

Un estudio prospectivo de predictores de depresión postictus

A. Carota^{1,3}, MD; A. Berney^{2,4}, MD; S. Aybeck¹, MD; G. Iaria³, PhD; F. Staub¹;
F. Ghika-Schmid¹, MD; L. Annable⁴, Dip Stat; P. Guex², MD, y J. Bogousslavsky¹, MD

Departments of ¹Neurology and ²Psychiatry, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausana, Suiza;

³Neuropsychology Research Center, I.R.C.C.S. Fondazione Santa Lucia and Psychology Department, "La Sapienza" University, Roma, Italia, y ⁴Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

Objetivo: Investigar la asociación entre conducta depresiva incipiente tras un accidente cerebrovascular y aparición de depresión postictus (DPI) en las evaluaciones de seguimiento a los 3 y 12 meses.

Métodos: El estudio incluyó de forma prospectiva a 273 pacientes con un primer ictus isquémico único no complicado. En la unidad de ictus, las enfermeras registraron episodios de llanto, tristeza manifiesta y apatía a diario empleando un método observacional para incluir a los pacientes con déficits de comprensión. Se utilizó el Barthel Index para evaluar la discapacidad. La evaluación de seguimiento a los 3 y 12 meses incluía una evaluación psiquiátrica basada en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, cuarta edición.

Resultados: Se observó llanto (19,8 %), tristeza manifiesta (50,5 %) y apatía (47,6 %). De los pacientes en los que se observó llanto, cuatro presentaron llanto patológico; 19, labilidad emocional o emocionalismo, y 12, reacciones catastrofistas. El llanto y la tristeza manifiesta, pero no la apatía, estaban asociados con una experiencia subjetiva de depresión ($p < 0,05$). Treinta de 52 (58 %) pacientes presentaron llanto; 12 de 19 (63 %) pacientes con labilidad emocional y 5 de 12 (41 %) pacientes con reacciones catastróficas desarrollaron DPI a lo largo del primer año. Un análisis de regresión logística múltiple demostró que solamente la discapacidad funcional grave (*odds ratio* (OR): 4,31; intervalo de confianza (IC) del 95 %: 2,41-7,69), las conductas de llanto (OR: 2,66; IC del 95 %: 1,35-5,27) y una edad inferior a 68 años (OR: 2,32; IC del 95 %: 1,30-4,13) eran predictores del desarrollo posterior de DPI (13 % de la varianza).

Conclusiones: En la unidad de ictus, el llanto y la tristeza manifiesta son indicadores más fiables del estado de ánimo deprimido que la apatía. En pacientes con un primer ictus, las conductas de llanto poco después del ictus, una edad joven y una discapacidad grave son predictores de la aparición de DPI en el primer año posterior al ictus.

En cualquier intervalo después de la aparición de un ictus, la prevalencia de depresión postictus (DPI) es elevada (20-65%)¹, y su presencia tiene un impacto negativo sobre la recuperación motora², la recuperación cognitiva³ y la mortalidad⁴.

Durante las últimas tres décadas, una gran serie de estudios casos-controles y de cohorte han investigado el vínculo entre la DPI y la disfunción cerebral regional, pero han producido resultados contradictorios. Algunos de ellos probablemente se deban a las diferencias en los instrumentos de diagnóstico, el período de observación y la parcialidad de la selección, como la exclusión de pacientes con déficits afásicos⁵. Continúa siendo motivo de debate si la localización del ictus es un predictor clínico significativo de la DPI^{6,7}.

En los primeros días tras la aparición del ictus, los mecanismos relacionados con la lesión, como el edema y el lado y la localización de la lesión, son responsables de la expresión y la gravedad de los déficits neurológicos y cognitivos, mientras que durante las semanas y meses siguientes, el aprendizaje y la plasticidad cerebral reducen los síntomas y favorecen la recuperación funcional. El papel de los factores incipientes y tardíos en las consecuencias del ictus han sido investigados en síndromes cognitivos, como afasia y negligencia^{8,9}, pero continúa apenas explorado para la DPI. Las dificultades de un análisis de este tipo se deben a la elevada variabilidad interindividual en la expresión de los signos depresivos, con la posibilidad de diversos subgrupos de síndromes DPI de los criterios de diagnóstico para la depresión del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, cuarta edición (DSM-IV). Otros factores psicológicos, como la pérdida de autoestima o logros familiares y profesionales, que no están directamente relacionados con la disfunción cerebral, también influyen en el desarrollo de la DPI¹⁰.

En este estudio, investigamos el vínculo entre el desarrollo de DPI en el primer año tras la aparición del ictus y localización de la lesión, cambios cognitivos y conductas afectivas exhibidas duran-

te los primeros días tras un ictus sin complicaciones. Hemos planteado la hipótesis de que la conducta depresiva observada durante los primeros días posteriores al ictus, cuando las características relacionadas con la lesión son más relevantes para los síntomas, podrían estar determinadas por factores neurobiológicos también implicados en la patogénesis de la DPI y, por lo tanto, podrían predecir la aparición de la DPI. Para probar esta hipótesis, utilizamos un método observacional para cuantificar el llanto, la tristeza manifiesta y la apatía asociados al ictus, todos ellos considerados signos depresivos en cuestionarios estandarizados de depresión, y evaluamos prospectivamente a los pacientes a los 3 y 12 meses para valorar la presencia de DPI.

Métodos

Los criterios de inclusión fueron la presencia de un primer ictus y aparición del ictus 48 horas antes del ingreso en la unidad de ictus del Hospital Universitario de Lausana (Suiza). En este hospital, todos los pacientes con ictus agudo son ingresados en la unidad de ictus, con la excepción de aquellos pacientes que presentan complicaciones médicas que requieran intervenciones específicas en una unidad de cuidados intensivos general.

En la unidad de ictus, se registraron los datos demográficos y familiares, los antecedentes psiquiátricos (incluyendo depresión, ansiedad y psicosis), el tratamiento con fármacos psicotrópicos, los factores de riesgo vascular y los hallazgos clínicos empleando los criterios del Lausanne Stroke Registry¹¹. La discapacidad se midió con el Barthel Index (BI)¹². En todos los casos se realizó una tomografía computarizada (TC) o una resonancia magnética (RM) cerebral en los tres días posteriores a la aparición del ictus.

Mediante el uso de patrones estandarizados¹³, caracterizamos la localización de la lesión como territorio de la arteria cerebral anterior (ACA), te-

territorio de la arteria cerebral media (ACM) completo, territorio de la rama de la ACM anterior, territorio de la rama de la ACM posterior, regiones subcorticales (incluyendo ganglios basales, cápsula interna, centro semioval y corona radiada), territorio de la arteria cerebral posterior (ACP) completo, territorio de la ACP superficial (lóbulo occipital y temporal), áreas corticales marginales, tálamo, cerebelo y tallo cerebral.

Para la evaluación conductual, utilizamos el Emotion Behavior Index Form (EBIF), que consta de varios ítems y se describe con detalle en otro punto^{14,15}. El EBIF fue completado a diario por las enfermeras de la unidad de ictus basándose en la observación general de los pacientes (expresiones faciales, gestos, conductas y conversaciones). Elegimos un método observacional para incluir en el análisis a pacientes con déficits de comprensión graves u otros déficits cognitivos que afectan a la fiabilidad de las entrevistas verbales. Las enfermeras rellenaron el formulario al final de su turno de 12 horas. En este estudio, analizamos solamente subítems seleccionados del EBIF potencialmente relacionados con depresión, como el llanto, la tristeza manifiesta y la apatía. La definición utilizada para llanto fue derramar lágrimas o sollozar; la definición para tristeza manifiesta fue que el paciente se mostrara visiblemente triste, infeliz o apesadumbrado; y la definición para apatía fue la ausencia de deseo o emoción en respuesta a los estímulos medioambientales.

No evaluamos las alteraciones vegetativas (fatiga, trastornos del sueño y pérdida de apetito), que en un ictus agudo pueden ser la consecuencia directa del ictus más que de cambios en el estado de ánimo. No consideramos otros criterios de depresión del DSM-IV, como la ideación suicida, sentimientos de culpa y una reducción en la capacidad de pensar, ya que requieren entrevistas verbales. Elegimos los síntomas principales del DSM-IV para la depresión, que tienen correlatos conductuales (estado de ánimo deprimido la mayor parte del día correspondiente a tristeza manifiesta y llanto repetido, y un notable descenso del interés o el placer correspondiente a apatía).

Durante la estancia del paciente en la unidad de ictus (rango 1-4 días), las enfermeras registraron la conducta de los pacientes como ausente (puntuación = 0) o presente (puntuación = 1) si la conducta se observaba repetidamente a lo largo de todo el día o, en el caso del llanto, más de dos veces al día. Para cada paciente, se obtuvo una sola puntuación para cada conducta dividiendo la puntuación total (0 a 4) entre el número de días de observación en la unidad de ictus (1 a 4). Consideramos una conducta como presente si se observaba como mínimo la mitad del tiempo (puntuación final, $\geq 0,5$).

La fiabilidad entre calificadores del cuestionario fue analizada en el mismo entorno (la unidad de ictus) en una muestra independiente de 35 pacientes con posterioridad al ictus y obtuvo un coeficiente $> 0,7$ ¹⁵.

La evaluación de la afasia consistió en emisiones orales verbales espontáneas y cronometradas, el Boston Naming Test y dos ítems (repetición y comprensión) del Mini-Mental State Examination. Los pacientes con rendimiento normal en estas tareas fueron clasificados como no afásicos. El deterioro de la capacidad de nombrar y la fluidez oral cronometrada, no causada por otros déficits que no fueran fallos lingüísticos, era necesaria para el diagnóstico de afasia. Una puntuación inferior a 30 en el Token Test categorizaba el déficit de comprensión como grave. Los pacientes sin afasia eran evaluados a nivel clínico por si presentaban negligencia (tareas de cancelación) y anosognosia ante la hemiparesia según los criterios establecidos¹⁶.

A los pacientes sin déficits de comprensión graves se les preguntó si se sentían deprimidos (respuesta: sí o no).

Investigamos específicamente llanto patológico (desencadenado por estímulos emocionalmente neutros y no correspondientes a afecto subjetivo), reacciones catastróficas (presencia de al menos tres de los factores de reacción de ansiedad—llanto, agresividad, rechazo y desplazamiento—cuando el paciente se enfrentaba a una tarea que era incapaz de realizar) y labilidad emocional o emocionalismo ante el llanto (llanto sin aviso o casi

sin aviso en respuesta a un estímulo significativo con correspondencia de afecto). Estos estados fueron diagnosticados a nivel clínico cuando se observaron repetidamente (más de dos veces) durante el día.

A los 3 y 12 meses, se consideraba el diagnóstico de DPI sobre la base de los criterios del DSM-IV tras una entrevista estandarizada del paciente y después de completar la Hamilton Depression Rating Scale (HDRS).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Transformamos la edad y la puntuación del BI en variables de orden de rango binomial dicotomizando los valores en el valor de mediana (valor de mediana del BI, 80; valor de mediana de la edad, 68). Se utilizó la prueba de χ^2 de independencia para tablas de contingencia de 2×2 para asociaciones entre variables dominantes (p. ej., depresión, afasia y sexo) y variables de orden de rango binomial (p. ej., llanto, tristeza manifiesta y apatía). En el marco de las diferentes categorías clínicas, sólo se evaluaron grupos de ≥ 20 pacientes. Para el control de múltiples pruebas, aplicamos la corrección de Bonferroni a fin de establecer el error general de tipo 1 para el grupo de pruebas en cada tabla hasta 0,05.

Se utilizó un análisis de regresión logística múltiple con inclusión escalonada hacia delante de variables para investigar la asociación entre las variables medidas en la unidad de ictus y el desarrollo de DPI en el año posterior al ingreso. El umbral para la entrada de variables en el modelo se estableció en $p < 0,05$. Las variables consideradas significativamente asociadas ($p < 0,05$) a la DPI mediante un análisis de variable única se introdujeron posteriormente en el modelo de regresión logística múltiple.

Todas las pruebas fueron de dos vías y realizadas con el programa informático STATA/SE 8 (Stata Corporation, College Station, Texas, Estados Unidos) para Windows (Microsoft, Redmond, Washington, Estados Unidos).

Resultados

El estudio incluyó prospectivamente a 326 pacientes ingresados en la unidad de ictus entre enero de 1995 y diciembre de 1999.

Para evitar los factores de confusión en el análisis de los datos conductuales y el papel de la lesión, se excluyó de forma retrospectiva a 53 pacientes en quienes las observaciones conductuales eran de importancia incierta y la localización del ictus no era evaluable de acuerdo a los territorios vasculares. Las razones específicas para la exclusión incluían una estancia en la unidad de ictus limitada a un día ($n = 9$), vigilancia deteriorada o estado de confusión o *delirium* o crisis epiléptica ($n = 6$), complicaciones o enfermedades sistémicas (enfermedad infecciosa o cáncer; $n = 4$), enfermedad de Parkinson concomitante ($n = 2$), lesiones múltiples o bilaterales ($n = 8$), ictus hemorrágico ($n = 17$), leucoaraiosis de grado ≥ 3 según los criterios de Fazekas¹⁷ ($n = 3$), dependencia del alcohol ($n = 2$) y pérdida de autonomía antes del ictus ($n = 2$).

La muestra restante, que constaba de 273 pacientes (145 hombres [53 %] y 128 mujeres [47 %]; media de edad ± 1 desviación estándar [SD]: $64,4 \pm 15,9$ años; rango de edad: 19-90 años), con un primer ictus isquémico, se utilizó para el análisis posterior. La duración de la estancia en la unidad de ictus fue de dos días para 29 pacientes, tres días para 66 pacientes y cuatro días para 178 pacientes. Veinticuatro pacientes (9 %) fueron tratados con fármacos psicotrópicos antes de su ingreso y, entre ellos, ocho estaban recibiendo fármacos antidepressivos.

Cincuenta y nueve (21,6 %) pacientes tenían déficits de comprensión graves que imposibilitaron las entrevistas orales. En el momento del ingreso, la puntuación en el BI era de 80 ± 20 (media ± 1 DE).

En la evaluación de seguimiento a los 3 y 12 meses, logramos evaluar a 246 pacientes (90 % de la muestra total), porque cinco pacientes murieron

antes de tres meses, 15 no acudieron y siete tenían déficit de comprensión grave que afectaba a la fiabilidad de los datos. Los pacientes no examinados en la evaluación de seguimiento ($n = 27$) eran mayores (media de edad \pm DE: $69,5 \pm 15$ años) y presentaban un deterioro físico grave en el momento del ingreso (BI: $76,2 \pm 17,4$).

CONDUCTAS EN LA UNIDAD DE ICTUS

El llanto se consideró significativo en 54 (19,8 %) pacientes; la tristeza manifiesta, en 138 (50,5 %), y la apatía, en 130 (48 %). La prevalencia de estas conductas podría haberse visto ligeramente modificada por la presencia de 24 pacientes (9 %) tratados con fármacos psicotrópicos antes del ingreso. La prueba de χ^2 de independencia reveló una asociación entre la aparición de llanto y tristeza manifiesta (χ^2 de Pearson: 56,36; grados de libertad [gl] = 1; $p < 0,001$). En cambio, no había asociación entre la aparición de llanto y apatía (χ^2 de Pearson: 0,68; gl = 1; $p = 0,41$) o entre la aparición de tristeza manifiesta y apatía (χ^2 de Pearson: 2,32; gl = 1; $p = 0,128$).

Constatamos asociaciones ($p < 0,05$, aplicada la corrección de Bonferroni) entre la aparición de llanto y las variables sexo femenino (χ^2 de Pearson: 14,91; p nominal $< 0,001$), sentimientos subjetivos de depresión (en pacientes sin fallo en la comprensión; χ^2 de Pearson: 23,58; p nominal $< 0,001$) y afasia (χ^2 de Pearson: 8,84; p nominal = 0,003). El análisis de χ^2 no reveló asociaciones significativas entre localización del ictus y las conductas observadas, pero podían distinguirse algunas tendencias no significativas. El llanto y la tristeza manifiesta eran frecuentes en pacientes con una lesión en el territorio de la rama anterior de la ACM superficial izquierda, todo el territorio de la ACM izquierda o el tálamo izquierdo en comparación con las regiones correspondientes del hemisferio derecho. Esta relación se invirtió para el hemisferio derecho e izquierdo en el caso de una lesión en la división posterior de la ACM. En 7 de 34 pacientes con anosognosia para

la hemiparesia se observó repetidamente llanto pese a negar formalmente los sentimientos de depresión.

En el grupo de pacientes en que se observó llanto ($n = 54$), identificamos cuatro con llanto y risa patológicos (todos ellos con ictus en la región paramediana del basis pontis), 19 con emocionalismo con llanto (ocho con ictus en el hemisferio derecho [uno en el territorio de la ACA, dos en el territorio de la ACM anterior, tres en el territorio de la ACM posterior y dos con localización subcortical] y 11 con ictus en el hemisferio derecho [cinco en el territorio completo de la ACM, uno en el territorio de la ACM posterior, uno en el territorio superficial de la ACP, dos en áreas marginales y uno en el tálamo]). Todos los pacientes con reacciones catastróficas tenían afasia no fluida, lo que explica parcialmente la asociación observada entre llanto y afasia. Describimos con más detalle las características clínicas de los pacientes con reacciones catastróficas en esta población en una publicación anterior¹⁸. No hallamos correlaciones para pacientes que presentaban llanto cuando los pacientes con llanto patológico, reacciones catastróficas y emocionalismo fueron excluidos de este grupo.

DPI EN LA EVALUACIÓN DE SEGUIMIENTO A LOS 3 Y 12 MESES

Según los criterios del DSM-IV, la prevalencia de depresión mayor fue de 11 % ($n = 26$) a los tres meses y de 6 % ($n = 14$) a los 12 meses. La prevalencia de depresión menor fue de 23 % ($n = 56$) a los tres meses y de 18 % a los 12 meses. A 45 pacientes se les diagnosticó DPI a los tres meses, mientras que 13 nuevos casos de DPI fueron identificados a los 12 meses.

No había diferencias significativas en las características demográficas o clínicas del perfil en la HDRS entre los pacientes a los que se diagnosticó DPI a los tres meses y los que recibieron el diagnóstico a los 12 meses. Para identificar los predictores incipientes para el desarrollo de DPI poste-

rior, combinamos los pacientes con un diagnóstico de depresión a los 3 y 12 meses en una sola categoría de DPI. Quince de 58 pacientes del grupo de DPI ya comenzaron un tratamiento farmacológico para la depresión antes de las visitas de seguimiento. De igual forma, 14 de 188 pacientes del grupo no-DPI ya habían sido tratados con fármacos anti-depresivos. No incluimos a estos últimos pacientes en el grupo de DPI porque no cumplían los criterios DSM-IV en el momento de las visitas de seguimiento.

Constatamos asociaciones ($p < 0,05$, aplicada la corrección de Bonferroni) entre DPI y gravedad de la discapacidad (medida según la BI), conducta llorosa, tristeza manifiesta, afasia y deterioro de la comprensión. Cinco de 12 pacientes (41 %) con reacciones catastróficas y 12 de 19 pacientes (63 %) con emocionalismo desarrollaron DPI.

Considerando el grupo en su conjunto, ningún lado específico de la lesión (hemisferio izquierdo o derecho) ni ninguna localización de lesión estaban significativamente asociados con la DPI, aunque el desarrollo de la DPI estaba asociado con más frecuencia con ictus en el territorio de la ACM anterior izquierda que en el de la derecha.

No se hallaron diferencias significativas en las variables examinadas entre pacientes con depresión menor y mayor.

PREDICTORES INCIPIENTES DE DPI: ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

En el análisis de regresión logística múltiple escalonado que predice la aparición de DPI basándose en una selección hacia delante del subgrupo de variables explicativa asociadas ($p < 0,05$) a la DPI en análisis univariantes (llanto, tristeza manifiesta, apatía, BI, afasia, deterioro grave de la comprensión y localización en el territorio ACM izquierdo y supratentorial), los resultados demostraron que una puntuación BI baja (*odds ratio* [OR]: 4,31; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 2,4-7,69; $p < 0,001$), ser menor de 68 años (OR: 2,32; IC del 95 %: 1,30-4,13; $p = 0,004$) y llanto (OR: 2,66;

IC del 95 %: 1,35-5,27; $p = 0,005$) en los primeros días tras la aparición del ictus eran predictores independientes del posterior desarrollo de la DPI. La proporción de la varianza explicada por el modelo de efectos fijos fue de 13,3 %.

Discusión

Las enfermeras que registraron las conductas continuas observadas durante todo el día, una ventaja frente a exámenes aislados, completaron un cuestionario observacional simple.

Utilizando esta metodología, descubrimos que el llanto, la tristeza manifiesta y los sentimientos subjetivos de depresión estaban desvinculados de la apatía en la fase aguda del ictus, un hallazgo que contrasta con el de ciertos estudios que indican que la apatía es un sello distintivo clínico de la depresión vascular¹⁹. Otros estudios realizados en pacientes con ictus²⁰ o enfermedades neurodegenerativas²¹ constataron una desvinculación similar entre apatía y depresión.

Descubrimos que el llanto se expresaba más en mujeres que en hombres, una diferencia relacionada con el sexo que también se da en individuos con depresión funcional²² o sujetos sanos de culturas diferentes²³.

Observamos una asociación entre conductas depresivas y experiencia subjetiva de la depresión. Muchos pacientes en los que se observó tristeza manifiesta (48/99; 48 %) negaban estar deprimidos cuando se les preguntaba directamente. Los posibles motivos podrían ser psicológicos (orgullo, mecanismos de defensa y miedo a la discriminación); sin embargo, la desvinculación era especialmente sorprendente en siete pacientes con anosognosia para la hemiparesia. Este hallazgo, también constatado por otros autores²⁴, sugiere la existencia de una «anosognosia de la depresión» e indica la importancia de la recogida de datos continua en pacientes con ictus agudo.

Otra característica de este estudio fue la valoración conductual en la unidad de ictus. Pese a la posible interferencia de este ajuste no experimental con la parcialidad y demostración conductual causadas por otras consecuencias del ictus (como fatiga y trastornos del sueño o alimentarios), constatamos que las conductas de llanto constituían un signo depresivo fiable en pacientes con ictus agudo.

El llanto podía clasificarse como llanto patológico, reacción catastrófica o emocionalismo en la mayoría (64,8 %) de los pacientes en los que se observó llanto repetidamente.

Todas estas complicaciones suelen considerarse trastornos de expresión o control emocional más que alteraciones primarias de los sentimientos²⁵. Adoptamos los siguientes criterios operacionales para identificarlos. En el caso del llanto patológico, el estímulo desencadenante tenía poco o ningún valor emocional y no inducía la experiencia subjetiva de tristeza. En el caso del emocionalismo, el estímulo desencadenante era coherente (triste) con la conducta (llanto) y estaba asociado a un afecto correspondiente (tristeza), pero su valencia emocional era mínima y los pacientes parecían incapaces de controlar el llanto, lo cual seguramente habrían hecho antes del ictus en contextos sociales. En el caso de las reacciones catastróficas, el llanto o las reacciones de retraimiento fueron desencadenados por la exposición a una tarea que resultó imposible debido a los déficits (mover el brazo hemipléjico o escribir en el caso de la afasia).

A pesar de la arbitrariedad potencial para distinguir estos trastornos de llanto «normal», especialmente en pacientes con déficits cognitivos graves, nuestro estudio demuestra que las conductas de llanto, fácilmente detectables, tienen valor clínico en un contexto de ictus agudo. Hallamos que predecían el posterior desarrollo de DPI porque el 38 % del grupo completo de pacientes en los que se observó llanto, el 41 % de los pacientes con reacciones catastróficas y el 63 % de los pacientes con emocionalismo desarrollaron DPI en el año posterior al ictus.

La fisiopatología del llanto continúa siendo incierta. La teoría de Wilson²⁶ sugiere la participación de dos sistemas corticales conectados por tractos corticoespinales hasta el núcleo del tallo cerebral, que son efectores de los actos motores del llanto. Uno, localizado en el lóbulo frontal y en la corteza motora, ejerce cierto control volitivo, mientras que el otro, probablemente dentro del sistema límbico, procesa la valencia emocional de la producción de estímulos. La aparición de conductas de llanto anormales puede ser el resultado de un desequilibrio entre los dos sistemas y, por lo tanto, puede darse incluso en lesiones unilaterales. Basándose en un estudio de un solo caso en el que se planteó la hipótesis de una desaferentación del cerebelo, algunos autores²⁷ sugirieron como alternativa la participación del cerebelo medio en la adaptación de la risa y el llanto al valor cognitivo, emocional y social del estímulo situacional.

En nuestro estudio, los cuatro pacientes con llanto patológico presentaron infarto en el *basis pontis* y a lo largo de las vías corticobulbares, hecho también constatado en otros estudios^{28,29}, mientras que ninguno tenía lesiones en el cerebelo. En el caso del llanto patológico, es probable que el control inhibitorio sea liberado en el nivel inferior del sistema, porque parece ser independiente de la valencia emocional de la producción de estímulos y la experiencia subjetiva en afectos. Ninguno de estos cuatro pacientes con llanto patológico desarrolló DPI. Los pacientes con esclerosis múltiple presentan la misma asociación de llanto patológico consecuente a trastornos del estado de ánimo³⁰. En el caso del emocionalismo, el control inhibitorio sobre el llanto debería ser defectuoso a un nivel superior en regiones implicadas en estados de ánimo, emocionales y afectivos, porque la conducta liberada encaja con la valencia emocional del estímulo y afecto interno (tristeza). Estas regiones, entre las que se incluyen las zonas límbica y paralímbica y conexiones subcorticales ampliamente distribuidas, no solapan los territorios vasculares. Los estudios de neuroimagen funcionales muestran de forma invariable que la inducción de tristeza con paradigmas emocionales

activa la corteza cingulada anterior y la insula (véase Phan y cols.³¹). Estas regiones resultan dañadas raras veces y de forma selectiva por el ictus isquémico, pero sus proyecciones recíprocas al estriado límbico, la amígdala y otras zonas paralímbicas con frecuencia se ven afectadas en ictus de gran magnitud.

Así pues, no resulta sorprendente que en este estudio no descubriéramos una localización específica del ictus para el emocionalismo. Este hallazgo negativo en términos de localización anatómica está de acuerdo con la distribución heterogénea de la lesión observada en estudios anteriores^{28,29,32,33} y podría explicarse, en parte, por las diferencias en los criterios de diagnóstico adoptados para el emocionalismo. La distinción que hicimos entre emocionalismo y llanto patológico basada en la congruencia entre la producción de estímulos y los afectos internos podría explicar la ausencia de una asociación entre lesiones subtentoriales y cerebelosas y el emocionalismo en nuestro estudio.

La correlación de reacciones catastróficas con lesiones en el hemisferio izquierdo o afasia, un hallazgo observado en estudios anteriores^{34,35}, fue sorprendente. De los 12 pacientes con reacciones catastróficas, seis tenían una lesión que afectaba a la zona insular (véase Carlota y cols.¹⁸ para detalles anatómicos), una región que está muy conectada con la amígdala y las regiones paralímbicas. Estos datos sustentan la participación del hemisferio límbico izquierdo en la regulación, en condiciones fisiológicas, de conductas sociales dirigidas emocionalmente³⁶ y el cambio, en caso de lesión, a un modo límbico derecho de procesado emocional que favorezca las conductas destructivas o «paleológicas»³⁷.

Aunque puede sospecharse de factores psicológicos, sugerimos que la asociación de emocionalismo y reacciones catastróficas con el desarrollo de DPI, constatada en otros estudios^{25,29,35}, puede explicarse preferiblemente en términos de mecanismos neurobiológicos. El emocionalismo y las reacciones catastróficas parecen ser reflejos anormales en lugar de respuestas conscientes, tienen un carácter estereotipado y son evocados por un

estímulo específico. Su aparición durante la fase aguda del ictus, cuando los efectos relacionados con la lesión (edema e hipoperfusión) provocan la máxima gravedad de los síntomas, es otro argumento para una asociación directa con el daño cerebral. Esto se ve respaldado, hasta cierto punto, por el probado efecto terapéutico de los fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina sobre el emocionalismo^{38,39} y la DPI^{40,41}.

En este estudio, también hallamos que la discapacidad funcional grave y una edad inferior a 68 años son predictores independientes de DPI en el primer año tras el ictus.

La correlación entre la gravedad de la discapacidad en momento basal y el desarrollo de DPI y síntomas depresivos es la correlación más sólida hallada en estudios de cohorte hospitalarios prospectivos^{42,43} y otros estudios clínicos⁴⁴. En general, la gravedad del déficit neurológico en la aparición del ictus puede considerarse el predictor más importante del resultado funcional después del ictus⁴⁵. La discapacidad grave puede estar causada por grandes ictus, que probablemente afecten más a regiones implicadas en el procesado del estado de ánimo. En cambio, los sujetos más discapacitados pueden estar más preocupados por las consecuencias sociales del ictus.

En algunos estudios⁴⁶, pero no en otros^{47,48}, se ha descubierto una asociación entre edad más joven y la aparición de síntomas depresivos. En nuestro estudio, la avanzada edad de los pacientes perdidos en la evaluación de seguimiento podría ser un posible sesgo para dicho hallazgo.

Aunque las conductas de llanto, la gravedad de la discapacidad y una edad joven expliquen una parte menor (13,3 %) de la varianza total del modelo, estas variables resultaron ser clínicamente más significativas que la localización del ictus como factores de riesgo de DPI. El papel de la localización de la lesión sobre la patogénesis de la DPI todavía puede identificarse en estudios prospectivos con cohortes muy grandes (miles de pacientes), junto con análisis concurrentes en los que participan múltiples factores biológicos, psicológicos y clínicos. Los estudios futuros pueden usar

métodos de neuroimagen innovadores, como la morfometría basada en vóxeles⁴⁹ y las imágenes con tensor de difusión⁵⁰, y considerar otros modelos de relaciones cerebro-conducta⁵¹ en lugar de agrupar a los pacientes según la localización de la lesión.

A pesar de los estrictos criterios de exclusión, nuestro estudio no está libre de algunos escollos metodológicos, que probablemente explican algunos hallazgos negativos. No evaluamos de forma específica el papel de la fatigabilidad, la motivación, la ansiedad, los trastornos de personalidad y

factores cognitivos generales, como déficits de memoria y atención, y la velocidad mental. Teniendo en cuenta estos límites, nuestros hallazgos apuntan hacia las conductas de llanto incipientes y la gravedad de la discapacidad como predictores clínicos útiles del desarrollo de DPI tras un primer ictus. Aunque un origen multideterminado interactivo de los factores psicológicos y los efectos de lesiones vasculares son modelos útiles para conceptualizar la DPI, futuras investigaciones centradas en conductas de llanto pueden aportar un mejor entendimiento de la neurobiología de la DPI.

Referencias bibliográficas

- Carota A, Bogousslavsky J. Poststroke depression. *Adv Neurol* 2003;92:435-445.
- Gainotti G, Antonucci G, Marra C, Paolucci S. Relation between depression after stroke, antidepressant therapy, and functional recovery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:258-261.
- Lenze EJ, Rogers JC, Martire LM, et al. The association of late-life depression and anxiety "with physical disability: a review of the literature and prospects for future research. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001;9:113-135.
- Morris PL, Robinson RG, Andrzejewski P, et al. Association of depression with 10-year poststroke mortality. *Am J Psychiatry* 1993;150:124-129.
- Gainotti G, Azzoni A, Gasparini F, et al. Relation of lesion location to verbal and nonverbal mood measures in stroke patients. *Stroke* 1997;28:2145-2149.
- Carson AJ, MacHale S, Allen K, et al. Depression after stroke and lesion location: a systematic review. *Lancet* 2000;356:122-126.
- Bhagal SK, Teasell R, Foley N, Speechley M. Lesion location and poststroke depression: systematic review of the methodological limitations in the literature. *Stroke* 2004;35:794-802.
- Ferro JM, Mariano G, Madureira S. Recovery from aphasia and neglect. *Cerebrovasc Dis* 1999;5:6-22.
- Pizzamiglio L, Galati G, Comitteri G. The contribution of functional neuroimaging to recovery after brain damage: a review. *Cortex* 2001;37:11-31.
- Ouimet MA, Primeau F, Cole MG. Psychosocial risk factors in poststroke depression: a systematic review. *Can J Psychiatry* 2001;46:819-828.
- Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne stroke registry: analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988;19:1083-1092.
- Mahoney F, Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J* 1965;15:61-65.
- Tatu L, Moulin T, Bogousslavsky J, Duvernoy H. Arterial territories of the human brain: cerebral hemispheres. *Neurology* 1998;50:1699-1708.
- Ghika-Schmid F, van Melle G, Guex P, Bogousslavsky J. Subjective experience and behavior in acute stroke: the Lausanne Emotion in Acute Stroke Study. *Neurology* 1999;52:22-28.
- Aybek S, Carota A, Ghika-Schmid F, et al. Emotional behavior in acute stroke. *The Lausanne Emotion in Stroke Study. Cogn Behav Neurol* (in press).
- Bisiach E, Vallar G, Perani D, et al. Unawareness of disease following lesions of the right hemisphere: anosognosia for hemiplegia and anosognosia for hemianopia. *Neuropsychologia* 1986;24:471-482.

17. Fazekas F, Barkhof F, Wahlund LO, et al. CT and MRI rating of white matter lesions. *Cerebrovasc Dis* 2002;13(suppl 2):31–36.
18. Carota A, Rossetti AO, Karapanayiotides T, Bogousslavsky J. Catastrophic reaction in acute stroke: a reflex behavior in aphasic patients. *Neurology* 2001;57:1902–1905.
19. Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR, Leiguarda R, Robinson RG. Apathy following cerebrovascular lesions. *Stroke* 1993;24:1625–1630.
20. Marín RS, Firinciogullari S, Biedrzycki RC. Group differences in the relationship between apathy and depression. *J Nerv Ment Dis* 1994;182:235–239.
21. Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, et al. Apathy is not depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10:314–319.
22. Salokangas RK, Vaahtera K, Pacliev S, et al. Gender differences in depressive symptoms. An artefact caused by measurement instruments? *J Affect Disord* 2002;68:215–220.
23. Williams DG, Morris GH. Crying, weeping or tearfulness in British and Israeli adults. *Br J Psychol* 1996;87:479–505.
24. Biran I, Chatterjee A. Depression with anosognosia following a left subcortical stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 2003;105:99–101.
25. Calvert T, Knapp P, House A. Psychological associations with emotionalism after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:928–929.
26. Wilson SAK. Some problems in neurology. II: Pathological laughing and crying. *J Neurol Psychopathol* 1924;IV:299–333.
27. Parvizi J, Anderson SW, Martin CO, et al. Pathological laughter and crying: a link to the cerebellum. *Brain* 2001;124:1708–1719.
28. Kim JS. Pathologic laughter after unilateral stroke. *J Neurol Sci* 1997;148:121–125.
29. Kim JS, Choi-Kwon S. Poststroke depression and emotional incontinence: correlation with lesion location. *Neurology* 2000;54:1805–1810.
30. Feinstein A, Feinstein K, Gray T, O'Connor P. Prevalence and neurobehavioral correlates of pathological laughing and crying in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1997;54:1116–1121.
31. Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I. functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage* 2002;16:331–348.
32. House A, Dennis M, Molyneux A, et al. Emotionalism after stroke. *BMJ* 1989;298:991–994.
33. MacHale SM, O'Rourke SJ, Wardlaw JM, Dennis MS. Depression and its relation to lesion location after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:371–374.
34. Gainotti G. Emotional behavior and hemispheric side of the lesion. *Cortex* 1972;8:41–55.
35. Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR, et al. Catastrophic reaction after cerebrovascular lesions: frequency, correlates, and validation of a scale. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993;5:189–194.
36. Ross E, Homan R, Buck R. Differential hemispheric lateralization of primary and social emotions, repression, and the subconscious. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1994;7:1–19.
37. Ross E. Acute agitation and other behaviors associated with Wernicke aphasia and their possible neurological bases. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1993;6:9–18.
38. Jeret SJ. Treatment of poststroke pathological crying. *Stroke* 1997;28:2321. Letter.
39. Nahas Z, Arlinghaus KA, Kotrla KJ, et al. Rapid response of emotional incontinence to selective serotonin reuptake inhibitors. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10:453–455.
40. Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke* 1994;25:1099–1104.
41. Robinson RG. Poststroke depression: prevalence, diagnosis, treatment, and disease progression. *Biol Psychiatry* 2003;54:376–387.
42. Singh A, Black SE, Herrmann N, et al. Functional and neuroanatomic correlations in poststroke depression: the Sunnybrook Stroke Study. *Stroke* 2000;31:637–644.
43. Berg A, Palomaki H, Lehtihalmes M, et al. Poststroke depression: an 18-month follow-up. *Stroke* 2003;34:138–143.
44. Paolucci S, Antonucci G, Pratesi L, et al. Functional outcome in stroke inpatient rehabilitation: predicting no, low and high response patients. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:228–234.
45. Sumer MM, Ozdemir I, Tascilar N. Predictors of outcome after acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 2003;107:276–280.

46. Verdelho A, Henon H, Lebert F, et al. Depressive symptoms after stroke and relationship with dementia: a three-year follow-up study. *Neurology* 2004;62:905–911.
47. Pohjasvaara T, Leppavuori A, Siira I, et al. Frequency and clinical determinants of poststroke depression. *Stroke* 1998;29:2311–2317.
48. Stewart R, Richards M, Brayne C, Mann A. Vascular risk and cognitive impairment in an older, British, African-Caribbean population. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:263–269.
49. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage* 2000;11:805–821.
50. Wakana S, Jiang H, Nagae-Poetscher LM, van Zijl PC, Mori S. Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. *Radiology* 2004;230:77–87.
51. Godefroy O, Duhamel A, Leclerc X, et al. Brain-behaviour relationships. Some models and related statistical procedures for the study of brain-damaged patients. *Brain* 1998;121:1545–1556.