

La interfaz entre Neurología y Psiquiatría: el caso de la esclerosis múltiple*

Eugene K.O. Wong, Rajeev Krishnadas & Jonathan Cavanagh

RESUMEN

Ha habido un surgimiento del interés en los límites de la Psiquiatría, tanto como especialidad por derecho propio como por su carácter de rama de la Medicina separada de la Neurología. Nuestro artículo se extiende en esta cuestión, dando ejemplos de cómo los desarrollos recientes de la neuroinmunología pueden ser beneficiosos para la Psiquiatría, utilizando a la esclerosis múltiple como ejemplo. También brindamos un resumen de la literatura sobre las nuevas investigaciones acerca de la utilización de agentes antiinflamatorios para el tratamiento de la depresión. Finalmente, sugerimos enfoques para la identificación y manejo de la depresión mayor en pacientes con esclerosis múltiple u otras enfermedades físicas, y cómo esto se traduce a la práctica de la Psiquiatría en general.

DECLARACIÓN DE INTERÉS

JC ha recibido becas de Biogen y Pfizer.

Los avances en la genética y las neuroimágenes de las últimas décadas nos han permitido entender los procesos biológicos que subyacen a muchas enfermedades que originalmente se creían puramente ‘funcionales’ (Kandel 1998). La patofisiología de enfermedades tales como el Parkinson y la epilepsia, por ejemplo – previamente entendidas como enfermedades mentales sin base física identificable para el diagnóstico o tratamiento – se entiende ahora más claramente. Sin embargo, como sucede con muchas de estas enfermedades ‘funcionales’, el manejo y tratamiento de la mayoría de los pacientes con enfermedad de Parkinson y epilepsia se tornó seguidamente la responsabilidad de neurólogos.

Más recientemente, los medios de comunicación han mostrado un interés creciente en pacientes con diagnóstico de enfermedad psiquiátrica en los que subsecuentemente se encontró encefalitis producida por anticuerpos, y esto ha llegado a sugerir que una proporción de tales pacientes pudieran tener una etiopatogénesis mediada por anticuerpos (Barry 2011, Lennox

2012). El optimismo en nuestras capacidades científicas, junto con la tendencia de reclasificar las enfermedades mentales como neurológicas a medida de los avances de los conocimientos biológicos, ha provocado preocupación por la supervivencia de la Psiquiatría como especialidad por derecho propio (Oyebode 2011), y puede marcar también el comienzo de una era en la que tanto el cerebro como la mente (aun la Psiquiatría y la Neurología) sean considerados esenciales en el entendimiento de cada uno.

Es sabido que hay un riesgo aumentado de desarrollar un trastorno depresivo mayor en un número de enfermedades médicas – por ejemplo, afecta a un 30% de los sobrevivientes de accidente cerebrovascular (Hackett 2005) y hasta el 17% de personas con artritis reumatoidea, con tasas similares en cáncer y enfermedad cardiovascular (Dickens 2002)- En la esclerosis múltiple (EM), la prevalencia vital de la depresión mayor es de hasta un 50%, con tasas de suicidio de hasta 15% (Lo Fermo 2010). En este artículo, examinamos el proceso fisiopatológico de la depresión, particularmente en la enfermedad física, utilizando la EM como un ejemplo.

El artículo está dividido en tres secciones:

- un resumen breve de la EM y sus síntomas psiquiátricos asociados;
- la relación entre el trastorno depresivo mayor, las anomalías inmunológicas clave de la etiopatogenia de la EM, y el estrés psicosocial;
- enfoques para la identificación y manejo del trastorno depresivo mayor en la EM y en los pacientes con enfermedades físicas comórbidas, y cómo esto se traduce a la práctica psiquiátrica general.

Esclerosis múltiple y síntomas psiquiátricos asociados

Presentación clínica de la EM

La EM es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema nervioso central (SNC) en la que lesiones multifocales, caracterizadas por la desmielinización y pérdida parcial de axones,

Eugene Wong tiene el grado de specialty registrar 5 en Psiquiatría General de adultos en el Parkhead Hospital de Glasgow. **Rajeev Krishnadas** es honorary specialty registrar en Psiquiatría General de adultos en el Institute of Health and Wellbeing de la Universidad de Glasgow. **Jonathan Cavanagh** es instructor en Psiquiatría en el Institute of Health and Wellbeing de la Universidad de Glasgow. **Correspondencia** Dr Eugene K. O. Wong, Anvil Centre, Parkhead Hospital, 81 Salamanca Street, Glasgow G31 5ES, UK. Email: Eugene.wongs@gmail.com

*Título original en inglés: ‘The interface between neurology and psychiatry: the case of multiple sclerosis’, *Advances in Psychiatric Treatment*, 2013, 19, 370–377. Traducido por: Rodolfo Zaratiegui. © The Royal College of Psychiatrists.

conducen a síntomas neurológicos y psiquiátricos debilitantes (cuadro 1). Aunque estos episodios de inflamación se resuelven usualmente en las etapas tempranas de la enfermedad, culminan con el tiempo en un deterioro neurológico progresivo. El ‘paciente típico’ con EM es un adulto joven con unos pocos episodios distintos de signos neurológicos focales con resolución parcial. Hay tres tipos de EM, basados en el curso clínico:

- Forma de recaída – remisión (80% de los casos) – fases estables que alternan con recaídas impredecibles sin precipitantes claros. Las recaídas pueden durar de horas a meses y tienden a variar en severidad. La remisión puede durar hasta varios años. En las recaídas pueden ocurrir nuevos síntomas.
- Forma primaria progresiva (15%) – un empeoramiento constante de los síntomas y discapacidad sin ningún patrón distintivo de recaídas o remisiones.
- Forma secundaria progresiva – alrededor de 20 años luego del diagnóstico inicial, la EM en fase de recaída – remisión puede progresar a este subtipo, que se caracteriza por un empeoramiento incesante.

La adaptación y el afrontamiento a una discapacidad intermitente e impredecible están presentes a lo largo de todo el curso de la EM.

Epidemiología de la EM

La prevalencia mundial de la EM es alrededor de 2,1 millones, con las mujeres afectadas cerca

de tres veces más que los hombres. También se presenta típicamente más temprano en las mujeres. Una revisión sistemática de los estudios de incidencia listados en Medline entre 1996 y 2007 (Alonso 2008) estimó que la relación mujer/hombre en la incidencia aumentó de 1.4 a 2.3 en el período citado. La razón de esto es aún desconocida. También se probó que la EM es más común en países occidentales más alejados del ecuador, con la tasa más alta reportada de 300 por 100 000 en las islas Orkney en Escocia (Simpson 2011). Aunque hay varias razones hipotéticas para este hallazgo – cambios en la radiación ultravioleta y los niveles de vitamina D a medida que uno se aparta del ecuador, por ejemplo – los investigadores deben sustanciar todavía esta conexión. Las diferencias raciales y étnicas juegan también un rol importante en la susceptibilidad a esta enfermedad (Rosati 2001).

Etiopatogenia de la EM

Aunque la causa de la EM está todavía abierta a la discusión, la evidencia actual apunta hacia una etiología autoinmune, en donde el daño al SNC resulta de imitación molecular. El sistema inmune del cuerpo se torna activado por un antígeno tal como un virus, pero luego reacciona en forma cruzada con las proteínas que son parte del cuerpo. Las células T helper, que normalmente activan y dirigen a otras células del sistema inmune contra células extrañas, en su lugar se activan para reaccionar contra células propias. Secretan citocinas proinflamatorias, que incrementan la producción de moléculas de adhesión, aumentando de esa forma la adhesión celular al endotelio y la migración de estas células a través de la barrera hematoencefálica hacia el SNC. Las proteínas de mielina del SNC son presentadas luego como si fueran el antígeno extraño inicial (ej. un virus), disparando una cascada de eventos que resultan en daño a la mielina y a los oligodendrocitos (O'Connor 2001). Las citocinas proinflamatorias más comúnmente implicadas son interferón gamma (IFN- γ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y las interleukinas IL-1 β , IL-6 e IL-12 (Mohr 2006). Tenga esto en mente cuando nos extendamos más adelante sobre esto en el texto.

El tratamiento de la EM está basado en la premisa de esta inmunopatogénesis y funciona principalmente mediante la modulación del sistema inmune.

Síntomas neuropsiquiátricos en la EM

La EM está asociada con un conjunto de síntomas neuropsiquiátricos, tales como depresión, euforia,

CUADRO 1 Síntomas neurológicos y neuropsiquiátricos de la esclerosis múltiple

Síntomas neurológicos (Luzzio 2011)	Síntomas neuropsiquiátricos (Ghaffar 2007)
• Fatiga (75%)	• Depresión (50%)
• Parestesias	• Trastorno bipolar
• Síntomas espinales – calambres musculares secundarios a la espasticidad, disfunción vesical/intestinal/sexual	• Euforia (25%)
• Tríada de Charcot (disartria, ataxia, temblor)	• Afecto pseudobulbar (10%)
• Dolor (30–50%)	• Psicosis (2–3%)
• Neuritis óptica (20–40%)	• Deterioro cognitivo (40–65%)
• Neuralgia del trigémino	
• Mioquimia facial	
• Mielitis parcial aguda transversa	
• Diplopía (33%)	
• Intolerancia al calor	
• Disfasia	
• Convulsiones	

afecto pseudobulbar, psicosis y deterioro cognitivo (cuadro 1). Por lejos, la más común es la depresión, con una prevalencia vital estimada en 50–55% y una prevalencia puntual media de 28%, basadas en una revisión de la literatura (Arnason 2009). Estas cifras considerablemente más altas que en la población general, sugieren además que la depresión ocurre más frecuentemente o que tal vez dure más que en la población general. En los hechos, los síntomas depresivos son tan comunes entre los pacientes con EM como algunos de los síntomas clásicos (neurológicos) del trastorno (cuadro 1). A pesar de esto, no se considera convencionalmente a la depresión como un síntoma central de la EM y a menudo resulta subdiagnosticada. Para complicar más las cosas, cuatro de los nueve síntomas de la depresión en el DSM-IV son también comunes en las personas con EM que no están deprimidos – fatiga, retardo psicomotriz, disminución de la concentración y trastorno del sueño (Mohr 1997). De este modo, puede resultar difícil distinguir si estos síntomas están causados por la depresión o por la EM misma.

Se observó que los síntomas depresivos han ocurrido antes de los síntomas neurológicos de la EM. Byatt *et al* (2011) reportaron una incidencia de depresión del 15% en los 6 a 12 meses previos al comienzo de los síntomas neurológicos. También se ha asociado a la depresión con cambios estructurales y bioquímicos en el SNC (indicativos del comienzo de la recaída) aun antes de que los cambios neurológicos ocurran, lo que sugiere un posible rol de la depresión como pródromo de la EM. La evidencia de que ocurren cambios en el sistema inmunitario antes de los episodios de depresión de las personas con diagnóstico de EM apoyan aquellos hallazgos (Foley 1992). El orden temporal sugeriría que la inflamación juega un rol en la etiopatogenia de la depresión en los pacientes con EM.

Un panel de expertos en depresión y EM - el Goldman Consensus Group (2005) – reportó que la depresión en la EM afecta significativamente a la función en varios dominios: las personas con EM y depresión tienen un desempeño inferior en medidas estandarizadas de función cognitiva y calidad de vida comparadas con los controles de EM sin depresión. También experimentan alteración de los sistemas familiares y del apoyo social, más allá de lo que pudiera ser atribuido a la EM sola. Una actitud depresiva puede influir en la decisión del paciente de comenzar el tratamiento de inmunomodulación y en continuar con el tratamiento una vez que ha comenzado. Se ha mostrado que la depresión es el principal determinante de la calidad de vida en la EM (D'Alisa 2006).

Como se mencionó más arriba, hasta el 55% de las personas con EM desarrollan depresión. En consecuencia, la depresión debe ser considerada como uno de los síntomas principales de la EM – en otras palabras, ¿es necesaria la separación de los síntomas físicos y psiquiátricos?

Trastorno depresivo mayor, estrés psicosocial y el rol central del sistema inmune en su relación mutua

En los últimos años ha habido una evidencia creciente que sugiere que la depresión en la EM está mediada por los mismos procesos patológicos que originan el desarrollo de esta enfermedad. Por ejemplo, se ha mostrado en los períodos de exacerbación de la EM un porcentaje mayor de depresión y suicidio (Kroencke 2001). Las secciones siguientes exploran este hallazgo.

El rol de las citokinas proinflamatorias

Si bien el encéfalo ha sido tradicionalmente considerado un órgano ‘inmunoprivilegiado’, sabemos ahora que el mismo es susceptible al daño mediado por el sistema inmune. Las citokinas (cito – célula, kinos – movimiento) son agentes inmunomoduladores que son producidos por todas las células nucleadas y utilizados para mediar la comunicación celular dentro del sistema inmune. Se forman y liberan ‘en cascada’, de modo que la inducción de una de las moléculas puede gatillar la inducción/activación de varias otras. Las citokinas están presentes en el cerebro. Son ‘gliotransmisores’ que actúan sobre varios receptores, pensándose que son clave en varias funciones encefálicas. Cuando el foco primario de la actividad inmune es el encéfalo, como en la EM, las citokinas pueden ser producidas en el mismo cerebro. Las que se producen fuera del SNC también tienen el potencial de afectar el encéfalo por varios mecanismos (Capuron 2011; Krishnadas 2012):

- pasando a través de regiones permeables de la barrera hemato-encefálica
- transporte activo
- transmisión de señales a través de la vía vagal aferente
- entrada de monocitos activados desde la periferia de esta vía
- acción sobre la capa endotelial de la barrera hemato-encefálica

La investigación actual apunta hacia una relación entre las citokinas proinflamatorias y la sintomatología depresiva. Maes (1999) reportó aumento de IL-1 β , IL-6, TNF- α e IFN- γ , aumento de las proteínas de fase aguda y disminución del

triptófano plasmático en pacientes deprimidos. De modo similar, la inflamación del SNC conduce a la activación de la microglía y subsecuentemente a la elevación de los factores proinflamatorios (Qin 2007).

La expresión de citocinas está anormalmente elevada en la EM, como condición inflamatoria que es. Sin embargo, se encontró una expresión aún más alta de TNF- α - una citokina proinflamatoria implicada en la depresión - en la sangre de pacientes con EM cuyos puntajes de depresión eran más altos (Kahl 2002). Esto correlaciona la severidad de la depresión en la EM con el nivel de secreción de la citokina en la enfermedad.

Por último, se ha mostrado que la administración de citocinas causó síntomas depresivos (tabla 1). Estos síntomas generalmente van a la zaga de la aparición de los síntomas físicos causados por la administración y tienden a permanecer luego de que los síntomas físicos han desaparecido, siendo de esta manera menos probable que surjan como consecuencia del malestar físico (Capuron 2002).

Estrés psicosocial

El estrés psicosocial es un factor de riesgo reconocido para la depresión, sea que la precipite o la perpetúe, especialmente en aquellos con una predisposición genética. El rol del estrés en el desarrollo de la depresión de la EM fue primero descrito por Charcot (quien también fue la primera persona en reconocer a la EM como una enfermedad separada, a fines del

siglo XIX, llamándola sclerose en plaques). Relacionó al duelo, la ira y los cambios adversos en la circunstancia social con el comienzo de la EM (Charcot 1877). Más recientemente, Mohr & Pelletier (2006) notaron una relación clínica, aunque no estadísticamente significativa, entre el estrés y la exacerbación de la EM.

Este estrés no surge simplemente de tener que afrontar a la EM. También está fuertemente asociado con el proceso subyacente de enfermedad, lo que distingue a la EM de otros desórdenes neurodegenerativos. Por ejemplo, para determinar si ciertos trastornos del SNC están relacionados con anomalías conductuales específicas, Schiffer & Babigian (1984) examinaron si 368 pacientes de hospital con EM, 402 con epilepsia del lóbulo temporal (ELT) y 124 pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) habían tenido contacto con servicios de Psiquiatría. Encontraron que la prevalencia de consulta psiquiátrica fue similar en los pacientes con EM y ELT (19.3 vs. 22.9%), y significativamente más alta que para la ELA (4.8%). Los enfermos con EM también tuvieron una tasa significativamente más alta de depresión que los otros dos grupos. Teniendo en mente el desarrollo de la depresión como un efecto directo de la patología cerebral, es interesante observar que la consulta psiquiátrica, y de este modo los síntomas psiquiátricos, fueron más prevalentes en las dos enfermedades que afectan el SNC que en la enfermedad de la neurona motora.

Además de esto, como se ha mencionado antes, la depresión tiende a manifestarse antes del comienzo de los síntomas físicos, en los episodios de activación inmunitaria. Byatt *et al* (2011) reportaron que hasta en el 75% de los pacientes con depresión mayor a los que más tarde se le diagnosticara EM, el diagnóstico de ésta se demoró a consecuencia de que se había diagnosticado depresión previamente.

Möller *et al* (1994) no encontraron correlación entre la severidad de la EM y el diagnóstico de depresión, concluyendo que el nivel de discapacidad generado por la EM es un mal predictor del desarrollo de depresión. Una evaluación de grupos de apoyo de pares para personas con EM reportó que dichos grupos no resultaron en una mejoría consistente de la depresión o de la calidad de vida. En verdad, los autores concluyeron que los mismos pueden ir en realidad en detrimento de aquellos con mejor salud mental (Messmer Uccelli 2004) - un hallazgo inesperado si la depresión es conceptualizada como una reacción a tener que afrontar la dificultad inherente a la EM. No obstante, un estudio piloto publicado el mismo año reportó una disminución significativa del

TABLA 1 Citocinas proinflamatorias usadas en inmunoterapia y sus efectos colaterales neuropsiquiátricos

Immunotherapy	Condición clínica tratada	Efectos colaterales neuropsiquiátricos
Interferón alfa (IFN- α)	Cáncer Esclerosis múltiple Hepatitis C crónica Otras infecciones virales	Fatiga Enlentecimiento psicomotriz Animo depresivo Ansiedad Retracción social Irritabilidad Anorexia Trastornos cognitivos (enlentecimiento, falta de concentración, pérdida de memoria)
Interferón beta (IFN- β)	Esclerosis múltiple	Fatiga Animo depresivo Deterioro cognitivo
Interleukina 1 (IL-1)	Cáncer (metastásico)	Deterioro cognitivo
Interleukina 2 (IL-2)	Cáncer (metastásico)	Fatiga Anhedonia Disforia Deterioro cognitivo (enlentecimiento mental)
Factor de necrosis tumoral alfa (TFN- α)	Cáncer	Fatiga Anorexia

De Schiepers 2005, con permiso.

IFN- γ en personas con EM que tenían un mejor apoyo social (Mohr 2004).

Aunque equívoca, la investigación sugiere que la depresión en la EM es tan probablemente debida al proceso de enfermedad como a factores psicosociales.

La interacción entre el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA), las citocinas y el estrés psicosocial en la depresión de la EM

En la actividad normal del eje HHA, el factor liberador de córticotropina (CRH) que secreta el hipotálamo estimula a la glándula pituitaria para que segregue córticotropina (ACTH). Luego, esta hormona estimula las glándulas suprarrenales para que secreten glucocorticoides (cortisol), los que interactúan con los receptores de cortisol que se encuentran en casi cada tejido corporal. La función principal del cortisol es en la regulación del metabolismo energético. También se une a los receptores de glucocorticoides en el hipocampo, amígdala y lóbulos frontales para inhibir su propia secreción al disminuir la liberación de CRH desde el hipotálamo.

Tanto en la depresión como en la EM hay una hiperactividad del eje HHA, que conduce a una hipercortisolemia crónica (Young 1991). A medida que la función y el número de receptores de glucocorticoides disminuyen en la depresión, el mecanismo de retroalimentación negativa se altera, llevando a la transcripción de CRH y, finalmente, a la secreción aumentada de cortisol (Webster 2002). De este modo, la mayoría de las personas con depresión tienen aumentado el cortisol urinario, sanguíneo y en líquido cefalorraquídeo (Holsboer 2000). El tratamiento antidepresivo exitoso disminuye la hiperactividad del eje HHA y revierte la hipercortisolemia (Holsboer 2000).

En la EM, citocinas (tales como IL-1, IL-6 y TNF) que se secretan durante la activación del sistema inmunitario regulan en menos los receptores de glucocorticoides hipotalámicos e hipofisarios, tal como en la depresión (Turnbull 1999). Esto puede ocurrir directamente – a través de la inducción de resistencia en los receptores de corticoides en el hipotálamo y en la glándula pituitaria (Miller 1999) – o indirectamente, por la activación de la vía de indolamina, que diverge al triptófano de la vía de la serotonina hacia la producción de ácido quinolínico, un potente agonista del receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Esto también ha sido descrito como una causa de atrofia hipocámpica y pérdida de receptores de cortisol (Wichers 2004). La reactividad basal del eje HHA más alta ha sido asociada con un riesgo aumentado de progresión de la EM (Gold 2005).

Un estudio de Mohr & Cox (2001) mostró reducciones en la producción de IFN- γ por parte de las células T en las personas con EM que se estaban recuperando de la depresión. Aunque estos resultados no alcanzaron significación estadística, la relación entre la disminución del IFN- γ y la mejoría de las cogniciones depresivas fue significativa.

Manejo del trastorno depresivo mayor en la EM

Guías Goldman de consenso

Una declaración del Goldman Consensus Group (2005) sugiere un enfoque integrado, basado en una combinación de antidepresivos y terapia cognitivo-conductual (TCC): ‘Los planes de tratamiento para la depresión de los pacientes con EM debe estar individualizados, utilizando estrategias psicoterapéuticas, psicofarmacológicas o integradas, dependiendo de las circunstancias y preferencias individuales.’

La declaración describe estudios que han reportado a la TCC, tanto individual como grupal, eficaz en el tratamiento de los síntomas depresivos en la EM (Larcombe 1984; Foley 1987). Las terapias orientadas al insight también se han mostrado de ayuda para la depresión en pacientes internados con EM cuando se las compara con un grupo de control (Crawford 1985). Es importante apuntar que estos estudios no requirieron un diagnóstico oficial de depresión como un criterio de inclusión, sin más bien niveles relativos de depresión de instrumentos de medición como el Inventario de Depresión de Beck (BDI) y la escala de Hamilton para Depresión (HRSD).^a No obstante, puede concluirse que se ha mostrado que estas terapias psicológicas mejoran a los síntomas depresivos.

Base de datos Cochrane

En la revisión sistemática más reciente sobre la depresión en la EM de la Cochrane Database (Koch 2011), sólo dos ensayos que totalizaron 70 pacientes fueron lo suficientemente robustos como para ser incluidos. Aunque sugirieron eficacia de la paroxetina y la desipramina en el tratamiento de la depresión de la EM, la diferencia con el placebo no fue estadísticamente significativa.

La Colaboración Cochrane también revisó la eficacia de la psicoterapia para tratar a personas con EM y depresión (Thomas 2006). La evidencia de seis estudios diferentes sugiere que la TCC es útil en la ayuda a individuos con depresión y que los equipa con formas de afrontar su EM. Sin embargo, no hubo estudios que investigaran las diferencias entre la terapia individual y grupal

a. Lo mismo puede decirse de las tasas de depresión en la población general. En el caso de los estudios epidemiológicos citados al comienzo del artículo, la prevalencia vital de hasta 55% pudo haber sido medida utilizando varios criterios, desde respuestas a cuestionarios autoadministrados hasta entrevistas diagnósticas estructuradas.

o cuándo sería más apropiado suministrar estos tratamientos.

Guías NICE para el tratamiento de la depresión en la enfermedad física

En un artículo más general, el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) efectúa recomendaciones acerca del manejo de la depresión en adultos con problemas crónicos de salud física (National Collaborating Centre for Mental Health 2009). Debido a una probabilidad más alta de interacciones entre drogas y a una prevalencia más alta de síntomas depresivos subumbral en este grupo, recomiendan un umbral alto para la prescripción de medicación antidepressiva y favorecen a los tratamientos psicosociales tales como el apoyo de pares y variados tipos de TCC, especialmente para aquellos con depresión leve a moderada. No ofrecen recomendaciones específicas para personas con depresión severa y problemas físicos crónicos de salud comórbidos, remitiendo en su lugar a la guía NICE para la depresión (National Institute for Health and Care Excellence 2009).

Investigaciones nuevas – el rol de los agentes antiinflamatorios

Dado que se han mostrado numerosas conexiones entre inflamación y depresión, sería razonable suponer que los tratamientos con agentes antiinflamatorios puedan ser beneficiosos en la depresión. Aunque no hay evidencia suficiente de que la inflamación sea la causa principal de todas las depresiones, hay bastante como para considerar la posibilidad de que sea la etiología primaria de un subtipo posible de depresión. Las investigaciones discutidas más abajo examinan el uso de agentes antiinflamatorios en el tratamiento de la depresión.

Un estudio prospectivo doble ciego aleatorizado controlado reportó una mejoría significativa de los síntomas depresivos según la HRSD cuando se adjuntó celecoxib a la reboxetina, comparado con el agregado de placebo ($n=20$ vs. 20) (Müller 2006). Del mismo modo, la aspirina aceleró el comienzo de la acción de la fluoxetina de 3 semanas a sólo 1 en ratas estudiadas utilizando un modelo de depresión consistente en cuantificar las fallas de escape ante situaciones aversivas. Las ratas pretratadas con aspirina evitaban significativamente mejor estímulos dolorosos luego de una semana de la administración de fluoxetina con aspirina, comparadas con aquellas tratadas con aspirina o fluoxetina solamente (Brunello 2006).

Más recientemente, un estudio de cohorte retrospectiva comparó la exposición de aspirina

o estatinas de 345 mujeres australianas contra una población control (Pasco 2010). Los autores reportaron una tasa de trastorno depresivo mayor de 1.7 por mil personas/año en las participantes expuestas y de 12.2 por mil personas/año en las no expuestas a aspirinas o estatinas en los 10 años previos, sugiriendo un rol posible de las drogas antiinflamatorias en la protección contra el trastorno depresivo mayor en las mujeres. Esto está en línea con la investigación previa de estatinas, ya que el uso a largo plazo de éstas se ha asociado con una menor incidencia de depresión y ansiedad (Young-Xu 2003) y con un menor riesgo de desarrollar depresión en un año (Yang 2003).

Nuestra propia investigación ha mostrado que el tratamiento con el inhibidor del TNF adalimumab produjo una disminución de la fijación al receptor de serotonina de hasta un 20% (Cavanagh 2010). Sin embargo, no es claro cómo el bloqueo periférico de la inflamación utilizando moléculas grandes como el etanercept o adalimumab (que no cruzan la barrera hematoencefálica) produce un cambio en los mecanismos centrales (Krishnadas 2010).

En el sentido inverso, se ha mostrado que los ISRS inducen y mantienen remisión de la inflamación en pacientes con artritis reumatoidea (Krishnadas 2011).

Implicaciones para la enseñanza y para la práctica clínica

Este artículo describe la relación entre Neurología y Psiquiatría a través de la EM y sus manifestaciones neuropsiquiátricas. Esta es un área en expansión continua con el avance del entendimiento de la patofisiología de la enfermedad psiquiátrica. Las enfermedades físicas con manifestaciones neuropsiquiátricas significativas, como la EM, son un punto de partida conveniente para esto. En el caso de la EM, hay una evidencia creciente de que la inflamación es un actor significativo en la etiología de la depresión, y que esto ha conducido a la investigación sobre nuevas formas de tratar a la depresión a través de la acción sobre las vías inflamatorias.

En términos de Psiquiatría Clínica, la investigación actual sugiere un rol potencial de los agentes antiinflamatorios como adjuntos a los antidepressivos convencionales. Aunque puede ser demasiado pronto para adoptar esto como una práctica de rutina, amerita estar preparados para este cambio en el paradigma de tratamiento. Más inminentemente, habría razones para estar más dispuestos a prescribir antidepressivos en pacientes con condiciones inflamatorias comórbidas. También vale la pena tener en mente a la EM cuando se nos presenta un paciente con depresión acompañada de signos neurológicos inexplicados.

En términos del entrenamiento psiquiátrico, posiblemente haya una razón para una mayor formación interespecializada ya que la línea que divide a la Neurología de la Psiquiatría comienza a difuminarse. Mirando al pasado, encontramos que trastornos actualmente aceptados como neurológicos, como la enfermedad de Parkinson, epilepsia, corea, tortícolis y narcolepsia fueron descritos como ‘funcionales’ hace un siglo (Gowers 1893). Dicho esto, aun si eventualmente tuviéramos éxito en entender los procesos biológicos detrás de toda enfermedad mental, tendríamos todavía que definir la ‘conducta anormal’ de la que se infiere a la enfermedad mental. Este concepto complejo es dependiente de muchas variables, incluyendo estados biológicos y psicológicos, normas sociales, resiliencia individual, apoyo interpersonal y clima político actual (Wong 2013), lo que hace muy improbable que todas las enfermedades mentales sean absorbidas por la Neurología. No obstante, queremos enfatizar la importancia de no negar el cerebro cuando tratamos la mente.

Referencias

- Alonso A, Hernan MA (2008) Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* **71**: 129–35.
- Arnason BG (2009) Multiple sclerosis and depression: a neuroimmunological perspective. In *The Brain and Host Defense (NeuroImmune Biology, vol 9)* (ed BG Arnason): 269–307. Elsevier.
- Barry H, Hardiman O, Healy DG, et al (2011) Anti-NMDA receptor encephalitis: an important differential diagnosis in psychosis. *British Journal of Psychiatry* **199**: 508–9.
- Brunello N, Alboni S, Capone G, et al (2006) Acetylsalicylic acid accelerates the antidepressant effect of fluoxetine in the chronic escape deficit model of depression. *International Clinical Psychopharmacology* **21**: 219–25.
- Byatt N, Rothschild AJ, Riskind P, et al (2011) Relationships between multiple sclerosis and depression. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences* **23**: 198–200.
- Capuron L, Gummnick JF, Musselman DL, et al (2002) Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology* **26**: 643–52.
- Capuron L, Miller AH (2011) Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacology & Therapeutics* **130**: 226–38.
- Cavanagh J, Paterson C, McLean J, et al (2010) Tumour necrosis factor blockade mediates altered serotonin transporter availability in rheumatoid arthritis: a clinical, proof-of-concept study. *Annals of the Rheumatic Diseases* **69**: 1251–2.
- Charcot J (1877) *Lectures on Diseases of the Nervous System*. New Sydenham Society.
- Crawford JD, McIvor GP (1985) Group psychotherapy: benefits in multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* **66**: 810–3.
- D’Alisa S, Miscio G, Baudo S, et al (2006) Depression is the main determinant of quality of life in multiple sclerosis: a classification-regression (CART) study. *Disability and Rehabilitation* **28**: 307–14.
- Dickens C, McGowan L, Clark-Carter D, et al (2002) Depression in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosomatic Medicine* **64**: 52–60.
- Foley FW, Bedell JR, LaRocca NG, et al (1987) Efficacy of stress-inoculation training in coping with multiple sclerosis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* **55**: 919–22.
- Foley FW, Traugott U, LaRocca NG, et al (1992) A prospective study of depression and immune dysregulation in multiple sclerosis. *Archives of Neurology* **49**: 238–44.
- Ghaffar O, Feinstein A (2007) The neuropsychiatry of multiple sclerosis: a review of recent developments. *Current Opinion in Psychiatry* **20**: 278–85.
- Gold SM, Raji A, Huitinga I, et al (2005) Hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity predicts disease progression in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology* **165**: 186–91.
- Goldman Consensus Group (2005) The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* **11**: 328–37.
- Gowers WR (1893) *A Manual of Diseases of the Nervous System* (Reprinted 1970). Hafner.
- Hackett ML, Anderson CS (2005) Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke* **36**: 2296–301.
- Holsboer F (2000) The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* **23**: 477–501.
- Kahl KG, Kruse N, Faller H, et al (2002) Expression of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma mRNA in blood cells correlates with depression scores during an acute attack in patients with multiple sclerosis. *Psychoneuroendocrinology* **27**: 671–81.
- Kandel ER (1998) A new intellectual framework for psychiatry. *American Journal of Psychiatry* **155**: 457–69.
- Koch MW, Glazenberg A, Uyttenboogaart M, et al (2011) Pharmacologic treatment of depression in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2**: CD007295.
- Krishnadas R (2010) Etanercept for sleep in patients with alcohol use disorder – mechanisms need to be elucidated. *Biological Psychiatry* **67**: e1.
- Krishnadas R, Cavanagh J (2011) Sustained remission of rheumatoid arthritis with a specific serotonin reuptake inhibitor antidepressant: a case report and review of the literature. *Journal of Medical Case Reports* **5**: 112.
- Krishnadas R, Cavanagh J (2012) Depression: an inflammatory illness? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **83**: 495–502.
- Kroencke DC, Denney DR, Lynch SG (2001) Depression during exacerbations in multiple sclerosis: the importance of uncertainty. *Multiple Sclerosis* **7**: 237–42.
- Larcombe NA, Wilson PH (1984) An evaluation of cognitive-behaviour therapy for depression in patients with multiple sclerosis. *British Journal of Psychiatry* **145**: 366–71.
- Lennox BR, Coles AJ, Vincent A (2012) Antibody-mediated encephalitis: a treatable cause of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* **200**: 92–4.
- Lo Fermo S, Barone R, Patti F, et al (2010) Outcome of psychiatric symptoms presenting at onset of multiple sclerosis: a retrospective study. *Multiple Sclerosis* **16**: 742–8.
- Luzzio C (2011) Multiple sclerosis clinical presentation. Medscape Reference (<http://emedicine.medscape.com/article/1146199-clinical>). Accessed 11 May 2013.
- Maes M (1999) Major depression and activation of the inflammatory response system. *Advances in Experimental Medicine and Biology* **461**: 25–46.
- Messmer Uccelli M, Mancuso Mohr L, Battaglia MA, et al (2004) Peer support groups in multiple sclerosis: current effectiveness and future directions. *Multiple Sclerosis* **10**: 80–4.
- Miller AH, Pariante CM, Pearce BD (1999) Effects of cytokines on glucocorticoid receptor expression and function: glucocorticoid resistance and relevance to depression. *Advances in Experimental Medicine and Biology* **461**: 107–16.
- Mohr DC, Goodkin DE, Gatto N, et al (1997) Depression, coping and level of neurological impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* **3**: 254–8.
- Mohr DC, Cox D (2001) Multiple sclerosis: empirical literature for the clinical health psychologist. *Journal of Clinical Psychology* **57**: 479–99.
- Mohr DC, Genain C (2004) Social support as a buffer in the relationship between treatment for depression and T-cell production of interferon gamma in patients with multiple sclerosis. *Journal of Psychosomatic Research* **57**: 155–8.

Respuestas

1 c 2 e 3 a 4 e 5 c

Mohr DC, Pelletier D (2006) A temporal framework for understanding the effects of stressful life events on inflammation in patients with multiple sclerosis. *Brain, Behavior, and Immunity* **20**: 27–36.

Möller A, Wiedemann G, Rohde U, et al (1994) Correlates of cognitive impairment and depressive mood disorder in multiple sclerosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* **89**: 117–21.

Müller N, Schwarz MJ, Dehning S, et al (2006) The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Molecular Psychiatry* **11**: 680–4.

National Collaborating Centre for Mental Health (2009) *Depression in Adults with a Chronic Physical Health Problem: Treatment and Management* (NICE Clinical Guideline 91). National Institute for Health and Clinical Excellence.

National Institute for Health and Clinical Excellence (2009) *Depression in Adults: The treatment and Management of Depression in Adults (Update)* (NICE Clinical Guideline 90). NICE.

O'Connor KC, Bar-Or A, Hafler DA (2001) The neuroimmunology of multiple sclerosis: possible roles of T and B lymphocytes in immunopathogenesis. *Journal of Clinical Immunology* **21**: 81–92.

Oyebo F, Humphreys M (2011) The future of psychiatry. *British Journal of Psychiatry* **199**: 439–40.

Pasco JA, Jacka FN, Williams LJ, et al (2010) Clinical implications of the cytokine hypothesis of depression: the association between use of statins and aspirin and the risk of major depression. *Psychotherapy and Psychosomatics* **79**: 323–5.

Qin L, Wu X, Block ML, Liu Y, et al (2007) Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia* **55**: 453–62.

Rosati G (2001) The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurological Sciences* **22**: 117–39.

Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M (2005) Cytokines and major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* **29**: 201–17.

Schiffner RB, Babigian HM (1984) Behavioral disorders in multiple sclerosis, temporal lobe epilepsy, and amyotrophic lateral sclerosis. An epidemiologic study. *Archives of Neurology* **41**: 1067–9.

Simpson S Jr, Blizard L, Otahal P, et al (2011) Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **82**: 1132–41.

Thomas PW, Thomas S, Hillier C, et al (2006) Psychological interventions for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **1**: CD004431.

Turnbull AV, Rivier CL (1999) Regulation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiological Reviews* **79**: 1–71.

Webster MJ, Knable MB, O'Grady J, et al (2002) Regional specificity of brain glucocorticoid receptor mRNA alterations in subjects with schizophrenia and mood disorders. *Molecular Psychiatry* **7**: 985–94.

Wichers MC, Maes M (2004) The role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon-alpha-induced depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* **29**: 11–7.

Wong EKO (2013) Borderline personality disorder in the east. *Asian Journal of Psychiatry* **6**: 80–1.

Yang CC, Jick SS, Jick H (2003) Lipid-lowering drugs and the risk of depression and suicidal behavior. *Archives of Internal Medicine* **163**: 1926–32.

Young EA, Haskett RF, Murphy-Weinberg V, et al (1991) Loss of glucocorticoid fast feedback in depression. *Archives of General Psychiatry* **48**: 693–9.

Young-Xu Y, Chan KA, Liao JK, et al (2003) Long-term statin use and psychological well-being. *Journal of the American College of Cardiology* **42**: 690–7.

Preguntas de elección múltiple

Seleccione la mejor opción, única para cada pregunta

1 En relación a la interfaz entre Psiquiatría y Medicina Interna:

- a la prevalencia de la depresión en personas con enfermedades inflamatorias es generalmente más baja que en personas sin dichas enfermedades
- b la razón principal del aumento de la incidencia del trastorno depresivo mayor en los pacientes con EM y artritis reumatoidea es la carga de tener que adaptarse a la incapacidad asociada
- c la enfermedad de Parkinson, la epilepsia y la narcolepsia se consideraban enfermedades 'funcionales' en el siglo XIX
- d la investigación reciente sugiere que todos los casos de esquizofrenia están ocasionados por anticuerpos
- e la resolución de los síntomas psiquiátricos no conduce jamás a una mejoría de la enfermedad física comórbida.

2Cuál de los siguientes es falso – la EM se caracteriza por:

- a inflamación crónica del SNC, con desmielinización y pérdida parcial de axones

- b una prevalencia vital de la depresión de 50–55%
- c un porcentaje de depresión más alto comparado con la esclerosis lateral amiotrófica
- d niveles altos de TNF- α
- e un sobrediagnóstico de depresión debido a síntomas que se superponen, como la fatiga, retardo psicomotriz, disminución de la concentración y trastorno del sueño.

3 Citokinas:

- a están elevadas en el trastorno depresivo mayor y en enfermedades inflamatorias como la EM
- b no causan síntomas de depresión
- c no pueden atravesar la barrera hematoencefálica
- d están contraindicadas en el tratamiento de las condiciones inflamatorias como la EM y la hepatitis
- e no se encuentran anormalmente elevadas en condiciones inflamatorias como la EM.

4 Respecto del estrés psicosocial y la EM:

- a el estrés psicosocial es el resultado de tener que afrontar el hecho de padecer EM más que por el proceso subyacente mismo de la EM
- b hay una estrecha correlación entre la severidad

- de la EM y el diagnóstico de depresión
- c hay hiperactividad del eje HHA en la depresión pero no en la EM
- d la provisión de apoyo social a las personas con EM y depresión conduce generalmente a una mejoría significativa del ánimo
- e se ha mostrado que los pacientes con depresión tienen una expresión aumentada de TNF- α .

5 Respecto de tratamientos novedosos de la depresión:

- a no se ha mostrado que los ISRS tengan algún efecto sobre la inflamación en la artritis reumatoidea
- b se encontró que la aspirina acelera el comienzo de la acción de la fluoxetina de 3 semanas a sólo 1 en humanos
- c drogas antiinflamatorias como la aspirina o las estatinas pueden tener un rol en proteger contra la depresión mayor en mujeres
- d se mostró que el uso profiláctico de estatina reduce la incidencia vital de la esquizofrenia
- e drogas antiinflamatorias como la aspirina o las estatinas pueden tener un rol en proteger contra la depresión mayor en hombres.