. Cholinesterase inhibitor adjunctive therapy for cognitive impairment and depressive symptoms in older adults with depression. *Ann Pharmacother*. 2012;46(4):599-605.
21. Sánchez-Pérez M. La terapia electroconvulsiva en el tratamiento de la depresión en pacientes con demencia. *Interpsiquis* 2003.
22. Joling KJ, van Marwijk HW, Smit F, van der Horst HE, Scheltens P, van de Ven PM, Mittelman MS, van Hout HP. Does a family meetings intervention prevent depression and anxiety in family caregivers of dementia patients? A randomized trial. *PLoS One*. 2012;7(1):e30936.



# Depresión en la enfermedad de Parkinson

Francisco Javier Olivera Pueyo (SEP)  
Rocío García-Ramos García (SEN)

## 1. La enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) esporádica es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente, tras la enfermedad de Alzheimer, y supone el 80% de todos los parkinsonismos. La prevalencia de la EP en países industrializados se considera en torno al 0,3% de la población general y sobre el 1% en el subgrupo de más de 60 años. En los estratos más altos de edad llega a alcanzar porcentajes del 4%. Se ha identificado en algunos estudios una ligera predominancia del sexo masculino entre los pacientes con EP.

La EP se puede definir como una enfermedad neurodegenerativa de inicio en la edad adulta que se manifiesta como un síndrome clínico típico de parkinsonismo (temblor, rigidez y bradicinesia) con respuesta a levodopa y cuyo sustrato patológico es una pérdida de neuronas y gliosis en la sustancia negra y que característicamente tiene cuerpos de Lewy, que son inclusiones proteicas filamentosas de  $\alpha$ -sinucleína.

La etiología de la enfermedad de Parkinson está poco clara. Existen un 10-15% de casos hereditarios y en una serie pequeña de casos se ha identificado un gen causante de la enfermedad. La gran mayoría de casos con enfermedad de Parkinson son esporádicos y sin causa evidente. La hipótesis etiológica más aceptada es la que defiende que la EP puede obedecer a una interacción compleja entre los factores tóxicos ambientales, los rasgos de predisposición genética y el envejecimiento.

La conjunción del plegamiento erróneo y la agregación de proteínas, unido a la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo, con inclusión de las especies tóxicas generadas del metabolismo intracelular de la dopamina como protagonistas, parece ser la clave del proceso que lleva a la muerte celular en la EP.

El marcador patológico de la EP, los cuerpos de Lewy, están presentes en neuronas, axones y glía, y no sólo presentes de forma difusa por todo el sistema nervioso central, sino también en el sistema nervioso periférico y autonómico indicando que la EP esporádica es una enfermedad neurodegenerativa multisistémica. La implicación patológica de las zonas no dopaminérgicas, como el *locus coeruleus*, el núcleo del rafe, las proyecciones colinérgicas de la sustancia innominada y otras áreas son el sustrato patológico de los síntomas no motores de la EP esporádica. Existe una teoría que propone que el proceso neurodegenerativo comienza en el núcleo dorsal motor del glosofaríngeo, nervio vago y núcleo olfatorio anterior y, desde ahí, se extienden al resto de las zonas afectadas en la EP. Braak y Braak en el año 2002 proponen 6 estadios de evolución de las lesiones patológicas de la EP. En esta clasificación la afectación del sistema dopaminérgico no ocurre hasta el estadio 3, por lo tanto en la enfermedad de Parkinson cuando aparece la clínica motora que define el parkinsonismo, ya desde el punto de vista patológico, la enfermedad estaría en los tres últimos estadios de la clasificación de Braak (4-6).

Por lo tanto, está aceptado que los pacientes con EP además de los síntomas motores clásicos, tienen una amplia constelación de

síntomas no motores que principalmente son: las alteraciones cognitivo-conductuales, los trastornos del ánimo, los trastornos del sueño, los síntomas sensitivos (anosmia y dolor) y los síntomas autonómicos (disfunción urogenital, estreñimiento e hipotensión ortostática). Los síntomas no motores de la EP constituyen a largo plazo los problemas más prevalentes e incapacitantes y que más disminuyen la calidad de vida de todo el espectro clínico de la enfermedad.

De los síntomas no motores, los que preceden al debut motor y se consideran síntomas precoces en la enfermedad de Parkinson son la anosmia, el estreñimiento, los trastornos del sueño REM y la depresión, como consecuencia de la degeneración precoz de sistemas no dopaminérgicos, tubérculo olfativo y núcleos del tronco (*locus ceruleus*, núcleos del rafe y el núcleo basal de Meynert), según el modelo de Braak. Por lo tanto, hoy día se acepta que el inicio de la enfermedad precede a la expresión de las manifestaciones motoras, según los estudios con PET y SPECT, en al menos 4,5 años.

El diagnóstico de la enfermedad de Parkinson es clínico y no hay técnicas diagnósticas definitivas. El *gold standard* diagnóstico histórico ha sido el hallazgo patológico de cuerpos de Lewy en la autopsia. En la práctica clínica el diagnóstico está basado en la presencia de una combinación de características motoras cardinales asociado a unos síntomas de exclusión y en la respuesta a la L-dopa. Las técnicas de neuroimagen nos ayudan al diagnóstico diferencial con otros parkinsonismos. Actualmente existe el debate si es posible diagnosticar la EP en la etapa premotora.

## 2. Depresión en la enfermedad de Parkinson

La importancia del reconocimiento y tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos en la EP radica en el gran peso que tienen estos síntomas en la disminución de la calidad de vida que tienen estos pacientes. Por lo que su reconocimiento y tratamiento son esenciales para el correcto manejo de los pacientes con EP.

Los síntomas neuropsiquiátricos de la EP

son los relacionados con los trastornos del estado de ánimo, con la disfunción cognitiva y con los trastornos del comportamiento complejos (síndrome disregulación dopaminérgica, trastorno del control de impulsos y *punding*). En un estudio realizado por Aarsland (2007), en que se estudió la frecuencia de síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con EP, se observó que los más prevalentes son la depresión (58%), la apatía (54%), la ansiedad (49%) y las alucinaciones (44%), y que todos estos síntomas son más prevalentes en pacientes con demencia y clínica motora más avanzada. Un estudio publicado por el grupo español de Kulisevsky (2008) obtuvo unas cifras más elevadas en pacientes con EP y sin demencia: depresión (70%), ansiedad (69%), apatía (48%) e irritabilidad (47%). El estudio Priamo (2009), estudio multicéntrico sobre la afectación en la calidad de vida de los síntomas no motores, muestra que de los síntomas no motores, el dominio psiquiátrico es el más frecuente (67%), de ellos la apatía es el más incapacitante y que todos aumentan con la duración y la gravedad de la enfermedad, así como con la evolución del deterioro cognitivo. La depresión aparece en el 22% de los pacientes.

La prevalencia media de depresión en la EP está en torno al 40% de los pacientes, con un intervalo de entre el 4-70% de los pacientes que varía en función de la metodología y criterios diagnósticos utilizados. En un estudio comunitario, utilizando criterios diagnósticos formales, encontraron una frecuencia de depresión mayor en el 13% de los parkinsonianos dementes comparado con el 9% de los no dementes. Se cree que es un síndrome no bien reconocido e infratratado en estos pacientes. En los pacientes parkinsonianos deprimidos no hay prevalencia por ningún sexo.

Se ha observado una distribución bimodal de porcentajes de pacientes con depresión al inicio y en etapas más avanzadas de la EP. Aunque algunos de los síntomas depresivos de la EP pueden surgir como una reacción al primer diagnóstico, el consenso es que las alteraciones específicas de la EP con degeneración de los sistemas monoaminérgicos son responsables de este síntoma, debido a que a veces es un síntoma premotor. El aumento de la prevalencia de depresión con la evolución de la en-

fermedad se ha asociado al aumento del deterioro cognitivo en estos pacientes y a la gravedad de los síntomas motores.

Es probable, por consiguiente, que la depresión en la EP sea consecuencia de la hipofunción de las áreas corticales orbitofrontal y límbica que aparece en estos pacientes como consecuencia de la denervación corticolímbica noradrenérgica y serotoninérgica por pérdida celular núcleo del rafe y *locus coeruleus*.

### 3. Clínica

El interés clínico de la depresión en la enfermedad de Parkinson se fundamenta en la posibilidad de que exista un perfil sintomático particular y característico que defina el síndrome depresivo asociado a la EP y en las consecuencias que la depresión pueda suponer para estos pacientes. Los aspectos sobre los que se plantea un mayor interés son:

- La afectación de los sistemas monoaminérgicos, predominantemente del sistema dopaminérgico, pero también del noradrenérgico y del serotoninérgico.
- Los síntomas de la enfermedad de Parkinson que pueden solaparse con los síntomas depresivos y, por tanto, sea fundamental su diagnóstico diferencial.
- La frecuente comorbilidad de la depresión en la EP con síntomas de ansiedad.
- La relación con el síndrome apático y la afectación de los circuitos fronto-subcorticales.

Además, la repercusión clínica de los trastornos depresivos en la EP es de una importancia máxima puesto que:

- Un síndrome depresivo (depresivo-apático)

co) puede suponer el primer síntoma, la forma de presentación, de la enfermedad de Parkinson.

- La depresión supone en sí misma un empeoramiento de la calidad de vida para el paciente y un mayor deterioro funcional asociado a la propia enfermedad.

### Depresión y enfermedad de Parkinson: los síntomas comunes

Una de las mayores complejidades en el diagnóstico de la depresión en la enfermedad de Parkinson son algunos síntomas de la propia enfermedad que forman parte también con frecuencia de los síndromes depresivos, entre ellos destacan<sup>1</sup>: astenia y falta de energía, enlentecimiento psicomotor, disminución de la expresión emocional (por ejemplo, expresión facial, hipomimia), enlentecimiento (bloqueo) cognitivo, dificultades de concentración, disminución del apetito (hiporexia), pérdida de peso, alteración del sueño (insomnio o hipersomnia). En la Tabla 1 se expresan los aspectos clínicos que facilitan el diagnóstico diferencial.

Todos estos síntomas, comunes en la EP, exigen un diagnóstico diferencial por la posible coexistencia de un síndrome depresivo.

Su clínica es fundamental puesto que, en ocasiones, los pacientes son derivados a las consultas de Psiquiatría para descartar un trastorno depresivo y realmente se trata de los pródomos de la enfermedad de Parkinson.

### Apatía y depresión

Entre los síndromes asociados a la EP quizá

**Tabla 1.** Síntomas comunes y rasgos diferenciales entre la enfermedad de Parkinson y la depresión

SÍNTOMAS COMUNES A LA EP Y LA DEPRESIÓN	SÍNTOMAS PROPIOS DE LA DEPRESIÓN
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Astenia y anergia</li> <li>• Enlentecimiento psicomotor</li> <li>• Hipomimia, falta de expresión emocional</li> <li>• Bloque cognitivo y bradipsiquia</li> <li>• Dificultad de concentración</li> <li>• Hiporexia, pérdida de apetito</li> <li>• Pérdida de peso</li> <li>• Alteración del ritmo del sueño</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ánimo bajo de forma persistente (<math>\geq 2</math> semanas) con variación diurna</li> <li>• Despertares tempranos</li> <li>• Pesimismo y pensamientos negativos sobre el mundo, sobre sí mismo y sobre su futuro</li> <li>• Pensamientos recurrentes de muerte y suicidio</li> </ul>

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 2.** Criterios clínicos para el diagnóstico de apatía**DESCRIPCIÓN CLÍNICA DEL SÍNDROME APÁTICO**

1. Falta de motivación en relación al nivel previo de funcionamiento del paciente, o con el correspondiente a la edad y contexto cultural del paciente
2. Presencia de al menos uno de los siguientes síntomas:
  - a. Disminución de las conductas y de las cogniciones dirigidas a un fin
  - b. Disminución de las respuestas emocionales ante los estímulos
3. Los síntomas repercuten en la situación clínica, la vida social o la situación funcional del paciente
4. Los síntomas no se deben a una alteración de la conciencia o al uso de sustancias

Fuente: modificado de Starkstein et al<sup>2</sup>.

el que genera más interés es el de la apatía. Este concepto fue propuesto en los años 90 como la falta de motivación, tanto en los afectos, como en el comportamiento y en la cognición. Los criterios que la definen se describen en la Tabla 2.

Con frecuencia se superponen depresión y apatía; esto se debe fundamentalmente a que la pérdida de interés y motivación es un factor clave en ambos síndromes. La clasificación de los trastornos mentales del DSM-IV (*American Psychiatric Association*, 1994) incluye la apatía como uno de los síntomas principales de la depresión.

A pesar de estas coincidencias actualmente existen evidencias que demuestran que ambas entidades, apatía y depresión, pueden aparecer de forma independiente; siendo, por tanto, constructos diferentes que requieren un distinto abordaje y tratamiento.

La apatía (y la anhedonia) se implica con los sistemas de recompensa del córtex límbico, uno de los núcleos de las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo medial: el sistema mesolímbico. La apatía concretamente se relaciona con los circuitos fronto-subcorticales y las vías dopaminérgicas y noradrenérgicas implicadas en ellos<sup>3</sup>.

## Depresión mayor

La depresión mayor viene definida por la presentación de cinco o más de los siguientes criterios descritos en el DSM-IV:

- Humor deprimido presente prácticamente todo el día.
- Disminución del interés (apatía) o el placer por todas las actividades (anhedonia).
- Pérdida o ganancia significativa de peso.

- Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
- Enlentecimiento psicomotor o agitación.
- Astenia o pérdida de energía (anergia).
- Sentimientos de desvaloración o culpabilidad excesiva o inapropiada.
- Disminución de la capacidad para mantener la concentración.
- Pensamientos recurrentes de muerte.

La depresión mayor no es tan frecuente en la EP como los síndromes apáticos o la depresión subsindrómica (depresión menor), y aparece más en pacientes que ya presentaban antecedentes depresivos personales y/o familiares. Además las investigaciones sobre la validez diagnóstica de la depresión en la enfermedad de Parkinson concluyen que los criterios DSM-IV no son válidos y deberían ser revisados<sup>2</sup>.

De todos estos síntomas los que pueden presentar un valor diagnóstico superior son el humor depresivo, los sentimientos de culpabilidad, la ideación de muerte y la anhedonia; puesto que el resto pueden formar parte de la clínica propia de la enfermedad de Parkinson como ya se ha comentado.

Por otra parte, la depresión suele aparecer en la EP implicada con otros trastornos neuropsiquiátricos, siendo la comorbilidad más frecuente:

- Depresión y apatía.
- Depresión y ansiedad.
- Depresión y deterioro cognitivo.

Esta frecuente comorbilidad complica todavía más el diagnóstico clínico de la depresión.

## Depresión y ansiedad

La prevalencia de la ansiedad en la enfer-

medad de Parkinson varía entre el 25 y el 40% de los pacientes<sup>1</sup>.

Siguiendo con la clasificación DSM-IV los síntomas que definen el trastorno de ansiedad generalizada son al menos tres de los siguientes:

- Agitación o sensación de inquietud.
- Fatigabilidad (cansancio).
- Dificultades de concentración.
- Irritabilidad.
- Tensión muscular.
- Alteraciones del sueño (con dificultad para la conciliación o sueño interrumpido o agitado).

Así, la fatigabilidad, las dificultades de concentración y las alteraciones del sueño son comunes en la depresión, en la ansiedad y en la EP.

No es sorprendente la asociación entre depresión y ansiedad en la EP, puesto que la ansiedad y el miedo pueden estar mediados por procesos que regulan la amígdala; y en la enfermedad de Parkinson se producen cambios patológicos en la amígdala que incluyen atrofia y formación de cuerpos de Lewy en esa región cerebral.

## Depresión y deterioro cognitivo

Depresión y demencia también comparten algunos síntomas con la enfermedad de Parkinson como:

- Apatía.
- Deterioro cognitivo.
- Enlentecimiento psicomotor.
- Trastornos del sueño.

En relación con la apatía, la depresión y la afectación de los circuitos fronto-subcorticales puede producirse, en primer lugar, una alteración de las funciones ejecutivas (síndrome disejecutivo) y, quizá, en una evolución de hasta un tercio de los pacientes, el desarrollo de una demencia de perfil subcortical caracterizada fundamentalmente por bradipsiquia, bradicinesia, apatía, labilidad emocional, temblor, hipomimia, inestabilidad para la marcha, rigidez, afectación de las funciones ejecutivas, etc.

En el caso de sospecha de deterioro cognitivo asociado a depresión será más apropiado el estudio con test neuropsicológicos adecuados para la valoración de las funciones ejecutivas, entre ellos los más sencillos:

- *Trail Making Test* (TMT) A y especialmente el TMT – B.
- Test de Stroop de colores y palabras.
- Fluencia verbal fonémica y semántica.
- Test de dígitos directo e inverso.
- Test del reloj.

En muchas ocasiones, la depresión es el síntoma inicial de las demencias subcorticales y de la demencia-Parkinson, y especialmente los síndromes depresivos apáticos; por ello es fundamental la exploración cognitiva de las funciones ejecutivas en la depresión de los pacientes con enfermedad de Parkinson.

## 4. Diagnóstico

El diagnóstico de depresión en la enfermedad de Parkinson es un diagnóstico fundamentalmente clínico. Los criterios clínicos más utilizados son los que incluye el DSM-IV, ya comentados.

El síndrome apático, la disminución de la expresión emocional, el enlentecimiento psicomotor obligan a la sospecha diagnóstica de un trastorno depresivo; pero el síntoma clínico cardinal es el humor triste, la tristeza, que debe acompañar al paciente a lo largo de la jornada y prácticamente todos los días.

Cuando la tristeza se acompaña de pensamientos recurrentes de muerte, desesperanza y, en ocasiones, culpabilidad, los síntomas son concluyentes para el diagnóstico.

### Diagnóstico neuropsicológico

Se han utilizado diferentes escalas para evaluar la capacidad de detección de los trastornos depresivos en la enfermedad de Parkinson<sup>4</sup>. Algunas de ellas validadas y ampliamente difundidas en nuestra práctica diaria:

- Inventario de depresión de Beck (*Beck Depression Inventory*, BDI).
- Escala de depresión geriátrica (*Geriatric Depression Scale*, GDS) de 15 y 30 ítems.
- Escala de Hamilton para la depresión (*Hamilton Depression Rating Scale*, HDRS).
- Escala de depresión de Montgomery-Asberg (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*, MADRS).

Aunque todos estos instrumentos han demostrado su utilidad, quizá el que ha presen-

tado mayor eficiencia para el despistaje y el diagnóstico de la depresión en la enfermedad de Parkinson ha sido la escala de depresión geriátrica (GDS) en su versión de 30 ítems.

La GDS fue especialmente concebida por Yesavage y Brink para evaluar los trastornos afectivos en los ancianos<sup>5</sup>. Se trata de un cuestionario de 30 preguntas con respuestas dicotómicas SÍ/NO. Aunque el original es autoadministrado, también se admite su aplicación a través de las preguntas por parte del entrevista-

tador (heteroadministrado). Los pacientes deben responder sí o no acerca de cómo se sintieron durante la última semana.

Se puntúa entre 0 y 30. De tal forma que se considera que 0 – 9 puntos no existe depresión, 10 a 19 puntos depresión moderada y 20 a 30 puntos depresión grave.

Su contenido incluye aspectos cognitivo-conductuales y emocionales de la depresión en los ancianos.

Existen diferentes versiones y traducciones en castellano (Tabla 3).

**Tabla 3.** Escala de depresión geriátrica de Yesavage

ÍTEM	PREGUNTAS A REALIZAR AL PACIENTE	1 PUNTO SI RESPONDE
1	¿Está satisfecho con su vida?	NO
2	¿Ha renunciado a muchas de sus actividades y aficiones?	SÍ
3	¿Siente que su vida está vacía?	SÍ
4	¿Se encuentra a menudo aburrido?	SÍ
5	¿Tiene esperanza sobre su futuro?	NO
6	¿Tiene pensamientos que le molestan y no puede sacar de su cabeza?	SÍ
7	¿Está de buen humor la mayor parte del tiempo?	NO
8	¿Tiene miedo de que le pueda ocurrir algo malo?	SÍ
9	¿Se siente feliz la mayor parte del tiempo?	NO
10	¿Se siente a menudo abandonado o desprotegido?	SÍ
11	¿Está a menudo intranquilo e inquieto?	SÍ
12	¿Prefiere quedarse en casa que salir y hacer cosas nuevas?	SÍ
13	¿Está preocupado frecuentemente por su futuro?	SÍ
14	¿Encuentra que tiene más problemas de memoria que la mayoría de la gente?	SÍ
15	¿Piensa que es maravilloso vivir?	NO
16	¿Se siente a menudo desanimado y triste?	SÍ
17	¿Se siente inútil?	SÍ
18	¿Le preocupa mucho el pasado?	SÍ
19	¿Encuentra la vida muy interesante?	NO
20	¿Le cuesta mucho iniciar nuevos proyectos?	SÍ
21	¿Se siente lleno de energía?	NO
22	¿Piensa que su situación no tiene remedio?	SÍ
23	¿Cree que la mayoría de la gente está mejor que usted?	SÍ
24	¿Se disgusta a menudo por cosas que no tienen importancia?	SÍ
25	¿Siente a menudo ganas de llorar?	SÍ
26	¿Tiene problemas para concentrarse?	SÍ
27	¿Está contento al levantarse por la mañana?	NO
28	¿Evita estar con grupos de gente?	SÍ
29	¿Le resulta fácil tomar decisiones?	NO
30	¿Está su mente tan clara como antes?	NO

**Puntuación total:**

**0 – 9: Normal**

**10 – 19: Depresión moderada**

**20 – 30: Depresión grave**



## 5. Tratamiento de la depresión en la enfermedad de Parkinson

### Tratamiento farmacológico

El punto de partida son fundamentalmente dos teorías. Una que haría referencia al efecto sobre el estado emocional de una enfermedad crónica e incapacitante que genera un estrés sobre el individuo; es decir la enfermedad de Parkinson favorecería el desarrollo de un trastorno de adaptación con síntomas depresivos, similar a lo que ocurre con otras enfermedades que suponen limitaciones, cronicidad y discapacidad. Por ello se acepta más la teoría que sugiere que la depresión en la EP se relaciona más con un problema orgánico cerebral secundario a la degeneración de los circuitos mesolímbicos y mesocorticales que regulan el afecto, la conducta y las cogniciones<sup>1</sup>.

Un principio fundamental antes del tratamiento es conocer que no existe el antidepresivo ideal para el tratamiento de la depresión en la enfermedad de Parkinson. La complejidad de cada paciente, la gravedad de la clínica y el potencial de los efectos adversos de los psicofármacos sugerirán en cada paciente la necesidad de individualizar el tratamiento.

A pesar de todo ello diferentes grupos de antidepresivos han demostrado su utilidad en este tipo de pacientes.

- **Antidepresivos tricíclicos (ATC)**

Debido al riesgo de efectos anticolinérgicos y cardiotoxicos de este grupo, el único ATC que ha demostrado eficacia y relativa seguridad en los escasos estudios controlados realizados en pacientes con EP ha sido la nortriptilina<sup>6</sup>. En dosis de 25 a 75 mg puede ser una alternativa a los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) y una posibilidad de combinación con este grupo de antidepresivos. Sin embargo, debido a su origen tricíclico deberán vigilarse posibles efectos adversos como sedación, hipotensión; aunque en los estudios con nortriptilina estos efectos no parezcan superiores a placebo, ni tampoco se haya demostrado con este fármaco un empeoramiento cognitivo como

ocurre con otros ATC. La cardiotoxicidad también es inferior a la del resto de ATC. Por tanto podría ser una alternativa en estos pacientes<sup>7</sup>.

- **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)**

Son los fármacos más utilizados actualmente para el tratamiento en la enfermedad de Parkinson. Sus efectos anticolinérgicos y cardiotoxicos son muy inferiores a los ATC, exceptuando quizá la paroxetina (mayor riesgo de efecto anticolinérgico de todos ellos). Los efectos adversos más comunes de este grupo son los problemas gastrointestinales y la disfunción sexual. Sin embargo, también se ha detectado empeoramiento de los síntomas motores de la EP durante el tratamiento con fluoxetina, paroxetina y fluvoxamina. Por ello, los más utilizados de este grupo son la sertralina y el citalopram (y escitalopram), porque además son los que presentan un menor riesgo de interacciones farmacológicas. Recientemente se ha difundido una alerta por el posible riesgo de prolongación del QT con el citalopram y el escitalopram, aconsejando dosis inferiores a 20 y 10 mg, respectivamente, en personas mayores de 65 años. Por tanto, la mejor alternativa serotoninérgica para enfermos de Parkinson sería la sertralina, iniciando a dosis muy bajas, 25 mg día, y aumentando progresivamente, hasta un máximo de 100 mg.

- **Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN)**

Los ISRSN, venlafaxina y duloxetina, aportan una eficacia antidepresiva superior a los ISRS a expensas de mayor riesgo de efectos adversos por su efecto adrenérgico: temblor, inquietud, agitación, confusión y con menor frecuencia arritmias o alteraciones de la conducción cardiaca. Las dosis de venlafaxina superiores a 150 mg también pueden asociarse con aumento de la tensión arterial. A pesar de ello sus efectos adversos son poco frecuentes y, con adecuada supervisión, pueden suponer una buena alternativa en el caso de las depresiones mayores y de resistencia a los ISRS. Siempre se iniciará el tratamiento con

dosis bajas, preferentemente 37,5 mg de venlafaxina y 30 mg en caso de la duloxetina.

- **Mirtazapina**

Es un inhibidor no selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (NaSSA) con un perfil muy interesante para el tratamiento de la depresión en pacientes con EP; ya que en algunos estudios parece que podría reducir el temblor<sup>6</sup>. Por su efecto antagonista histaminérgico H1 puede dar lugar a sedación-somnolencia, así como aumento de apetito; lo cual podría ser beneficioso en el caso de las depresiones que cursan con insomnio e hipoxia. Debido a que no empeoran los síntomas motores, la mirtazapina es un antidepresivo de primera elección en la depresión en pacientes con EP y temblor (o trastorno del movimiento). El tratamiento debe iniciarse con 15 mg en dosis única nocturna y se puede ir aumentando hasta 30 – 45 mg con buena tolerancia en la mayor parte de los pacientes.

- **Dopaminérgicos**

Los beneficios de los agentes dopaminérgicos en los síntomas motores de la EP son bien conocidos. El inicio del tratamiento de un paciente de EP con pramipexol y ropinirol también podría reducir el riesgo de fluctuaciones motoras a largo plazo. Se recomienda tratar la EP de inicio de menos de 70 años con agonistas dopaminérgicos. Sin embargo, quizá no sea tan conocido el potencial efecto antidepresivo precisamente de estos fármacos<sup>1</sup>. El pramipexol ha demostrado tanta eficacia antidepresiva como la fluoxetina. El responsable de este efecto antidepresivo pudiera ser su estimulación de los receptores D3, que se encuentran principalmente en los circuitos mesolímbicos y en la amígdala.

Por tanto, antes de utilizar los antidepresivos convencionales quizá merezca la pena realizar un ensayo terapéutico con pramipexol. La rotigotina recientemente también ha demostrado un beneficio en los síntomas no motores, como la depresión, la apatía y el sueño nocturno.

- **Bupropion**

El bupropion es un inhibidor de la recapta-

ción de la dopamina y la noradrenalina. Entre sus efectos adversos destaca la disminución del umbral convulsivo. La dosis más adecuada en mayores es 150 mg al día (preferentemente en desayuno), aunque, de forma progresiva, podría aumentarse a 300 mg. Por el riesgo de potenciación de su efecto debe utilizarse con precaución en los pacientes tratados con dopaminérgicos; en estos casos, podría aumentar el riesgo confusional y alucinatorio. Por su perfil es un fármaco sobre el que existen depositadas importantes expectativas como alternativa para el tratamiento de la depresión en la EP. Precisamente por su potenciación dopaminérgica está indicado como primera elección, o en terapia combinada con ISRS, ISRSN o mirtazapina, en las depresiones en las que predomina la apatía y la inhibición motriz.

- **Agomelatina**

Agomelatina es un antidepresivo agonista melatoninérgico (sobre receptores M<sub>1</sub> y M<sub>2</sub>) y antagonista de receptores 5HT<sub>2c</sub> (noradrenérgicos). Puede mejorar el patrón del sueño y posee eficacia antidepresiva asociada a la regularización de los ritmos circadianos. En las personas mayores la dosis puede oscilar entre 25 y 50 mg en dosis única nocturna. Es preciso monitorizar la función hepática al inicio y a los tres meses de tratamiento. Su tolerancia es buena. Por su efecto noradrenérgico e indirectamente dopaminérgico se están realizando estudios sobre su potencial utilización como antidepresivo en la EP con resultados esperanzadores.

- **Trazodona**

La trazodona es un inhibidor no selectivo de la recaptación de la serotonina que además bloquea los receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos y los receptores histamínicos; por ello posee un importante efecto hipnótico y regulador del sueño. Este efecto puede resultar de interés en los pacientes con enfermedad de Parkinson en los que con mucha frecuencia existe una alteración del patrón sueño. Puede además combinarse con el resto de familias de antidepresivos. Por su efecto  $\alpha_1$ -adrenérgico, en dosis superiores a 50 mg, debe valorarse el riesgo

de hipotensión nocturna, con el objetivo de evitar caídas accidentales durante la noche.

- **Quetiapina**

Es el neuroléptico de elección para el tratamiento de la sintomatología psicótica (delirante y alucinatoria) en los pacientes con EP y, además, recientemente se ha aceptado su indicación para el tratamiento de la depresión bipolar por su potencial efecto sobre receptores serotonérgicos. Por tanto, a dosis de 25 – 50 mg de inicio (hasta 75 – 100 mg) puede resultar una alternativa interesante en la combinación con antidepresivos, especialmente en el caso de sintomatología psicótica asociada.

## Terapia electroconvulsiva y estimulación magnética transcraneal

La terapia electroconvulsiva (TEC) se ha utilizado con resultados satisfactorios en pacientes con enfermedad de Parkinson que presentan depresiones resistentes. En algunos casos ha mejorado también la sintomatología motora asociada a la EP, al menos de forma transitoria; este efecto puede deberse a que entre los numerosos sistemas estimulados durante la TEC también se encuentran los mediados por los neurotransmisores D2. Los efectos adversos más frecuentes, como pérdida de memoria transitoria y posibles cuadros confu-

sionales, suelen ser autolimitados y, por tanto, la TEC está indicada en las depresiones resistentes de los pacientes con enfermedad de Parkinson<sup>7</sup>.

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es un método no invasivo que induce despolarización o hiperpolarización de neuronas en el córtex cerebral, favoreciendo un posible efecto antidepresivo. Se ha utilizado en depresiones leves o leve-moderadas en pacientes con EP, apareciendo efectos positivos durante los 30 días inmediatos a la estimulación; sin embargo, no ha podido demostrarse su eficacia más allá de este tiempo tras el cese de la estimulación<sup>7</sup>.

## Elegir el psicofármaco adecuado

En función de la sintomatología clínica y la comorbilidad geropsiquiátrica asociada podemos plantear diferentes alternativas terapéuticas (Tabla 4).

## Tratamiento psicosocial y psicoterapia

Las técnicas de terapia cognitivo-conductual han demostrado su utilidad en el tratamiento psicoterápico de la depresión en la EP<sup>8</sup>, entre ellas podemos destacar:

- Control del estrés.
- Reestructuración cognitiva.
- Entrenamiento en habilidades sociales.
- Modelado de la conducta.

**Tabla 4.** Tratamiento de la depresión en la EP en diferentes situaciones clínicas

SITUACIÓN CLÍNICA	PRIMERA ELECCIÓN	OTRAS OPCIONES
Parkinson de reciente diagnóstico y síntomas depresivos	Agonista dopaminérgico: pramipexol, ropinirol, rotigotina	Bupropion Mirtazapina
Depresión y ansiedad	ISRS: sertralina	Mirtazapina
Depresión e insomnio	Mirtazapina Trazodona	Agomelatina Quetiapina
Síndrome apático-depresivo	Agonista dopaminérgico (pramipexol) Bupropion ISRSN (duloxetina, venlafaxina)	Mirtazapina Agomelatina Combinaciones (ISRSN + bupropion y/o mirtazapina) Metilfenidato
Depresión y psicosis	ISRS + quetiapina	Mirtazapina + quetiapina Antidepresivo + clozapina
Depresión resistente	Terapia electroconvulsiva	Combinaciones: ISRSN + bupropion + mirtazapina (+ quetiapina)

Fuente: elaboración propia.

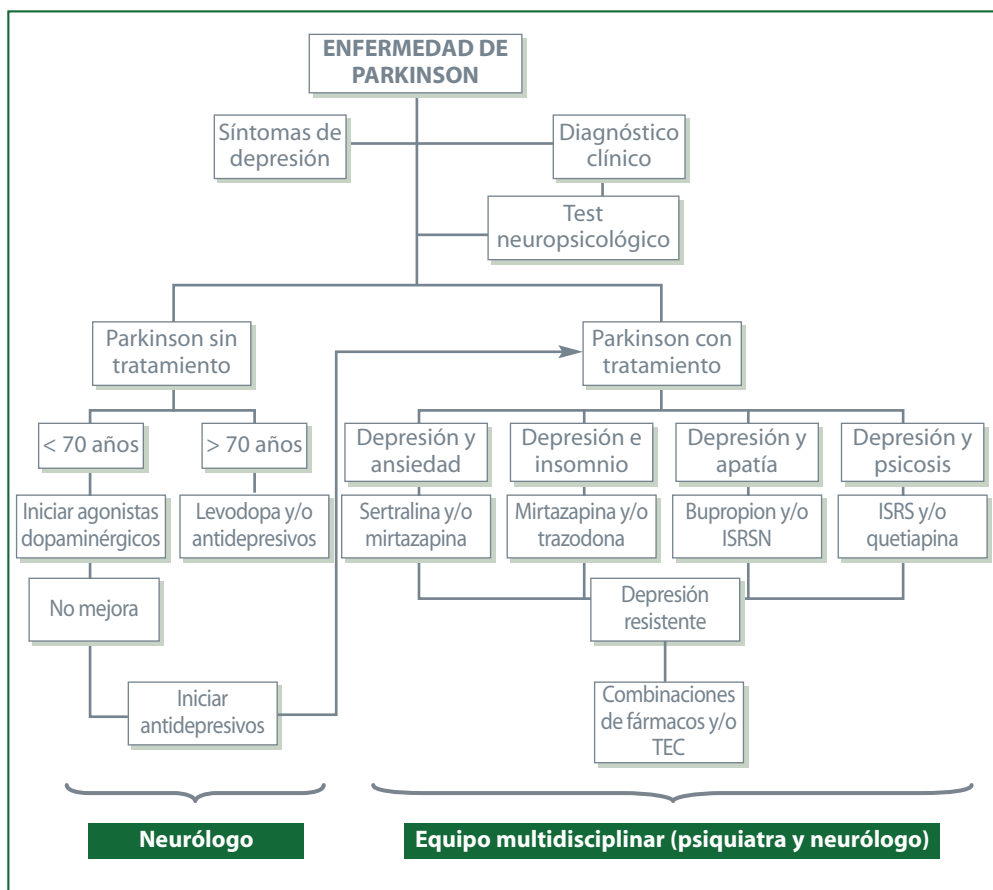
- *Rol playing*.
- Técnicas de relajación.

Por tratarse de una enfermedad crónica e incapacitante estos pacientes también pueden beneficiarse de terapia grupal de apoyo.

## 6. Conclusiones

La depresión en la enfermedad de Parkinson se puede considerar un punto cardinal del

abordaje terapéutico y diagnóstico de estos pacientes. Es un síndrome complejo que hay que individualizar y tratar según las comorbilidades y la situación de la enfermedad en cada momento. Un abordaje multidisciplinar, principalmente por psiquiatras y neurólogos correctamente formados, supondrá una mejora en la calidad de vida de los pacientes y familiares.



Algoritmo. Manejo terapéutico de la depresión en la enfermedad de Parkinson.

## Bibliografía

---

1. Lieberman A. Depression in Parkinson s disease – a review. *Acta Neurol Scand.* 2006; 113:1–8.
2. Starkstein S, Dragovic M, Jorge R, Brockman S, Merello M, Robinson RG, et al. Diagnostic Criteria for Depression in Parkinson s Disease: A Study of Symptom Patterns Using Latent Class Analysis. *Mov Disord.* 2011;26(12):2239– 5.
3. Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA. Apathy is not depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1998;10:314–9.
4. Williams JR, Hirsch ES, Anderson K, Bush AL, Goldstein SR, Grill S, et al. A comparison of nine scales to detect depression in Parkinson disease. Wich to use?. *Neurol.* 2012;78:998–1006.
5. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V S, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J Psychiatric Research.* 1983;17:37-9.
6. Lemke MR, Fuchs G, Gemende I, Herting B, Oehlwein C, Reichman H, et al. Depression and Parkinson s disease. *J Neurol.* 2004;251(Suppl. 6):VI24–VI27.
7. Aarsland D, Pählhagen S, Ballard CG, Ehrt U, Svenningsson. Depression in Parkinson disease – epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol.* 2012;8:35–47.
8. Veazey C, Erden Aki SO, Cook KF, Lai EC, Kunik ME. Prevalence and treatment of Depression in Parkinson Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005;17(3):310–23.
9. Miyasaky JM, Shannon K, Voon V, Ravina B, Kleiner-Fisman G, Anderson K, et al. Practice Parameter: Evaluation and treatment of depression, psychosis and dementia in Parkinson Disease (an evidence based review). *Neurol.* 2006;66:992-1002.



# Tratamiento de la depresión post-ictus y de las cefaleas

José Ignacio Quemada Ubis (SEP)  
Jesús Porta-Etessam (SEN)

## 1. Tratamiento de la depresión post-ictus

### El ictus: concepto y epidemiología

El concepto de ictus o accidente cerebrovascular implica un curso de enfermedad muy definido, una etiopatogenia que afecta a la irrigación cerebral y una presencia de focalidad neurológica. En relación al curso de la enfermedad la regla es un debut agudo y una duración de síntomas superior a 24 horas. La focalidad neurológica más habitual es la pérdida de fuerza en un hemicuerpo, la pérdida del habla, la alteración de la conciencia o la disfunción sensorial o sensitiva. En relación a la etiopatogenia, los infartos cerebrales y las hemorragias son los tipos de patología más frecuentes, siendo los primeros 4 veces más frecuentes que los se-

gundos. En las Figuras 1 y 2 se detallan los tipos de ictus y sus frecuencias relativas.

Los grandes olvidados en la definición de los ictus son el conjunto de problemas mentales que se derivan de esta patología cerebral. Las afasias y los síndromes demenciales severos se reconocen con facilidad; sin embargo, la heminegligencia, el deterioro cognitivo leve, los cambios de personalidad y las alteraciones emocionales tienden a ser ignorados. Las alteraciones emocionales, en particular, ansiedad, tristeza, llanto o anhedonia, son interpretadas como reacciones naturales a la pérdida de la capacidad física. En paralelo con esa interpretación el interés médico por dichos problemas emocionales decae y la responsabilidad sobre su manejo se trasfiere al propio paciente y a su entorno social.

Teniendo en cuenta que estamos hablando de la primera causa de discapacidad en Es-

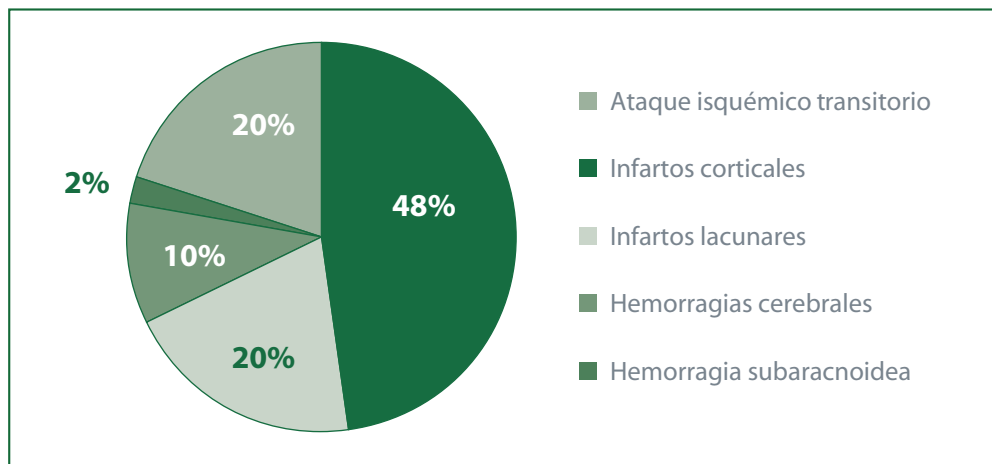


Figura 1. Frecuencias relativas de los principales tipos de ictus.

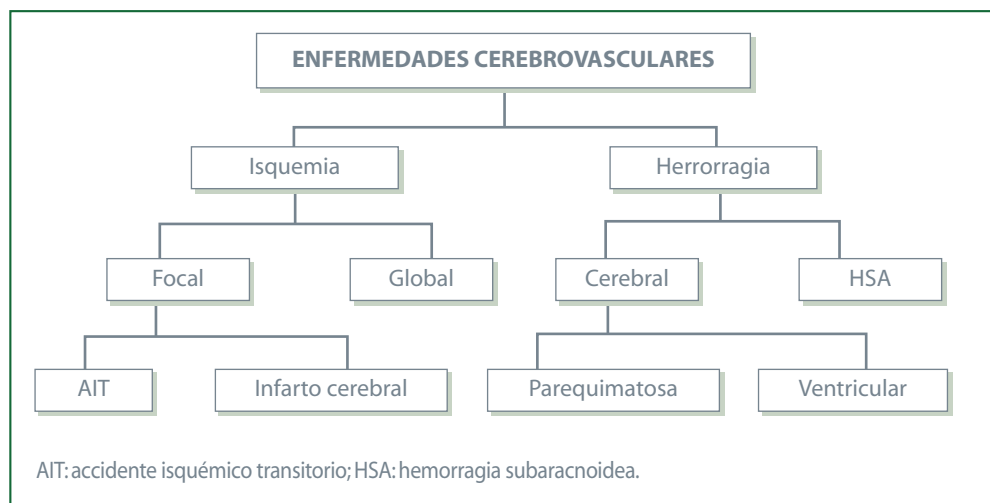


Figura 2. Clasificación de la enfermedad cerebrovascular según su naturaleza.

Fuente: Modificado de Díez Tejedor E, Soler R. Concepto y clasificación de las enfermedades cerebrovasculares.

En: Manual de enfermedades vasculares cerebrales (2ª edición). Castillo J, Álvarez-Sabín J, Martí-Vilalta JL, Martínez Vila E, Matías-Guini J (eds). Barcelona: Prous Science; 1999; y de Arboix A, Díaz J, Pérez-Sempere A, Álvarez-Sabín J. Ictus: tipos etiológicos y criterios diagnóstico. En: Díez-Tejedor E (Ed). Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Barcelona: Prous Science; 2006.

paña, y que la padecen entre 500 y 600 personas por cada 100.000 habitantes, las mejoras en el reconocimiento y en el manejo de los problemas derivados del ictus tendrán un impacto en más de 200.000 pacientes. El presente capítulo tiene por objeto presentar la literatura más representativa sobre el tratamiento de la depresión. Dentro del amplio abanico de los trastornos psíquicos secundarios a los ictus, la depresión es, sin lugar a dudas, el problema más prevalente, a pesar de lo cual es frecuentemente infradiagnosticado. Esto tiene claras implicaciones en la actitud terapéutica que se adopta, tanto farmacológica como psicoterapéutica.

## Depresión y síntomas depresivos en el ictus

Los intentos por determinar la prevalencia de la depresión post-ictus (DPI) han dado lugar a resultados muy dispares. Tal dispersión obedece fundamentalmente a tres tipos de razones: la primera es la diversidad de instrumentos de evaluación y de criterios nosológicos; en segundo lugar, las diferencias en las poblaciones estudiadas; y, por último, los distintos momentos post-ictus en que son evaluados los pacientes.

En relación a los criterios nosológicos muchos autores contemporáneos han utilizado los criterios de depresión mayor y menor del DSM-IV. Al margen de los pacientes incluidos en estas categorías, hay un gran número de personas que presentan síntomas del espectro depresivo que no cualifican para ser incluidos en algunos de estos epígrafes diagnósticos. Las cuestiones relativas al diagnóstico diferencial también pueden influir en la infraestimación o en la exageración de las cifras. Que el llanto patológico o la apatía sean incluidos o excluidos dentro del grupo de pacientes con depresión tiene un claro efecto en los datos finales de prevalencia.

La presencia de afasia o de deterioro cognitivo severo es criterio de exclusión en algunos estudios de DPI. Tal medida sólo reflejaría la dificultad de valorar a pacientes con graves dificultades para comunicar sus problemas, pero no la inexistencia de los mismos. Al igual que en poblaciones con retraso mental o con demencia, las depresiones están ahí pero son más difíciles de identificar y requieren de una estrategia diagnóstica que tenga menos en cuenta el relato subjetivo del paciente.

En una de las últimas revisiones publicadas por el grupo de Robinson<sup>1</sup> se afirma, sobre la base de datos agregados de múltiples estu-



dios, que la prevalencia global de depresión mayor es del 21,7% y la de depresión menor del 19,5%. La variable que correlacionaba con más fuerza con la depresión era la pérdida de autonomía en las actividades de la vida diaria. En cuanto a la capacidad predictiva, la presencia de depresión se asociaba a un mayor deterioro cognitivo y a una mayor mortalidad.

## Diagnóstico diferencial

Las alteraciones psicopatológicas y conductuales que muestran coincidencias sintomatológicas con la depresión son diversas. Se mencionan a continuación las más habituales:

### Emocionalismo o risa y llanto patológico

Se caracteriza por la presencia de reacciones de llanto, con menos frecuencia risa, de intensidad desmedida, al margen del control voluntario y provocado por estímulos menores. El síndrome responde habitualmente bien a inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) y lo hace en un plazo mucho más breve que en el caso de los pacientes depresivos.

### Fatiga post-ictus

La fatiga primaria post-ictus es un síntoma que puede aparecer en ausencia de otros síntomas depresivos. Se caracteriza por un cansancio intenso ante mínimos esfuerzos mentales o físicos. Se solapa con los déficits de tipo atencional y se acompaña de la sensación subjetiva de agotamiento y de dificultad para iniciar tareas que impliquen esfuerzo.

### Reacción catastrófica

Se trata de reacciones súbitas de llanto, enfado y temor ante la vivencia de fracaso al afrontar una tarea. Su presentación en forma de episodio agudo lo diferencia de la depresión, si bien la presencia de síntomas depresivos facilita la presentación de reacciones catastróficas.

### Apatía

Aunque en las definiciones actuales el énfasis recae en la ausencia de iniciativa y actividad, las definiciones siempre incluyen también la ausencia de emociones y de cogniciones espontáneas. De hecho la indiferencia emocional

se postula como uno de los elementos responsables de la ausencia del repertorio conductual habitual.

### Anosognosia

La anosognosia hace referencia a la falta de conciencia sobre la discapacidad y sus consecuencias. Puede tomar diversas formas de manera que, en ocasiones, lo más llamativo no es la negación de la hemiplejía, sino la indiferencia emocional que acompaña a la constatación de la discapacidad. Términos como anosodiaforia hacen referencia al mismo fenómeno.

## Tratamiento de la depresión

### Revisión Cochrane

El tratamiento de la depresión en los pacientes con ictus ha sido objeto de dos revisiones Cochrane; la primera en 2004 y la última de mayo de 2008<sup>2</sup>. El objetivo de las mismas era valorar si los fármacos, las intervenciones psicoterapéuticas o la terapia electroconvulsiva (TEC) eran eficaces en el tratamiento de la depresión post-ictus. Para incluir los estudios en la revisión habían de ser randomizados y la comparación tenía que establecerse entre el agente activo y el placebo. En el caso de las psicoterapias y el TEC se comparaba con formas de atención o planes de cuidados habituales.

Bajo el paraguas del concepto ictus se incluyeron infartos cerebrales, hemorragias intracerebrales y un grupo de ictus cuya naturaleza patológica era incierta; se excluyeron los estudios con las hemorragias subaracnoideas. La muestra total está compuesta por 16 estudios en los que participaron un total de 1.655 participantes. Las características agrupadas de la muestra se detallan en la Tabla 1.

En los 12 estudios farmacológicos se valoraron 1.121 pacientes en 13 tipos de intervención farmacológica, mientras que en los otros 4 estudios se evaluaron a 445 pacientes con intervenciones psicoterapéuticas. En 7 estudios se comparó un ISRS con placebo: citalopram (1), fluoxetina (2), paroxetina (3), sertralina (1). En 2 estudios la comparación fue entre tricíclico y placebo: amitriptilina y nortriptilina. Los otros 4 estudios valoraron fármacos con algún efecto antidepressivo: flupentixol + meli-

**Tabla 1.** Características de los sujetos participantes en los estudios de tratamiento de la DPI

Edad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 60 a 78 años</li> </ul>
Características del ictus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 estudios incluyen infartos y hemorragias</li> <li>• 5 estudios incluyen todo tipo de ictus</li> <li>• 1 estudio sólo incluye infartos</li> <li>• 5 estudios no especifican</li> </ul>
Tiempo desde el ictus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde unos días a 25 meses</li> <li>• 7 estudios con rangos muy amplios, de meses a años</li> <li>• 4 estudios con rangos muy estrechos, de días a semanas</li> <li>• 1 estudio excluyó los ictus con menos de un año</li> <li>• 3 estudios con datos inciertos</li> </ul>
Criterios de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En 9 estudios se excluyeron pacientes con trastornos cognitivos o de la comunicación</li> </ul>
Lugar de reclutamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 estudios de la consulta externa o del domicilio</li> <li>• 6 estudios de pacientes ingresados</li> <li>• 3 estudios con procedencia mixta</li> <li>• 2 estudios con datos inciertos</li> </ul>

Fuente: elaboración propia.

traceno, aniracetam, reboxetina y trazodona. La duración de los tratamientos evaluados fue corta, de 4 a 26 semanas. Los resultados no pudieron ser analizados de manera conjunta por las importantes diferencias metodológicas. El análisis es, por tanto, un sumatorio de análisis individuales. En su conjunto, los estudios avalaron la eficacia de los fármacos en el tratamiento de la depresión, tanto si se medía la tasa de remisión, como si se utilizaba como medida de resultado la tasa de mejoría o de reducción de las puntuaciones en las escalas de depresión. También se incluyeron en algunos estudios medidas de resultado secundarias; en esos casos no hubo evidencia de mejora en la función cognitiva ni en autonomía en las actividades de la vida diaria. En el conjunto de estudios se advierte también de un incremento de efectos secundarios, en particular los que afectan al sistema nervioso central y al gastrointestinal. Tanto el efecto beneficioso del tratamiento como la presencia de efectos secundarios son conclusiones que modifican las publicadas en la revisión de 2004. Este cambio de conclusiones obliga a la prudencia cuando se leen revisiones que han recogido un conjunto limitado de estudios y en las que se analiza un problema clínico en donde las metodologías todavía no son homogéneas.

En la discusión los autores recuerdan que

un requerimiento esencial de los estudios farmacológicos es alcanzar dosis terapéuticas y mantenerlas durante un periodo de tiempo adecuado. Las guías terapéuticas en este caso aconsejan mantenimiento del tratamiento durante al menos 4 meses y cambio de la estrategia terapéutica a las 6 semanas si no ha habido respuesta. Muchos de los estudios incluidos en esta revisión Cochrane no mantuvieron el tratamiento por tiempo suficiente para comprobar el potencial máximo del fármaco. El otro aspecto sobre el que llaman la atención es el angostamiento de los criterios de inclusión a base de excluir a las personas con problemas de comunicación o con deterioro cognitivo. Esto supone una pérdida de representatividad de los pacientes estudiados con respecto a los que el médico se encuentra en la vida diaria.

Los 4 estudios que valoraron intervenciones psicoterapéuticas son heterogéneos, tanto en su contenido como en los tipos de profesionales que la llevaban a cabo: terapia de resolución de problemas administrada por trabajadores sociales, terapia cognitivo-conductual a cargo de enfermeras, entrevistas motivacionales (enfermeras y psicólogos) y psicoterapia de apoyo con componente educativo. Estos tipos de intervenciones no demostraron un efecto beneficioso.

## Prevención de la depresión post-ictus

### Revisión Cochrane

La alta prevalencia de la DPI ha generado el interés por estudiar si esta complicación puede prevenirse, y si además ello da lugar a mejoras en medidas de resultado secundarias, tales como el estado físico, la mortalidad o la recurrencia del ictus. De nuevo un grupo liderado por Hackett<sup>3</sup> ha publicado ya dos revisiones, la última en marzo de 2008. El interés suscitado por este problema, juzgado por el número de estudios y de pacientes incluidos, es tan amplio como el propio problema del tratamiento de la depresión post-ictus. En este caso se incluyeron 1.515 pacientes procedentes de 10 estudios farmacológicos que abordaron 12 comparaciones, y de 4 estudios de eficacia de las psicoterapias. En los estudios farmacológicos participaron 591 pacientes mientras que en los psicoterapéuticos participaron 902 sujetos, proporción inversa a la de la revisión del tratamiento de la depresión post-ictus. La mayor parte de los pacientes entraron en los estudios en el primer mes después del ictus, aunque el rango fuera de unas horas hasta 7 meses. La duración de los tratamientos también fue variable, de dos semanas a un año. En las conclusiones, los autores señalan que los fármacos no mostraron un efecto claro, mientras que las intervenciones psicoterapéuticas sí que dieron lugar a una mejoría modesta del ánimo y a un efecto preventivo con respecto a la depresión. Las características del conjunto

de la muestra se detallan en la Tabla 2.

Los fármacos estudiados fueron fluoxetina (2), sertralina (1), trazodona (2), piracetam (1), maprotilina (1), mianserina (1), indeloxacina (1) y metilfenidato (1). Los autores advierten de la marcada heterogeneidad y debilidad de las metodologías empleadas. Los hallazgos relativos a la utilidad de la intervención psicológica apoya el uso estructurado de intervenciones psicoeducativas y de asesoramiento, tanto en el manejo de las cuestiones emocionales como en el ajuste práctico a la discapacidad.

Las psicoterapias evaluadas fueron terapia de resolución de problemas (2), terapia basada en el hogar (1) y entrevista motivacional (1). Como en el caso de los tratamientos de la depresión, los profesionales que dirigían las terapias eran enfermeras y terapeutas.

### Estudios recientes

La historia del tratamiento de la depresión post-ictus se inicia hace dos décadas con el reconocimiento creciente de la alta prevalencia y de las complicaciones asociadas, mayor mortalidad y mayor discapacidad; continúa con la valoración de la respuesta al arsenal de antidepresivos para rápidamente abordar la posibilidad de prevenir la depresión post-ictus. En 2010 Yi y cols<sup>4</sup> publicaron un metaanálisis de los estudios de prevención de la DPI realizados con fluoxetina. Reunieron datos de 6 estudios con un total de 385 pacientes que venían a demostrar que la fluoxetina reducía la incidencia de DPI, mejoraba la discapacidad neuroló-

**Tabla 2.** Características de los sujetos participantes en los estudios de prevención de la DPI

Edad	• 55 a 74 años
Características del ictus	• 3 estudios incluyen infartos y hemorragias • 6 estudios incluyen todo tipo de ictus • 5 estudios sólo incluyeron infartos • 2 estudios no especifican
Tiempo desde el ictus	• Entre los meses 1 y 6 • 3 estudios con datos inciertos
Criterios de exclusión	• La mayor parte de los estudios excluyeron pacientes con trastornos cognitivos o de la comunicación
Lugar de reclutamiento	• 2 estudios de la consulta externa o del domicilio • 6 estudios de pacientes ingresados • 2 estudios con procedencia mixta • 6 estudios con datos inciertos

Fuente: elaboración propia.

gica y aumentaba la independencia en actividades de la vida diaria. Cuando los había, la fluoxetina no era eficaz en el manejo de los síntomas de la DPI. Los autores advierten de la posibilidad de que los pacientes experimenten náusea, insomnio y crisis epilépticas.

En la misma línea Almeida y cols<sup>5</sup> realizaron un estudio randomizado, doble ciego con ramas de placebo y de control, con 273 pacientes, en el que analizaban los efectos a largo plazo de administrar ácido fólico, B6 y B12. Encontraron una significativa reducción del riesgo de padecer DPI en los pacientes tratados con vitaminas.

### Resumen y conclusiones

La literatura sobre DPI ofrece datos de prevalencia diversos, pero coincide en señalar que al menos un 30% de los pacientes con ictus desarrollarán una depresión (mayor o menor), siendo muchos más los pacientes que presentarán síntomas del espectro depresivo que no llegan al umbral diagnóstico señalado por el DSM-IV. La presencia de estos síntomas empeoran el pronóstico vital, de autonomía funcional, de recuperación neurológica y de respuesta a la rehabilitación.

Los estudios de eficacia de los tratamientos presentan gran heterogeneidad metodológica, lo que impide el análisis conjunto de las muestras. Las principales diferencias están en las características de la muestra (comunitaria, hospitalaria, etc.), el tiempo transcurrido desde el ictus, los criterios nosológicos utilizados y las medidas de resultado.

En la actualidad, la cuestión relativa a la posibilidad de prevenir la DPI ha cobrado tanta o más importancia que la que se centra en estudiar los tratamientos de la DPI. En general, los estudios valorados individualmente transmiten una opinión más contundente y favorable que las revisiones Cochrane. La propia evolución de la revisión Cochrane sobre tratamiento de la depresión post-ictus muestra una modificación de las conclusiones del 2004 al 2008 fruto de la acumulación de un mayor número de estudios y de pacientes que responden a la exigencia metodológica de La Biblioteca Cochrane. Los antidepresivos como grupo se consideran eficaces para el tratamiento de la DPI, mientras que no se constatan eviden-

cias de la eficacia de las psicoterapias. En este caso se incluyeron 1.121 pacientes en los estudios con fármacos y sólo 445 en los estudios de eficacia de las psicoterapias.

En el caso de los estudios de prevención, la revisión Cochrane concluye que las psicoterapias son eficaces, pero que carecemos de evidencia para los antidepresivos. Es importante señalar que el número de pacientes incluidos en los ensayos de las psicoterapias fue de 902 por sólo 591 pacientes en los estudios de eficacia de la prevención con fármacos. Puede que la mera diferencia del tamaño de las muestras contribuya a mostrar eficacia en un caso y no en el otro.

Una limitación de las revisiones Cochrane es que consideran al grupo de antidepresivos en su conjunto sin que ello nos permita ver las diferencias entre las distintas sustancias. Cuan- to menos en el caso de la fluoxetina dispo- nemos de un metaanálisis con 385 pacientes que da evidencias de su eficacia en la prevención.

Por último, es importante recordar que la ausencia de estudios no es prueba de ineficacia. Hay antidepresivos de uso muy extendido que no han sido valorados en estudios con rigor suficiente para ser incluidos en esta revisión. En concreto carecemos de datos que hayan merecido ser tenidos en cuenta en las revisiones Cochrane sobre sustancias como la venlafaxina, la duloxetina, el escitalopram o la mirtazapina. Las dos primeras sustancias son importantes en el arsenal terapéutico del médico, ya que su mecanismo de acción dual es novedoso con respecto a los ISRS y añaden potencial de mejoría. En el caso de la mirtazapina también tiene un mecanismo de acción diferenciado y un potencial hipnótico que puede ser útil. El estudio de Niedermaier y cols<sup>6</sup> apuntaba datos de eficacia de prevención y de eficacia de tratamiento muy alentadores. Por último, el escitalopram es el menos novedoso con respecto a los ISRS, pero su perfil libre de efectos secundarios y de interacciones lo hace candidato a ser usado en estas poblaciones frecuentemente polimedica- das. Con este fármaco se nos alerta de la posibilidad de un incremento de la frecuencia de DPI tras la interrupción de su uso exitoso como fármaco profiláctico<sup>7</sup>.

Si la evidencia actual se confirma habremos de diferenciar las estrategias orientadas a la pre-

vención de las orientadas al tratamiento. Entre las primeras ocuparán un papel importante las psicoterapias que tendrán un componente educativo y otro de apoyo emocional y de ayuda a la adaptación. Está por ver si el acompañamiento con fármacos antidepressivos con pocos efectos adversos puede ser un factor coadyuvante. La mirtazapina para pacientes con insomnio y los ISRS con menos efectos secundarios pueden ser buenas opciones. El tratamiento de los pacientes con DPI requiere de estrategias que comenzando con ISRS, valoren en 6 semanas la respuesta y modifiquen la estrategia en caso de estancamiento. Venlafaxina, duloxetina y tricíclicos son claras opciones en esos casos. En la elección juega un papel importante el perfil de efectos secundarios y las interacciones farmacológicas. La actitud médica activa hacia el tratamiento de los síntomas del espectro depresivo está claramente apoyada por los datos empíricos y el abordaje de los mismos requiere de la misma diligencia que se adopta en el manejo de los síntomas motores, sensoriales o sensitivos.

## 2. Diagnóstico y tratamiento de las cefaleas

### Introducción

Las cefaleas son uno de los procesos más frecuentes y discapacitantes que existen. Se estima que el 95% de las mujeres y el 90% de los varones experimentarán una cefalea a lo largo de un año. Es la primera causa de consulta en Neurología y de síntoma neurológico en Atención Primaria. La relación de la cefalea con la depresión es bidireccional, por un lado, los pacientes con cefalea presentan mayor incidencia de depresión y, por otro, los pacientes con depresión pueden presentar como síntoma asociado o entidad comórbida dolor de cabeza.

Es fundamental un conocimiento adecuado no sólo por las posibilidades terapéuticas sino por la necesidad de hacer un diagnóstico correcto y buscar el tratamiento o los tratamientos más adecuados para ambas entidades. Desde hace años conocemos que algunos antidepressivos han demostrado eficacia en el tratamiento de la cefalea. Pero, en muchas oca-

siones, deberemos buscar el tratamiento más adecuado para la cefalea por un lado y el fármaco correcto en el tratamiento de la depresión por otro.

### Tipos de cefaleas

Como es bien sabido, el término cefalea sólo hace referencia a un síntoma, el dolor de cabeza. Nosotros debemos analizar cada caso y llegar a un diagnóstico en positivo. El primer punto es distinguir entre cefaleas primarias (la cefalea es la enfermedad) y las secundarias (el dolor de cabeza es un síntoma de otra entidad, por ejemplo, una sinusitis), la asociación con depresión es especialmente importante en el grupo de las primarias (Figura 3)<sup>8</sup>.

Dado que cefaleas y algias faciales son un grupo de entidades nosológicas complejas. Presentan una importante variabilidad clínica y una ausencia de marcadores biológicos. Gracias a la clasificación de la IHS-1 se ha comenzado a hablar un mismo idioma y se han delimitado adecuadamente los cuadros clínicos e incluso se han ensayado tratamientos específicos. En 2004 se publica la clasificación de la IHS-2 (Tabla 3) con algunos cambios con respecto a la previa. En un campo tan complejo y extenso como el de las cefaleas la posibilidad de estandarizar los diagnósticos es fundamental a la hora de aumentar nuestros conocimientos sobre su fisiopatología y tratamiento<sup>8</sup>.

Dentro de la clasificación, las cefaleas se distribuyen en tres grandes grupos (Tabla 4): las cefaleas primarias (epígrafes del 1 al 4), las secundarias (del 5 al 12) y las neuralgias craneales, el dolor facial y otras cefaleas (13 y 14). Se mantiene una estructura práctica en los criterios diagnósticos y los comentarios sobre cada entidad<sup>8</sup>.

Por la importante relación con la depresión nos centraremos fundamentalmente en dos cuadros: la migraña y la cefalea tipo tensión.

### Epidemiología de la cefalea

Aunque la prevalencia de la cefalea tensional es mayor, la migraña es motivo de consulta más frecuente. Se calcula que entre el 10 y el 15% de la población es migrañosa. Afecta al 8% de los varones y del 15 al 18% de las muje-

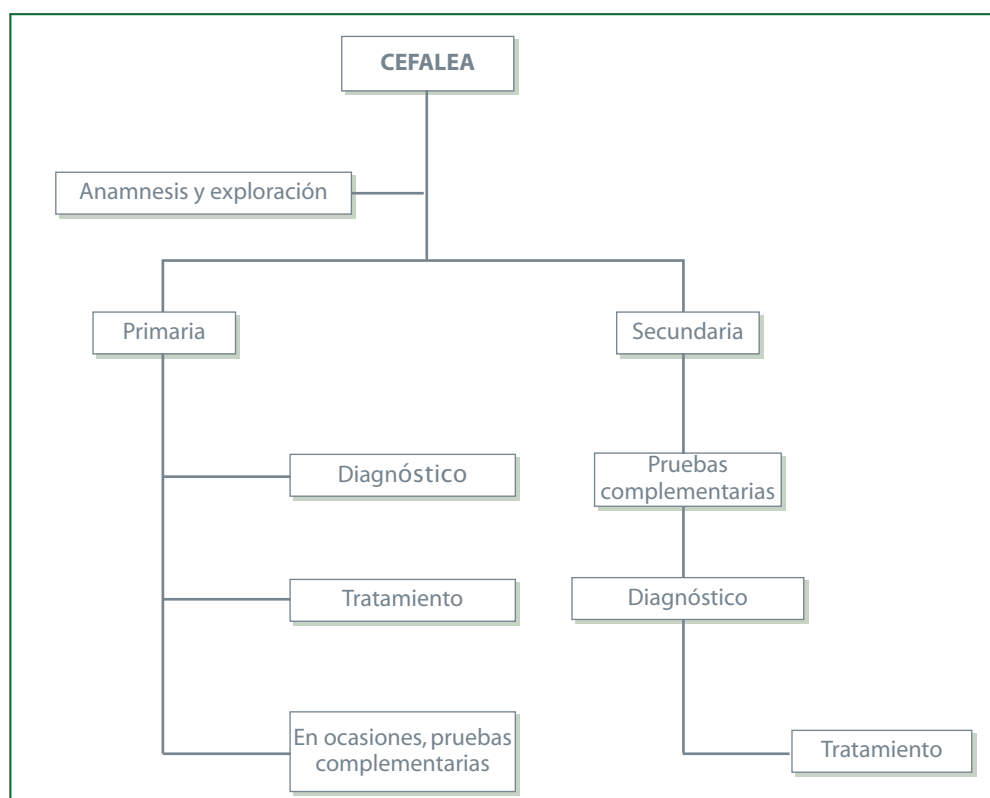


Figura 3. Cefaleas primarias y secundarias.

Fuente: elaboración propia.

res, alcanzando su máxima prevalencia entre los 25 y 55 años de edad (el 90% de las personas han sufrido su primer ataque antes de los 40 años) y ello explica su enorme trascendencia e impacto en el terreno social y laboral.

No parecen existir diferencias significativas de prevalencia en relación a factores sociales, culturales, ni de carácter étnico, pero sí se ob-

servan diferencias en relación a las distintas áreas geográficas, siendo los países europeos y norteamericanos en los que hay una frecuencia de presentación más elevada. La historia familiar de migraña está presente en la mayoría de los casos, y aproximadamente el 60% de los migrañosos tiene parientes de primer grado con migraña.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de la migraña de la clasificación IHS 2004

#### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

- A. Al menos 5 crisis cumpliendo los criterios B-D
- B. Cefalea que dura entre 4-72 horas (no tratada con tratamiento ineficaz)
- C. Cefalea que presenta al menos dos de las siguientes características:
  1. Localización unilateral
  2. Calidad pulsátil
  3. Intensidad moderada a severa
  4. Se agrava por o conduce a evitar la actividad física (por ejemplo, caminar, subir escaleras)
- D. Durante el dolor presenta al menos uno de los siguientes síntomas:
  1. Náusea y/o vómitos
  2. Foto y fonofobia
- E. No es atribuible a otra causa

Fuente: IHS 2004.

**Tabla 4.** Esquema de la clasificación IHS 2004 sobre cefaleas

1. Migraña
2. Cefalea tensional o tipo tensión
3. Cefalea en racimos y otras cefaleas trigémino-autonómicas
4. Otras cefaleas primarias
5. Cefalea atribuida a traumatismo craneal o cervical
6. Cefalea atribuida a trastornos vasculares craneales o cervicales
7. Cefalea atribuida a trastorno intracraneal de origen no vascular
8. Cefalea atribuida a la ingesta de una sustancia o a su supresión
9. Cefalea atribuida a infección
10. Cefalea atribuida a trastorno de la homeostasis
11. Cefalea o dolor facial atribuido a trastornos del cráneo, cuello, ojos, oídos, nariz, senos, dientes, boca u otra estructura facial o craneal
12. Cefalea atribuida a trastorno psiquiátrico
13. Neuralgias craneales y dolor facial de origen central
14. Otras cefaleas, neuralgias craneales, dolores faciales centrales o primarios

Fuente: IHS 2004.

## Migraña

### Entidad clínica

La migraña (Tabla 3 y Figura 4) es una cefalea crónica, primaria y episódica caracterizada por una combinación de síntomas neurológicos, gastrointestinales y autonómicos. Es un cuadro heterogéneo, variando los ataques en intensidad, duración y frecuencia entre las personas y en cada persona en el transcurso del tiempo (con tendencia a hacerse más leves y menos frecuentes)<sup>8</sup>.

La migraña se divide, según sus características clínicas, en migraña sin aura (MSA) o con aura (MCA), en función de los síntomas neurológicos transitorios (visuales, sensitivos o alte-

raciones del lenguaje) que preceden o acompañan a la cefalea.

### Depresión en la migraña

Los antidepresivos tienen dos funciones fundamentales en el tratamiento de la migraña, como tratamiento preventivo o como tratamiento de la comorbilidad. Además, la depresión en los pacientes puede hacer que la respuesta a otros tratamientos sea menor y debemos tratarla para que el paciente mejore de la migraña.

La mayoría de los estudios muestran un aumento en la incidencia de depresión en los pacientes con migraña crónica. Por lo general,



**Figura 4.** Espectro clínico de la migraña.

Fuente: elaboración propia.

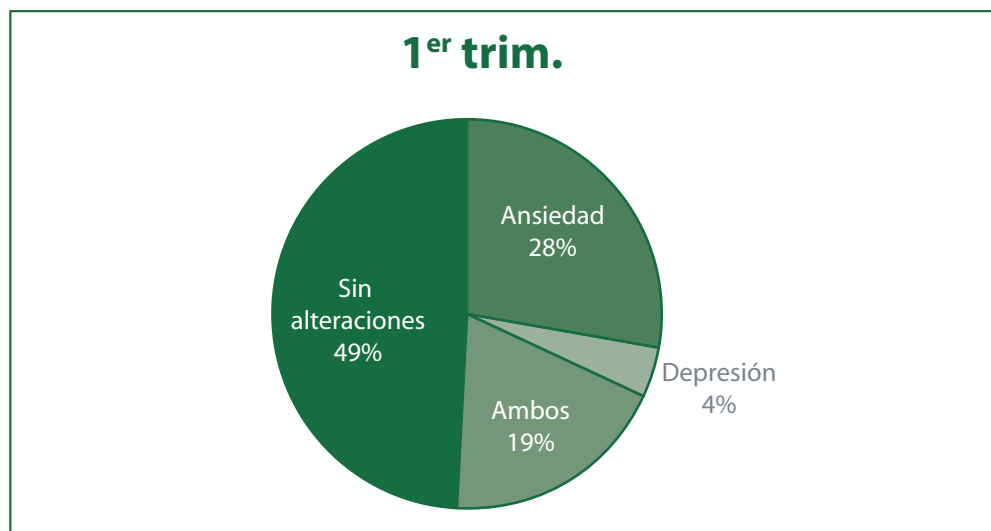


Figura 5. Incidencia de la depresión y ansiedad en la migraña.

Fuente: elaboración propia.

las mujeres presentan una incidencia mayor de depresión mientras que en la ansiedad estas diferencias no suelen ser significativas (Figura 5) con respecto a la forma episódica. En las formas crónicas la mayoría de los estudios hablan de una incidencia superior al 15%. Además, tanto la depresión como la ansiedad parecen más frecuentes en pacientes migrañosas que padecen sobrepeso<sup>9,10</sup>.

Tanto la frecuencia como la incapacidad

que produce la migraña parecen relacionados con la ansiedad y la depresión. Sin embargo, estos porcentajes son mayores que los determinados en otras enfermedades invalidantes. Por este motivo se piensa que puede haber una relación fisiopatológica o genética entre ambas entidades (Figura 6).

En algunos pacientes podría ser recomendable la realización de baterías de test para el diagnóstico de la comorbilidad.

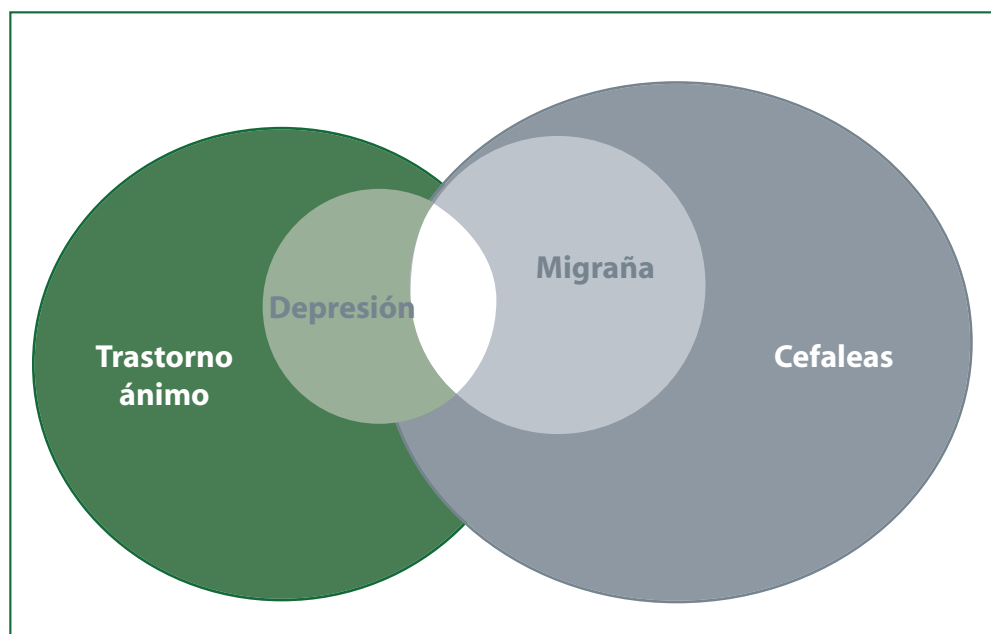


Figura 6. Relación entre migraña y depresión.

Fuente: elaboración propia.



**Tabla 5.** Antidepresivos en el tratamiento de la migraña

GRUPO TERAPÉUTICO	FÁRMACO	DOSIS
Tricíclicos	Amitriptilina	Comenzar con 5-25 mg/día, se puede aumentar 10-25 mg cada semana
	Nortriptilina	Comenzar con 25 mg y aumentar hasta 25-75 mg/día
Duales	Venlafaxina	Comenzar con 75 mg, aumentando hasta una dosis máxima de 150 mg
	Mirtazapina	15-30 mg/día
	Duloxetina	30-60 mg/día
	Nefazosona	300 mg/día
ISRS	Sertralina	No eficaz
	Fluoxetina	No eficaz
	Paroxetina	No eficaz

Fuente: elaboración propia.

## Antidepresivos, migraña y depresión

### Antidepresivos como tratamiento de la migraña (Tabla 5)

Varios fármacos antidepresivos han mostrado su eficacia como preventivos de la migraña (Tabla 6). Como hacemos de manera habitual con los preventivos, valoraremos su eficacia a los dos meses y se mantendrán un mínimo de 6.

La amitriptilina es un antidepresivo que ha demostrado su eficacia en múltiples estudios. El problema fundamental de los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina y nortriptilina) es el perfil de efectos secundarios. El aumento ponderal, la somnolencia, la sequedad de boca y las posibles arritmias, la hipotensión ortostática o las alteraciones cognitivas por el efecto colinérgico pueden limitar su uso. Cuando se utiliza como preventivo de la migraña las dosis son habitualmente más bajas que como antidepresivo (10-75 mg). Es una opción en pacientes que asocian migraña y cefalea tipo tensión, aunque los conocimientos actuales nos indican que son pocos<sup>11</sup>.

Los antidepresivos inhibidores de la serotonina y la noradrenalina (duales) se han mostrado útiles en algunos estudios. Tanto la venlafaxina, la mirtazapina o la duloxetina podrían mejorar a los pacientes con migraña; sin embargo, son necesarios nuevos estudios. El aumento ponderal es un efecto secundario que podría limitar su uso<sup>11</sup>.

La nefazosona es un potente antagonista 5-HT<sub>2</sub> y moderado recaptador de serotonina y noradrenalina que ha demostrado, a dosis de 300 mg al día, eficacia en la migraña crónica. Entre los efectos secundarios se observó cansancio, náuseas, mareo, boca seca e irritabilidad.

El resto no han sido evaluados de una manera tan consistente. Son fármacos útiles en pacientes que presenten cefalea tensional, insomnio o asocien depresión a la migraña. Otros antidepresivos como la sertralina, la paroxetina o la fluoxetina pueden ser útiles al tratar la depresión asociada a la migraña, pero su eficacia como preventivo de la migraña es dudosa<sup>11</sup>.

### Antidepresivos en la depresión del paciente con migraña

La depresión en un paciente migrañoso se debe tratar igual que la de un paciente sin cefalea. Si el paciente presenta una forma de baja frecuencia y no está indicado un tratamiento preventivo, como es obvio, trataremos la depresión con el fármaco más adecuado. Pero incluso si está indicado el tratamiento preventivo, se debe buscar el fármaco más adecuado para el perfil del paciente. Si este fármaco ha demostrado además eficacia como preventivo de la migraña se podría utilizar tratando ambas entidades. En caso contrario es mejor pautar un fármaco para la migraña y otro para la depresión, evitando interacciones entre ellos.

## Recomendaciones del tratamiento antidepresivo en la migraña (Figura 7)

Cefalea tipo tensión  
Entidad clínica (Tabla 7)

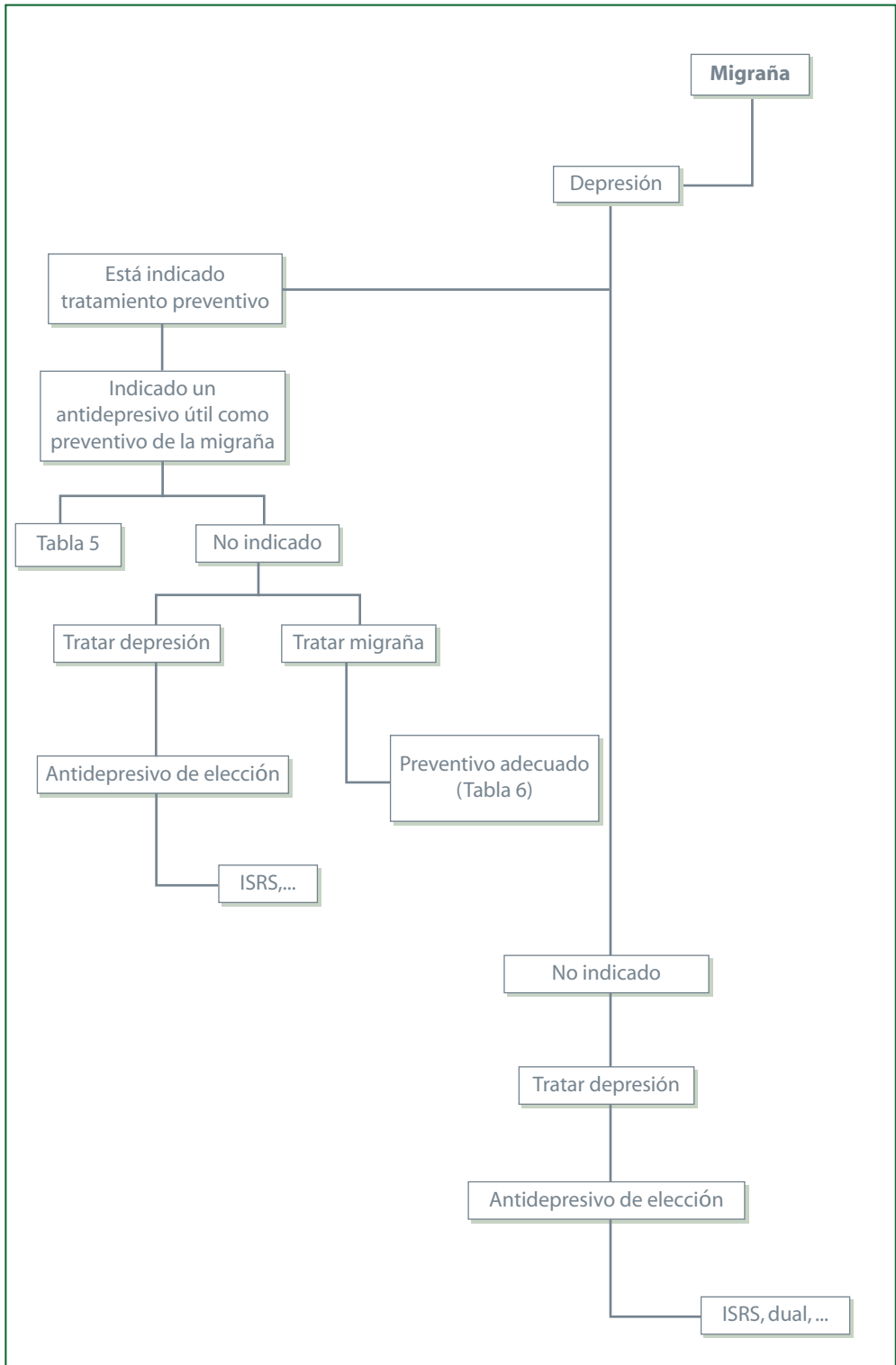


Figura 7. Planteamiento del tratamiento de la depresión en la migraña.

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 6.** Preventivos de la migraña

GRUPO TERAPÉUTICO	FÁRMACO	DOSIS
Betabloqueantes	Propranolol	Comenzar con 40 mg/día y aumentar hasta un máximo de 240 mg/día
	Nadolol	40-80 mg/día
	Atenolol	50-100 mg/día
	Nebivololol	5 mg/día
Calcio - antagonistas	Flunaracina	5-10 mg/día
Tricíclicos	Amitriptilina	Comenzar con 25-50 mg/día, se puede aumentar 10 mg cada 3 días
Otros antidepresivos	Venlafaxina	75-150 mg/día
	Mirtazapina	15-30 mg/día
Antiepilépticos	Topiramato	Comenzar con 25 mg, aumentando 25 mg cada semana hasta una dosis máxima de 100 mg
	Zonisamida	Comenzar con 25 mg, aumentando 25 mg cada semana hasta una dosis máxima de 200 mg
	Ácido valproico	400-1.000 mg/día repartido en 2 tomas
Toxina botulínica	Onabotulinumtoxina	155-195 U cada 3-6 meses
AINE	Naproxeno	500 mg/8-12 horas vo
	Ibuprofeno	400 mg/8-12 horas vo
IECA	Lisinopril	20 mg/día vo
ARA II	Candesartán	8 mg/día
Otros	Riboflavina	400 mg/día vo
	Sulfato de magnesio	500-1.500 mg/día vo
	Bloqueos anestésicos	2 cc de bupivacaína en cada GON según respuesta

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 7.** Criterios diagnósticos de la cefalea tipo tensión

CRITERIO DE TEMPORALIDAD
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cefalea tipo tensión episódica infrecuente:</b> al menos 10 episodios que ocurren menos de un día por mes (&lt; 12 días por año)</li> <li>• <b>Cefalea tipo tensión episódica frecuente:</b> al menos 10 episodios que ocurran un día o más al mes pero menos de 15 días por mes durante al menos 3 meses (≥ 12 y menos de 180 por año)</li> <li>• <b>Cefalea tipo tensión crónica:</b> la cefalea ocurre en ≥ 15 días por mes de media durante más de 3 meses (≥ 180 días al año)</li> </ul>
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La cefalea dura entre 30 minutos y 7 días</li> <li>• Tiene al menos dos de las siguientes características:             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Localización bilateral</li> <li>– No pulsátil</li> <li>– Dolor leve-moderado</li> <li>– No agravado por la actividad física rutinaria</li> </ul> </li> <li>• Cumple las dos siguientes características:             <ul style="list-style-type: none"> <li>– No náuseas ni vómitos (anorexia puede ocurrir)</li> <li>– Fotofobia o sonofobia (no ambas)</li> </ul> </li> <li>• No atribuible a otros episodios</li> </ul>

Fuente: IHS 2004.

La expresión clínica de la cefalea tipo tensión es poco específica. Suele ser un dolor bilateral, de cualidad no pulsátil y de intensidad leve o moderada, que no empeora con los esfuerzos físicos. El dolor generalmente se describe como compresivo o constrictivo y, a menudo, se compara con un peso, un casco o una banda tensa situada alrededor de la cabeza<sup>12</sup>.

La intensidad del dolor suele ser leve o moderada, siendo excepcionalmente intensa; sin embargo, la vivencia del mismo puede variar. No suele impedir las actividades de la vida diaria, aunque sí las dificulta. Puede acompañarse de fotofobia o fonofobia, pero no de ambas al mismo tiempo. Por otro lado, a diferencia de la migraña, la cefalea tipo tensión no se asocia ni con náuseas importantes ni con vómitos<sup>12</sup>.

### Depresión en la cefalea tipo tensión

Se ha observado comorbilidad psiquiátrica presente especialmente en su forma crónica donde aparece hasta en dos tercios. La más frecuente (38,5%) es la ansiedad generalizada, seguida de la depresión mayor (32,7%) y como dato importante es la cifra de ideación suicida (17,3%). La presencia de comorbilidad de patología psiquiátrica se asocia a peor pronóstico; tiende a empeorar su curso por el aumento de la frecuencia y gravedad de la cefalea y presenta menor respuesta al tratamiento farmacológico. En los niños también es importante esta asociación<sup>12</sup>.

## Antidepresivos y cefalea tipo tensión

### Antidepresivos como tratamiento de la cefalea tipo tensión (Tabla 8)

El fármaco de primera elección para el tratamiento preventivo de la cefalea de tensión

crónica es la amitriptilina, que ha demostrado su efectividad en varios estudios. Se recomienda su empleo por periodos de 6 meses. Dependiendo de cada paciente llegaremos a una dosis más baja que la antidepresiva, que ronda entre 10 y 75 mg/día. Su efecto beneficioso suele comenzar al cabo de unas 2 semanas de tratamiento, y es máximo a las 2-3 semanas. Su uso debe evitarse en pacientes con glaucoma, hipertrofia de próstata, estreñimiento importante, enfermedad hepática grave (su metabolismo es hepático) o arritmia cardíaca, particularmente en casos de bloqueo aurículo-ventricular. Los pacientes que se benefician de la amitriptilina, pero no pueden tolerar los efectos secundarios, pueden tomar nortriptilina<sup>12</sup>.

Otros antidepresivos como los tetracíclicos, la clomipramina, la mirtazapina, la maprotilina y la mianserina han sido efectivos, aunque su evidencia es mucho menor.

Los inhibidores de la recaptación de la serotonina, en general, son menos eficaces. Citalopram y sertralina han demostrado menor eficacia que los antidepresivos tricíclicos, por lo que no pueden ser recomendados en el momento actual como tratamiento de la cefalea tipo tensión, pero sí para tratar la depresión asociada<sup>12</sup>.

### Antidepresivos en la depresión del paciente con cefalea tipo tensión

Si el paciente presenta una forma episódica, y no está indicado el tratamiento preventivo, se deberá tratar con el antidepresivo más adecuado. Sin embargo, en los casos crónicos en los que debemos pautar un tratamiento, dado que la mayoría de los fármacos que han mostrado eficacia en la cefalea tipo tensión pertenecen al grupo de los antidepresivos, se debería buscar un antidepresivo con eficacia

**Tabla 8.** Antidepresivos en el tratamiento de la cefalea tipo tensión

TRICÍCLICOS	
Amitriptilina	5-75 mg/día
Nortriptilina	25-75 mg/día
Clomipramina	25-75 mg/día
TETRACÍCLICOS	
Mirtazapina	30-90 mg/día
Maprotilina	25-27 mg/día
Mianserina	30-90 mg/día
<b>ISRS</b>	No eficaz

Fuente: modificado de Porta-Etessam J et al<sup>11</sup>.

para esta patología siempre que sea posible. En los casos que no se puede o no esté indicado un antidepresivo de este grupo para tratar la depresión se debe tener especial cuidado con las interacciones.

**Recomendaciones del tratamiento antidepresivo en la cefalea tipo tensión (Figura 8)**

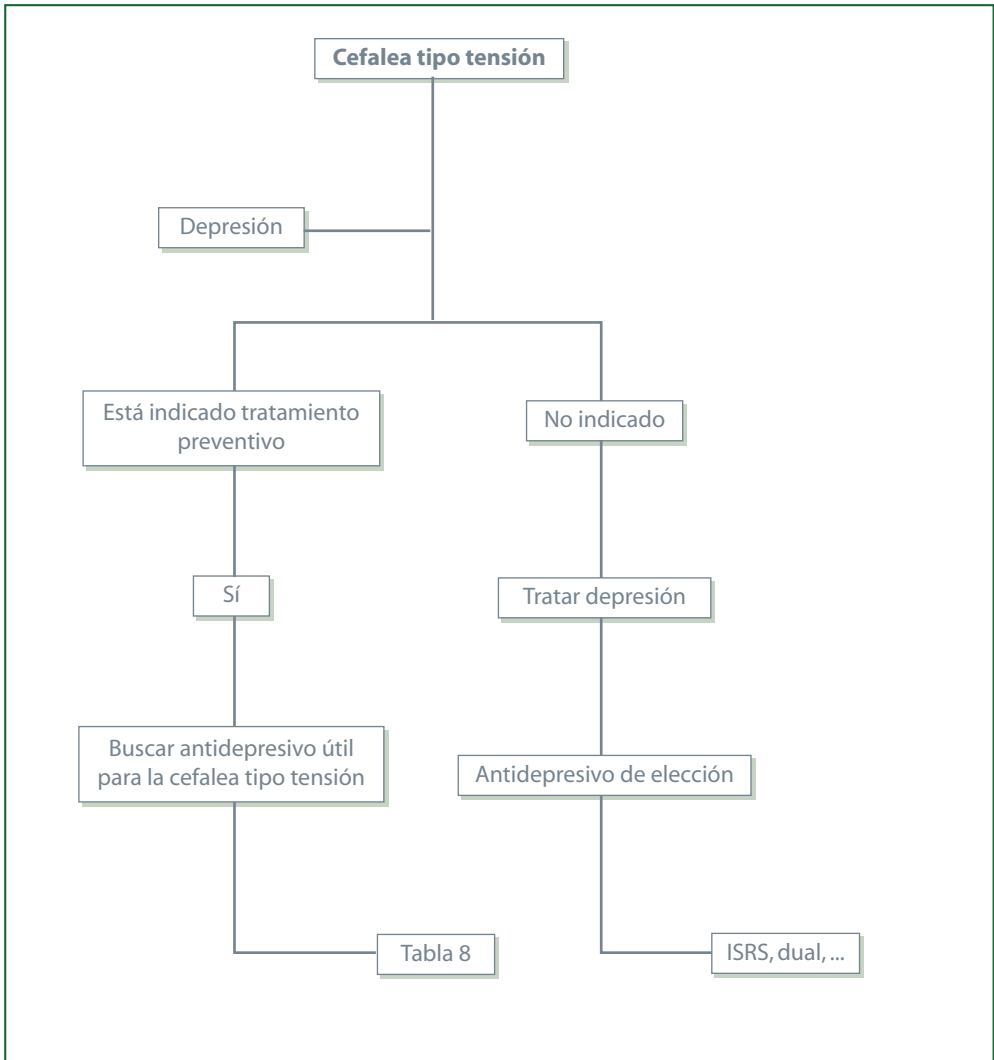


Figura 8. Planteamiento del tratamiento de la depresión en la cefalea tipo tensión.

Fuente: elaboración propia.

## Bibliografía

---

1. Robinson RG, Spalletta G. Poststroke depression: a review. *Canadian J Psychiatry*. 2010;55(6):341-9.
2. Hackett ML, Anderson CS, House A, Xia J. Interventions for treating depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;4:1-90.
3. Hackett ML, Anderson CS, House A, Halteh C. Interventions for preventing depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;3:1-77.
4. Yi ZM, Liu F, Zhai D. Fluoxetine for the prophylaxis of poststroke depression in patients with stroke: a meta-analysis. *Int J Clin Practice*. 2010;64(9):1310-7.
5. Almeida OP, Marsh K, Alfonso H, Flicker L, Davis TME, Hankey GJ. B-vitamins reduce the long-term risk of depression after stroke: the VITATOPS-DEP trial. *Ann Neurol*. 2010;68(4):503-10.
6. Niedermaier N, Bohrer E, Schulte K, Schlattmann P, Heuser I. Prevention and treatment of poststroke depression with mirtazapine in patients with acute stroke. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(12):1619-23.
7. Mikami K, Jorge RE, Moser DJ, Arndt S, Jang M, Solodkin A, et al. Increased frequency of first-episode poststroke depression after discontinuation of escitalopram. *Stroke*. 2011;42:3281-3.
8. Antonaci F, Nappi G, Galli F, Manzoni GC, Calabresi P, Costa A. Migraine and psychiatric comorbidity: a review of clinical findings. *J Headache Pain*. 2011;12:115-25.
9. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders. 2 ed. *Cephalalgia*. 2004; 24: 1-160.
10. Moschiano F, D'Amico D, Canavero I, Pan I, Micieli G, Bussone G. Migraine and depression: common pathogenetic and therapeutic ground? *Neurol Sci*. 2011;Suppl 1:S85-8.
11. Porta-Etessam J, Aguirre Sánchez JJ, Cuadrado ML, Gago AB, González menacho J, Rey A. Cefalea tensional. En: DiazInsa (Ed). *Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de las cefaleas*. Thomson Reuters. Barcelona 2011. pp. 77-98.
12. Porta-Etessam J. Tratamiento preventivo de la migraña. En: Mederer S (Ed). *XI Curso nacional del Cefaleas*. Madrid: Ergon; 2006. pp. 109-16.

