

ACTUALIZACION POR TEMAS

Depresión en la esquizofrenia

Sergio Gracia Perales*
Héctor A. Ortega Soto**

Summary

Depression is a syndrome that commonly accompanies schizophrenia. The presence of depressive symptoms in this entity have been recognized and described since the era of Kraepelin and Bleuler, but its significance on the prognosis of schizophrenia is still controversial. The symptoms that contribute to the diagnosis of a mayor depressive episode are not exclusive of depression as they can easily be confused with the negative symptoms of schizophrenia, with akinesia or with the prodromic symptoms of a psychotic relapse. Even though in the last years much attention has been paid to the study and treatment of depression in schizophrenia; the diagnosis and the treatment of this entity is still uncertain.

Resumen

El síndrome que acompaña generalmente a la esquizofrenia es la depresión. Estos síntomas depresivos han sido reconocidos y descritos desde la época de Kraepelin y Bleuler, pero su significado sigue siendo controvertido para el pronóstico de esta enfermedad. Los síntomas que contribuyen al diagnóstico de un episodio depresivo mayor, no son necesariamente exclusivos de la depresión y se pueden sobreponer a los síntomas del síndrome negativo, de la aquinesia o a los síntomas prodrómicos de una recaída psicótica. Pese a que durante los últimos años se le ha dado más atención al estudio y manejo de la depresión en la esquizofrenia, aún es incierto el diagnóstico y tratamiento de esta entidad nosológica.

Antecedentes

La esquizofrenia es un síndrome de extraordinaria importancia y complejidad; el cuidado y estudio de los esquizofrénicos es un reto fascinante y frustrante a la vez.

La esquizofrenia es uno de los principales problemas de salud pública, con una alta prevalencia a lo largo de la vida (0.5 a 1%, dependiendo de la definición), la morbilidad es severa y la mortalidad es significativa.(1)

La esquizofrenia frecuentemente se inicia a edad temprana y deja secuelas en sus víctimas, lo que conduce al deterioro social y económico. Esta enfermedad produce un gran sufrimiento tanto en los pacientes como en sus familiares. Su costo para la sociedad es muy alto, pues excede los que se originan por el cáncer (1).

La esquizofrenia se puede reconocer y definir sin mucha dificultad, no así su etiología y su fisiopatología; tampoco es fácil distinguir, las subdivisiones de la esquizofrenia ni los límites entre este síndrome y otros trastornos.

Los signos y síntomas de esta enfermedad son diversos; abarcan casi todos los aspectos de la cognición y la conducta: la percepción, el pensamiento inferencial, el habla y el lenguaje, así como la motricidad, la volición, las emociones y la ejecución (1).

A lo largo de la historia de la esquizofrenia se han hecho muchos esfuerzos para identificar los subtipos homogéneos. Durante los últimos años se ha puesto especial atención en algunos grupos específicos de síntomas y se han establecido tipologías, como la de Crow (2) que los divide en Tipo I y Tipo II, tomando en cuenta el predominio de síntomas positivos o negativos y la presencia o ausencia de déficits cognoscitivos.(3,4)

La heterogeneidad de la presentación clínica puede reflejar una diferente etiología y fisiopatología. Se ha estudiado determinantemente la relación que pueda haber entre una fisiopatología específica con la presentación clínica, por ejemplo: las anomalías en la estructura cerebral con el síndrome negativo, o la hiperactividad dopaminérgica con los síntomas positivos (1,2).

Actualmente se manejan tres teorías que podrían explicar esta heterogeneidad sintomática y clínica:

- 1) Un proceso etiopatológico único, que produce diversas manifestaciones clínicas.
- 2) Múltiples entidades patológicas que producen esquizofrenia por medio de diversos procesos etiopatológicos (vg; el síndrome de retraso mental de los años 50).
- 3) Los grupos específicos de síntomas reflejan diferentes procesos patológicos, que se combinan de diferentes formas en los distintos pacientes (1).

*Residente del Curso de Especialidad en Psiquiatría. Depto. de Psiquiatría y Salud Mental de la UNAM - IMP. Calz. México-Xochimilco 101 Col. San Lorenzo Huipulco, 14370 México, D.F.

**Investigador Titular de la División de Investigaciones Clínicas IMP. Coordinación de Investigación del Depto. de Psiquiatría y Salud Mental de la UNAM.

Ultimamente se le ha dado más atención a los síndromes que generalmente coexisten con la esquizofrenia. Entre los más frecuentes tenemos: la depresión, el trastorno obsesivo compulsivo, el trastorno por angustia y el abuso de sustancias (1,5).

El síndrome que con mayor frecuencia acompaña a la esquizofrenia es la depresión (6). Kraepelin y Bleuler (7,8,9,10), habían reconocido y descrito los síntomas depresivos que se presentan en la esquizofrenia pero su significado para el diagnóstico y el pronóstico sigue siendo controvertido (8).

Los síntomas que contribuyen al diagnóstico de un episodio depresivo mayor, no son necesariamente exclusivos de la depresión y se pueden sobreponer con los síntomas del síndrome negativo, la aquinesia o los síntomas prodrómicos de una recaída psicótica (6,7,11).

Después de la desaparición de la sintomatología psicótica aguda (7,9,12,13,14); se presenta la depresión, o por lo menos un síndrome similar a éste, aproximadamente en el 25% (rango 14 a 60%) de los esquizofrénicos; ésta se caracteriza por afecto deprimido, anhedonia, disminución de la energía y baja autoestima; también pueden presentarse síntomas vegetativos y alteraciones en el apetito y en el sueño (12,13).

Diagnóstico diferencial

Es frecuente encontrar en los pacientes esquizofrénicos síntomas parecidos a la depresión, por lo que el diagnóstico diferencial debe hacerse con la sintomatología negativa y la aquinesia (3,4,15).

Parkinsonismo

La aquinesia se considera como uno de los principales síntomas del Parkinson, junto con la rigidez y el temblor. Este término se utiliza en psiquiatría y en neurología para indicar lentitud y disminución de los movimientos. En psiquiatría se ha ampliado el término para describir también un estado inducido por el uso de neurolépticos, que se caracteriza por la disminución de la espontaneidad y de las gesticulaciones, un lenguaje menos espontáneo y, particularmente, por apatía y dificultad para iniciar las actividades cotidianas. Este síndrome se presenta en el 30% de los pacientes esquizofrénicos tratados con neurolépticos que no presentan síntomas extrapiramidales (16).

Depresión y anhedonia. La depresión se presenta aproximadamente entre el 30 y el 60% de los pacientes con Parkinson. Entre el 11 y el 43% de los pacientes presentan síntomas depresivos antes de que aparezca la sintomatología propia del Parkinson. Algunos autores sugieren que hay una relación entre las alteraciones motoras y la depresión. Vogel, en 1982, reportó que la aquinesia se relaciona directamente con el síndrome apático (subsíndrome depresivo) y también reportó un mayor grado de disforia en los pacientes con aquinesia que en aquellos que tenían temblor. Por otra parte, Goldi, en 1981, encontró que los pacientes esquizofrénicos con antecedentes fami-

liares de depresión mostraban efectos colaterales más graves con los neurolépticos, que los esquizofrénicos que no tenían estos antecedentes (9,16,17).

Alteraciones cognoscitivas. Numerosas investigaciones han reportado alteraciones cognoscitivas en los pacientes con Parkinson; entre las más importantes se encuentra la bradipsiquia, que también es conocida como bradifrenia. En un artículo de revisión sobre aquinesia (16) se cita textualmente lo siguiente: Birkmayer, en 1983, llamó bradifrenia al correlato psiquiátrico de la aquinesia. En esta enfermedad, los procesos del pensamiento se encuentran lentificados, no así el juicio y el manejo de los conceptos. Agid y colaboradores, en 1984, sugirieron que el parkinsonismo siempre se encuentra asociado con la bradifrenia y la depresión. Roger y cols., en 1987, encontraron que después del tratamiento disminuía la bradifrenia tanto en el Parkinson como en la depresión retardada. Mayeux, en 1981, y Martilla y Rine, en 1976, encontraron que había una relación significativa entre la depresión en el Parkinson y el deterioro de la función cognoscitiva. No todos los investigadores están de acuerdo con los resultados de los estudios en los que se sugiere que la demencia puede estar relacionada con la aquinesia y la rigidez (16).

Depresión retardada

Motor. El retardo psicomotor es uno de los síntomas que más se han encontrado en la depresión endógena. El retardo motor puede preceder a los síntomas cognoscitivos de la depresión, y a veces persiste aun después de que estos han desaparecido. Algunos autores han reportado que el retardo motor es un predictor de respuesta a los antidepresivos tricíclicos (10,16).

Alteraciones cognoscitivas. La depresión se ha relacionado con el deterioro cognoscitivo global, que es muy similar al de la demencia, pero totalmente reversible después de un tratamiento antidepresivo adecuado (16).

Sintomatología negativa

Motor. La hipoquinesia es el síntoma negativo que más se ha observado. Becker, en 1985, encontró retardo motor con igual frecuencia en los esquizofrénicos deprimidos que en los que no estaban deprimidos. El retardo psicomotor en la esquizofrenia se considera como un componente del síndrome negativo y un indicador de mal pronóstico.

Depresión y anhedonia. Dentro de la sintomatología negativa es frecuente encontrar anergia y abulia, que son dos de los síntomas principales, así como falta de energía e incapacidad para experimentar placer. El afecto aplanado o embotado sólo se ha observado en el 66% de los esquizofrénicos (18).

Alteraciones cognoscitivas. Entre los déficits cognoscitivos de la esquizofrenia se encuentra un aumento de las estereotipias del pensamiento, así como lentitud psicomotriz (16).

Suicidio

Entre las personas con esquizofrenia, es frecuente la conducta suicida, con un rango de aparición del 18 al 55%. Dentro de los factores relacionados con esta conducta, se encuentra, en primer lugar, la depresión, seguida por los siguientes factores: cronicidad, mal control de la sintomatología, mal funcionamiento social y laboral, severidad del padecimiento, intentos suicidas anteriores, y acatisia, que pueden aparecer durante los primeros años de la enfermedad o durante las exacerbaciones de los síntomas (5,19).

En un estudio prospectivo realizado por Addington y cols., en 1992 (19), estos concluyeron que los esquizofrénicos crónicos que no responden o que responden poco al tratamiento farmacológico y que continúan presentando sintomatología positiva residual tienen más riesgo de suicidarse (9,19).

Etiología

Algunos autores han reportado de manera anecdótica, la aparición de sintomatología depresiva que precede a la aparición o exacerbación de los síntomas psicóticos (11,14,20,21).

Otros autores opinan que los síntomas depresivos son parte del curso natural de la esquizofrenia. Ya Bleuler y Mayer Gross, estaban de acuerdo con esta opinión (2,9,11).

Se han propuesto muchas teorías sobre la etiología de la depresión postpsicótica. Algunos autores han propuesto el término "depresión postpsicótica" cuando los síntomas depresivos aparecen durante la remisión del episodio psicótico y constituyen una respuesta del paciente a su reciente experiencia. Otros autores han asumido que la depresión postpsicótica es un efecto secundario de los neurolépticos, especialmente de los de depósito, por lo que emplean el término "depresión farmacológica" (2,9,11,12).

Los neurolépticos pueden producir indirectamente síntomas parkinsonianos, como la bradiquinesia y la disminución de la espontaneidad, parecidos a la sintomatología depresiva (4,9,16). Además la asociación entre síntomas depresivos y ciertos síntomas negativos, como: la anergia, la anhedonia, la abulia, la sensación de vacío y la retirada emocional, nos hace difícil distinguir entre los síntomas afectivos y los negativos.

Neurobioquímica

Los hallazgos neurobioquímicos sugieren que tanto el parkinsonismo como la depresión retardada y la sintomatología negativa presentan cambios en el metabolismo de la dopamina a nivel del sistema nervioso central (16).

Parkinsonismo. El cambio patológico más importante del Parkinson es la degeneración de la sustancia nigra. Esta área contiene los cuerpos celulares de las neuronas dopaminérgicas, con terminación en el cuerpo estriado. El contenido de dopamina estriatal está

marcadamente disminuida en los cerebros de los pacientes con Parkinson, por lo que la teoría de la reducción de la actividad dopaminérgica está ampliamente aceptada como la fisiopatología del Parkinson (16).

Depresión retardada. Las teorías de los trastornos afectivos incluyen la regulación alterada de la dopamina (22). Esto se observó en los estudios sobre los metabolitos de las aminas biógenas en líquido cefalorraquídeo, en los que se encontró una disminución del ácido homovanílico (metabolito de la dopamina) en los pacientes deprimidos que manifiestan un marcado retardo motor.(16)

Sintomatología negativa. La esquizofrenia puede presentar un trastorno bimodal de la regulación de la dopamina, y los síntomas negativos pueden representar un estado hipodopaminérgico. El aumento en el número de receptores para dopamina en los cerebros de los esquizofrénicos, apoya la noción de que la hipodopaminergia está asociada con la sintomatología negativa. Durante los últimos años se han realizado estudios neuroquímicos controlados en pacientes esquizofrénicos con hipoquinesia y se ha encontrado evidencia que sugiere que hay relación entre los síntomas negativos y la reducción de la neurotransmisión dopaminérgica (16).

Agonistas dopaminérgicos

Es bien sabido que los agonistas dopaminérgicos mejoran la sintomatología del Parkinson.

Algunos autores han reportado una marcada mejoría en los pacientes con depresión retardada que fueron tratados con L-Dopa.

Meltzer, en 1986 (citado en 16), en un estudio de revisión, llegó a la conclusión de que la L-Dopa puede ser efectiva en el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia, especialmente cuando se administra junto con el neuroléptico y la duración de la enfermedad es de menos de 10 años.

Aquinesia en modelos animales

Se ha informado en repetidas ocasiones que la aquinesia es el principal efecto farmacológico de las drogas que causan deficiencia estriatal de dopamina, especialmente los bloqueadores dopaminérgicos (fenotiacinas y butirofenonas) y los depletores de dopamina (reserpina y alfa metil-p-tirosina) y es interesante que los agentes colinomiméticos (fisostigmina y acetilcolina) también estén relacionados con la aquinesia.

Los agentes que facilitan la liberación de dopamina (anfetaminas), los estimulantes de los receptores dopaminérgicos (dopamina y apomorfina) y los agentes anticolinérgicos (escopolamina y atropina) pueden producir un predominio de estimulación dopaminérgica o ejercer un efecto aquinéutico (16).

Los modelos animales muestran que en el Parkinson, en la depresión y en la sintomatología negativa, se produce una alteración en la regulación de la dopamina.

Instrumentos de medición

Durante los últimos años, se le ha dado mucha importancia a la depresión en la esquizofrenia. No obstante, no se contaba con instrumentos para valorar la *síntomatología depresiva en los esquizofrénicos*, ya que las múltiples escalas e inventarios que había para valorar la depresión, eran inapropiados para emplearse en la población psicótica (19,23).

En 1990 se publicó por primera vez la escala de Calgary para la depresión en la esquizofrenia, que se basó en la escala de depresión de Hamilton y el *Present State Examination*. Originalmente constaba de 11 reactivos, (23) pero se eliminaron 2, por lo que la escala actual consta de 9 reactivos. En estudios de validación y concordancia, llevados a cabo por sus creadores, se llegó a la conclusión de que todos los reactivos de la escala discriminan significativamente la presencia o ausencia de un episodio depresivo mayor (8,23).

Posteriormente, los autores realizaron estudios de especificidad sobre la escala de Calgary para la depresión en la esquizofrenia. En este estudio se aplicó la escala a 100 pacientes graves que cumplían con los criterios diagnósticos del DSM III R para esquizofrenia; se les aplicó, además, la PANSS (escala de síntomas positivos y negativos) y la *Simpson Angus* (síntomas extrapiramidales) y se llegó a la conclusión de que con la escala de Calgary se logra separar la depresión, de los síntomas negativos y de los síntomas extrapiramidales, cuando se combina con las otras dos escalas del estudio.(24)

En un estudio realizado por los mismos autores, en 1993, de la escala de Calgary y del inventario de

Beck, se llegó a la conclusión de que ambos instrumentos son útiles para medir la depresión, pero es difícil usar el inventario de Beck en pacientes psicóticos.(24)

Tratamiento

El primer paso en el tratamiento de una probable depresión postpsicótica, consiste en eliminar la posibilidad de que nos encontremos ante un cuadro de aquinesia, secundaria a la medicación neuroléptica. Es necesario usar sustancias antimuscarínicas (antiparkinsonianos) (14,15,25); pues la aquinesia puede simular un cuadro depresivo o una sintomatología negativa (14,15,21,26).

Cuando nos encontremos ante una verdadera depresión postpsicótica, lo indicado es usar antidepresivos. Hay reportes anecdóticos de que los antidepresivos pueden producir una descompensación psicótica, (14,27) pero estas descompensaciones parecen estar limitadas a los cuadros depresivos que se presentan como síntomas prodrómicos de la descompensación psicótica y, por lo tanto, no son consecuencia del antidepresivo (21,27).

Por último, los síntomas negativos parecen responder adecuadamente al tratamiento con antidepresivos, aunque no se conoce con certeza el mecanismo por el que mejora la sintomatología. Este hecho se ha relacionado con el bloqueo o antagonismo 5HT₂, por lo que los medicamentos que bloquean estos receptores actúan mejor (mianserina, amitriptilina, etc) sobre los síntomas negativos (6).

REFERENCIAS

1. ANDREASEN NC, CARPENTER WT: Diagnosis and classification of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 19:199-214, 1993.
2. SEVERE JS, MANDEL MR, SCHOOLER MR: Development and prediction of postpsychotic depression in neuroleptic-treated schizophrenic patients. *Psychopharmacology Bulletin*, 18:95-99, 1982.
3. NEWCOMER JW, FAUSTMAN WO y cols.: Distinguishing depression and negative symptoms in unmedicated patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 31:243-250, 1990.
4. RAGIN AB, POGUE-GEILE M, OLTMANNS TF: Poverty of speech in schizophrenia and depression during in-patient and post-hospital periods. *British Journal of Psychiatry*, 154:52-57, 1989.
5. BARTELS SJ, DRAKE RE, McHUGO GJ: Alcohol abuse, depression and behavior in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 149:394-395, 1992.
6. KANE JM, MARDER SR: Psychopharmacologic treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 19:287-302, 1993.
7. ADDINGTON D, ADDINGTON J: Depression dexamethasone nonsuppression and negative symptoms in schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry*, 35:430-433, 1990.
8. ADDINGTON D, ADDINGTON J y cols.: Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. *Schizophrenia Research*, 6:201-208, 1992.
9. BAMES TRE, CURSON DA y cols.: The nature and prevalence of depression in chronic schizophrenic patients with remitted postpsychotic depression. *American Journal of Psychiatry*, 146:1495-1497, 1989.
10. BERENBAUM H: Posed facial expressions of emotion in schizophrenia and depression. *Psychological Medicine*, 22:929-937, 1992.
11. MANDEL MR, SEVERE JB, SCHOOLER NR y cols.: Development and prediction of postpsychotic depression in neuroleptic treated schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*, 39:197-203, 1982.
12. LINDENMAYER JP, KAY SR, PLUTCHIK R: Multivantaged assessment of depression in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 42:199-207, 1992.
13. SIRIS SG: Akinesia and postpsychotic depression: A difficult differential diagnosis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 48:240-243, 1987.
14. SIRIS SG, RIFKIN A, REANDON GT y cols.: Stability of the postpsychotic depression syndrome. *Journal of Clinical Psychiatry*, 47:86-88, 1986.
15. SIRIS SG, CUTLER J, OWEN K y cols.: Maintenance imipramine treatment following postpsychotic depression. *Psychopharmacology Bulletin*, 25:85-88, 1989.

16. BERMANZOHN PC, SIRIS SG: Akinesia: A syndrome common to parkinsonism, retarded depression and negative symptoms of schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 33:221-232, 1992.
17. MAJ M, STARACE F, PIROZZI R: A family study of DSM III R schizoaffective disorder, depressive type, compared with schizophrenia an psychotic and nonpsychotic major depression. *American Journal of Psychiatry*, 148:612-616, 1991.
18. BERENBAUM H, OLTMANNS TF: Emotional experience and expression in schizophrenia and depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 101:37-44, 1992.
19. ADDINGTON D, ADDINGTON J: Attempted suicide and depression in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 85:288-291, 1992.
20. GOLDMAN RS, TANDON R y cols.: Measurement of depression and negative symptoms in schizophrenia. *Psychopathology*, 25:49-56, 1992.
21. SIRIS SG, CUTLER J, OWEN K y cols.: Adjunctive imipramine maintenance treatment in schizophrenic patients with remitted postpsychotic depression. *American Journal of Psychiatry*, 146:1495-1497, 1989.
22. RYBAKOWSKI JK, LEHMANN W: Abnormalities of lithium transport across the eritrocyte membrane in depression and schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 29:340-346, 1991.
23. ADDINGTON D, ADDINGTON J, SCHIESSEL B: A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophrenia Research*, 3:247-251, 1990.
24. ADDINGTON D, ADDINGTON J, MATICKA-TYNDAL E: Rating depression in schizophrenia: A comparison of a self report and a observer report scale. *Canadian Journal of Psychiatry* (en Prensa).
25. SIRIS SG, STRAHAN A: Continuation and maintenance trials of adjunctive imipramine therapy in patients with postpsychotic depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 49:339-340, 1988.
26. SIRIS SG, ADAN F, COHEN M y cols.: Postpsychotic depression and negative symptoms: An investigation of syndromal overlap. *American Journal of Psychiatry*, 145:1532-1537, 1988.
27. MCGLASHAN TH, WALTRIP RW, SUMMERFELT A, CARPENTER WT y cols.: Postpsychotic depression. *American Journal of Psychiatry*, 148:545-547, 1991.
28. American Psychiatric Association.: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Tercera edición revisada pp 227-240, 1987.
29. ADDINGTON D, ADDINGTON J, MATICKA-TYNDAL E: Specificity of the Calgary Depression Scale for Schizophrenics, *Canadian Journal of Psychiatry* (en prensa)