

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ**



**TRASTORNOS DEPRESIVOS EN PACIENTES CON ESCLEROSIS
MÚLTIPLE SECUNDARIA PROGRESIVA.**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DEL CURSO DE MÉDICOS
ESPECIALISTAS DE**

NEUROLOGIA CLÍNICA

PRESENTA:

DRA. GUADALUPE ELIZABETH SOTO CABRERA

TUTOR DE TESIS:

DR. JOSE DE JESUS FLORES RIVERA

INNN MVS



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

2009

**Dr. Ricardo Colin Piana
Director de Enseñanza**

**Dr. Zermeño Pohls Fernando
Profesor titular del curso de Neurología**

**Dr. José de Jesús Flores Rivera
Tutor de Tesis**

**Dra. Guadalupe Elizabeth Soto Cabrera
Autor**

INDICE

INTRODUCCIÓN	
Resumen	4
Antecedentes	5
PROTOCOLO DEL ESTUDIO	15
1. Objetivos	16
2. Material y Métodos	17
RESULTADOS	20
ANALISIS ESTADISTICO	23
DISCUSION	24
REFERENCIAS	26

RESUMEN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante crónica que afecta al sistema nervioso central y es una de las enfermedades neurológicas más discapacitantes en adultos jóvenes y de mediana edad. Aún cuando en México es un lugar de bajo riesgo para presentar la enfermedad (menor a 50/100,000 habitantes) se ha registrado un aumento importante de la misma.^{1,2}

Existen varios estudios que describen las diferentes alteraciones neuropsiquiátricas en pacientes con EM,⁴⁻⁹ las cuales tienen una prevalencia mayor en estos pacientes que en la población general. Las alteraciones neuropsiquiátricas se dividen en 2 categorías: alteraciones del estado de ánimo, afecto y comportamiento y anormalidades que afectan la cognición. De la primera, la depresión es la manifestación mas importante presentándose hasta en un 50%,⁴ el afecto bipolar se observa 2 veces mas frecuente que en la población general¹⁰, euforia en 25%¹⁰, afecto pseudobulbar en 10%¹¹ y psicosis en 2-3%. Mientras que las alteraciones cognoscitivas se describen en el 40-65% de los pacientes, siendo de estas, las alteraciones en la atención, memoria y velocidad en el procesamiento de la información, las mas afectadas.¹²

Todas estas descripciones se han realizado de una manera general en los diferentes tipos clínicos de EM, en este estudio pretendemos describir la presencia de trastornos depresivos en las formas progresivas de la enfermedad, ya que siendo estos las alteraciones neuropsiquiátricas mas frecuentes, queremos establecer la frecuencia de las mismas en las formas progresivas de la enfermedad, en los pacientes vistos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, con este diagnóstico, debido al gran impacto que tiene en la calidad de vida de los pacientes.

ANTECEDENTES

1. Generalidades de la Esclerosis Múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante crónica que afecta al sistema nervioso central y es una de las enfermedades neurológicas más discapacitantes en jóvenes. A pesar de los esfuerzos en la investigación básica y clínica para dilucidar la etiología de esta enfermedad, ésta aún se encuentra pendiente. A la fecha, los estudios histopatológicos parecen involucrar a la autoinmunidad en conjunto con algún agente infeccioso que resulta en una subsiguiente activación de las células T cooperadoras que actúan en contra de la mielina.^{13,}

14

Existe evidencia que sugiere el hecho de que agentes infecciosos juegan un papel fundamental como desencadenante en personas genéticamente susceptibles.¹³

Desde el punto de vista epidemiológico existen diferencias geográficas en la incidencia, prevalencia, frecuencia y tipos clínicos. Desde 1967, Leibowitz³ publicó que la frecuencia de la EM aumentaba con las latitudes norte y sur por lo que se han sugerido factores ambientales en la etiología de la enfermedad. Uno de los hechos que más llaman la atención es el incremento en la prevalencia de la enfermedad conforme se incrementa en la latitud geográfica.^{1,2}

Se ha reportado que el síntoma de presentación puede ser: motor, sensorial, visual, vestibular-cerebral y esfinteriano, siendo el más común (59%) la presentación motora y en segundo lugar el déficit sensorial; en cuanto al curso clínico y grado de discapacidad se ha identificado que el 43% con curso brote-remisión alcanzan un grado de discapacidad severo y el 57% de los que tienen un curso crónico-progresivo alcanzan dicho grado de discapacidad.³

Kurtzke en 1964 señaló la prevalencia de la enfermedad en diferentes áreas geográficas y sugirió que las facilidades médicas, número de médicos entrenados en el diagnóstico de la

enfermedad y el modo de vida varían de región en región y la comparación de los datos epidemiológicos no es posible, por lo que se requieren estudios poblacionales regionales para definir la prevalencia en cada lugar. En América Latina las observaciones recientes señalan que su frecuencia está en aumento. Además, las poblaciones latinoamericanas con EM presentan características únicas, como una prevalencia más alta entre mestizos y caucásicos de ascendencia europea, mientras que en los grupos indioamericanos no mezclados la enfermedad no ha sido identificada.¹⁵ Brasil, Cuba y Martinica tienen prevalencias más altas en afroamericanos y mulatos que en grupos similares en Estados Unidos y África. Los cubanos y cubano-americanos residentes en La Florida tienen prevalencias de 40/100000 y presentan un porcentaje mayor de las formas primariamente progresivas, mientras que los cubanos que viven en la isla muestran una tendencia idéntica. En México se ha experimentado un aumento de 29 veces desde los informes de la década de 1970, aumentando la prevalencia de 1.6/100000 a 12/100000. Argentina y Uruguay tienen la influencia genética caucásica más importante en Latinoamérica y muestran prevalencias nacionales de 15.6-17.5/100000 y 20/100000, respectivamente.¹⁵

En el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) se ha reportado un aumento en la frecuencia de la enfermedad en una población relativamente cautiva. De Enero 1972 a Diciembre 1992 se tuvieron 272 pacientes con diagnóstico definitivo de EM, con una relación hombre-mujer de 0.6:1 con una edad media de inicio de 27 años. El síntoma más frecuente de inicio al ser atendidos en el Instituto fue neuritis óptica (28%) mientras que en el largo plazo el cuadro clínico predominante fue el síndrome piramidal (65%) con una escala de discapacidad al final del seguimiento de 6.0.^{2, 16}

Desde su primera descripción en 1830, los síntomas neurológicos han sido los de mayor atención, y solo en las últimas décadas, clínicos, investigadores y pacientes han hecho énfasis

en los cambios conductuales que se presentan en esta enfermedad. Los síntomas neuropsiquiátricos se han venido estudiando con mayor importancia desde las últimas décadas, cada vez enfatizando más estas manifestaciones debido al impacto que tienen en la calidad de vida de los pacientes; se han encontrado alteraciones neuropsiquiátricas hasta en el 95% de los pacientes con EM en los diferentes subtipos clínicos.¹⁷

A pesar de que los signos y síntomas de la enfermedad son impredecibles en la EM, existen ciertas presentaciones que ocurren de manera frecuente dentro del amplio espectro de la enfermedad y que son el reflejo de la afección primaria a la sustancia blanca. Al inicio de la enfermedad la mayoría de los enfermos presentarán recaídas agudas seguidas de periodos de recuperación; sin embargo, con el paso del tiempo muchos experimentarán progresión de la enfermedad con la discapacidad asociada. Se conoce que el deterioro y la progresión de la discapacidad ocurre por 2 mecanismos: 1.- empeoramiento progresivo debido a la recuperación incompleta de los períodos de exacerbación y 2.- un deterioro gradual que caracteriza a las formas progresivas.¹⁸

2. Clasificación según la forma clínica

En 1995-1996 se codificó la nomenclatura actual que define los cursos clínicos de la EM y que ha sido dividida en 4 tipos ¹⁹:

- 1) Brote-remisión (BR): Definida por episodios de recaídas con recuperación clínica completa o bien que deja secuelas funcionales después de la recuperación. Durante los períodos entre las recaídas no hay progresión de la enfermedad.
- 2) Progresiva primaria (PP): Definida con empeoramiento clínico desde el inicio con periodos de meseta clínica temporales con nula o escasa mejoría. Estos pacientes no tienen episodios de exacerbaciones agudas.
- 3) Progresiva secundaria (SP): Definida como empeoramiento clínico progresivo intercurrente con episodios de recaídas, remisiones mínimas y, en ocasiones, períodos de meseta cortos en los que existe progresión de la discapacidad; este curso clínico sigue a un periodo claro de RR.
- 4) Progresiva-recurrente (PR): Definida como progresión clínica desde el inicio de la enfermedad intercurrente con periodos claros de exacerbaciones entre los cuales no existe una recuperación clínica completa y sí existe un claro déficit funcional.

El concepto de “enfermedad benigna” requiere que los pacientes permanezcan completamente funcionales en todos sus sistemas neurológicos a 15 años de distancia del inicio de la enfermedad. El concepto “enfermedad maligna” requiere indicadores de un curso clínico rápidamente progresivo que lleva a discapacidad significativa en varios sistemas funcionales neurológicos en el corto plazo.¹⁹

3. Tratamiento

En cuanto al tratamiento modificador del curso de la enfermedad, se define como aquél que en ensayos clínicos controlados ha demostrado eficacia para modificar la actividad de la enfermedad (disminuir el número y gravedad de los brotes o prevenir o posponer la progresión y la discapacidad). En la actualidad disponemos de cuatro fármacos cuya indicación aprobada es la EM y que podemos agrupar en inmunomoduladores: interferón (IFN) β en sus diferentes formas y el acetato de glatirámico, e inmunosupresores como la azatioprina y la mitoxantrona.

Las recomendaciones de tratamiento en EM-BR con IFN β 1a y 1b se basan en estudios clase I donde el IFN β ha demostrado reducir la tasa de brotes en pacientes con EM (recomendación de tipo A). Los tratamientos con IFN β producen un efecto beneficioso en las medidas de actividad evaluada por IRM.^{20, 21, 22}

Los criterios actuales para iniciar tratamiento con IFN β son: presencia de al menos 2 brotes en los últimos 3 años sin incluir brotes sensitivos subjetivos y tener una puntuación en el EDSS entre 0-5.5. En la EM-SP^{23, 24, 25} el IFN β -1b probablemente enlentece la progresión de la discapacidad (recomendación tipo B) y es apropiado tratar con 1b ó 1a (44mcg) a los pacientes con EM-SP que todavía presentan brotes (grado de recomendación A).

4. Esclerosis Múltiple y Trastornos Depresivos

La depresión, en sus diferentes formas de presentación, es la patología mental mas común en pacientes con EM, y es más común que en cualquier otra patología neurológica.⁴² Es importante, debido a su alta prevalencia y sus implicaciones en la calidad de vida de los pacientes, incluso en un probable papel en la progresión de la enfermedad.⁴⁴ Las primeras observaciones de que la depresión está ligada a la EM fueron hechas por Charcot en 1877. Desde entonces, esta asociación se ha descrito ampliamente. Sin embargo, el término depresión puede ser confuso ya que se llega a utilizar como síntoma o bien, como síndromes de variada intensidad en un espectro que incluye desde cambios pasajeros en el estado de ánimo, trastornos de ajuste, distimia y depresión mayor. Lo que es común en todas estas situaciones es el estado de ánimo bajo. Para fines de clasificación, en el DSM-IV se dejó a un lado el término trastorno orgánico del estado de ánimo, y se reemplazó por Trastorno de ánimo asociado a una condición médica general, así como también se establecieron los criterios para episodio depresivo mayor.

De acuerdo a esta clasificación, los síntomas depresivos se atribuyen en diferentes grados a la patología cerebral de base. Aunque no se puede dudar de la base biológica del cambio en el estado de ánimo en la EM, es imposible asumir que el factor etiológico único o primario es la enfermedad médica. En comparación con la demostración de la relación directa del daño cerebral y el déficit cognoscitivo en la EM, los esfuerzos que se han hecho por correlacionar las lesiones cerebrales y los síntomas depresivos no son del todo concluyentes.

En cuanto a los estudios para buscar prevalencia de depresión en pacientes con diagnóstico de EM, se han utilizado diferentes instrumentos de medición, como el Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Lifetime Version (SADS-L). Minden (1987)²⁶ encontró una prevalencia a lo largo de la vida del 54%, mientras que Schiffer (1983)²⁷, en una muestra

de 30 pacientes, encontró una prevalencia de 37% de depresión mayor desde el inicio de la EM. En un estudio de 100 pacientes de atención reciente en una clínica ambulatoria, Joffe¹⁰ encontró una prevalencia de 47% de depresión a lo largo de la vida y del 14% de depresión en el momento de la medición, con un 13% de pacientes que presentaban sintomatología depresiva de menor intensidad a lo largo de la vida. En 1996 Sadovnik²⁸ reportó una prevalencia del 50% de depresión mayor, de acuerdo al DSM-III-R. Beiske²⁹ (2008) encontró una prevalencia de 31.4% de depresión en un grupo de 140 pacientes en Noruega. Chwastiak⁴² (2007) reportó una prevalencia de 12 meses de depresión mayor en pacientes con EM de 15.7% y el riesgo a lo largo de la vida de tener depresión, de 27-54%, aunque no ha sido estudiado, se estima que la aparición de síntomas depresivos, sin cumplir los criterios para depresión mayor, es mucho mas alta. Los síntomas depresivos asociados a EM ocurren a lo largo de la historia natural de la enfermedad, incluyendo en las formas leves. Algunos estudios han encontrado asociación entre depresión y severidad de EM, reflejado por el grado de discapacidad.^{43, 45}

Turner⁴⁸ en 2006, reportó en un total de 445 pacientes, la presencia de ideación suicida en el 29.4% en algún momento de la enfermedad y el 7.9% con ideas persistentes de suicidio en las 2 semanas previas al interrogatorio, esto fue mas frecuente en pacientes con menor edad, curso más temprano de la enfermedad, en las formas progresivas, bajo ingreso, solteros, mayor discapacidad y presencia de depresión. La característica significativa después de un análisis de regresión logística multivariado fue la severidad de depresión.

Alteraciones neuropsiquiátricas y EM Secundaria Progresiva

Tenemos conocimiento de las alteraciones neuropsiquiátricas de la enfermedad, desde las descripciones de Charcot³⁰, y aún cuando se han descrito diferentes perfiles y grados de

afectación cognoscitiva para cada una de las formas clínicas de la enfermedad, actualmente se ha alcanzado un consenso en cuanto al grado de afectación y al tipo de alteración cognoscitiva; así, el deterioro es más frecuente y pronunciado en las formas progresivas de la enfermedad que en las formas remitentes recidivantes, sin que parezcan existir diferencias significativas en el patrón de afectación entre formas secundaria y primariamente progresivas³¹. Sin embargo poco se sabe acerca de la aparición de los trastornos depresivos en relación con el tiempo de evolución de la enfermedad o el grado de discapacidad en nuestra población. Son pocos los estudios en los que se diferencian las manifestaciones significativamente en los diferentes subtipos clínicos. Zabad⁴⁷ en 2005 reportó que las formas progresivas de la enfermedad se asociaron con menores tasas de depresión y resultados contrarios se reportaron por Beal⁴⁶ en 2007 en donde se encontró que las formas progresivas de la enfermedad se asociaron con mayor prevalencia de trastornos depresivos.

4. Instrumentos de evaluación neuropsiquiátrica

Escalas psicométricas

5.1 SCID-I (Anexo 1)

La Entrevista Clínica Estructurada para Trastornos del Eje I del DSM-IV (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders SCID-I) es una entrevista semiestructurada administrada por el clínico a pacientes psiquiátricos o personas de la comunidad para evaluar psicopatología. Este instrumento se elaboró para realizar una amplia cobertura de los diagnósticos psiquiátricos de acuerdo al DSM-IV. El SCID-I consiste en una sección de datos generales del paciente, seguidos de 9 módulos diagnósticos: Episodios afectivos, síntomas psicóticos, diagnóstico diferencial de los trastornos psicóticos, uso de sustancias, ansiedad, trastornos somatomorfos, trastornos de la alimentación y trastornos del ajuste. Todos los módulos diagnósticos están planteados de tal forma que se pueden evaluar como presentes a lo largo de la vida o en el momento en el que se realiza la entrevista. Para fines de este estudio, utilizaremos los módulos destinados a diagnosticar trastorno depresivo.

5.2 HAM-D (Anexo 2)

La escala de Hamilton para depresión HAM-D³² fue diseñada para evaluar la severidad de los síntomas depresivos en la enfermedad depresiva primaria, y es la más frecuentemente utilizada de las escalas dependientes del evaluador (observer-rated). Aunque se diseñó para su uso en trastornos depresivos primarios, ha sido ampliamente utilizada para medir síntomas depresivos en otras poblaciones. La escala de hamilton para depresión es una lista de 17 reactivos que se evalúan en un rango de 0-4 o 0-2 con un puntaje total de 50. Kearns³³ y Endicott³⁴ compararon los puntajes de HAM-D con una medida global de severidad de depresión obteniendo los siguientes rangos: muy severa mas de 23, severa 19-22; moderada 14-18; leve 8-13 y normal,

menor a 7. Existen distintos puntos de corte o normas de interpretación. Los de Bech (1996) son los siguientes: 0-7: no depresión, 8-12: depresión menor, 13-17: menos que depresión mayor, 18-29: depresión mayor, 30-52 más que depresión mayor. El criterio de inclusión más utilizado en los ensayos clínicos es una puntuación de 18.

5.3 HAM-A (Anexo 3)

La escala para ansiedad de Hamilton fue diseñada para medir la severidad de síntomas ansiosos en trastornos ansiosos depresivos y otras enfermedades. Se trata de una escala semiestructurada y dirigida con 14 reactivos (estado de ánimo ansioso, tensión, miedo, insomnio, síntomas cognoscitivos, estado de ánimo depresivo, conducta durante la entrevista, síntomas somáticos sensitivos, síntomas cardiovasculares, síntomas respiratorios, síntomas gastrointestinales, síntomas genitourinarios, síntomas autonómicos y síntomas somáticos musculares), que miden los síntomas en las 72 horas previas. Todos los reactivos tienen criterios que van del 0 al 4. Proporciona una medida global de ansiedad, que se obtiene sumando la puntuación obtenida en cada uno de los ítems. Los puntos de corte recomendados son: 0-5: no ansiedad, 6-14: ansiedad leve, 15: ansiedad moderada/grave.

5.4 Montgomery-Asberg (Anexo 4)

La Escala de Depresión de Montgomery – Asberg (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) fue diseñada específicamente para evaluar el cambio en la intensidad de la sintomatología depresiva como resultado de la intervención terapéutica. Deriva de una escala de evaluación de síntomas más amplia (Comprehensive Psychopathological Rating Scale, CPRS)⁴⁹, de la que se seleccionaron aquellos ítems que mostraban mayor sensibilidad al cambio terapéutico. Proporciona una puntuación global que se obtiene sumando la

puntuación asignada en cada uno de los 10 ítems. La puntuación total puede oscilar entre 0 y 60 puntos. Los puntos de corte recomendados son los siguientes: 0-6: no depresión, 7-19: depresión menor, 20-34: depresión moderada, 35-60: depresión grave. Otros puntos de corte utilizados en distintos ensayos clínicos son: 0-12: no depresión, 13-26: depresión leve, 27-36: depresión moderada, 37: depresión grave.

5.5 FAMS (Anexo 5)

Uno de los objetivos principales de las intervenciones farmacológicas, psicoterapéuticas y de rehabilitación en pacientes con EM es la mejoría funcional pero quizá el objetivo más importante sea la mejoría de la calidad de vida en términos generales. El FAMS (Functional Assessment Multiple Sclerosis), es una escala ya validada en al menos dos estudios. Utiliza las siguientes mediciones: movilidad, síntomas, bienestar emocional (depresión), aceptación de enfermedad, actividad mental y fatiga, bienestar social y familiar, preocupaciones adicionales (pareja, tratamientos, sexualidad, sueño, control de orina, espasticidad), cada ítem se valora del 0-4 y son 59 ítems. Se creó a partir del FACIT (Functional Assessment Cancer Therapy), modificando algunos ítems en relación a la EM. En 1996 Cella et al, realizaron la validación del FACIT en inglés⁵⁰, y concluyeron que se puede emplear para la investigación y la práctica clínica con enfermos de EM. Tiene un rango de 0-176 puntos, mientras más alto es el puntaje, es mejor la calidad de vida.

4. Escalas relacionadas con las alteraciones neurológicas de la enfermedad

Escala de Kurtzke³⁵ de sistemas funcionales

Anexo 6

Escala de discapacidad EDSS (Expanded Disability Status Scale)

Anexo 7

Índice de progresión.

El cual se determina dividiendo la puntuación obtenida en la escala de discapacidad (EDSS) entre la duración en años de la enfermedad en el paciente.

El índice de progresión esperado es de 0.4-0.5 puntos/año, en pacientes con tipo clínico Remitente-Recurrente. Un índice de progresión mayor a 0.6 puntos/año, se considera un índice de progresión muy elevado, y para fines de dicotomizar los resultados en este estudio, se divide en índice de progresión normal el menor a 0.6 puntos/año y un índice de progresión severo como mayor de 0.6 puntos/año.

Planteamiento del problema.

Las alteraciones neuropsiquiátricas son un fenómeno frecuente en pacientes con EM y es importante separar las alteraciones en los diferentes subtipos clínicos. Debido a que se han encontrado más alteraciones neuropsiquiátricas en las formas progresivas, es importante definir en este subtipo clínico, la frecuencia de trastornos depresivos.

Justificación

La esclerosis múltiple es la enfermedad neurológica discapacitante más común que afecta a adultos jóvenes y de mediana edad. Aún cuando México es un lugar de bajo riesgo para la

presencia de la enfermedad, esta va en aumento. En las últimas décadas tanto los investigadores y clínicos, como los pacientes, han enfocado su atención a las alteraciones psiquiátricas de tipo afectivo, conductual y cognoscitivo. Esto ha ampliado el concepto de la EM, modificando su estudio actual de un punto de vista puramente neurológico a uno neuropsiquiátrico.

Sin embargo en la clínica de rutina no se realiza una valoración psiquiátrica sistemática a los pacientes que acuden en busca de atención médica, por lo que no se conoce el impacto de dichos trastornos en nuestros pacientes.

Si bien, en las últimas décadas, se ha empezado a poner mas atención en describir las alteraciones neuropsiquiátricas de la enfermedad, hace falta determinar la frecuencia de depresión en nuestros pacientes, ya que es un aspecto que repercute directamente en su calidad de vida, es importante describir de manera mas precisa estas alteraciones.

Hipótesis

A Hipótesis alterna

El 50% o más de los pacientes con EMSP presentará algún trastorno depresivo, evaluado con un instrumento diagnóstico de psicopatología, tipo entrevista clínica semi-estructurada (SCID-D).

B Hipótesis nula

Menos del 50% de los pacientes con EMSP presentará algún trastorno depresivo, evaluado con un instrumento diagnóstico de psicopatología, tipo entrevista clínica semi-estructurada (SCID-D).

C Objetivos

a. Objetivo general

Describir la frecuencia de trastorno depresivo en los pacientes con EMSP.

b. Objetivos específicos

1.1. Determinar la frecuencia de trastornos depresivos mediante escalas diagnósticas (SCID-I) y de severidad (HAM-D, Montgomery-Asberg) en pacientes con EMSP.

1.2. Establecer la asociación entre la severidad clínica de la enfermedad medida por índice de progresión y la presencia de depresión en los pacientes con EMSP.

Material y Métodos

a. Diseño

Estudio observacional, transversal y descriptivo.

b. Población y muestra

Se planteó muestreo consecutivo por conveniencia de pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple secundariamente progresiva; la muestra es de tipo no probabilística, de casos de pacientes vistos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

c. Criterios de selección

Criterios de inclusión de casos

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de EM secundariamente progresiva, que firmaron el consentimiento informado para llevar a cabo el protocolo, aceptaron la entrevista clínica, exploración física y la realización de las debidas escalas.

Criterios de exclusión de casos

Pacientes con diagnóstico de EMSP que no puedan ser evaluados con las escalas clínicas, debido a cualquier causa, ya sea negativa a participar o discapacidad severa que le impida la cooperación.

VARIABLES medidas y métodos utilizados

VARIABLE	CLASIFICACION	INSTRUMENTO MEDICION
VARIABLES demográficas clínicas		
Edad	Numérica	Entrevista ad hoc
Sexo	Nominal	Entrevista
Estado civil	Nominal	Entrevista
Escolaridad	Ordinal	Entrevista
Religión	Nominal	Entrevista
Localidad de nacimiento	Nominal	Entrevista
Localidad de residencia	Nominal	Entrevista
Tr psiquiátrico previo	Nominal si/no	Entrevista
Esquema de vacunación		
Rubéola	Nominal si/no	Entrevista
Varicela	Nominal si/no	Entrevista
Sarampión	Nominal si/no	Entrevista
Brotos en 6 meses previos	Numérica	Expediente
Tratamiento	Nominal	Expediente
Escala Kurtzke	Numérica	Exploración física
EDSS	Numérica	Exploración física
Bandas oligoclonales	Nominal pos/neg	Expediente
Potenciales evocados		
Auditivos	Nominal pos/neg	Expediente
Visuales	Nominal pos/neg	Expediente

Somatosensoriales	Nominal pos/neg	Expediente
Alteraciones neuropsiquiátricas		
Depresión	Nominal si/no	SCID-I
Trastorno de ansiedad	Numérica	HAM-A
Severidad de depresión	Numérica	HAM-D, Montgomery-Asberg
Calidad de vida	Numérica	FAMS

A los pacientes seleccionados se les pidió su autorización por medio de un consentimiento informado, una vez aceptado la inclusión en el estudio, se le realizó una entrevista para obtener los datos sociodemográficos y clínicos de la enfermedad y se les aplicaron las escalas siguientes: SCID-I, HAM-D, HAM-A, Montgomery-Asberg, FAMS, EDSS.

Análisis Estadístico:

Se analizaron los resultados obtenidos mediante el paquete estadístico SPSS-16 para Windows. Se describieron los datos utilizando medidas de tendencia central, y especialmente, la proporción de casos en la frecuencia de trastorno depresivo; y medidas de dispersión (especialmente desviación estándar) aplicadas a cada variable según sus características. Se analizaron posteriormente mediante pruebas de χ^2 para variables dicotómicas. Se utilizó la prueba de correlación de Spearman para la correlación entre variables.

Consideraciones éticas.

Se solicitó por medio consentimiento informado la participación en el estudio y la autorización de la aplicación de las escalas.

Aporte financiero.

No.

RESULTADOS

Características Clínicas

Se incluyeron 21 pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva (EMSP), 52% fueron hombres y el 48% fueron mujeres (Fig 1). La edad promedio de los pacientes fue 38.95 años con un rango de 29 a 64 años. El estado civil de los pacientes fueron 10 solteros, 9 casados, 1 divorciado y 1 en unión libre. El 47% tenían grado de escolaridad licenciatura, 24% preparatoria, 19 % secundaria y 10 % primaria. Los años de evolución promedio de la enfermedad son 9.5 años con un rango de 3 a 20 años de edad. El índice de progresión es de 0.97 con un rango de .30 a 2.10. La mediana del EDSS fue de 6.5 con rango de 6 a 9. (Tabla 1).

Fig. 1. Sexo

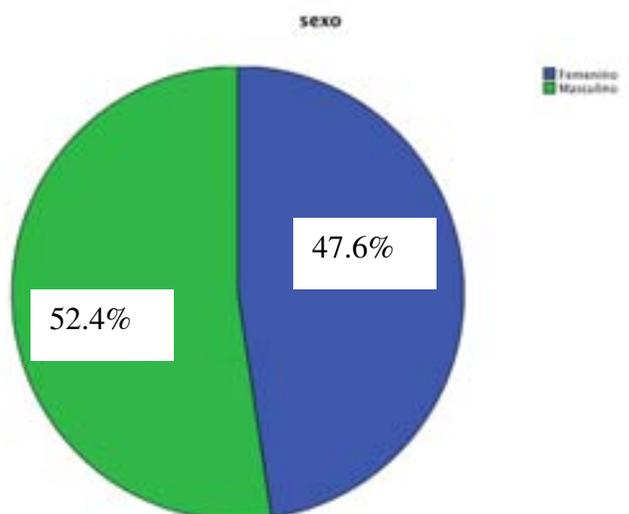


Tabla 1. Características descriptivas

	N	Mínimo	Máximo	Media
Edad	21	29,00	64,00	38,9524
A de evolución	21	3,00	20,00	9,5238
IP	21	,30	2,10	,9681
EDSS	21	6,00	9,00	6,7857

Al aplicar la escala SCID-I para diagnóstico de trastorno depresivo mayor, se encontró a 14 pacientes (66.7%) que cumplen criterios de trastorno depresivo mayor según el DSM-IV (Fig. 2). El 90.5% de los pacientes mostraron algún grado de depresión medido por la escala de Hamilton, el 9.5% no tiene depresión, el 9.5 % mostró depresión leve, el 28.6% depresión moderada y el 52.4% depresión grave (Fig. 3). En la escala de ansiedad de Hamilton se encontró que el 28.6% no tuvieron ansiedad, el 23.8% ansiedad leve y el 47.6% de moderada a grave. Se midió la calidad de vida por medio de la escala de FAMS la cual muestra un promedio de 117 puntos con un intervalo de confianza de 72 a 164 puntos (Tabla. 2).

Figura 2. Presencia de trastorno depresivo mayor diagnosticado con SCID-I

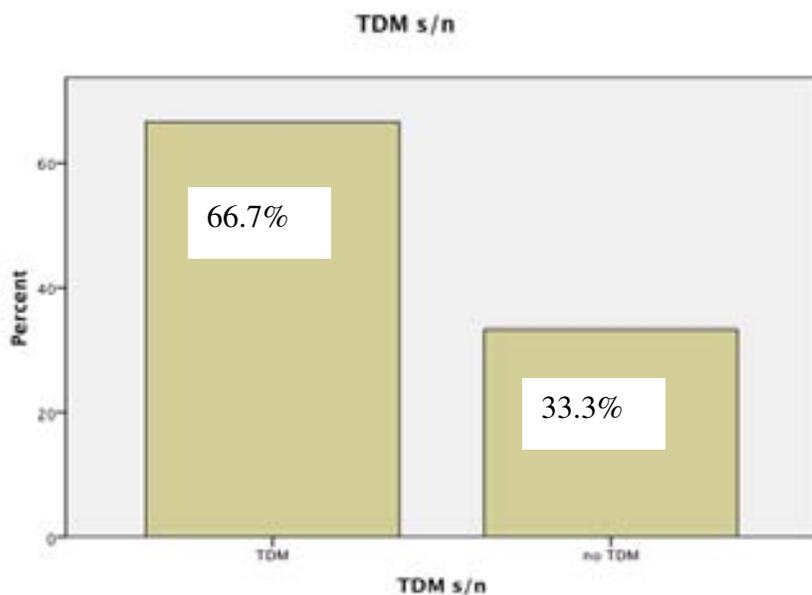
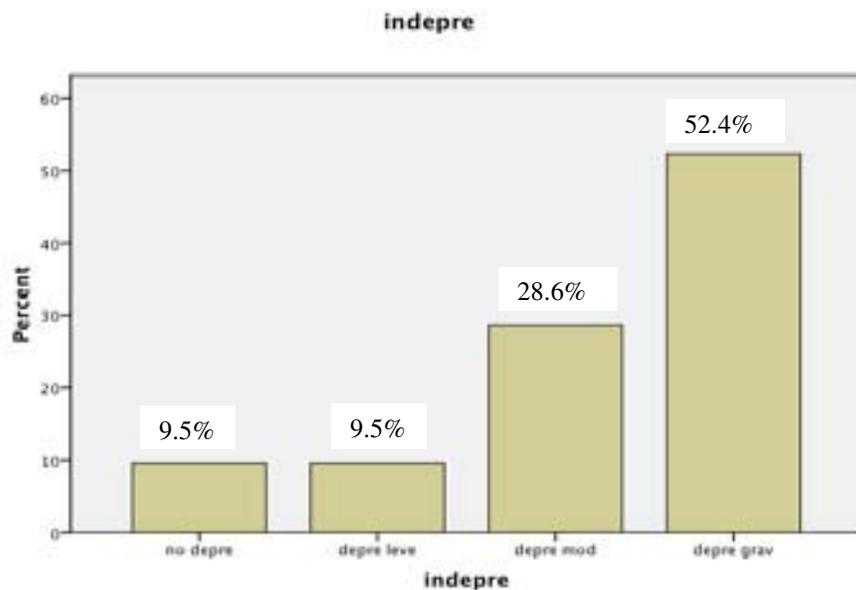


Figura 3. Intensidad de depresión por escala de Hamilton



La presencia de síntomas depresivos según la escala de severidad de depresión de Hamilton fue en el 90.5% de los pacientes.

Tabla 2. Escala de calidad de vida FAMS

FAMS	
Media	116,90
Desviación estándar	21,62
Mínimo	72,00
Máximo	164,00

Análisis estadístico

Se realizó estadística no paramétrica con coeficiente de correlación de Spearman tomando como variable dependiente el EDSS y cruzándolo con el grado de depresión, ansiedad, sin encontrar una correlación positiva o negativa con nivel de significancia de 0.5. Se calculó una razón de momios para establecer una probable asociación del grado de discapacidad y depresión encontrando un OR de 2.4 en los pacientes con discapacidad severa (EDSS igual o mayor a 6.5) de tener depresión, con un intervalo de confianza de 0.215 a 26.82.

Tabla 2. RIESGO ESTIMADO DE DEPRESION DE ACUERDO AL EDSS

	Valor	Intervalo de confianza 95%	
		Menor	Mayor
Odds Ratio para Severidad de EDSS (> 6.0 / < 6.0)	2,400	,215	26,822

DISCUSIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante crónica que afecta al sistema nervioso central y es una de las enfermedades neurológicas más discapacitantes en adultos jóvenes y de mediana edad. De las alteraciones neuropsiquiátricas, la depresión es la manifestación más importante presentándose hasta en un 50%, en lo reportado en la literatura, aunque los estudios reportan desde 13% de sintomatología depresiva que no llega a cumplir criterios para depresión mayor (1987, Joffe)¹⁰, y criterios de trastorno depresivo mayor (TDM) en series de pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple, sin hacer distinción en el subtipo clínico, desde 15.7% (Chwastiak⁴², 2007), 31.4% (Beiske²⁹, 2008), 50% (Sadovnik²⁸, 1996). En nuestro estudio la frecuencia de TDM estuvo presente en el 66.7%, y el 90.5% de los pacientes tuvieron algún grado de depresión según la escala de Hamilton, quizá esto se deba a la severidad de la discapacidad en los pacientes, ya que nuestro grupo está solo constituido por las formas progresivas de la enfermedad. Zorzon en 2001⁴³ y Bamer en 2008⁴⁵, en nuestro estudio encontramos que los sujetos con formas crónico progresivas de la enfermedad tienen 2.4 veces más riesgo de presentar depresión en algún grado. Existen resultados contradictorios cuando se comparan las tasas de depresión en los subtipos clínicos de la enfermedad, Zabad⁴⁷ en 2005 reportó que las formas progresivas de la enfermedad se asociaron con menores tasas de depresión mientras que Beal⁴⁶ en 2007 encontró que las formas progresivas de la enfermedad se asociaron con mayor frecuencia de trastornos depresivos, nuestros resultados apoyan las conclusiones de Beal.

Este estudio representa el primer análisis de manifestaciones Neuropsiquiátricas y Esclerosis múltiple en su forma progresiva que arroja como datos valiosos que las manifestaciones Neuropsiquiátricas graves son similares a lo reportado en la literatura, y que la

frecuencia de algún trastorno depresivo es muy alta en este subgrupo de pacientes, lo cual debemos detectarlo de manera temprana para ofrecer un mejor tratamiento, es importante, debido a su alta prevalencia y sus implicaciones en la calidad de vida de los pacientes, incluso en un probable papel en la progresión de la enfermedad.⁴⁴

De acuerdo a esta clasificación, los síntomas depresivos se atribuyen en diferentes grados a la patología cerebral de base. Aunque no se puede dudar de la base biológica del cambio en el estado de ánimo en la EM, es imposible asumir que el factor etiológico único o primario es la enfermedad médica. En comparación con la demostración de la relación directa del daño cerebral y el déficit cognoscitivo en la EM, los esfuerzos que se han hecho por correlacionar las lesiones cerebrales y los síntomas depresivos no son del todo concluyentes. Nosotros proponemos seguir a nuestros pacientes para establecer la mejor respuesta terapéutica y poder emitir recomendaciones basadas en evidencia.

Estos resultados son útiles pues resaltan el hecho de que los sujetos con EM y particularmente aquellos con formas crónico progresivas requieren un manejo multidisciplinario donde esté incluido el psiquiatra, neuropsiquiatra, además del neurólogo y rehabilitador.

Referencias.

1. Alter M, Olivares L. Multiple sclerosis in México. an epidemiology study. Arch Neurol 1979;23:451-459.
2. Corona T, Rodríguez JL, Otero E, et al. Multiple sclerosis in México: hospital cases at the Nacional Institute of Neurology and Neurosurgery, México city. Neurología 1996;11(5):20-23.
3. Leibowitz U, Sharon D, Hiter M. Geographical considerations in multiple sclerosis. Brain 1967;90(4):871-886.
4. Minden SL, Schiffer RB: Depression and affective disorders in multiple sclerosis, in Multiple Sclerosis: A Neuropsychiatric Disorder, edited by Halbreich U. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1993, pp 33–54
5. Logsdail SJ, Callanan MM, Ron MA: Psychiatric morbidity in patients with clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a clinical and MRI study, in Mental Disorders and Cognitive Deficits in Multiple Sclerosis, edited by Jensen K, Knudsen L, Stenager E, et al. London, John Libbey, 1989, pp 153– 165
6. Rabins PV: Euphoria in multiple sclerosis, in Neurobehavioral Aspects of Multiple Sclerosis, edited by Rao SM. New York, Oxford University Press, 1990, pp 180–185
7. Moler A, Wiedemann G, Rohde U, et al: Correlates of cognitive impairment and depressive mood disorder in multiple sclerosis. Acta Psychiatr Scand 1994; 23:117–121
8. Sadovnick AD, Remick RA, Allen J, et al: Depression and multiple sclerosis. Neurology 1996; 46:628–632
9. Skegg K: Multiple sclerosis as a pure psychiatric disorder. Psychol Med 1993; 23:909–914
10. Joffe RT, Lippert, GP, Gray TA, Sawa G Horvath S. (1987) Mood disorder and multiple sclerosis *Archives of Neurology*, 44 376-8
11. Feinstein A, Feinstein KJ, Gray T, O'Connor P (1997) The prevalence and neurobehavioural correlates of pathological laughter and crying in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 54, 116-21
12. Feinstein A. The Neuropsychiatry of Multiple Sclerosis. Canadian Journal of Psychiatry 2003; 49:157–163

13. Swing C, Barnard CCA. Insights into the aetiology and pathogenesis of multiple sclerosis. *Immunol Cell Biol* 1998;76:47-54.
14. Liblau RS, Singer SM, McDevitt HO. Th1 and Th2 CD4+T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol Today* 1995;16:34-38.
15. Rivera MV y Cabrera GJ. La esclerosis múltiple en Latinoamérica. *Médico Interamericano* 2000;19(10): 458-465.
16. González O, Sotelo J. Is the frequency of multiple sclerosis increasing in México? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59(5):528.
17. Diaz-Olavarrieta C, Cummings J L, Velazquez, J, Garcia de al Cadena C, Neuropsychiatric Manifestations of Multiple Sclerosis. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1999; 11:51–57.
18. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989;112:1419-1428.
19. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisor Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;46:907-911
20. The IFN β Multiple Sclerosis Study Group. Interferon β -1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:655-661.
21. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA et al. Intramuscular interferon β -1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996;39:285-294.
22. PRISMS (prevention of Relapses and Disability by Interferon β -1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498-1504.
23. Goodkin DE, and the North American SPMS Study Group. The North American Study of interferon β -1b in secondary progressive multiple sclerosis. 52nd Annual Meeting of the American

Academy of Neurology, San Diego, CA 2000; Abstract LBN.002.

24. Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon β -1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon β -1a in secondary progressive MS: clinical results. *Neurology* 2001;56:1496-1504.

25. Cohen JA, Goodman AD, Heidenreich FR et al. Results of IMPACT, a phase III trial of interferon β -1a in secondary progressive MS. *Neurology* 2001;56(suppl. 3):A148-149.

26. Minden SL, Orav J, Reich P. Depression in multiple sclerosis. *General Hospital Psychiatry*. 1987 (9) 426-434

27. Schiffer RB, Caine ED, Bamford KA, Levy S. Depressive episodes in patients with multiple sclerosis. *American Journal of Psychiatry*. 1983 (140) 1498-500

28. Sadovnik AD, Remick RA, Allen J et Al. Depression and Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996 (46) 628-632.

29. Beiske AG, Svensson E, Sandanger I et al. Depression and anxiety amongst multiple sclerosis patients. *European Journal of Neurology* 2008, 15: 239–245

30. Charcot JM. Lectures on the diseases of the nervous system delivered at La Salpetriere. London. New Sydenham Society, 1877.

31. Kraus JA, Schutze C, Brokate B, Kroger B, Schwendemann G, Hildebrandt H. Discriminant analysis of the cognitive performance profile of MS patients differentiates their clinical course. *J Neurol* 2005; 252: 808-13.

32. Hamilton M. A rating Scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62

33. Kearns NP et al. A comparison of depression rating scales. *Br J Psychiatry*. 1977; 131:49-52

34. Endicott J et al. Hamilton Depression Rating Scale: extracted from regular and change versions of Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1981;38: 98-103.

35. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology (Cleveland)* 1983; 33: 1444-1452

36. Christodoulou C, Krupp L.B, Liang Z, et al. Cognitive performance and MR markers of cerebral injury in cognitively impaired MS patients. *Neurology* 2003;60:1793–1798

37. Zivadinov R., Sepcic J, Nasuelli D, et al. A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2001;70:773–780
38. Amato M.P, Bartolozzi ML, Zipoli V, et al. Neocortical volume decrease in relapsing–remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004;63:89 –93
39. Benedict R, Bruce J, Dwyer M, et al. Neocortical Atrophy, Third Ventricular Width, and Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* . 2006;63:1301-1306
40. Horner WG, Hurwitz T, Li DKB, Palmer M. Temporal lobe involvement in multiple sclerosis patients with psychiatric disorders. *Archives of Neurology*, 1987; 44: 376-8
41. Reischies FM, Baum K, Brau H. Cerebral Magnetic resonance imaging findings in multiple sclerosis. Relation to disturbance of affect, drive and cognition. *Archives of Neurology*, 1988; 45:1114-16
42. Chwastiak L, Ehde DM. Psychiatric Issues in Multiple Sclerosis. *Psychiatr Clin N Am* 30 (2007) 803–817
43. Zorzon M, de Masi R, Nasuelli D, et al. Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. *J Neurol* 2001;248:416–21.
44. Arnet PA, Barwick FH, Beeney JE. Depression in multiple sclerosis: Review and theoretical proposal. *Journal of the International Neuropsychological Society* (2008), **14**, 691–724.
45. Bamer AM, Cetin K, Johnson KL, Gibbons LE, Ehde DM, Validation study of prevalence and correlates of depressive symptomatology in multiple sclerosis. *General Hospital Psychiatry* 30 (2008) 311 – 317.
46. Beal CC, Stuijbergen AK, Brown A. Depression in Multiple Sclerosis: A Longitudinal Analysis. *Archives of Psychiatric Nursing*, Vol. 21, No. 4 (August), 2007: pp 181–191
47. Zabad RK, Patten SB, Metz LM. The association of depression with disease course in multiple sclerosis. *Neurology* 2005;64:359 –360 .
48. Turner AP, Williams RM, Bowen JD, Kivlahan DR, Haselkorn JK. Suicidal Ideation in Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* Vol 87, August 2006

49. Asberg M, Montgomery S, Perris C et al. A comprehensive psychopathological psychiatric rating scale (CPRS). *Acta Psychiatr Scand* 1978; 271 (Supl.): 5-27.
50. Cella D, Dineen K, Arnason B et al. Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality of life instrument. *Neurology* 1996; 47: 129-39